



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 04

HELICOBACTER PYLORI ET LES MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Imane FOUQADI
Née le 10 Août 1994 à Agadir

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Anémie, Diabète, *Helicobacter pylori*, Infection, Obésité

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH EI Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* Enseignants Militaires

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



DEDICACES



Louange à Dieu

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire "Ya Kayoum " Et à son prophète Muhammad, paix et salut sur lui Seigneur merci pour tout ce qui arrive dans notre vie, particulièrement en ce jour béni où je m'appête à faire un pas décisif dans ma vie.

A notre prophète Mohamed

Salut et paix sur lui, à toute sa famille, à tous ses compagnons, et à tous ceux qui le suivent jusqu'au jour du jugement dernier.

Ma chère petite famille

Toutes dédicaces ne sauraient trouver les mots qu'il faut pour exprimer ma gratitude et mon amour éternel envers vous.

A ma très chère mère

Choukri Najat

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que tu as endurés pour pouvoir nous éduquer et pour nous voir heureux.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.

Puisse Dieu te donner bonne santé et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler sans jamais te décevoir.

A mon très cher père

Fouqadi El houssine

Votre générosité, votre bonté, votre présence me marqueront à jamais.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez endurées pour satisfaire tous nos désirs et pour nous voir toujours heureux.

Puisse Dieu te donner bonne santé et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler sans jamais te décevoir.

A mon cher frère Amine et à ma chère sœur Salma

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et ma profonde affection fraternelle. Je vous remercie pour votre soutien et encouragements.

Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue de nos parents.

Que Dieu vous protège, vous aide à réaliser vos rêves et vous procure longue vie pleine de bonheur, de prospérité et de réussite, je vous aime.

A la mémoire de mes grands-parents

J'aurais bien voulu que vous soyez auprès de moi en ce moment, mais le destin a voulu que vous nous quittiez très tôt.

Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes.

Que Dieu le tout puissant, vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A mes chères grands-mères

Vos prières ont été pour moi d'un grand soutien dans mon long parcours.

Je tiens ici, à vous témoigner de mon infinie reconnaissance pour tous ces sacrifices et instants de bonheur que vous avez su me prodiguer.

Que Dieu vous prête santé et longue vie.

A Mes chères tantes, à mes chers oncles

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Vos encouragements et vos prières m'ont toujours soutenu et guidé.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

A toute ma famille paternelle et maternelle,

Que Dieu vous protège.

A mes chères amies,

Zineb, Fayza, Sabrine, Loubna, Salma, Meryeme

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi sœurs sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



REMERCIEMENTS



*A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur ZOHDI MIMOUN
Professeur de microbiologie*

*Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la
présidence du jury de cette thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et ma
respectueuse considération. Et croire cher maître en notre très haute
considération et notre profond respect*

Merci

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur SEKHSOKH YASSINE
Professeur de microbiologie

Nous voudrions vous exprimer notre profonde reconnaissance et gratitude de nous avoir bien suivi dans notre travail et de l'effort que vous avez consenti pour nous faciliter la tâche de réaliser cette thèse.

Vos compétences, votre sympathie et votre modestie sont autant de qualités à admirer.

Nous tenons également à vous exprimer nos vifs remerciements pour votre disponibilité, votre patience et surtout pour vos conseils très précieux qui nous ont aidés à bien mener ce travail.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande considération, de notre respect, de notre gratitude et nos vifs remerciements.

Merci

A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur MARIAMA CHADLI
Professeur de microbiologie

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous nous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse.

Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites soient pour nous un exemple à suivre.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur GAOUZI AHMED
Professeur de pédiatrie

C'est un grand honneur pour nous de vous voir juger ce travail.

Nous avons beaucoup apprécié votre gentillesse qui nous a émue au même titre que votre accueil amical et ce malgré vos occupations et la plénitude de votre temps.

Vous nous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse.

Veillez trouver dans ce travail, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

Merci



***LISTE
DES ABREVIATIONS***



Abréviations

AIBD	: Maladies auto-immunes bulleuses
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ApoE	: Apolipoprotéine E
ASH	: American Society of Hematology
BabA	: Blood group Antigen Binding Adhesin
BB	: Bouillon Brucella
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
BHIA	: Bouillon infusion cœur cervelle
BHIB	: Bouillon infusion cœur cerveau
CAD	: Coronary artery disease
Cagpai	: Cytotoxin associated gene pathogenicity island
CRP	: Protéine C réactive
CSC	: Chorioretinite séreuse centrale
CSV	: Composés soufrés volatils
DT1	: Diabète type 1
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
Fla A	: Flagelline A
Flg	: Flagelle
H2S	: Sulfure d'hydrogène
HE	: Hématoxyline-éosine
HOMA IR	: Homeostasis Model Assessment of insuline resistance
HP-NAP	: <i>Helicobacter pylori</i> neutrophil-activating protein
IDA	: Iron deficiency anemia
IL	: Interleukine
IR	: Insulinorésistance

LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LPS	: Lipopolysaccharide
MA	: Maladie d'Alzheimer
MALT	: Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MHB	: Bouillon Mueller-Hinton
MM	: Méthylmercaptan
NHANES	: Enquête nationale sur la santé et la nutrition
NOD1	: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1
NUD	: Dyspepsie non ulcéreuse
OAG	: Glaucome à angle ouvert
OipA	: Outer inflammatory protein A
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PRR	: Pattern recognition receptor
PTI	: Purpura thrombocytopénique immunitaire
ROS	: Reactive oxygen species
RUT	: Test rapide de l'uréase
SabA	: Sialic Acid Binding Adhesin
SES	: Statut socio-économique
SHP	: Purpura de Schönlein-Henoch
SM	: Syndrome métabolique
SST4	: Système de sécrétion de type IV
Th	: T helper cell
TLR	: Toll-like receptors
UBT	: Urea breath test
UC	: Urticaire chronique
UGD	: Ulcère gastro-duodéal



***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***



Liste des figures

Figure 1: Barry Marshall (à gauche) et Robin Warren (à droite)	6
Figure 2: Arbre phylogénique des bactéries du genre <i>H.pylori</i>	8
Figure 3: Morphologie de <i>H. pylori</i> en microscopie électronique	9
Figure 4: Examen microscopique d'une culture de <i>H. pylori</i> après coloration de Gram	11
Figure 5: Mise en évidence de l'activité uréasique de <i>Helicobacter pylori</i>	12
Figure 6: Présentation graphique de la prévalence de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> dans le monde	16
Figure 7: Catalyse de l'urée en dioxyde carbone et ammoniacque par l'uréase.....	20
Figure 8: Schéma montrant les facteurs de colonisation et d'adhésion	21
Figure 9: Schéma de l'appareil de sécrétion de type IV	22
Figure 10: Schéma présentant les propriétés de la cytotoxine vacuolisante VacA	23
Figure 11: Schéma présentant la réponse de l'hôte à <i>Helicobacter pylori</i>	26
Figure 12: Localisation d'ulcères gastro-duodénales	28
Figure 13: Evolution de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> en fonction du temps	29
Figure 14: Lymphome gastrique du MALT visualisé par histologie et endoscopie	31
Figure 15: Résultats histopathologiques de <i>H. pylori</i> (Coloration de l'hématoxyline-éosine (a), Coloration de Giemsa (b))	35
Figure 16: Principe du test respiratoire à l'urée marquée au ¹³ C/ ¹⁴ C	38
Figure 17: Algorithme de traitement en cas d'infection à <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte	46
Figure 18: Résistance antimicrobienne d' <i>Helicobacter pylori</i> en Afrique. AM : Amoxicilline ; CLA : Clarithromycine ; FLU : Fluoroquinolones ; MET : Métronidazole ; RIF : Rifampicine ; TET : Tétracycline.	49

Figure 19: Algorithme de diagnostic et de gestion de la carence en fer, en tenant compte de la prévalence de l'infection et du statut d' <i>H. pylori</i>	61
Figure 20: Algorithme pour l'étude et la gestion de la thrombocytopénie immunitaire (PTI)	72
Figure 21: Aspect de rosacée	83
Figure 22: Représentation schématique des 3 théories proposées, qui expliquent mécaniquement l'entrée possible de <i>H.pylori</i> dans le SNC.	102

Liste des tableaux

Tableau I: Les différentes espèces d' <i>H.pylori</i> chez l'homme et les animaux	7
Tableau II: Taux de prévalence d' <i>H.pylori</i> en Afrique	18
Tableau III: Avantages et inconvénients des tests de diagnostic pour <i>H.pylori</i>	41
Tableau IV: Les causes les plus fréquentes de la carence en Fer	52
Tableau V: Études concernant une relation entre <i>H. pylori</i> et l'anémie ferriprive	55
Tableau VI: Études sur <i>H. pylori</i> et la cobalamine, l'anémie pernicieuse et l'homocystéine .	65
Tableau VII: Association entre thrombocytopénie immunitaire et infection à <i>H.pylori</i> chez l'adulte et l'enfant en (%)	69
Tableau VIII: Études sur la fréquence de l'infection par <i>H. pylori</i> et l'effet de la thérapie d'éradication chez les patients atteints d'urticaire chronique	88
Tableau IX: Rapports récents sur l'association de l'infection par <i>H.pylori</i> avec la coronaropathie	93
Tableau X: Résumé des études les plus substantielles concernant l'association MA-Hp	101
Tableau XI: Caractéristiques des études sur l'infection par <i>H.pylori</i> dans les groupes de migraine et de contrôle .	107



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
1^{ERE} PARTIE : GENERALITES SUR <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	4
I. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES DE L'<i>HELICOBACTER PYLORI</i>	5
1. Historique	5
2. Taxonomie.....	6
3. Morphologie	9
4. Caractères cultureux de <i>Helicobacter pylori</i>	10
5. Caractères biochimiques	11
6. Caractères génotypiques	13
II. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION A <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	14
1. Réservoir	14
1.1 Réservoir humain	14
1.2 Réservoir animal	14
1.3 Réservoir environnemental (eau).....	14
2. Transmission de l'infection.....	14
1.1 Transmission oro-orale.....	15
1.2 Gastro-orale	15
1.3 Transmission féco-orale	15
1.4 Transmission iatrogène	15
3. Prévalence	16
III. PATHOGENESE	19
1. Facteurs liés à l'adhérence et à la colonisation	19
1.1. Uréase.....	19
1.1. Flagelles.....	20
1.2. Adhésines	21
1.3. Lipopolysaccharide.....	21
2. Facteurs liés à l'inflammation et endommagements tissulaires.....	22
2.1. Ilot de pathogénicité cag (cagpai)	22
2.2. Cytotoxine vacuolisante A (vaca).....	23
2.3. Peptidoglycane (PG)	24
3. Réponse de l'hôte à <i>H. pylori</i>	24

IV. PATHOLOGIES DIGESTIVES.....	27
1. Dyspepsie non ulcéreuse (NUD).....	27
2. Ulcères gastro-duodénaux.....	27
3. Gastrite chronique et atrophie gastrique à <i>H. pylori</i>	28
4. Cancer gastrique.....	29
5. Lymphome de MALT.....	30
V. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE.....	32
1. Tests invasifs.....	32
1.1. Endoscopie.....	32
1.2. Test rapide à l'uréase.....	33
1.3. Histologie.....	33
1.4. Culture.....	35
1.5. Réaction en chaîne de la polymérase (PCR).....	36
2. Tests non invasifs.....	36
2.1. Test respiratoire.....	37
2.2. Méthodes sérologiques.....	38
2.3. Détection antigénique dans les selles SAT.....	39
VI. TRAITEMENT D'ERADICATION.....	42
1. Protocoles de traitement.....	42
1.1. Triple thérapie.....	42
1.2. Quadrithérapie au bismuth.....	43
1.3. Thérapie séquentielle.....	44
1.4. Thérapie concomitante.....	44
2. Traitement de 1ere ligne probabiliste.....	45
3. Traitement de 2ème ligne probabiliste.....	45
4. Traitement guidé de 3eme ligne.....	46
5. Facteurs influençant l'efficacité du traitement.....	47
6. Résistance aux antibiotiques.....	47

2^{EME} PARTIE : MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES	50
I. MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES	51
1. Anémie Ferriprive.....	51
1.1. Définition.....	51
1.2. Causes de l'anémie ferriprive IDA	51
1.3. Preuves cliniques	53
1.4. Mécanismes possibles de la carence en fer liée à l'infection par <i>H.pylori</i>	55
1.4.1. Perte de sang due à des lésions gastro-intestinales.....	56
1.4.2. Diminution de l'absorption du fer secondaire à l'hypo ou à l'achlorhydrie.....	56
1.4.3. Augmentation de l'utilisation du fer par <i>H. Pylori</i>	57
1.4.4. Séquestration du fer dans la muqueuse gastrique.....	58
1.4.5. Modifier les mécanismes moléculaires du métabolisme du fer	59
1.5. Gestion de la carence du fer en cas d' <i>Helicobacter pylori</i>	59
2. Carence En Vitamine B12.....	61
2.1. Définition.....	61
2.2. Preuves cliniques	62
2.3. Physiopathologie.....	65
3. Purpura thrombocytopénique immunitaire	66
3.1. Définition.....	66
3.2. Association entre le purpura thrombocytopénique immunitaire et <i>H. pylori</i>	66
3.2.1. Preuves cliniques	67
3.2.2. <i>H. pylori</i> et la thrombocytopénie immunitaire chez les enfants.....	68
3.3. Physiopathologie.....	69
3.4. Gestion de la PTI en cas d' <i>Helicobacter pylori</i>	70
3.5. Autres pathologies hématologiques	73
II. MANIFESTATIONS METABOLIQUES	74
1. Diabète	74
1.1. Définition.....	74
1.2. <i>Helicobacter pylori</i> et le diabète sucré.....	75
1.3. Physiopathologie.....	77

2. Syndrome métabolique	77
2.1. Définition.....	77
2.2. Association entre <i>Helicobacter pylori</i> et SM	78
3. Obésité et <i>Helicobacter pylori</i>	79
3.1. Ghréline et <i>H.pylori</i>	79
3.2. Leptine et <i>H.pylori</i>	80
3.3. Effet protecteur de <i>H.pylori</i> contre l'obésité	80
III. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES	82
1. Rosacée	82
1.1. Définition.....	82
1.2. Association entre la rosacée et <i>Helicobacter pylori</i>	83
1.2.1. Preuves cliniques	83
1.2.2. Mécanismes physiopathologiques possibles	85
2. Urticaire idiopathique chronique	86
2.1. Définition.....	86
2.2. Association entre UC et <i>Helicobacter pylori</i>	87
2.3. Mécanismes physiopathologiques possibles	88
2.4. Autres manifestations dermatologiques	89
2.4.1. Psoriasis	89
2.4.2. Pelade	90
2.4.3. Maladies auto-immunes bulleuses (AIBD).....	90
2.4.4. Purpura de Schönlein-Henoch (SHP).....	90
IV. MANIFESTATIONS CARDIO-PULMONAIRES.....	91
1. Maladies coronariennes et <i>Helicobacter pylori</i>	91
1.1. Définition.....	91
1.2. Preuves cliniques	91
1.3. Mécanismes physiopathologiques possibles	93
2. Autres Associations Cardiovasculaires.....	95
3. Asthme	95
3.1. Définition.....	95
3.2. Association inverse entre <i>H.pylori</i> et l'asthme.....	95

V. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES	99
1. Maladie d'Alzheimer MA	99
1.1. Définition.....	99
1.2. Preuves cliniques	99
1.3. Mécanismes physiopathologiques possibles	101
2. Maladie de Parkinson.....	103
2.1. Définition.....	103
2.2. Preuves cliniques	103
2.3. Mécanismes physiopathologiques possibles	105
3. Migraine	106
VI. MANIFESTATIONS OCULAIRES.....	108
1. Glaucome à angle ouvert.....	108
2. Chorioretinite séreuse centrale CSC.....	109
VII. AUTRES MANIFESTATIONS	110
1. Halitose et <i>Helicobacter Pylori</i>	110
1.1. Définition.....	110
1.2. Preuves cliniques	110
1.3. Mécanismes physiopathologiques possibles	112
2. Manifestations Hépatobiliaires.....	113
3. Manifestations Gynécologiques	113
3.1. Pré-eclampsie.....	114
3.2. Hyperémèse gravidique.....	114
CONCLUSION	116
RESUMES	118
BIBLIOGRAPHIE	122



INTRODUCTION



Helicobacter pylori est une bactérie gram-négative, microaérophilique, en forme de spirale et flagellée, qui infecte environ la moitié de la population mondiale et dont le principal réservoir est l'estomac humain. La prévalence de l'infection varie selon la zone géographique, l'âge, l'ethnicité et le statut socio-économique ; en fait, la prévalence est plus élevée dans les pays en développement et dans ceux où les conditions socio-économiques sont mauvaises [1].

H. pylori possède des caractéristiques microbiologiques qui lui permettent de survivre dans des conditions extrêmement défavorables comme l'environnement gastrique acide. La transmission de l'infection se fait principalement par voie oro-fécale [2], en particulier par l'intermédiaire d'eau et d'aliments contaminés [3].

L'infection à *H. pylori* est la principale cause de gastrite chronique et d'ulcère gastro-duodéal. Elle a un rôle pathogène déterminant dans le développement de l'adénocarcinome gastrique distal et du lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique (MALT) [4].

Outre les études sur le rôle d'*H. pylori* dans les maladies gastroduodénales, depuis la fin des années 80, un nombre croissant d'études se sont concentrées sur la capacité de l'infection par *H. pylori* à induire des effets systémiques qui peuvent conduire à une maladie extra-gastrique.

Plusieurs manifestations cliniques extra-gastriques associées à l'infection par *H. pylori* ont été signalées à ce jour, ce qui en fait un sujet très intéressant et très controversé. Nous résumons les données des preuves épidémiologiques sur les maladies extra-digestives associées à l'infection par *H. pylori* et nous concentrons notre attention sur les affections suivantes qui sont potentiellement liées à l'infection par *H. pylori* : maladies neurologiques, dermatologiques, hématologiques, oculaires, cardiovasculaires, métaboliques et allergiques [5].

Pour certaines de ces maladies, une seule association est décrite sans explication claire du mécanisme pathogène ; cependant, pour d'autres, comme nous le verrons plus loin, l'association est si forte et le mécanisme pathogène si clair que les lignes directrices pour le traitement de l'infection à *H. pylori* suggèrent que dans ces conditions, l'infection à *H. pylori* doit être déterminée et, si elle est présente, doit être traitée par une thérapie d'éradication [6].

L'objectif de ce travail est de collecter les résultats des preuves les plus pertinentes qui soutiennent ou réfutent les associations de *H. pylori* et de ses manifestations extra-digestives publiées au cours des années précédentes.

Ce travail bibliographique est composé de deux parties. Nous allons aborder dans la première partie les notions fondamentales sur la bactérie ; de sa découverte jusqu'aux différents protocoles recommandés pour l'éradiquer. Dans la deuxième partie elle sera question de présenter les différentes preuves cliniques sur l'association de *Helicobacter pylori* avec les pathologies extra-gastriques ainsi que les mécanismes physiopathologique responsable de cette association.



1^{ERE} PARTIE :
GENERALITES SUR
HELICOBACTER PYLORI



I. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES DE L'*HELICOBACTER PYLORI*

1. Historique

Avant la découverte de *H. pylori* au début des années 1980, les troubles gastriques tels que la gastrite et les ulcères gastro-duodénaux ont été attribués à de mauvais régimes alimentaires, trop de café, ou un mode de vie stressant d'autre part. Marshall et Warren ont bouleversé cette conception grâce à la découverte de *H. pylori* qui a fait de l'ulcère gastroduodéal une maladie essentiellement infectieuse [7].

L'histoire commence en 1981 avec Barry Marshall, un jeune interne australien qui commence une rotation dans le service de gastro-entérologie du Royal Perth Hospital où il rencontre Robin Warren, un anatomo-pathologiste et chirurgien gastro-entérologue. Robin a coloré des échantillons de biopsie gastrique et a noté la présence de bactéries au niveau des muqueuses, il a proposé alors à son jeune confrère de documenter une série de patients hébergeant sur leur muqueuse gastrique des bactéries spiralées [8,9].

On était loin alors d'accepter l'idée que les bactéries spiralées observées sur la muqueuse étaient en fait parfaitement adaptées à ce milieu acide, parce qu'on pensait que rien ne survivrait à l'environnement acide de l'estomac [9].

Les tentatives de culture de ces bacilles ont échoué, jusqu'en avril 1982, et à la faveur d'un week-end de Pâques prolongé pendant lequel les milieux de culture avaient été oubliés dans l'étuve, la culture s'avéra positive au bout de 5 jours et de petites colonies transparentes de *H. pylori* étaient présentes, indiquant la nécessité d'un temps de culture plus long pour isoler la bactérie. Marshall et Warren disposaient désormais de preuves tangibles pour faire avancer leurs recherches [10,11].

Fin 1982, Marshall décide de s'infecter lui-même avec une culture de *H. pylori*. L'expérience était médicalement encadrée, la souche ingérée s'implante bien sur la muqueuse gastrique et une gastrite active se développe. Son objectif était aussi d'attirer l'attention par une expérience spectaculaire, attestant de la réalité de ses hypothèses [12].

Après la parution du journal Lancet en 1984, Marshall découvre que le compte-rendu de son auto-expérimentation et ses observations sur les sensibilités in vitro de *H. pylori* ont été soumis à ce journal et rapidement publiés, ces deux articles se sont classés en deuxième et troisième positions parmi les 10 articles les plus cités du Journal [13].

Cette découverte leur valut le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2005, et finalement Marshall et Warren soutenaient que l'infection à *H. pylori* est l'agent causal de la plupart des ulcères duodénaux et gastriques, la dyspepsie non-ulcéreuse et le cancer gastrique et non par la nourriture épicée ou le « stress » comme on le pensait auparavant [14].

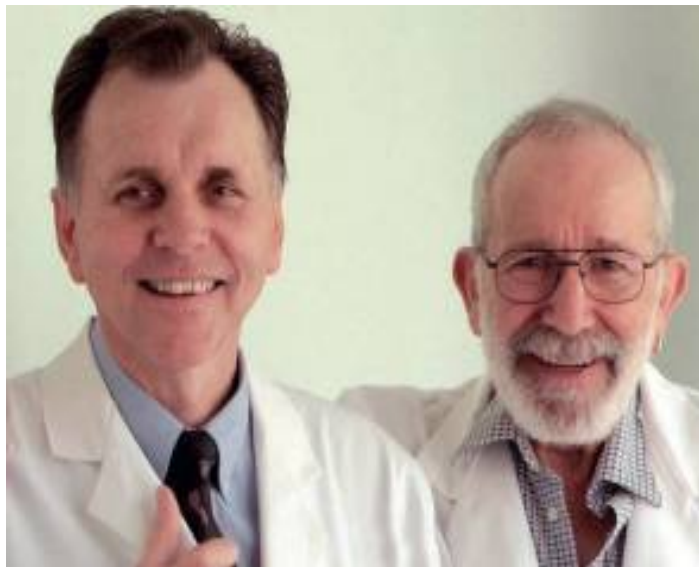


Figure 1: Barry Marshall (à gauche) et Robin Warren (à droite) [7].

2. Taxonomie

H. pylori est en forme d'hélice, découverte dans une zone de l'estomac proche du pylore (d'où le nom d'*Helicobacter pylori*) et peut littéralement se visser dans la paroi de l'estomac pour la coloniser. La classification scientifique de la bactérie est la suivante :

- ✓ Embranchement : Proteobacteria
- ✓ Classe : Epsilon proteobacteria
- ✓ Ordre : Campylobacterales

- ✓ Famille : Helicobacteraceae
- ✓ Genre : Helicobacter
- ✓ Espece : *Helicobacter pylori* [15]

À ce jour, plusieurs espèces d'*Helicobacter* ont été cultivées dans l'estomac des humains et les animaux (tableau I), tous sont capables d'hydrolyser l'urée.

L'analyse de la séquence du gène de l'ARNr 16s a permis de faire une différence entre *H. pylori* et les espèces de *Campylobacter*, et cet outil moléculaire a également contribué à la classification des autres membres de ce genre.

On peut les classer en trois types d'écluses : 1, 2 et 3, le type 1 ayant une morphologie fusiforme à légèrement spiralée avec des extrémités effilées ; le type 2 est spiralé et a des fibres périplasmiques faiblement réparties et peut apparaître seul ou par groupes de deux à quatre ; et le type 3 est plus étroitement enroulé et manque de fibres périplasmiques.

En général, la morphologie des espèces d'*H. Pylori* gastriques isolées des animaux autres que les chats et les chiens peuvent parfois être distinctifs et ressemblent parfois à *H. pylori* [16].

Tableau I: Les différentes espèces d'*Helicobacter* chez l'homme et les animaux [16].

ESPECES	HÔTE NATUREL
<i>H. suis</i>	<i>Helicobacter</i> du porc
<i>H. bovis</i>	Bœuf
<i>H. cetorum</i>	Baleine
<i>H. mustelae</i>	Furet
<i>H. equorum</i>	Cheval
<i>H.felis</i>	Chat
<i>H.Bizzeroni</i>	Chien
<i>H.Pylori</i>	Homme



Figure 2: Arbre phylogénique des bactéries du genre *Helicobacter* [17].

3. Morphologie

H. pylori est une petite bactérie microaérophile à Gram négative en forme de tige, en spirale ou incurvée, d'environ 0,5 um de diamètre et 3 à 5 um de long. La morphologie habituelle de *H. pylori* est bacillaire, mais elle prend une forme coccoïde au cours de la culture [18].

La forme spirale qui se réplique activement se transforme en forme coccoïde dormante lorsqu'elle est exposée à des conditions environnementales stressantes telles qu'une augmentation de la tension d'oxygène, le stress acide, le traitement avec des agents antimicrobiens, ainsi que l'incubation prolongée. Il a été démontré que la forme spiralée est la forme infectieuse qui responsable des maladies gastroduodénales, car aucun rôle définitif n'est consacré à la forme coccoïde à ce jour. Par contre cette forme coccoïde est plus résistante permettant à *H. pylori* de survivre dans un environnement hostile [19,20].

Après deux jours de croissance, elle présente cinq à six flagelles à gaine polaire, ce qui permet à la bactérie de se déplacer librement dans des environnements visqueux comme le mucus gastrique, et plusieurs études ont en effet montré que cette motilité est essentielle pour la colonisation bactérienne de son hôte, la gaine des flagelles est une membrane contenant des protéines et des lipopolysaccharides, qui protège probablement les filaments de flagelle de l'estomac. Elle contient la protéine crochet (Flg E) et deux protéines flagellines différentes, FlaA et FlaB, qui toutes deux se sont révélées nécessaires pour la motilité de l'organisme [21].

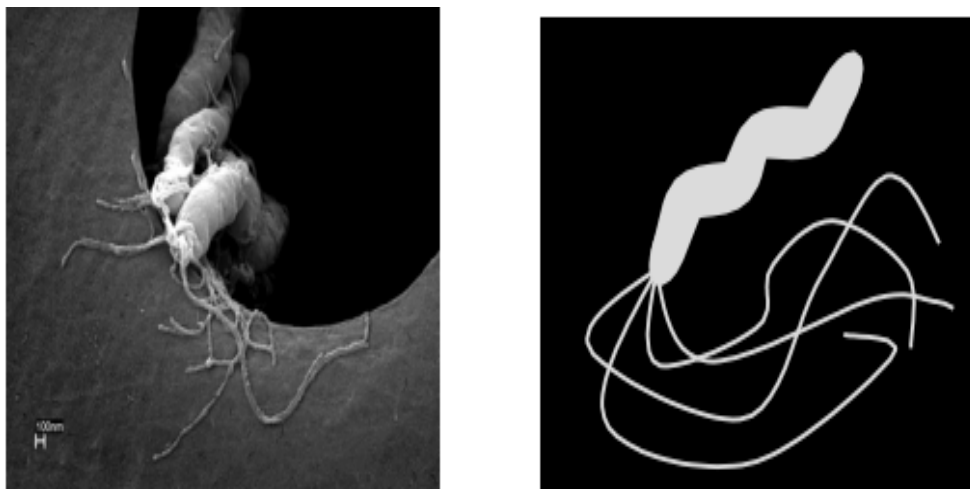


Figure 3: Morphologie de *H. pylori* en microscopie électronique [22].

4. Caractères cultureux de *Helicobacter pylori*

La culture reste la méthode la plus spécifique pour détecter *H. pylori*, les résultats dépendent largement des qualités des échantillons, conditions de transport adéquates (Milieux de transport, ou congélation immédiate à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$), et l'interprétation des résultats. En raison de la lenteur de la croissance (3 à 12 jours) et des exigences en matière de conditions de culture, de croissance, *H. pylori* représente certainement un défi particulier et un test de la qualité d'un laboratoire microbiologique [23].

Les deux types de milieux utilisés pour l'isolement de *H. pylori* sont des milieux non sélectifs et des milieux sélectifs contenant des agents antimicrobiens comme la vancomycine, amphotéricine B, acide nalidixique et triméthoprime, qui empêchent la prolifération des contaminants, tels que d'autres bactéries et champignons, mais sans agents antimicrobiens [16].

Les milieux d'ensemencement choisis pour cultiver *H. pylori* contiennent soit de la gélose Columbia, soit de la gélose pour infusion cœur-cervelle (BHIA), soit de la gélose à base de charbon de bois, complétée par du sérum entier ou du sang qui est une source de vitamines et d'oligoéléments idéal pour la culture de cette bactérie. En plus du grand nombre de milieux solides utilisés pour la culture de *H. pylori*, il existe également de nombreux bouillons utilisés couramment pour la culture de l'organisme, notamment le bouillon d'infusion cœur-cerveau (BHIB), le bouillon Mueller-Hinton (MHB) et le bouillon Brucella (BB) [24].

H. pylori ne se développe que dans des atmosphères microaérophiles ou enrichies en dioxyde de carbone d'où l'existence d'une différence marquée dans la composition des atmosphères microaérobies utilisées pour la culture de *H. pylori*. Des concentrations allant de **5-6% O₂, 7-12% CO₂, 0-85% H₂ et 0-85% N₂** ont été signalées. Elles peuvent être obtenues en utilisant soit un kit de génération de gaz, soit un incubateur à atmosphère variable, soit un bocal anaérobie évacué à 200 mm de Hg et rempli d'un mélange gazeux contenant **10 % de CO₂, 10% de H₂ et 80 % de N₂** [25].

Bien que les cultures doivent être incubées dans des conditions microaérobies à 37°C pendant au moins quatre jours, on a signalé la formation de colonies sur des plaques de gélose au sang après une incubation anaérobie de longue durée. L'incapacité à détecter l'organisme peut être due à une durée d'incubation insuffisante. Des périodes d'incubation allant jusqu'à 10 jours sont généralement recommandées pour optimiser les taux d'isolement des cultures, en particulier après un traitement antibiotique [25].

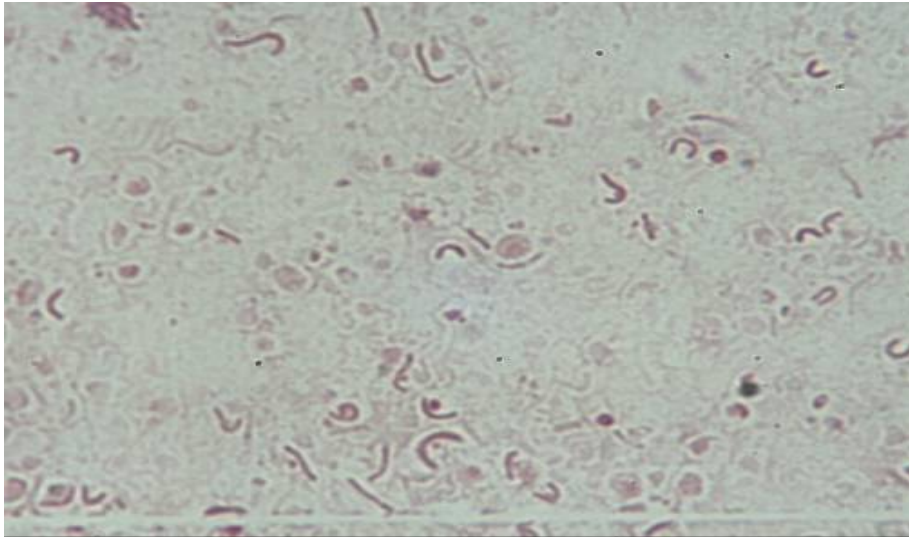


Figure 4: Examen microscopique d'une culture de *H. pylori* après coloration de Gram [26].

5. Caractères biochimiques

H. pylori n'utilise pas les sucres, elle est asaccharolytique. Son énergie est tirée des acides organiques et d'acides aminés, elle est dite chimioorganotrophe, elle possède de nombreuses enzymes qui lui permettent de s'adapter au milieu gastrique et d'exercer son pouvoir pathogène : une catalase, une uréase, une oxydase, des peptidases, des amidases, des phosphatases, des phospholipases, une superoxyde dismutase [27].

L'étude des caractères biochimiques est basée essentiellement sur la recherche de trois enzymes : l'oxydase, la catalase et l'uréase, car leurs positivités confirment qu'il s'agit bien de *H. pylori* [21].

L'uréase est une enzyme qui permet à la bactérie de survivre dans le milieu acide de l'estomac, elle hydrolyse l'urée présente dans l'environnement gastrique en permettant la production du dioxyde de carbone et d'ammoniac, ce dernier capte un proton pour former l'ammonium, ce qui permet à la bactérie de maintenir son pH intracellulaire proche de la neutralité. La production d'ammonium participerait également à l'endommagement de la barrière épithéliale gastrique afin de récupérer des nutriments et des ions essentiels [29].



Figure 5: Mise en évidence de l'activité uréasique de *Helicobacter pylori* [8].

La catalase est une enzyme qui catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène, elle est considérée comme un facteur de virulence car les mutants catalase négative n'ont jamais été retrouvés dans l'estomac humain infecté par *H. pylori*. Cette enzyme protège la bactérie des effets nocifs des métabolites de l'oxygène et plus particulièrement du peroxyde d'oxygène [30].

L'oxydase est une enzyme responsable d'oxyder la forme réduite de dérivés N-méthylés du paraphenylenediamine en semi-quinone, la présence d'oxydase serait liée à celle dans la chaîne respiratoire du complexe enzymatique IV : Cytochrome oxydase [31].

La phospholipase et l'alcool déshydrogénase, deux enzymes toxiques, qui permettent à la bactérie un accès à l'épithélium en modifiant et en affaiblissant la barrière muqueuse, et qui peuvent causer des dommages directs aux cellules épithéliales [32].

6. Caractères génotypiques

H. pylori est composé d'un seul chromosome circulaire, relativement petit, le nombre de paires de bases est variable selon les souches, Il est compris entre 1.58 Mb et 1.67 Mb avec une teneur moyenne en %GC de 39, dont 90 et 91% des gènes sont constitués de régions codantes, ces régions interviennent dans la synthèse de la cytotoxine Vac A, l'antigène Cag A, de l'uréase, et des flagellines [33].

Deux génomes de *H.pylori* ont été séquencés, le génome d'*H. pylori* 26695 a été isolé au milieu des années 1980 par l'Institut de recherche sur le génome au Royaume-Uni chez un patient souffrant de gastrite, suivi, peu après, du génome de la souche J99 provenant d'un patient souffrant d'un ulcère duodéal aux États-Unis [34].

La comparaison des 2 génomes montre que *H. pylori* J99 est plus court que la souche 26695. En outre, l'analyse des génomes des deux souches a également permis d'identifier que chaque souche contient un ensemble de gènes (~6-7%) qui sont uniques à chaque souche. Il est intéressant de noter que près de la moitié de ces gènes étaient regroupés dans une seule région hypervariable, cette comparaison a permis d'obtenir d'importantes informations concernant l'hétérogénéité génétique. Plusieurs caractéristiques générales, notamment les longueurs moyennes des séquences codantes, la densité de codage et le biais des codons d'initiation, sont similaires dans les deux souches. Conformément au génome de la souche 26695, le génome de J99 n'avait pas d'origine de répllication clairement identifiable [35].

Pour persister dans la niche gastrique, *H. pylori* doit s'adapter rapidement et constamment à de nouveaux environnements. *H. pylori* fait preuve d'une grande hétérogénéité et diversité allélique, ce qui en fait l'une des espèces bactériennes les plus diversifiées connues. Les origines de cette variation sont inconnues. Elle pourrait refléter une longue évolution pour *H. pylori* et ses ancêtres, qui auraient été présents dans les estomacs des vertébrés pendant une grande partie de leur histoire (≤ 400 millions d'années). Cette diversité génétique est générée par de multiples mécanismes y compris les mutations ponctuelles spontanées, la recombinaison avec d'autres cellules bactériennes, et les réarrangements intragénomiques impliquant des éléments génétiques ou des séquences d'ADN répétitives [36,37].

II. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*

1. Réservoir

1.1 Réservoir humain

La majorité des études effectuées ont prouvé que le réservoir principal d'*H. pylori* est l'estomac des humains, alors que la cavité buccale et les selles sont considérés comme des réservoirs transitoires [38].

1.2 Réservoir animal

Plusieurs espèces d'*Helicobacter* ont été isolées et identifiées dans l'estomac de divers mammifères, dont des chiens, des chats, des furets, des porcs, singes et des guépards [39].

1.3 Réservoir environnemental (eau)

L'eau peut être une cause majeure de la transmission d'*H. pylori* surtout dans les pays en voie de développement où la qualité d'eau potable est limitée et le taux d'infection est très élevé.

Il a été démontré que *H. pylori* peut vivre pendant plusieurs jours dans l'eau du robinet sous sa forme bacillaire infectieuse et dans l'eau d'une rivière pendant plusieurs mois sous sa forme coccoïdes. Cependant, l'idée de formes coccoïdes est très controversée. Alors que des tests expérimentaux ont montré que, sous stress physique ou chimique, *H. pylori* est capable de se convertir en forme coccoïde viable mais non cultivable [40].

2. Transmission de l'infection

Les voies de transmission les plus pertinentes sont les voies gastro-orales, oro-orales et fécale-orales. L'allaitement maternel et la transmission iatrogène sont également inclus comme autres voies de diffusion de l'agent pathogène [41].

La transmission de personne à personne est largement considérée comme la voie d'infection la plus probable [42].

1.1 Transmission oro-orale

La cavité buccale a été considérée comme un réservoir approprié pour la survie d'*H. pylori*, et il a donc été suggéré que la transmission orale-orale se produise par le baiser ou tout autre contact avec la salive infectée, l'utilisation de baguettes par les immigrants chinois ou, comme c'est le cas dans certaines origines ethniques, des mères pré-mastiquent la nourriture à leurs bébés. Néanmoins, des études indiquent que la cavité buccale ne favorise pas la colonisation de *H. pylori* dans les populations à forte prévalence d'infection lorsque les personnes sont asymptomatiques, et a conclu que la bouche n'est qu'un réservoir transitoire et sa colonisation se produit après vomissement [43].

1.2 Gastro-orale

Il a été montré que l'exposition à des gouttelettes microscopiques de suc gastrique lors de la manipulation de l'endoscope pourrait expliquer une plus grande prévalence de l'infection chez les endoscopistes gastro-intestinaux, mais la transmission gastro-orale a été postulée principalement pour les jeunes enfants, chez qui les vomissements et le reflux gastro-œsophagien sont fréquents [44].

1.3 Transmission féco-orale

Cette transmission est moins fréquente que le mode gastro-oral ou oral-oral. La transmission fécale-orale de l'infection à *H. pylori* pourrait se produire dans des conditions sanitaires défavorables à travers une personne infectée ou à partir d'eau ou d'aliments contaminés par des matières fécales [45].

1.4 Transmission iatrogène

L'endoscopie est une procédure médicale courante utilisée pour diagnostiquer et gérer les maladies gastro-intestinales. En raison de la structure complexe de l'endoscope et la difficulté à le désinfecter, la possibilité d'une infection iatrogène chez les patients après l'endoscopie est un facteur de risque potentiel non seulement pour le *H. pylori*, mais aussi pour d'autres maladies infectieuses [46].

3. Prévalence

La prévalence de l'infection à *H. pylori* varie considérablement selon la zone géographique, l'âge, la race et le statut socio-économique (SES). Cependant il n'est pas possible de déterminer le moment où l'infection se produit cliniquement [47].

L'infection à *H. pylori* est présente dans le monde entier, mais des différences significatives de prévalence ont été constatées à la fois au sein et entre les pays (48). En général, la prévalence globale est plus élevée dans les pays des régions sous-développées, comme l'Afrique et l'Asie, que dans les pays plus développés de l'Ouest Europe et Amérique du Nord. Dans l'ensemble, la prévalence d'*H. pylori* diminue grâce à l'amélioration des conditions sanitaires et les procédures de traitement [49].

Il est maintenant bien connu que l'infection à *H. pylori* est principalement acquise dans l'enfance, et qu'à l'âge de 10 ans, plus de 50% des enfants du monde entier sont porteurs de l'organisme.[50] En outre, les adultes peuvent également contracter l'infection, mais à des taux beaucoup plus faibles [51].

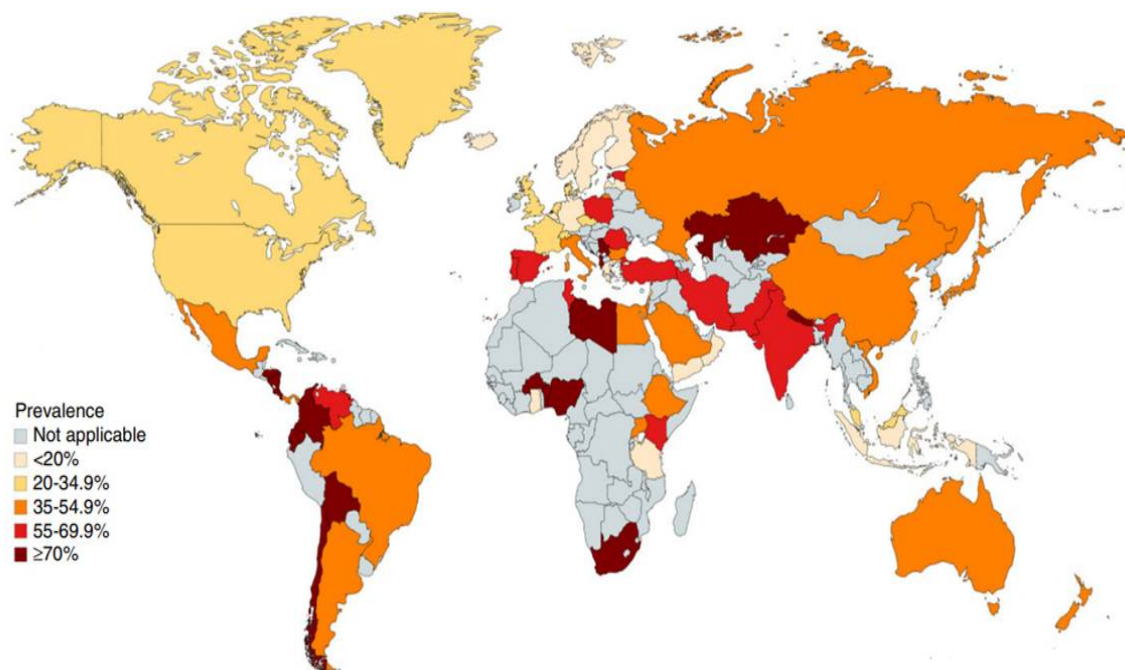


Figure 6: Présentation graphique de la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans le monde [52].

Prévalence en Afrique

Il y a un énorme manque de données sur la prévalence d'*H. pylori* dans la population générale dans différentes régions d'Afrique. La majorité des données publiées sur la prévalence de *H. pylori* inclut les patients présentant des symptômes de maladies gastroduodénales. *H. pylori* infecte plus de 50 % de la population mondiale. La répartition de *H. pylori* est influencée par l'âge, le sexe, la situation géographique, l'appartenance ethnique et les facteurs socio-économiques [52].

Une revue systématique avec méta-analyse, a inclus 184 des études, provenant de 62 pays différents, publiées entre 1970 et 2016 sur la prévalence de l'infection à *H. pylori* et sa distribution mondiale.

L'Afrique a enregistré le taux le plus élevé d'infection à *H. pylori* avec une prévalence de 70,1 %, suivie de l'Amérique du Sud et de l'Asie occidentale avec une prévalence de 69,4 % et 66,6 %, respectivement. On présume que la forte prévalence d'*H. pylori* en Afrique est influencée par des facteurs socio-démographiques et géographiques [53].

Une étude a été menée pour évaluer la prévalence de l'infection à *H. pylori* dans la population marocaine et le risque de développer des lésions précancéreuses gastriques et un cancer gastrique. Au total, 298 patients ont été recrutés, 68 sujets asymptomatiques et 230 patients souffrant de maladies gastriques. Une relation significative a été détectée entre l'infection à *H. pylori* et le risque de maladies gastriques, et une association significative entre l'augmentation de la gastrite chronique et l'âge. Le risque de développer un cancer gastrique chez les patients infectés a été observé avec un taux élevé de 9%.

Les résultats de cette étude ont montré une prévalence élevée (92,6 %) chez les patients atteints de maladies asymptomatiques et gastriques, et une prévalence de 89,6 % chez les patients souffrant de troubles gastriques. Les auteurs de cette étude ont remarqué que l'infection gastrique chronique augmente avec l'âge et le risque de développer un cancer gastrique chez les patients infectés était élevé dans notre population [54].

Tableau II: Taux de prévalence d'*Helicobacter pylori* en Afrique [55].

Region	Included sample	Prevalence (%)
North Africa		
Morocco	Asymptomatic	92.6
	Gastric disorder	89.6
Egypt	¹ General	79.8
West Africa		
Nigeria	¹ General	87.7-89.7
Ghana	Children	14.2
East Africa		
Ethiopia	Dyspeptic	52.2-53.0
Kenya	Children	73.3
	Adults	54.8
Uganda	Children	44.3
Southern Africa		
South Africa	Gastric related morbidities	66.1
Rwanda	¹ General	75.0
Zimbabwe	Asymptomatic	67.7

III. PATHOGENESE

La muqueuse gastrique assure une protection importante contre les infections bactériennes. *H. pylori* est très bien adaptée au milieu gastrique, avec un ensemble unique de caractéristiques qui permettent l'entrée dans le mucus, la fixation aux cellules épithéliales, l'évitement de la réponse immunitaire et par conséquent, une colonisation et une transmission persistantes.

1. Facteurs liés à l'adhérence et à la colonisation

En tant que bactérie pathogène, *H. pylori* doit s'établir dans l'estomac après la transmission. L'adhérence à l'épithélium gastrique est une étape cruciale dans la colonisation, un précurseur de la pathogénèse de *H. pylori*. Tous les isolats ont exprimé plusieurs facteurs de colonisation présumés, notamment les diverses adhésines, la motilité des flagelles et l'uréase (Figure 6) [56],[57].

1.1. Uréase

Après avoir été ingérées, les bactéries doivent échapper à l'activité bactéricide du contenu luminal gastrique et pénétrer dans la couche muqueuse, cette première étape de l'infection nécessite la production de l'uréase et la motilité de la bactérie. L'uréase hydrolyse l'urée en dioxyde de carbone et en ammoniac, permettant ainsi à *H. pylori* de survivre dans un milieu acide [58]. L'activité enzymatique est régulée par un canal uréique unique, l'UreI, qui s'ouvre à faible pH et stoppe l'afflux d'urée dans des conditions neutres [59]. La motilité est essentielle à la colonisation, et les flagelles de *H. pylori* se sont adaptées à la niche gastrique [60].

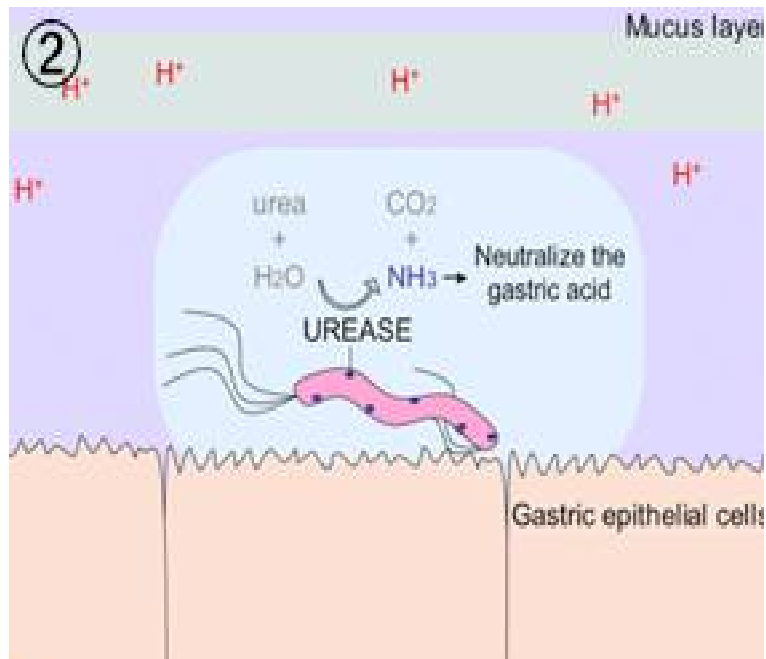


Figure 7: Catalyse de l'urée en dioxyde carbone et ammoniacque par l'uréase [61].

1.1. Flagelles

Les flagelles sont composés de trois structures : le corps basal, le crochet, et le filament qui se termine par une ampoule [62]. Le crochet et le filament dépassent le corps basal et sont recouvert d'une gaine membraneuse contiguë à la membrane externe. La gaine sert probablement à protéger le filament contre un pH bas ou contre la réponse immunitaire de l'hôte [63]. Les filaments de flagelles sont principalement composés des deux protéines FlaA et FlaB. Lors de l'assemblage du filament, les deux protéines FlaA et FlaB sont fortement glycosylées avec de l'acide pseudaminique, un glucide qui ressemble à l'acide sialique humain [64].

Ces flagelles auront pour rôle la pénétration de la bactérie dans la muqueuse gastrique avec l'aide des protéases et les phospholipases, la sécrétion de ces 2 protéines contribue à la dégradation de la mucine, ce qui pourrait expliquer la diminution de l'épaisseur du mucus gastrique lors d'une infection à *H.pylori* [65].

1.2. Adhésines

Les adhésines sont des protéines bactériennes, des glycoconjugués ou des lipides qui interviennent dans les premières étapes de l'infection à *H. pylori*.

Les adhésines les mieux caractérisées sont, BabA (Blood group Antigen Binding Adhesin) et SabA (Sialic Acid Binding Adhesin). BabA est une protéine de 78 kD de la membrane externe qui se lie à l'antigène fucosylé du groupe sanguin Lewis B et SabA se lie aux antigènes sialylés. Les deux adhésines démontrent une grande affinité avec leurs récepteurs. Parmi les autres adhésines, on trouve la protéine de choc thermique Hsp 60, les protéines de liaison à la mucine, la protéine d'activation des neutrophiles, et le lipopolysaccharide [66,67].

1.3. Lipopolysaccharide

La plupart des souches de *H. pylori* exprime les antigènes du groupe sanguin Lewis (Le) qui sont similaires à ceux de l'hôte. La capacité d'*H. pylori* à produire des antigènes Lewis semblables à ceux de l'hôte semble favoriser la survie de la bactérie dans l'estomac en évitant la réponse immunitaire [68].

En outre, cette adaptation peut également faciliter l'adhésion de la bactérie à la muqueuse gastrique. Un autre rôle de la présence des déterminants de Lewis est l'implication possible dans la pathogénicité. Il a été proposé que lors d'une infection, le LPS d'*H. pylori* pourrait induire des anticorps anti-LE qui se lient à la bactérie ainsi qu'aux cellules épithéliales gastriques, entraînant par la suite des lésions tissulaires [69].

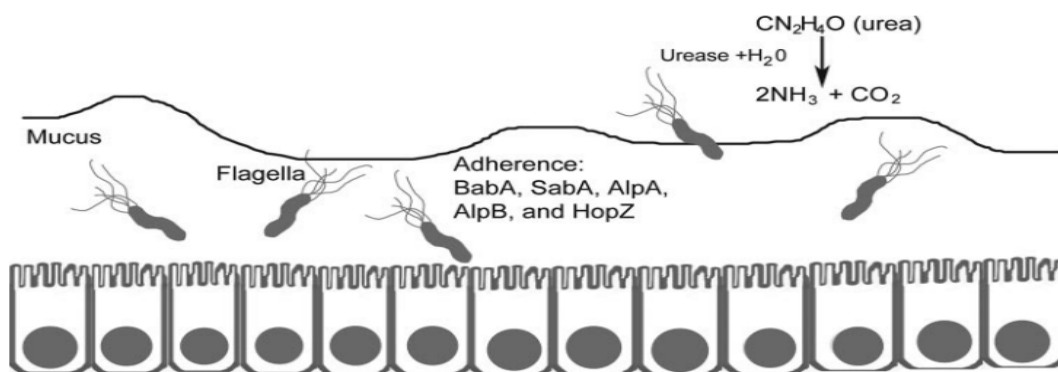


Figure 8: Schéma montrant les facteurs de colonisation et d'adhésion [70].

2. Facteurs liés à l'inflammation et endommagements tissulaires

2.1. Îlot de pathogénicité cag (cagpai)

Le cagPAI est une région génomique d'environ 40 kb codant pour un système de sécrétion de type IV (SST4), et pour des protéines de la famille Cag notamment la protéine immuno-dominante CagA de 120 kD [71].

Le SST4 est un complexe protéique localisé au niveau de la membrane de *H. pylori*. L'interaction avec la cellule hôte se fait via CagL, à l'extrémité du SST4, qui va interagir avec son récepteur $\alpha 5\beta 1$ à la surface de la cellule, cette interaction est indispensable pour la translocation de La protéine CagA, cette protéine sera injectée depuis la bactérie directement dans le cytoplasme de la cellule hôte, entraînant une réponse cellulaire semblable à celle d'un facteur de croissance et la production de cytokines pro-inflammatoires telle que l'IL-8. L'interaction conduit à des remaniements membranaires appelé « colibri » c'est-à-dire des cellules ayant une forme allongée et une hypermobilité [72].

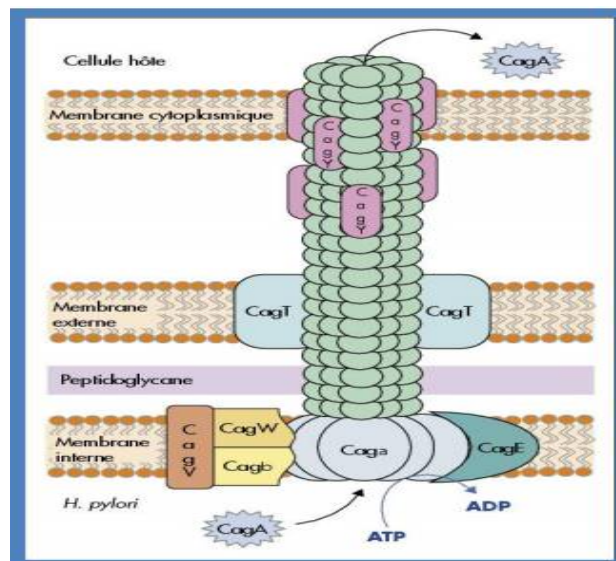


Figure 9: Schéma de l'appareil de sécrétion de type IV [73].

2.2. Cytotoxine vacuolisante A (VacA)

La majorité des souches d'*H. pylori* expriment la cytotoxine VacA vacuolante de 95 kD, une exotoxine sécrétée qui comprend les domaines N-terminal p33 et C-terminal p55. Le gène *vacA* est présent dans tous les isolats de *H. pylori*, bien qu'il existe des différences entre les allèles. L'allèle s1, en particulier en combinaison avec l'allèle m1, est fortement associé au risque de développer des ulcères gastriques et des cancers de l'estomac [74].

La toxine s'insère dans la membrane de la cellule épithéliale et forme un canal hexamérique sélectif pour les anions, dépendant du voltage, par lequel du bicarbonate et des anions organiques peuvent être libérés, fournissant peut-être à la bactérie des nutriments. Le VacA est également ciblé sur la membrane mitochondriale, où il provoque la libération du cytochrome c et induit l'apoptose [75,76].

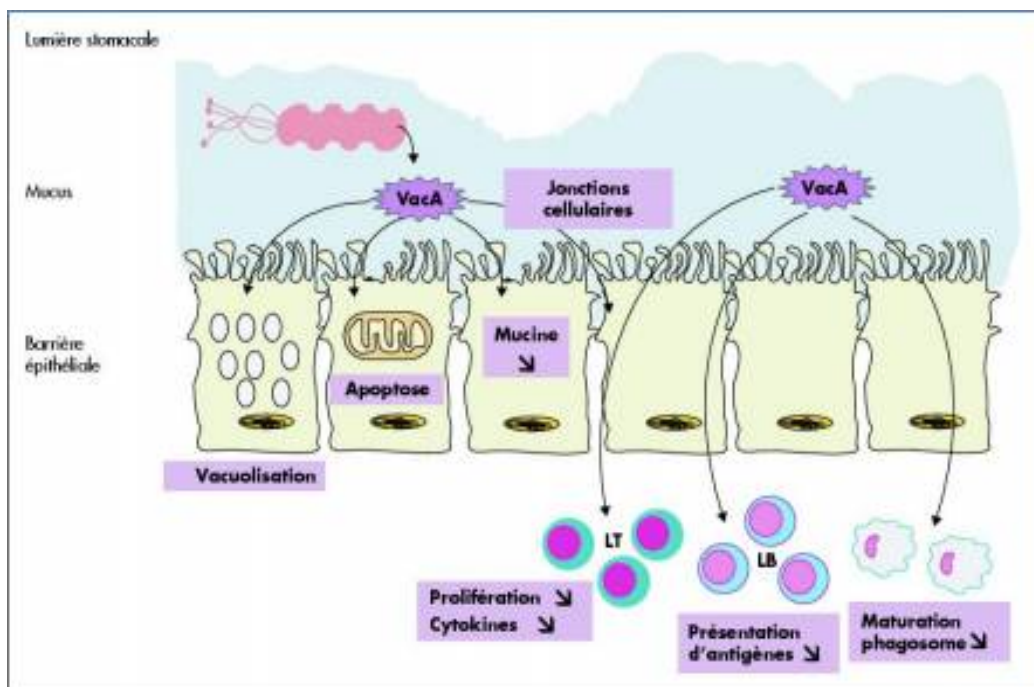


Figure 10: Schéma présentant les propriétés de la cytotoxine vacuolisante VacA [73].

2.3. Peptidoglycane (PG)

En plus du CagA, le système de sécrétion du cag peut également délivrer des composants du peptidoglycane *H. pylori* dans les cellules hôtes.

Le peptidoglycane interagit avec la molécule de reconnaissance intracellulaire de l'hôte Nod1, qui agit comme un capteur pour les composants du peptidoglycane provenant de bactéries Gram-négatives. L'interaction du peptidoglycane *H. pylori* avec Nod1 entraîne l'activation de réponses pro-inflammatoires dépendantes du NF- κ B, telles que la sécrétion d'IL-8 ou de défensine. Il a été démontré que le peptidoglycane transloqué par *H. pylori* active d'autres récepteurs de l'hôte ; les voies de signalisation qui sont associées à un risque accru pour avoir développé un cancer gastrique. Par exemple, une étude récente a démontré que le peptidoglycane transloqué par *H. pylori* peut activer la signalisation PI3K-AKT, ce qui entraîne une diminution de l'apoptose et une augmentation de la migration cellulaire. Une autre étude a révélé que la détection intracellulaire des composants du peptidoglycane *H. pylori* déclenche une cascade de signalisation intracellulaire, qui aboutit à la production d'interféron de type I [77].

D'autres protéines interviennent dans le processus de l'inflammation telles que la protéine Oipa et HP-NAP qui induisent une infiltration et un recrutement des monocytes et des neutrophiles au niveau gastrique, ce qui permet une adhésion facile aux cellules épithéliales [78].

3. Réponse de l'hôte à *H. pylori*

H. pylori provoque une inflammation gastrique continue chez pratiquement toutes les personnes infectées [79]. Cette réponse inflammatoire consiste initialement en un recrutement de neutrophiles, suivi par des lymphocytes T et B, des plasmocytes et des macrophages, ainsi que par des lésions des cellules épithéliales [80]. Comme *H. pylori* envahit rarement, voire jamais, la muqueuse gastrique, la réponse de l'hôte est principalement déclenchée par la fixation des bactéries aux cellules épithéliales. L'agent pathogène peut se fixer à la surface des cellules épithéliales gastriques, induisant leur apoptose [81]. D'autres modifications des cellules épithéliales dépendent des protéines codées dans le cag-PAI et de la translocation du CagA dans les cellules épithéliales gastriques. L'uréase et les porines de *H. pylori* peuvent contribuer à l'extravasation et à la chimiotaxie des neutrophiles [82].

L'épithélium gastrique des personnes infectées par *H. pylori* présente des taux accrus d'interleukine-1 β , d'interleukine-2, d'interleukine-6, d'interleukine-8 et de facteur de nécrose tumorale α . Parmi ceux-ci, l'interleukine-8, une puissante chimiokine activant les neutrophiles exprimées par les cellules épithéliales gastriques, joue apparemment un rôle central. Les souches d'*H. pylori* qui portent *cag*-PAI induisent une réponse à l'interleukine-8 beaucoup plus forte que les souches *cag*-négatives, et cette réponse dépend de l'activation du facteur nucléaire- κ B (NF- κ B) et de la protéine d'activation du facteur de transcription de réponse précoce 1 (AP-1). La protéine d'activation des neutrophiles, une protéine de surface de 150 kD de *H. pylori*, peut contribuer à l'activation des phagocytes, bien que sa relation avec le résultat clinique reste incertaine [83,84].

L'infection par *H. pylori* induit une réponse humorale systémique et muqueuse vigoureuse. Cette production d'anticorps ne conduit pas à l'éradication de l'infection mais peut contribuer à l'endommagement des tissus. Certains patients infectés par *H. pylori* ont une réponse d'autoanticorps dirigée contre la H⁺/K⁺-ATPase des cellules pariétales gastriques qui est en corrélation avec une atrophie accrue du corps [85].

Au cours des réponses immunitaires spécifiques, différents sous-groupes de cellules T émergent. Ces cellules participent à la protection des muqueuses et aident à distinguer les bactéries pathogènes des commensales. Les cellules T auxiliaires immatures (Th) 0 exprimant le CD4 peuvent se différencier en deux sous-types fonctionnels : les cellules Th1, qui sécrètent l'interleukine-2 et l'interféron- γ , et les cellules Th2, qui sécrètent l'interleukine-4, l'interleukine-5 et l'interleukine-10. Alors que les cellules Th2 stimulent les cellules B en réponse aux pathogènes extracellulaires, les cellules Th1 sont induites principalement en réponse aux pathogènes intracellulaires. Comme *H. pylori* est non invasive et induit une forte réponse humorale, on peut s'attendre à une réponse des cellules Th2. Paradoxalement, les cellules T de la muqueuse gastrique spécifiques à *H. pylori* présentent généralement un phénotype Th1 [86].

En plus des dommages associés à la translocation des protéines par le *cag*-PAI, l'infection par *H. pylori* entraîne des lésions épithéliales par plusieurs autres mécanismes. Les lésions des cellules épithéliales peuvent résulter d'espèces réactives d'oxygène ou d'azote produites par des neutrophiles activés [87].

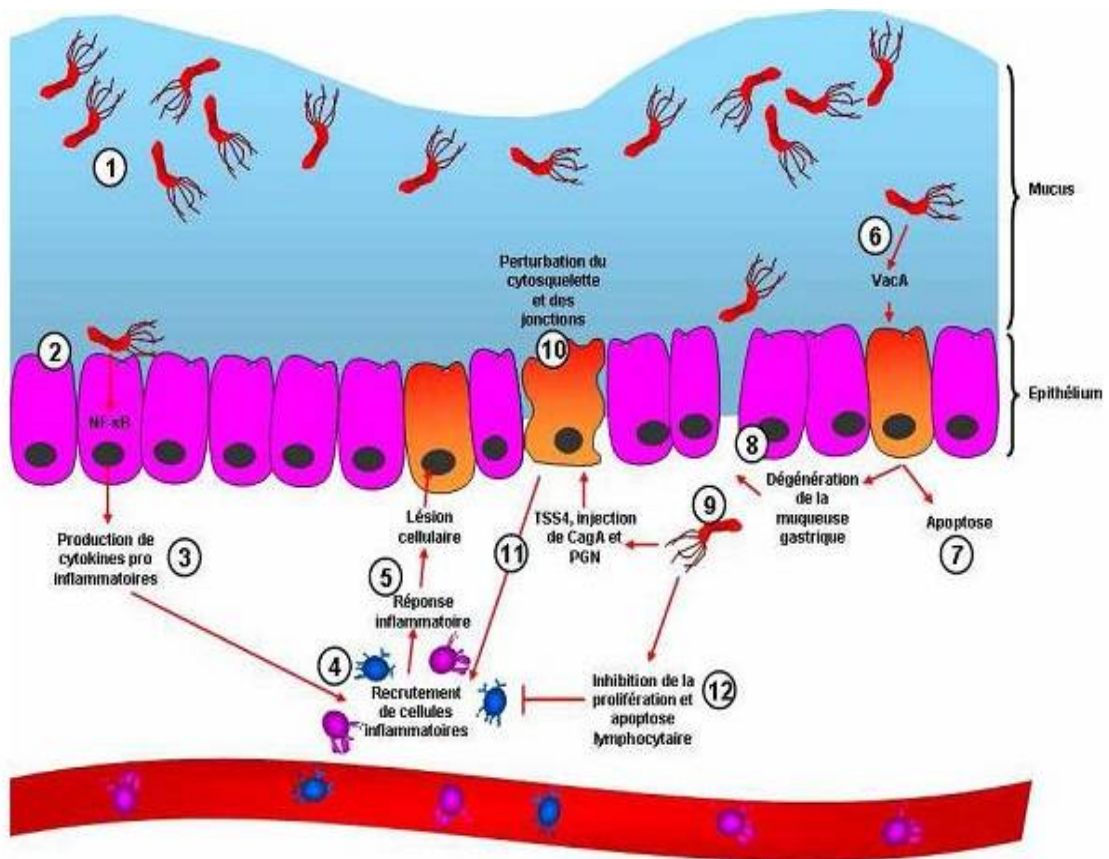


Figure 11: Schéma présentant la réponse de l'hôte à *Helicobacter pylori* [88].

IV. PATHOLOGIES DIGESTIVES

H. pylori est le principal agent pathogène bactérien humain connu, responsable de maladies gastroduodénales. Une fois acquise et colonisée, elle peut persister à vie dans l'estomac sous forme de gastrite chronique. Dans 10 à 20% de cas, cette gastrite peut évoluer vers l'ulcère gastro-duodéal, le cancer gastrique ou le lymphome du MALT.

1. Dyspepsie non ulcéreuse (NUD)

La dyspepsie non ulcéreuse ou dyspepsie fonctionnelle est définie comme une douleur ou un inconfort persistant provenant du tractus gastro-intestinal supérieur chez les patients sans anomalie structurelle documentable. L'association entre l'infection à *H. pylori* et la dyspepsie non ulcéreuse a été largement étudiée. Dans une cohorte de patients atteints de dyspepsie, 30 à 60 % d'entre eux auront une infection à *H. pylori* [89].

Chez les sujets atteints de dyspepsie, des études endoscopiques ont rapporté que 15 à 20% d'entre eux présentaient un ulcère peptique, 5 à 15 % un reflux gastro-oesophagien, <2 % un cancer gastrique, tandis que la majorité (60 %) étaient atteints de NUD. Il a été observé que les NUD sont plus fréquents chez les jeunes patients (38 % chez les patients de moins de 25 ans) que chez les patients plus âgés (3 % à 7 % chez les patients de plus de 60 ans) [90].

2. Ulcères gastro-duodénaux

Il est dû à un déséquilibre entre les facteurs de défense et de réparation du mucus gastrique et les facteurs d'agression tels que la sécrétion d'acide, le tabac et la prise d'AINS.

Des études épidémiologiques sur l'infection par *H. pylori* ont fourni des preuves démontrant l'implication de *H. pylori* dans le développement de l'ulcère gastro-duodéal. La prévalence de l'infection par *H. pylori* chez les patients souffrant d'un ulcère duodéal est d'environ 70-98,9%. La relation de cause à effet entre, *H. pylori* et l'ulcère gastro-duodéal est renforcée lors que l'organisme a été éradiqué avec succès chez les patients souffrant d'un ulcère duodéal [91].

Les ulcères duodénaux semblent être multifactorielles, ils sont associés à une gastrite prédominante induite par *H. pylori*, à une diminution des niveaux de somatostatine et à une augmentation de la sécrétion de gastrine et d'acide [47].

L'infection par *H. pylori* et l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'aspirine, a également été considérée comme un facteur de risque majeur dans le développement de l'ulcère gastro-duodéal [92].

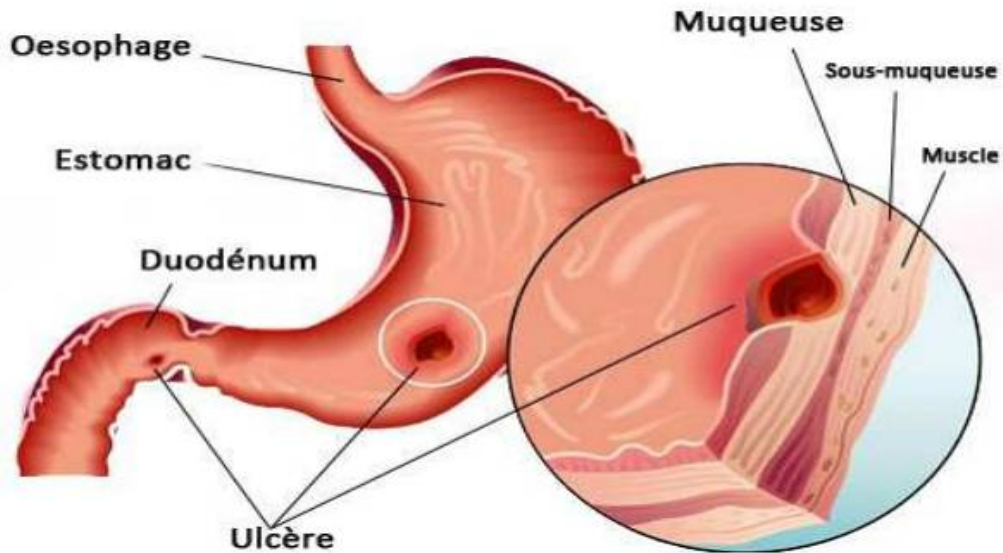


Figure 12: Localisation d'ulcères gastro-duodénales [93].

3. Gastrite chronique et atrophie gastrique à *H. pylori*

La gastrite est une inflammation de la muqueuse gastrique qui apparaît lors de la contamination par *H. pylori*.

La gastrite aiguë est le plus souvent asymptomatique et passe inaperçue, tandis que la gastrite chronique est une inflammation persistante de la muqueuse gastrique, cette inflammation implique l'infiltration de cellules immunitaires, telles que les neutrophiles, les lymphocytes, les plasmocytes et les macrophages, et la sécrétion d'une multitude de cytokines, dont l'IL-8 semble avoir un rôle central.

La gastrite chronique est soit diffuse ou localisée, généralement liée à *Helicobacter pylori* (non auto-immune) et rarement d'origine auto-immune et elle peut évoluer vers une métaplasie intestinale ou vers l'atrophie [94].

L'atrophie des muqueuses (gastrite atrophique) implique une perte de glandes normales et est suivie d'une altération de la sécrétion gastrique, qui comprend l'acide, le pepsinogène, le facteur intrinsèque et la gastrine.

La gastrite atrophique peut apparaître sous forme de trois types topographiques distincts, dans lesquels l'atrophie se produit dans l'antra (gastrite antrale avec atrophie; gastrite atrophique de type B), dans le corps (gastrite du corps avec atrophie ; gastrite atrophique de type A), ou dans l'antra et le corpus simultanément (pangastrite ; gastrite atrophique de type AB) [95].

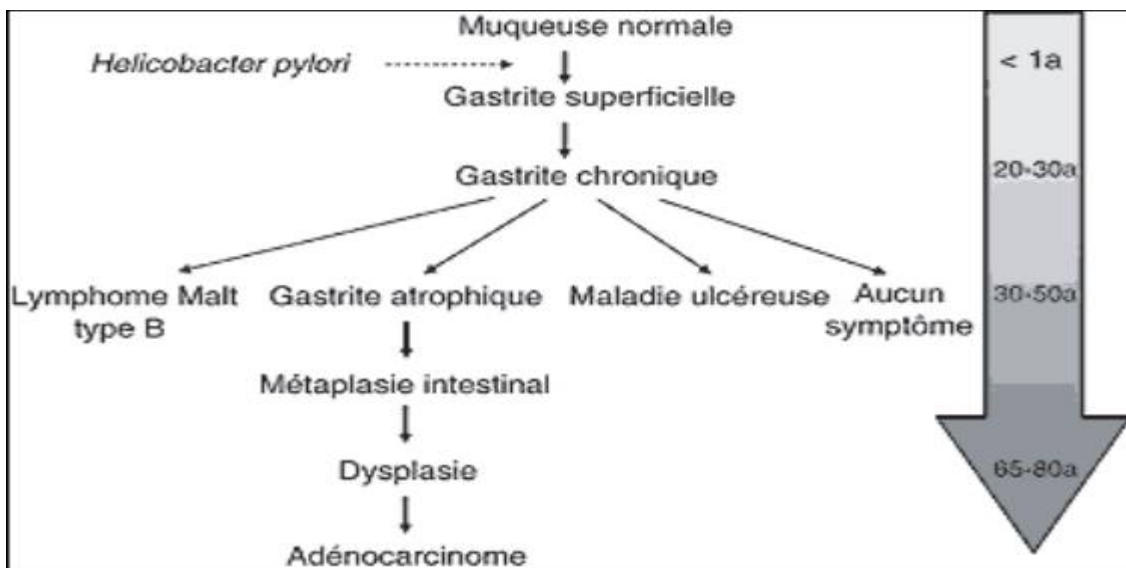


Figure 13: Evolution de l'infection à *Helicobacter pylori* en fonction du temps [96].

4. Cancer gastrique

Le cancer gastrique est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde et souvent avec de mauvais résultats parce que le cancer est habituellement détecté à un stade avancé où le traitement est difficile et le taux de mortalité est élevé, ce qui dénote le « tueur silencieux ».

Les recherches mettant en évidence l'association entre le cancer gastrique et *H. pylori* ont réalisé des progrès plausibles au fil des ans. Des preuves cliniques et épidémiologiques substantielles ont montré que cette bactérie gastrique est un facteur de risque dans le développement du cancer gastrique [97,98].

En 1993, le groupe d'étude Eurogast a rapporté les données de 13 études épidémiologiques qui ont montré des associations entre *H. pylori* et le cancer. L'année suivante, le Centre international de recherche sur le cancer de l'organisation mondiale de la Santé a désigné *H. pylori* comme cancérigène de classe I.

L'association entre *H. pylori* et le cancer peut s'expliquer par 2 mécanismes possibles : l'un est basé sur un effet de promotion de la cancérogenèse de la bactérie elle-même et l'autre est basé sur l'établissement d'un environnement cancérogène dû à une infection à long terme. Cette infection de longue durée peut induire une gastrite atrophique, considérée comme la première étape dans les séquelles de gastrite-métaplasie-carcinome dans l'estomac. Il a été démontré que la phospholipase A2 de *H. pylori* provoque des lésions de la membrane des cellules épithéliales. En outre, la cytotoxine vacuolante (VacA+) de *H. pylori* constitue un risque accru de développement d'un ulcère gastro-duodéal et d'un cancer gastrique. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées par la réponse inflammatoire de l'hôte lors d'une infection peuvent également induire des dommages à l'ADN avec l'accumulation de mutations de l'ADN, conduisant ainsi à la pathogenèse du cancer gastrique [99].

L'éradication de l'infection à *H. pylori* diminue le risque de lésions pré malignes et de cancer gastrique chez les personnes infectées [100,101]. Le suivi endoscopique et histologique est crucial, même chez les patients présentant des ulcères gastriques apparemment non malins, pour améliorer le taux de détection des tumeurs malignes dans les populations à forte prévalence de cancer gastrique [102].

5. Lymphome de MALT

H. pylori joue un rôle dans le développement et la progression des lymphomes gastriques (MALT). La prévalence moyenne de l'infection par *H. pylori* dans les lymphomes MALT était de 79 % ; elle était plus élevée dans les cas de bas grade (79 %) que dans les cas de haut grade (60 %). Le traitement du lymphome gastrique MALT localisé de stade I avec infection à *H. pylori* est l'éradication.

La muqueuse gastrique ne contient normalement pas de tissu lymphoïde, mais le MALT apparaît presque toujours en réponse à la colonisation par *H. pylori*. Dans de rares cas, une population monoclonale de lymphocytes B peut naître de ce tissu et prolifèrent lentement pour former un lymphome MALT [103].

En particulier, le diagnostic est basé sur l'aspect histologique lors de la microscopie de routine et sur la démonstration de la clonalité par l'immunohistochimie ou les techniques moléculaires, telle que la PCR. Presque tous les patients atteints de lymphome MALT sont positifs à l'égard de *H. pylori*, et les sujets positifs à l'égard de *H. pylori* présentent un risque nettement accru de développer un lymphome MALT gastrique [104,105].

Les lymphomes MALT se produisent chez moins de 1 % des sujets positifs pour *H. pylori*. L'éradication d'*H. pylori* peut conduire à une rémission complète chez environ 60 à 80% des patients atteints d'un lymphome MALT de stade IE (classification de Ann-Arbor) confirmé à l'estomac, mais environ 10 % continuent à présenter des signes de maladie résiduelle minime, et le reste ne montre aucune réponse ou progression de la maladie [106,107].

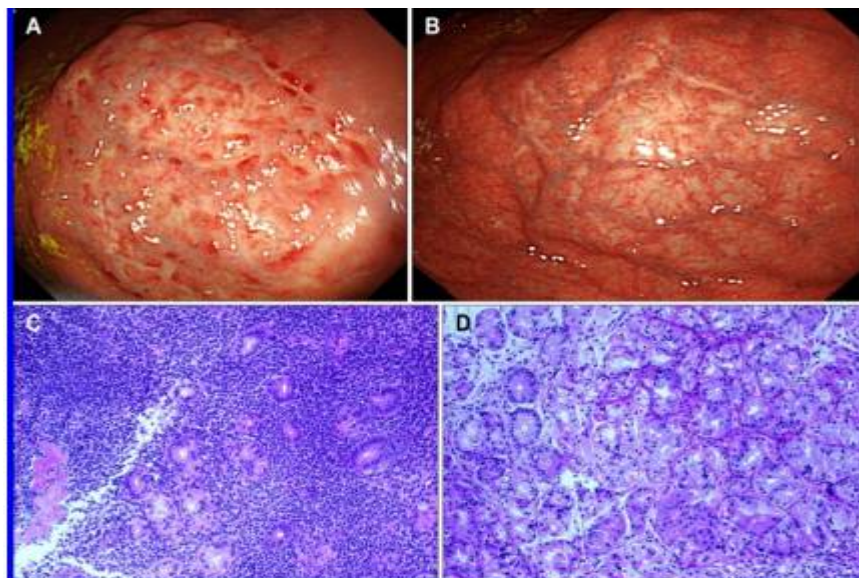


Figure 14: Lymphome gastrique du MALT visualisé par histologie et endoscopie [108].

V. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Les tests de diagnostic de l'infection à *H. pylori* peuvent être divisés en deux catégories : les tests basés sur la biopsie qui sont des tests invasifs car ils nécessitent une endoscopie, et les tests non invasifs où aucune endoscopie n'est nécessaire et où le sérum, le sang total, les fèces, l'air expiré, la salive ou l'urine sont utilisés pour le test. Le choix du test dépend de l'objectif de celui-ci, de sa sensibilité et de sa spécificité, du rapport coût-efficacité de la stratégie de test et de sa disponibilité [109].

1. Tests invasifs

Les méthodes invasives nécessitent des échantillons de biopsie gastrique obtenus lors d'une endoscopie. Actuellement, les tests de biopsie invasifs comprennent la coloration des échantillons histologiques, le test de l'uréase de la biopsie, la culture et l'amplification en chaîne par polymérase PCR.

1.1. Endoscopie

L'examen endoscopique conventionnel est généralement effectué pour diagnostiquer les maladies associées à *H. pylori*, telles que les ulcères gastro-duodénaux, la gastrite atrophique, le lymphome MALT et le cancer gastrique. L'endoscopie est également un instrument couramment utilisé pour obtenir des spécimens, généralement de la muqueuse gastrique à partir d'une biopsie, pour des études plus approfondies sur d'autres tests invasifs, notamment le test rapide de l'uréase, l'histologie, la culture et les méthodes moléculaires. L'antrum est un site de biopsie préférentiel pour détecter une infection à *H. pylori* dans la plupart des cas, mais une biopsie du corps à partir d'une courbe plus importante est suggérée pour les patients présentant une atrophie antrale ou une métaplasie intestinale afin d'éviter les résultats faussement négatifs [110].

La distribution inégale de *H. pylori* dans l'estomac dans différents contextes cliniques entraîne inévitablement des erreurs d'échantillonnage dans les examens basés sur des biopsies et plusieurs tentatives ont été faites pour diagnostiquer en temps réel une infection à *H. pylori* lors d'un examen endoscopique [111].

1.2. Test rapide à l'uréase

Pour la pratique clinique de routine, le test rapide de l'uréase (RUT) est le test invasif le plus utile pour le diagnostic de *H. pylori*, car il est peu coûteux, rapide, facile à réaliser, très spécifiques et largement disponibles. Il repose sur l'activité de l'enzyme uréase de *H. pylori*, la présence de *H. pylori* dans un échantillon de biopsie gastrique permet de scinder l'urée en ammoniac et CO_2 , l'ammoniac produit par l'uréase augmentera le pH, ce qui est détecté par un changement de couleur sur le moniteur de pH.

Plusieurs tests commerciaux sur l'uréase, y compris des tests sur gel (CLOtest, HpFast), les tests sur papier (PyloriTek, ProntoDry) et des tests en milieu liquide (UFT300, EndoscHp) sont aussi disponibles, les différentes RUT commerciales ont un temps de réaction différent pour fournir des résultats. CLOtest nécessite généralement 24 heures pour obtenir un résultat précis, alors que PyloriTek prend 1 h et UFT 300 5 min pour fournir des résultats plus rapides. En général, les tests rapides à l'uréase commerciaux ont une spécificité supérieure à 95% et une sensibilité au-dessus de 85 à 95 %.

Il est important de noter qu'un RUT négative ne doit pas être considéré comme une preuve de l'absence de l'infection, en particulier chez les utilisateurs d'IPP et les personnes atteintes de gastrite atrophique [112].

1.3. Histologie

L'histologie est généralement considérée comme la référence pour la détection directe de l'infection par *H. pylori*. Cependant, plusieurs facteurs influencent la précision du diagnostic de l'histologie, tels que le site, la taille et le nombre de biopsies, les méthodes de coloration, la prise d'IPP, les antibiotiques et l'expérience du pathologiste examinateur. L'utilisation des IPP peut conduire à des résultats controversés de l'examen histologique et il est recommandé d'arrêter le traitement par les IPP 2 semaines avant de procéder à l'examen histologique [113].

Un plus grand nombre d'échantillons de biopsie prélevés sur le site approprié pour l'analyse peut réduire les erreurs d'échantillonnage et les résultats faussement négatifs des tests histologiques ainsi que des autres tests basés sur la biopsie. Les biopsies de l'antrum et du corps sont généralement recommandées en pratique clinique et l'acquisition d'au moins deux échantillons de biopsie de l'antrum et du corpus est une stratégie des plus judicieuses qui garantit le rendement diagnostique maximal [114].

L'histologie peut révéler la présence de bactéries ainsi que le type d'inflammation. La coloration est la partie critique de l'examen histologique et plusieurs colorations comme la coloration HE de routine, Giemsa, Warthin-Starry, la coloration argentée Hp, le bleu de toluidine, l'orange d'acridine, McMullen, Genta, Dieterle et la coloration immunohistochimique ont été utilisées pour détecter *H. pylori*.

Actuellement, les lignes directrices suggèrent d'utiliser au moins deux colorants : l'hématoxyline et l'éosine pour évaluer les cellules inflammatoires et le colorant Giemsa ou Genta pour détecter *H. pylori*. La coloration de la Genta a l'avantage de visualiser à la fois les cellules inflammatoires et *H. pylori*, en combinant une coloration argentée, l'hématoxyline et l'éosine et le bleu d'Alcian. Dans l'ensemble, le Giemsa est la méthode préférée en pratique clinique car elle est simple, très sensible et moins coûteuse. Elle peut être utile dans les cas où aucune bactérie n'est visible sur l'hématoxyline et la coloration de l'éosine mais il y a des preuves d'inflammation sur l'histologie [115].

Dans la gastrite aiguë, on observe une infiltration marquée de la lamina propria par les granulocytes ; dans la gastrite chronique, il s'agit d'une infiltration à prédominance mononucléaire.

Dans une coupe histologique, *H. pylori* se reconnaît à son apparence comme une cellule courte, incurvée ou bacille spiralé qui repose sur la surface épithéliale ou dans la couche de mucus ; elle se trouve également en profondeur dans les fosses gastriques [109].

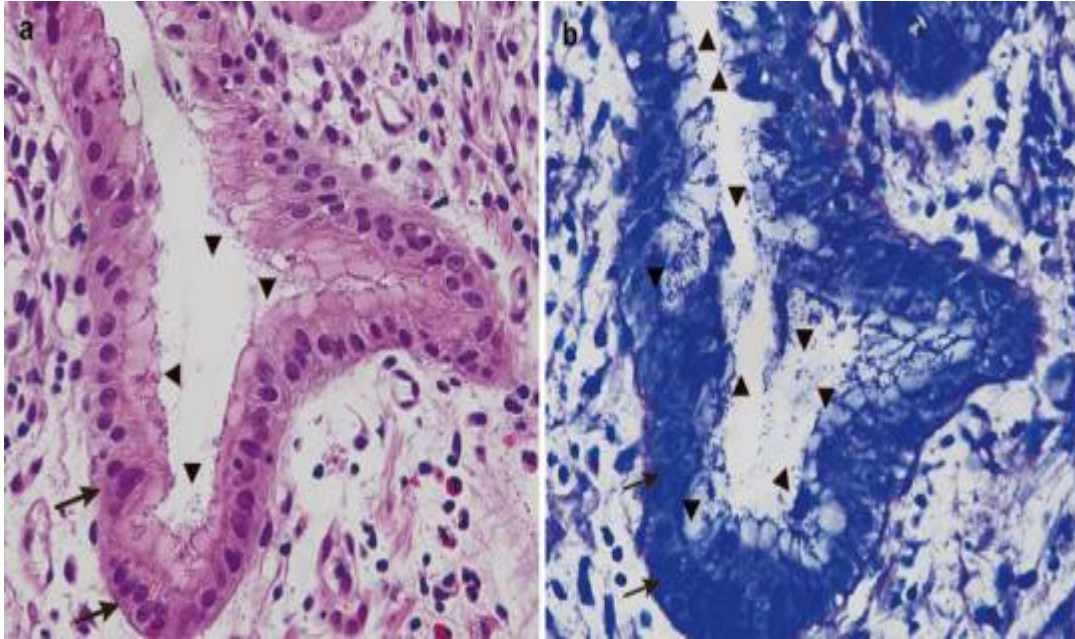


Figure 15: Résultats histopathologiques de *H. pylori* (Coloration de l'hématoxyline-éosine (a), Coloration de Giemsa (b)) [116].

1.4. Culture

La culture d'*H. pylori* est difficile, longue et coûteuse, et constitue un moyen peu pratique d'établir le diagnostic de l'infection. Tous les laboratoires hospitaliers ne disposent pas de l'expertise ou des ressources nécessaires pour proposer une culture de routine. La culture est utilisée dans des essais cliniques contrôlés de traitement de l'infection, elle est généralement réalisée de manière centralisée dans un seul laboratoire de référence.

La culture est rarement nécessaire dans la pratique clinique de routine, mais elle peut être utile pour déterminer *in vitro* les profils de résistance aux antimicrobiens et la sensibilité dans la planification du traitement d'un patient chez qui deux ou plusieurs tentatives d'éradication ont échoué. Toutefois, une approche tout aussi acceptable pour la prise en charge d'un patient dont l'éradication a échoué serait de le traiter à nouveau avec un régime antibiotique différent sans recours à la biopsie, à la culture et aux tests de sensibilité [117].

Comme pour les autres tests basés sur la biopsie, la sensibilité de la culture comme moyen de diagnostic de l'infection à *H. pylori* peut être réduite chez les patients sous traitement antisécrétoire. En utilisant une biopsie antrale, la sensibilité de la culture était de 85% chez 35 patients ne prenant aucun médicament antiacide, de 50 % chez 12 patients prenant un IPP et de 74 % chez 34 patients prenant un ARH2. La culture d'une biopsie du corps n'a pas été associée au même niveau de sensibilité réduite ; les taux correspondants étaient respectivement de 80 %, 76 % et 67 % [118].

1.5. Réaction en chaîne de la polymérase (PCR)

La PCR est une technique d'amplification de l'ADN qui utilise la production rapide de copies multiples d'une séquence d'ADN cible pour identifier *H. pylori*. Cette méthode de test est très spécifique et peut être plus sensible que d'autres techniques de diagnostic basées sur la biopsie. Une étude récente a montré que la PCR était capable de détecter *H. pylori* dans environ 20 % des biopsies gastriques en cas de gastrite chronique, mais pas d'organismes identifiables par l'histologie [119].

La PCR fournit également un moyen d'identifier les mutations associées à la résistance aux antimicrobiens. Un inconvénient considérable de la PCR est qu'elle peut détecter les segments d'ADN de la bactérie morte dans l'estomac muqueuse des patients après le traitement ; par conséquent, il peut produire des résultats faussement positifs [120].

2. Tests non invasifs

Les tests non invasifs évitent de recourir à l'endoscopie, qui peut infliger un stress physique au patient. De plus, les tests invasifs pourraient donner des résultats faussement négatifs en raison de la distribution inégale des bactéries dans l'estomac [121].

Les tests cliniques comme l'alcootest à l'urée et le test sérologique sont des procédures de dépistage bien établies qui contribuent à réduire le coût et la charge de travail de l'endoscopie invasive [122].

2.1. Test respiratoire

Le test respiratoire à l'urée (UBT) est le test non invasif le plus important pour détecter *H. pylori*. Il est facile à réaliser, fiable, peu coûteux et sans risque pour les patients [123].

Le test respiratoire à l'urée (UBT) est basé sur la capacité de *H. pylori* à sécréter l'uréase, qui hydrolyse l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone. La substance d'essai utilisée est l'urée, marquée avec un isotope du carbone, soit avec du ¹⁴C (un isotope radioactif), soit avec du ¹³C (un isotope stable). Le ¹³C-UBT est le plus fréquemment utilisé pour sa sécurité ; cependant, le coût du ¹³C-UBT est plus élevé que du ¹⁴C-UBT. Chez les personnes non infectées, l'urée ingérée quitte l'estomac inchangé, alors que chez les sujets infectés, l'urée se scinde en ammoniac et le CO₂, qui peut être détecté dans l'air expiré [124].

Le ¹³C-UBT, qui contient l'isotope non radioactif, a une grande précision de diagnostic chez les enfants. Cette méthode présente toutefois des inconvénients :

- Elle est difficile à réaliser chez les enfants non conformes qui ne veulent pas ingérer l'urée ¹³C.
- L'âge des enfants peut rendre difficile la collecte de l'air expiré.
- Des troubles mentaux ou physiques peuvent présenter des difficultés supplémentaires [125].

L'UBT détecte l'infection actuelle à *H. pylori* avec une sensibilité et une spécificité de >95 %. Le test est indiqué pour le diagnostic initial de l'infection et pour le suivi de la thérapie d'éradication ; dans ce dernier cas, l'UBT ne doit pas être effectué avant qu'un intervalle de quatre semaines se soient écoulées [126]. Des résultats faussement négatifs peuvent se produire pendant le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons [127].

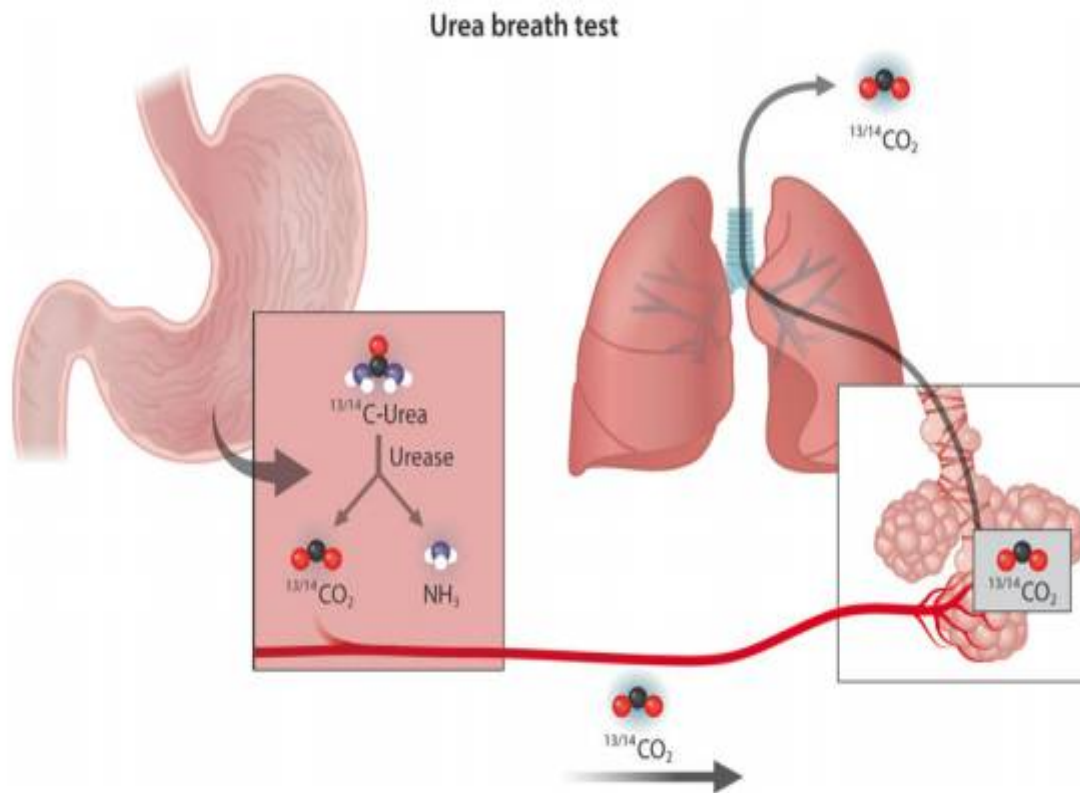


Figure 16: Principe du test respiratoire à l'urée marquée au $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ [116].

2.2. Méthodes sérologiques

L'infection par *H. pylori* induit une réponse immunitaire humorale chez l'hôte, ce qui entraîne une augmentation précoce des anticorps IgM spécifiques, puis une augmentation persistante des anticorps IgG et IgA spécifiques [128]. Les anticorps spécifiques peuvent être détectés dans le sérum, le sang total, l'urine et la salive, à partir d'échantillons frais ou congelés [129].

Les tests sérologiques sont basés sur la détection des anticorps IgG anti-*H. pylori* dans le sérum du patient. La simplicité et le rapport coût-efficacité ont permis d'utiliser largement les tests sérologiques pour la recherche épidémiologique afin d'évaluer la prévalence de l'infection à *H. pylori* dans diverses populations [130,131].

Il existe différents types de diagnostics sérologiques, tels que l'agglutination bactérienne, la fixation du complément, le test d'immunofluorescence indirecte (IIF), le dosage immunoenzymatique (ELISA). Parmi ces tests, ELISA est la méthode la plus utilisée, la sensibilité et la spécificité de l'ELISA dépendent de la nature de la préparation de l'antigène bactérien [116].

La limite des tests basés sur la détection d'anticorps spécifiques est que l'infection aiguë peut être manquée en raison du retard dans la production d'anticorps, car la séroconversion des IgG se produit environ 7 à 14 semaines après l'infection. D'autre part, des résultats faussement positifs peuvent se produire, car les titres d'anticorps peuvent rester positifs même pendant des années après la résolution de l'infection. Cependant, le titre d'anticorps spécifiques a tendance à diminuer : une baisse de 25 à 50 % du titre d'anticorps IgG dans les sérums appariés 6 mois après le traitement confirme l'éradication dans la plupart des cas [132,133].

2.3. La détection antigénique dans les selles SAT

Le test de l'antigène des selles (SAT) est l'autre méthode non invasive qui présente une bonne sensibilité et une bonne spécificité, respectivement de 94 % et 97 % dans la méta-analyse globale, pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*. Cette méthode permet de détecter la présence de l'antigène *H. pylori* dans les échantillons de selles [134].

Il existe deux types de SAT pour la détection de *Helicobacter pylori*, à savoir les méthodes basées sur l'essai immunoenzymatique (EIA) tel que Premier Platinum HpSA et l'essai immunochromatographique (ICA) comme ImmunoCard HpSA. Il existe des méthodes qui utilisent soit des anticorps polyclonaux, ou bien des anticorps monoclonaux, mais en général, les tests basés sur les anticorps monoclonaux sont plus précis que ceux basés sur les anticorps polyclonaux et les tests basés sur l'EIA donnent des résultats plus fiables que ceux basés sur l'ICA [135].

Le principe du test de l'ImmunoCard STAT HpSA est basé sur le recueil des selles dans un conteneur hermétique. Une petite portion (5-6 mm de diamètre) de l'échantillon de selles a été transférée dans le flacon de diluant de l'échantillon en utilisant le bâtonnet applicateur, en

faisant tourner le vortex pendant 15 s, puis 4 gouttes ont été distribuées dans la fenêtre ronde à l'extrémité inférieure du dispositif. Les résultats ont été lus 5 minutes plus tard et ils sont jugés comme recommandés par les fabricants.

Tandis que le principe du Test HpSA au platine est basé sur des anticorps polyclonaux anti-*H. pylori* de capture adsorbés sur des micropuits. Des échantillons de patients dilués et un anticorps polyclonal conjugué à la peroxydase ont été ajoutés aux puits et incubés à température ambiante pendant 1 heure. Un lavage a été effectué pour éliminer le matériel non lié. Un substrat a été ajouté et incubé pendant 10 minutes à température ambiante. La couleur se développe en présence de l'enzyme liée. Une solution d'arrêt a été ajoutée, et les résultats ont été inspectés par spectrophotométrie à 450 nm dans les 15 minutes suivant l'ajout de la solution d'arrêt. La détermination visuelle peut également être utilisée [136].

Il est nécessaire de clarifier les facteurs qui influencent le point limite (âge du patient, contexte avant et après le traitement, etc). Les inhibiteurs de la pompe à protons semblent affecter la précision du test de l'antigène des selles, mais l'effet négatif disparaît 1 à 2 semaines après la fin du traitement. Le test de l'antigène des selles est techniquement réalisable chez les patients souffrant de saignements gastro-intestinaux supérieurs, mais la précision du diagnostic dans ce groupe de patients semble être sous-optimale et devrait être évaluée plus en détail. Il reste également à démontrer si le test de l'antigène des selles d'*H. pylori* peut être utilisé dans d'autres situations particulières, par exemple chez les patients souffrant de constipation ou de diarrhée. Enfin, le test de l'antigène des selles semble être une méthode rentable pour le diagnostic d'Infection à *H. pylori* [137].

Tableau III: Avantages et inconvénients des tests de diagnostic pour *H.pylori* [114].

Tests Endoscopiques	Avantages	Inconvénients
Histologie	Excellente sensibilité et spécificité	Coûteuse et nécessite des infrastructures et du personnel formé
Test rapide de l'uréase	Peu coûteux et donnant des résultats rapides. Excellente spécificité et une très bonne sensibilité chez les patients sélectionnés	La sensibilité a été considérablement réduite dans le contexte post-traitement
Culture	Excellente spécificité Permet de déterminer la sensibilité aux antibiotiques	Coûteuse, difficile à réaliser et peu disponible
PCR	Excellente sensibilité et spécificité. Permet de déterminer les sensibilités aux antibiotiques	Méthodologie non normalisée dans les laboratoires et peu disponible
Tests non Endoscopiques	Avantages	Inconvénients
Sérologie	Peu coûteuse, largement disponible	Non recommandée après <i>H. pylori</i> thérapie
Test respiratoire à l'urée (13C et 14C)	Identifie une infection active à <i>H. pylori</i> . Utile avant et après le traitement contre <i>H. pylori</i>	Le remboursement et la disponibilité restent incohérent
La détection antigénique dans les selles	Identifie une infection active à <i>H. pylori</i> . Excellentes valeurs prédictives positives et négatives, indépendamment de la prévalence d' <i>H. pylori</i> . Utile avant et après le traitement contre <i>H. pylori</i>	Le test polyclonal est moins bien validé que l'UBT dans le cadre du post-traitement. Le test monoclonal semble fiable avant et après le traitement antibiotique. Désagrément lié au recueil des selles

VI. TRAITEMENT D'ERADICATION

L'éradication de l'infection par *H. pylori* est un moyen efficace de guérir l'ulcère gastro-duodéal associé à *H. pylori*, car elle facilite la guérison de l'ulcère, empêche les récurrences chez la grande majorité des patients [138] et réduit considérablement le risque de complications. Elle permet aussi de résoudre l'inflammation gastrique chez les adultes et les enfants, et peut entraîner une réversion de l'atrophie existante de la muqueuse gastrique.

L'éradication d'*H. pylori* induit une rémission du lymphome gastrique MALT et préviendrait probablement le développement de cancers gastriques si l'intervention intervient suffisamment tôt dans la séquence de la cancérogenèse [139].

Le but du traitement de l'infection à *H. pylori* est l'éradication complète de l'organisme. L'éradication est actuellement définie comme l'absence de *H. pylori* pendant un minimum de 4 semaines après le traitement, comme confirmé par un test basé sur la biopsie, UBT ou test d'antigène des selles.

Les régimes d'éradication cliniquement pertinents doivent avoir des taux de guérison d'au moins 80 %, (selon l'analyse en l'intention de traiter), sans effets secondaires majeurs et avec une induction minimale de résistance bactérienne [140].

1. Protocoles de traitement

1.1. Triple thérapie

Le régime de base consiste en un IPP (par exemple, 40 mg d'oméprazole ou équivalent), de l'amoxicilline (1 g) et un troisième médicament (par exemple, clarithromycine, métronidazole ou lévofloxacine) deux fois par jour pendant 14 jours. Les régimes de courte durée permettent d'obtenir des taux de guérison plus faibles avec la clarithromycine ou le métronidazole et ne parviennent généralement pas à atteindre même 90 % de guérison avec les fluoroquinolones. Pour les infections dues à des souches sensibles aux antimicrobiens choisis, on peut s'attendre à ce que le schéma guérisse de manière fiable >90 %, généralement >95 % des infections chez les patients qui suivent le traitement [141].

La résistance à la clarithromycine et aux fluoroquinolones ne peut être surmontée en augmentant la dose ou la durée du traitement (c'est-à-dire qu'elle est totale ou nulle). Les patients présentant des infections résistantes ne reçoivent effectivement que deux des trois médicaments (par exemple, la clarithromycine est éliminée) et ne reçoivent donc qu'une double thérapie avec les IPP plus l'amoxicilline. Aux doses utilisées dans la trithérapie, cette double thérapie guérira moins de 50 % des patients. Dans les pays occidentaux, où les métaboliseurs rapides des IPP sont fréquents, les taux de guérison tombent généralement à moins de 20 %. Comme indiqué précédemment, le taux de guérison avec une trithérapie IPP, amoxicilline et métronidazole pendant 14 jours pour les infections résistantes au métronidazole peut atteindre 75 %, ce qui est cependant inacceptable.

Les trithérapies sont désormais obsolètes en tant que thérapies empiriques. Cependant, les trithérapies peuvent encore rester d'excellents choix pour une utilisation en tant que thérapie basée sur la sensibilité [142].

1.2. Quadrithérapie au bismuth

La quadrithérapie originale était la combinaison d'un IPP, d'un bismuth, d'un chlorhydrate de tétracycline et de métronidazole (souvent appelé quadrithérapie ou quadruple thérapie au bismuth). Des taux de guérison >90 %, souvent >95 %, sont attendus lorsque le traitement est administré pendant 14 jours avec une bonne observance. Au moins 50 % des patients subiront des effets secondaires (par exemple, nausées, douleurs abdominales, etc.), et une mauvaise observance a souvent été le facteur le plus important limitant son efficacité. Ce régime s'est avéré très efficace malgré la résistance au métronidazole, car cette résistance peut souvent être surmontée à condition d'utiliser une dose complète de métronidazole (par exemple, 1 500 ou 1 600 mg) et de suivre un traitement de 14 jours [143].

Ce régime est souvent le premier choix des patients qui ne peuvent pas prendre de pénicilline ou dans les régions où la résistance à la clarithromycine et au métronidazole empêche l'utilisation de trithérapies empiriques. Si le patient peut prendre de la pénicilline et que la résistance au métronidazole n'est pas présente, il n'y a aucune raison de ne pas utiliser une trithérapie plus simple et mieux tolérée [144].

La quadrithérapie au bismuth est également le premier choix pour un retraitement (par exemple, une thérapie de deuxième ligne) après un échec thérapeutique avec un régime contenant différents antimicrobiens. Les autres schémas thérapeutiques basés sur la quadruple thérapie au bismuth comprennent le remplacement du métronidazole par la furazolidone ou de la tétracycline par l'amoxicilline [145].

1.3. Thérapie séquentielle

La thérapie séquentielle a été proposée par un groupe de chercheurs italiens. Elle consiste en l'association d'un IPP et d'amoxicilline (1 g, × 2 par jour) pendant 5 jours, suivie d'un IPP et de clarithromycine/métronidazole (500 mg, × 2 par jour) pendant 5 jours [146].

La thérapie séquentielle est devenue un régime obsolète qui a été conçu pour surmonter la résistance à la clarithromycine.

Au départ, la thérapie séquentielle est apparue efficace et cette illusion a été maintenue par l'accent mis sur la démonstration de sa supériorité par rapport à la trithérapie dans les régions où la résistance à la clarithromycine avait été démontrée pour rendre la trithérapie inefficace. Malheureusement, il n'a pas été reconnu que la faible prévalence de la résistance au métronidazole dans ces mêmes régions cachait le fait que le régime était miné par la résistance au métronidazole. Le fait de ne pas inclure systématiquement des tests de susceptibilité a conduit à des expériences répétées dans la même population montrant qu'en effet la thérapie séquentielle était supérieure à la trithérapie (c'est pourquoi elle a été développée à l'origine). Ce n'est qu'alors que l'on a découvert qu'elle était nettement moins efficace en présence d'une résistance au métronidazole.

Le traitement séquentiel est désormais considéré comme un régime obsolète et a été remplacé par un traitement concomitant [147].

1.4. Thérapie concomitante

La thérapie concomitante est utilisée à la place de la thérapie séquentielle dans les régions où la résistance à la clarithromycine est supérieure à 20 % et où il n'existe pas de thérapie quadruple à base de bismuth. La thérapie concomitante implique l'administration simultanée de 3 antibiotiques (métronidazole, clarithromycine et amoxicilline) et d'un IPP pendant 10 à 14 jours. Cette thérapie est efficace et bien tolérée par rapport à la trithérapie classique [148].

Elle est donc efficace en présence d'une résistance à la clarithromycine ou au métronidazole, mais devient inefficace en présence d'une double résistance à la clarithromycine et au métronidazole, ce qui est rare dans la plupart des régions. Le succès du traitement dépend également de la durée qui est de 14 jours. La thérapie concomitante est largement utilisée comme traitement empirique ; cependant, si les données de susceptibilité montrent que l'infection est sensible, une trithérapie serait plus appropriée. On peut estimer la prévalence de la double résistance à la clarithromycine et au métronidazole en multipliant la prévalence connue de chaque taux de résistance [149,150].

2. Traitement de 1ere ligne probabiliste

Le traitement initial d'éradication, appelé traitement de "première ligne", offre généralement les meilleures chances de succès. Il est donc essentiel d'accorder une attention particulière à la sélection de la thérapie d'éradication de première ligne la plus appropriée pour un patient donné. Il n'existe aucun schéma thérapeutique qui garantisse la guérison de l'infection à *H. pylori* chez 100% des patients.

Le traitement probabiliste en l'absence d'étude de la sensibilité aux antibiotiques est le choix entre la quadrithérapie concomitante qui a pour but de donner de l'Amoxicilline (1g matin et soir), 500mg de Clarithromycine prise matin et soir, du Métronidazole (500mg matin et soir), associé à un IPP (2x jour, matin et soir) pendant 14 jours, ou la quadrithérapie à base de Bismuth qui sera une alternative en cas des patients présentant une allergie aux bêtalactamines ou chez les patients ayant pris les Macrolides précédemment pour une autre indication [151].

3. Traitement de 2ème ligne probabiliste

Si le traitement de la 1ere ligne a échoué, il faut s'assurer de la bonne observance du traitement avant de débiter le traitement de seconde ligne et il est nécessaire d'éviter l'utilisation des mêmes antibiotiques.

Le traitement de seconde ligne consiste à utiliser la quadrithérapie bismuthée chez les patients qui ont reçu la quadrithérapie concomitante. Et inversement si la quadrithérapie concomitante a été choisie en 1ere ligne on passe à la quadrithérapie bismuthée.

Au cas où le traitement de seconde ligne échoue, il sera nécessaire d'effectuer une étude de la sensibilité aux antibiotiques chez le patient, pour initier un traitement orienté [152].

4. Traitement guidé de 3eme ligne

Après l'échec des traitements de 1ere ligne et 2eme ligne, il n'est pas conseillé de prescrire d'autres traitements antibiotiques. Chaque fois que cela est possible, des échantillons de biopsie doivent être obtenus pour être mis en culture et testés pour l'étude de sensibilité afin de guider la thérapie et choisir le Protocole adéquat.

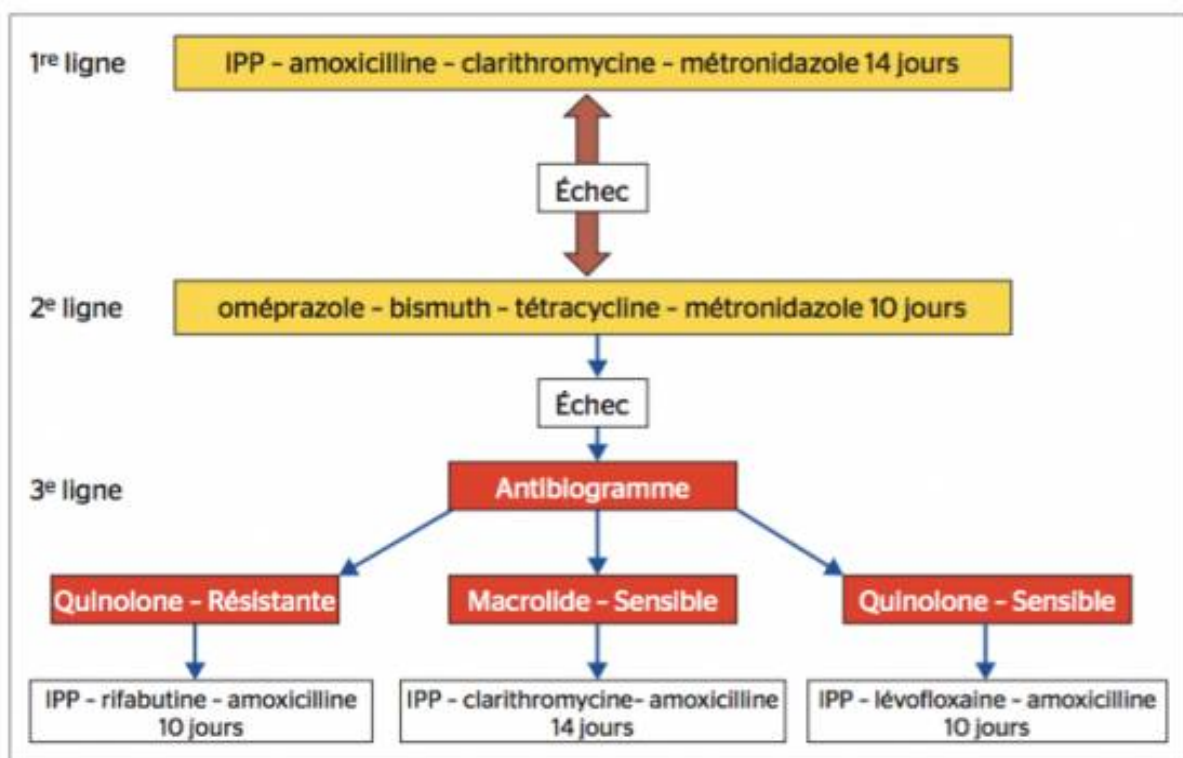


Figure 17: Algorithme de traitement en cas d'infection à *H.pylori* chez l'adulte [153].

5. Facteurs influençant l'efficacité du traitement

Aucun des régimes ne permet de guérir l'infection à *H. pylori* chez 100 % des patients ; un certain nombre de facteurs, tels que la résistance bactérienne aux antibiotiques, la mauvaise observance du traitement, la charge bactérienne élevée, le faible pH gastrique et d'autres facteurs peuvent affecter le résultat de la thérapie d'éradication [154].

La raison la plus importante de l'échec du traitement semble être la résistance aux médicaments, en particulier à la clarithromycine, qui entraîne une diminution d'environ 70 % de l'efficacité du régime contenant de la clarithromycine, alors que l'impact de la résistance au métronidazole sur le résultat clinique est relativement modeste, entraînant une diminution d'environ 25 % de l'efficacité [155]. La résistance de *H. pylori* à l'amoxicilline et à la tétracycline est faible, moins de 1 % des isolats dans le monde. La résistance primaire ou acquise d'*H. pylori* aux sels de bismuth n'a jamais été signalée [156].

L'autre déterminant important de la réussite du traitement d'éradication est le respect par le patient du régime prescrit. La raison courante de la non-observance est l'apparition d'effets secondaires, tandis que la commodité joue également un rôle : les patients recevant un traitement de deux à trois fois par jour ont été nettement plus fidèles que ceux recevant un traitement de quatre fois par jour [157].

6. Résistance aux antibiotiques

Les bactéries peuvent devenir résistantes aux antibiotiques par deux mécanismes majeurs :

- L'acquisition d'éléments génétiques mobiles qui confèrent une résistance.
- Des mutations ponctuelles qui modifient la structure de la cible.

La résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques est la principale cause d'échec des traitements d'éradication. Le mécanisme essentiel d'acquisition de la résistance est l'apparition de mutations ponctuelles dans des gènes importants pour l'activité antimicrobienne, tandis que les pompes à efflux ont également été décrites [158].

La résistance aux macrolides augmente régulièrement dans le monde entier et est cliniquement significative. En outre, selon les méthodes standard, elle peut être détectée dans quelques heures par des méthodes moléculaires, notamment la PCR en temps réel suivie d'une analyse de la courbe de fusion. La résistance aux fluoroquinolones est également importante pour les mêmes raisons, et certaines méthodes moléculaires peuvent également être appliquées. La résistance au métronidazole est très courante, mais elle peut être surmontée in vivo. Sa détection in vitro manque de reproductibilité, et aucune méthode moléculaire n'est actuellement disponible. Résistance aux autres antibiotiques d'intérêt potentiel comme pour l'amoxicilline, la tétracycline et la rifamycine est rarement trouvée [159].

Dans une étude réalisée au Maroc, la résistance primaire de *H. pylori* à la clarithromycine était de 28,2 %. Il a été noté que les femmes plus souvent que les hommes ont été infectées par une souche résistante de *H. pylori* (38 % contre 18 %). En utilisant la PCR, parmi 22 biopsies positives pour *H. pylori*, 15 (68%) ont présenté une mutation A2142G, 6 (27%) une mutation A2143G et 2 (9%) une mutation A2142C. Les autres biopsies positives pour *H. pylori* ont révélé un mélange de mutations A2142G et A2143G. Dans 16 biopsies (77%), une infection mixte avec une souche sensible et une souche résistante a été signalée.

Par conséquent, étant donné que le taux de résistance à la clarithromycine est largement supérieur au seuil de 15 à 20 % mis en avant par le cinquième rapport de consensus de Maastricht [10], il convient d'abandonner le traitement à base de clarithromycine comme stratégie de première ligne dans plusieurs régions d'Afrique du Nord [160].

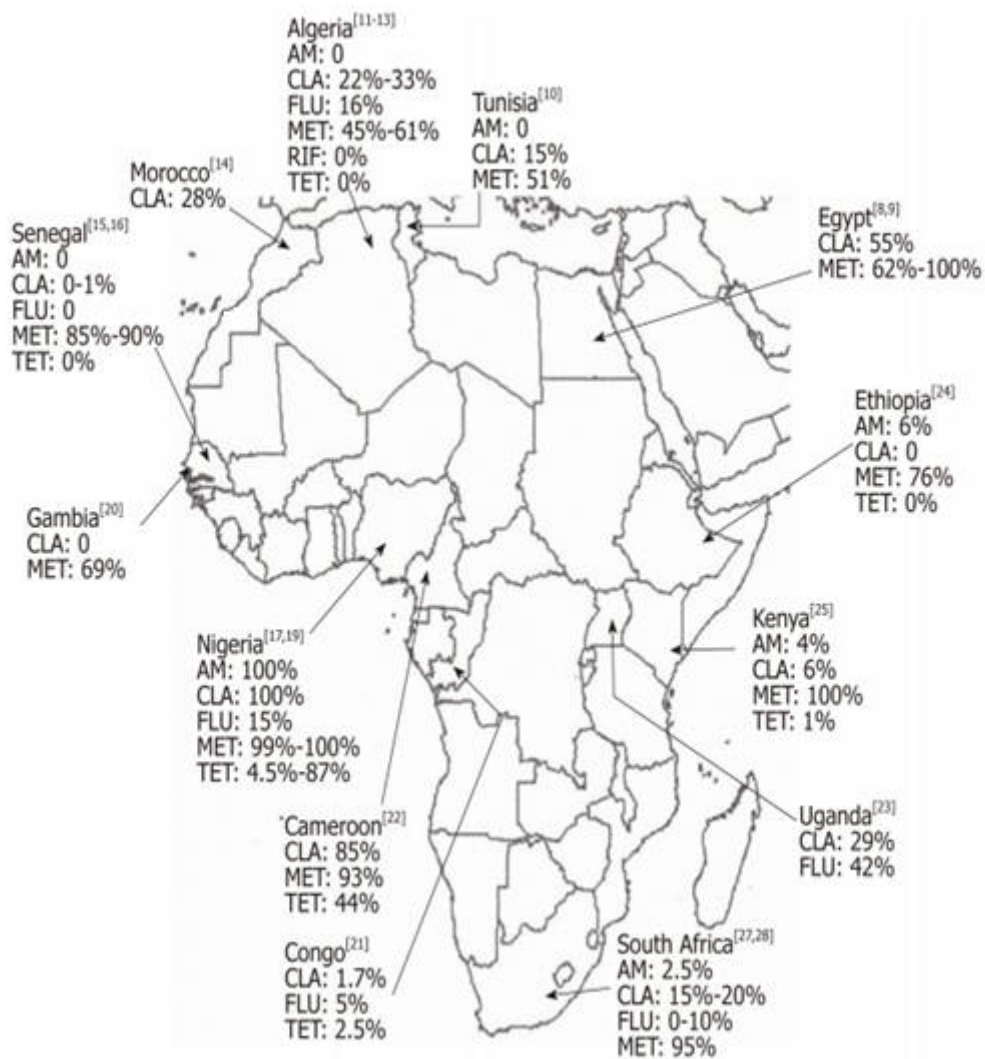


Figure 18: Résistance antimicrobienne d'*H. pylori* en Afrique. AM : Amoxicilline ; CLA : Clarithromycine ; FLU : Fluoroquinolones ; MET : Métronidazole ; RIF : Rifampicine ; TET : Tétracycline. [55]



2^{EME} PARTIE :
MANIFESTATIONS
EXTRA-DIGESTIVES



I. MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES

1. Anémie ferriprive

1.1. Définition

Le fer (Fe) est un élément essentiel pour la synthèse de l'hémoglobine, les réactions d'oxydoréduction et la prolifération cellulaire. Le terme carence en fer décrit un déficit en fer total dans l'organisme, qui se traduit par une réduction des taux de ferritine sérique en dessous de la limite normale [161]. La carence en fer est la carence nutritionnelle la plus fréquente dans le monde. Elle est associée à une altération des fonctions cognitives, une diminution de la productivité au travail et des problèmes de comportement chez les adultes et les enfants. Chez les femmes enceintes, elle est associée à un risque accru de faible poids à la naissance, de prématurité et de morbidité maternelle [162].

L'anémie ferriprive est définie comme un faible taux d'hémoglobine et de ferritine plasmatique causé par une diminution supplémentaire des réserves de fer. L'anémie ferriprive est la forme d'anémie la plus courante dans le monde, avec une prévalence variant de 2 à 8 % dans les pays développés. L'anémie peut survenir à tous les stades du cycle de vie, mais elle est plus fréquente chez les mères et les jeunes enfants [163].

1.2. Causes de l'anémie ferriprive IDA

Les causes connues de l'IDA sont un apport alimentaire insuffisant, des besoins physiologiques accrus comme on le constate chez les femmes enceintes et les enfants en période de croissance rapide, des pertes accrues comme les hémorragies ou l'hémolyse, et une diminution de l'absorption du fer comme on le constate dans la maladie cœliaque et les maladies inflammatoires chroniques [164,165]. Étant donné que l'IDA peut résulter d'événements physiologiques et pathologiques (tableau IV), il convient de déterminer l'étiologie sous-jacente à l'IDA. La cause exacte n'a pas pu être identifiée dans 20 % des cas, malgré tous les examens de routine, y compris l'endoscopie gastro-intestinale et les marqueurs sérologiques de la maladie cœliaque [163].

Il a été prouvé que l'infection à *H. pylori* est une cause d'IDA, en particulier dans les cas indéterminés. Actuellement, selon les directives de l'American College of Gastroenterology et le rapport du consensus de Maastricht IV/Florence, l'éradication de *H. pylori* est recommandée dans les cas d'anémie ferriprive autrement inexplicables [113,114].

Tableau IV: Les causes les plus fréquentes de la carence en Fer [161].

LES CAUSES DE LA CARENCE EN FER
<p>Absorption inadéquate Faible biodisponibilité Thérapie antiacide ou pH gastrique élevé Excès de son, de tanin, de phytates ou d'amidon La concurrence d'autres métaux (par exemple, le cuivre ou plomb) Perte ou dysfonctionnement des entérocytes absorbants Résection intestinale La maladie cœliaque Maladies inflammatoires de l'intestin Défauts intrinsèques des entérocytes</p>
<p>Augmentation des pertes <i>Perte de sang gastro-intestinal</i> Epistaxis Varices Gastrite Ulcère Tumeur Le diverticule de Meckel Parasitose Entéropathie de la petite enfance induite par le lait Malformations vasculaires Maladies inflammatoires de l'intestin Diverticulose Hémorroïdes <i>Perte de sang génito-urinaire</i> Ménorragie Cancer Infection chronique <i>Perte de sang pulmonaire</i> Hémosidérose pulmonaire Infection <i>Autres pertes de sang</i> Traumatisme Phlébotomie excessive Grandes malformations vasculaires</p>

1.3. Preuves cliniques

Les sujets infectés par *H. pylori* ont des taux moyens de ferritine sérique inférieurs à ceux des sujets non infectés, indépendamment de leur apport en fer. L'infection par *H. pylori* est plus fréquente chez les sujets présentant un faible taux de ferritine sérique que chez les sujets présentant un taux de ferritine sérique normal, tant chez les adultes que chez les enfants [166]. Un certain nombre de rapports et de séries de cas ont décrit la résolution de l'anémie ferriprive réfractaire uniquement après l'éradication de l'infection par *H. pylori*, ce qui soutient l'hypothèse selon laquelle l'infection par *H. pylori* provoque une carence en fer et non l'inverse [167].

La relation entre *H. pylori* et IDA a été décrite pour la première fois en Belgique par Blecker et al en 1991. Les auteurs ont décrit un patient de 15 ans atteint d'IDA due à une gastrite hémorragique chronique active à *H. pylori* positive sans manifestations gastro-intestinales préalables. La valeur de l'hémoglobine et le taux de ferritine sérique du patient sont revenus aux limites normales, à moins que l'administration de fer supplémentaire, après l'éradication de l'infection [168].

Par la suite, en France Bruel et al ont rapporté en 1993 un deuxième cas d'IDA (hémoglobine 5,6 g/dL) chez un enfant de 11 ans atteint d'une infection à *H. pylori* compliquée d'une grave hémorragie digestive. L'anémie s'est résolue après l'éradication de l'infection à *H. pylori* sans remplacement du fer [169]. La même année, en Italie le premier cas d'IDA réfractaire sans pathologie gastro-intestinale symptomatique a été signalé par Dufour et al chez un enfant de 7 ans, chez lequel une infection à *H. pylori* a été diagnostiquée. Après que l'infection ait été éradiquée sans traitement supplémentaire au fer, une amélioration des paramètres hématologiques a été observée au sixième mois [170].

D'autres rapports de cas isolés ont été publiés, tant chez les adolescents que chez les adultes, au cours des années 1990, indiquant une association entre l'IDA et *H. pylori* avec une réponse thérapeutique après l'éradication de *H. pylori* [171].

Ces séries de cas préliminaires ont encouragé les études épidémiologiques concernant l'association entre *H. pylori* et IDA. Alors que certaines études ont montré une association entre *H. pylori* et IDA chez les femmes [172], les autres études ont montré des différences dans les niveaux de fer sérique chez les hommes infectés par *H. pylori* [173]. Dans une autre grande étude transversale, il a été constaté que l'infection par *H. pylori* était associée à une réduction des niveaux de ferritine sérique et que cette association semblait plus forte chez les adolescents et les femmes en âge de procréer [174].

La plupart des études épidémiologiques avaient une conception transversale. Cependant, les enquêtes nationales sur la santé ont amélioré les résultats des rapports précédents. Parmi celles-ci, une étude allemande sur la population adulte a révélé une diminution de 16 % des niveaux de ferritine sérique chez les personnes infectées par *H. pylori* [175]. En outre, des enfants et des adolescents ont également été étudiés dans le cadre d'enquêtes de population en Corée du Sud [176,177]. De même, ces études ont montré une association entre *H. pylori* et l'ID. Une étude allemande récente sur les femmes enceintes a fait état d'une association entre l'infection actuelle par *H. pylori* et les niveaux d'hémoglobine [178]. Dans cette catégorie, la plus grande étude a été menée sur 7.462 participants âgés de plus de 3 ans de l'enquête nationale d'examen de santé et de nutrition (NHANES) de 1999-2000. L'étude a montré que l'infection à *H. pylori* diagnostiquée par sérologie est associée à une augmentation de 40 % de la prévalence de l'ID aux États-Unis [179].

Enfin, des méta-analyses ont confirmé l'association entre l'infection à *H. pylori* et l'IDA [180]. En outre, la résolution de l'anémie ferriprive a été démontrée après l'éradication réussie d'*H. pylori* [181]. Toutes ces publications ont confirmé la relation entre *H. pylori* et l'IDA.

Tableau V: Études concernant une relation entre *H. pylori* et l'anémie ferriprive [182].

Author	Year	Country	Study Type	Population	Cases (n)	Results
Blecker	1991	Belgium	Case report	Adolescent	1	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis
Dufour	1993	Italy	Case report	Child	1	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis
Bruel	1993	France	Case report	Child	1	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis
Marignani	1997	Italy	Case report	Adolescent	1	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis
Carnicer	1997	Spain	Case report	Child	1	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis
Barabino	1999	Italy	Case series	Children	4	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis
Choe	1999	Korea	Randomized controlled trial	Adolescents	43	<i>H. pylori</i> + IDA patients after eradication had increased Hb compared with placebo
Konno	2000	Japan	Case series	Adolescents	6	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis
Ashorn	2001	Finland	Case series	Children	7	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis
Choe	2001	Korea	Subset: Controlled trial in IDA/ <i>H.pylori</i> seropositives	Adolescents	12 athletes, 10 controls	Significant increases in Hb, iron, and ferritin after <i>H. pylori</i> eradication c/w controls given iron therapy
Sugiyama	2002	Japan	Case series	Adult females	2	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis
Kostaki	2003	Greece	Case series	Children	3	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis
Yoshimura	2003	Japan	Case series	Adults	2	Resolution of IDA after eradication of <i>H. pylori</i> -associated gastritis. One case had Menetrier's disease.
Hacihanefioglu	2004	Turkey	Case series	Adult females	14	Increase in Hb, iron, transferrin saturation, no change in ferritin

1.4. Mécanismes possibles de la carence en fer liée à l'infection par *H. pylori*

Plusieurs études ont suggéré différents mécanismes biologiques par lesquels l'infection par *H. pylori* peut induire une déplétion des réserves de fer de l'hôte. Quatre explications peuvent être avancées :

- Perte de sang due à des lésions gastro-intestinales [183]
- Diminution de l'absorption du fer en raison d'une achlorhydrie ou hypoachlorhydrie (184)
- Augmentation de la consommation de fer par *H. pylori* [185]
- Séquestration du fer dans la muqueuse gastrique [186]

1.4.1. Perte de sang due à des lésions gastro-intestinales

Les IDA résultant de saignements gastro-intestinaux sont une caractéristique commune à de nombreuses affections gastro-intestinales. La cause la plus fréquente des saignements gastro-intestinaux supérieurs est l'ulcère gastro-duodéal, qui est responsable d'environ 50 % de tous les cas, suivi par l'œsophagite et la maladie érosive [187].

Les sujets infectés par *H. pylori* ont un risque moyen à vie de 10 à 20 % d'apparition d'un ulcère gastro-duodéal. Chez les personnes infectées ce risque est au moins trois à quatre fois plus élevé que chez les non infectés. La bactérie peut être déterminée chez 90 à 100 % des sujets atteints d'un ulcère duodéal et chez 60 à 100 % des sujets atteints d'un ulcère gastrique. Les personnes infectées par une souche bactérienne produisant une cytotoxine, ou possédant le gène associé à la cytotoxine (*cagA*), ont un risque plus élevé de développer un ulcère gastro-duodéal. D'autres facteurs affectant le risque d'ulcère gastro-duodéal chez les personnes infectées sont la quantité d'acide gastrique produite, la métaplasie gastrique dans le bulbe duodéal, le tabagisme et des facteurs génétiques (par exemple, le groupe sanguin O et l'absence du gène sécréteur) [188]. Le carcinome gastrique est également l'une des causes importantes de saignement gastro-intestinal, représentant près de 4 à 8 % de tous les cas [189]. *H. pylori* a été identifié comme agent causal de la gastrite érosive chronique, de l'œsophagite érosive et de la duodénite érosive. Ces lésions font également partie des causes importantes de saignements gastro-intestinaux occultes [163].

1.4.2. Diminution de l'absorption du fer secondaire à l'hypo ou à l'achlorhydrie

Le fer alimentaire est disponible sous forme de fer héminique (viande), qui est facilement absorbé, ou de fer non héminique (légumes, céréales), dont la biodisponibilité dépend de divers facteurs [187]. Le fer non-héminique représente 80 % du fer alimentaire dans les pays industrialisés. L'acide chlorhydrique dans les sécrétions acides est essentiel à la solubilité et à l'absorption efficaces du fer non héminique. La réduction de la forme ferrique à la forme ferreuse dépend du pH du suc gastrique, et la réduction à la forme ferreuse facilite le transport par membrane [189].

La malabsorption du fer est l'une des causes les plus importantes de l'IDA. Une diminution de l'absorption du fer peut résulter de troubles de la muqueuse intestinale (le plus souvent, la maladie cœliaque), d'une altération de la sécrétion d'acide gastrique (y compris l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons) et de procédures de dérivation gastrique /intestinale [163].

Comme mentionné ci-dessus, le fer ferrique non héminique doit être réduit à une forme ferreuse avant son absorption dans le duodénum et le jéjunum. L'acide gastrique joue un rôle important dans la réduction et la solubilisation de la forme inorganique du fer [190]. Il a été démontré que le fer ferrique est insoluble et précipite à un pH supérieur à 3 (191). Ainsi, l'IDA peut se développer chez les patients souffrant d'hypochlorhydrie à la suite d'une chirurgie gastrique ou d'une gastrite atrophique du corps [192,193].

La gastrite atrophique est caractérisée par une atrophie de la muqueuse gastrique, une hypergastrinémie et une hypochlorhydrie [194]. *H. pylori* est considérée comme un facteur étiologique dans le développement de la gastrite atrophique [195].

Il est bien connu que l'infection par *H. pylori* induit une hyposécrétion d'acide gastrique indépendamment de la présence d'une atrophie [196]. De plus, il a été démontré que la gastrite à *H. pylori* est associée à une réduction réversible des niveaux d'acide ascorbique dans le suc gastrique [197]. Par conséquent, une gastrite diffuse à *H. pylori* pourrait diminuer l'absorption du fer par altération de la sécrétion gastrique, même si elle est légère [198].

1.4.3. Augmentation de l'utilisation du fer par *H. Pylori*

Le fer est un élément essentiel pour presque tous les organismes vivants, car il s'agit d'un cofacteur nécessaire à l'activité de nombreuses enzymes. Les bactéries pathogènes doivent développer des systèmes spécifiques d'absorption du fer afin de se développer dans l'environnement hôte [199].

De nombreuses recherches ont été menées récemment sur les mécanismes potentiels impliqués dans l'absorption et le métabolisme du fer par *H. pylori*, dont on commence seulement à prendre conscience. Dans les environnements riches en fer, *H. pylori* exprime la protéine Pfr, et la protéine FeoB est exprimée dans des conditions de restriction en fer. *H.*

pylori possède une protéine de liaison au fer de 19 kDa qui ressemble morphologiquement et biochimiquement à la ferritine. Cette protéine de type ferritine a été considérée comme jouant un rôle dans le stockage de l'excès de fer séquestré par la bactérie, ainsi que dans la protection contre la toxicité dans des conditions d'excès de fer [200].

Le Fe²⁺ est la principale forme de fer libre dans le milieu gastrique, et *H. pylori* conserve cet ion ferreux grâce à la protéine FeoB. L'acquisition du fer par la protéine FeoB a une grande importance pour *H. pylori*, elle est connue pour être une voie majeure car selon une étude les mutants du FeoB n'ont pas pu coloniser la muqueuse gastrique des souris, ce qui indique que le FeoB apporte une contribution importante à l'acquisition du fer par *H. pylori* dans l'environnement de l'estomac à faible teneur en pH et en O₂ [201].

Chez *H. pylori*, l'acquisition et le stockage du fer sont tous deux régis par le produit du gène régulateur de l'absorption du fer Fur (Ferric uptake regulator) dont il a été démontré qu'il régule la transcription des gènes d'absorption du fer et le stockage du fer médié par le Pfr [199].

1.4.4. Séquestration du fer dans la muqueuse gastrique

Un autre mécanisme possible de carence en fer chez les sujets infectés par *H. pylori* implique la séquestration du fer dans la lactoferrine de la muqueuse gastrique et l'absorption du fer par l'organisme de *H. pylori*. Bien que de nombreuses bactéries pathogènes utilisent la sécrétion de chélateurs (sidérophores) qui peuvent éliminer le fer de la transferrine ou de la lactoferrine, cela n'a pas été caractérisé dans la microbiologie de *H. pylori*. Des études indiquent plutôt que l'absorption du fer d'*H. pylori* se fait par une méthode d'acquisition de la lactoferrine par l'intermédiaire d'un récepteur, dont il a été démontré qu'elle est spécifique à la lactoferrine humaine [202].

La lactoferrine est une glycoprotéine qui se lie au fer et que l'on trouve dans les fluides corporels, notamment le lait, les sécrétions lacrymales, la salive et l'urine, et sa sécrétion dans la muqueuse gastrique semble être influencée par un signal de *H. pylori* [186]. Il semble que *H. pylori* absorbe ensuite le fer de la lactoferrine via une protéine spécifique de liaison à la lactoferrine exprimée par *H. pylori*. En 1997, Dhaenens et al ont identifié une protéine de liaison à la lactoferrine de 70 kDa à partir des protéines de la membrane externe de *H. pylori* [203].

La protéine était seulement exprimée lorsque *H. pylori* a été cultivée dans un environnement pauvre en fer, ce qui suggère un rôle dans l'absorption du fer. De plus, la concentration en lactoferrine est accrue dans les échantillons gastriques de patients atteints de gastrite associée à *H. pylori*, ce qui confirme l'importance du récepteur de lactoferrine dans la virulence de l'organisme [204].

En outre, Choe et al ont apporté la preuve que la lactoferrine peut jouer un rôle dans la pathogenèse de l'IDA en démontrant que les niveaux de lactoferrine dans la muqueuse gastrique sont significativement élevés chez les personnes *H. pylori* positives atteintes d'IDA par rapport aux personnes *H. pylori* négatives non anémiques, aux personnes *H. pylori* positives non anémiques et aux personnes *H. pylori* négatives atteintes d'IDA [186].

1.4.5. Modifier les mécanismes moléculaires du métabolisme du fer

H. pylori peut agir en modifiant les mécanismes moléculaires qui jouent un rôle dans le métabolisme du fer. La molécule la mieux évaluée dans l'association entre *H. pylori* et ID est l'hepcidine. Cette hormone est produite dans le foie et régule le métabolisme du fer dans les entérocytes et libère le fer stocké par les macrophages du système réticulo-endothélial [205]. L'hepcidine augmente après une infection par *H. pylori*, agissant comme un réactif en phase aiguë en réponse à l'inflammation produite dans la muqueuse gastrique, ce qui entraîne une pathologie connue sous le nom d' "anémie de l'inflammation ou maladie chronique"[206]. Des études préliminaires montrent que l'hepcidine sérique est élevée chez les patients infectés par *H. pylori* [207] et que ces taux sont normalisés après l'éradication de l'infection, ce qui permet au fer d'être absorbé par les entérocytes et libéré par les macrophages du système réticulo-endothélial, où ils sont confinés [208].

1.5. Gestion de la carence du fer en cas d'*Helicobacter pylori*

En ce qui concerne la gestion de la carence en fer, il est important de préciser que *H. pylori* n'est pas la seule cause de la carence en fer, et son incorporation dans le consensus et les directives de gestion de *H. pylori* comme indication pour rechercher et éradiquer l'infection ne remplace pas une étude adéquate des causes les plus courantes de la carence en fer. Ces situations sont particulières à chaque région, en fonction de la prévalence de la

carence en fer et de l'infection par *H. pylori*, qui varient d'un endroit à l'autre. Grâce à plus de 250 études référencées visant à clarifier différents aspects de l'association entre *H. pylori* et le développement d'une carence en fer, cinq méta-analyses sont maintenant disponibles qui démontrent l'impact de l'infection sur le développement de la carence en fer et que l'éradication de l'infection améliore les paramètres hématologiques et la ferrocinétique [209]. Ces analyses ont permis à la communauté scientifique, en particulier aux guides de consensus et de gestion, d'intégrer la carence en fer d'origine inexpliquée comme indication pour évaluer et éradiquer l'infection à *H. pylori*, lorsqu'elle est présente, chez les adultes comme chez les enfants [113].

Avant de commencer le traitement d'un patient souffrant d'une carence en fer, une évaluation de la prévalence de l'infection à *H. pylori* doit être effectuée en fonction de la région. En général, la prévalence est faible dans les pays développés ; ces cas doivent être traités de manière conventionnelle pour la carence en fer. Dans les pays en développement, le taux d'infection par *H. pylori* est élevé ; dans ces cas ou lorsque le patient, bien que vivant dans un pays où les taux d'infection sont faibles, vient d'un pays où les taux d'infection sont élevés, il doit procéder à la détermination du statut de *H. pylori* au moyen d'un test non invasif, idéalement le test respiratoire à l'urée 13C. Si le patient est négatif pour *H. pylori*, il est nécessaire de rechercher d'autres causes de la carence en fer et de traiter le patient de manière conventionnelle [210], tandis que si le patient est positif pour *H. pylori*, il est indispensable d'éradiquer l'infection [113].

Après 6 à 8 semaines de traitement, l'éradication de l'infection doit être confirmée par un test non invasif, idéalement par un test respiratoire à l'urée 13C. Si l'éradication n'est pas obtenue, il est obligatoire d'établir un nouveau schéma thérapeutique jusqu'à ce que l'éradication soit atteinte. Une fois l'éradication d'*H. pylori* obtenue et une amélioration des paramètres hématologiques et de la ferrocinétique (rémission complète ou partielle), il est important d'évaluer périodiquement les paramètres hématologiques cliniques et les indicateurs des taux de fer. S'il n'y a pas de réponse, il doit établir une gestion conventionnelle de la carence en fer [210].

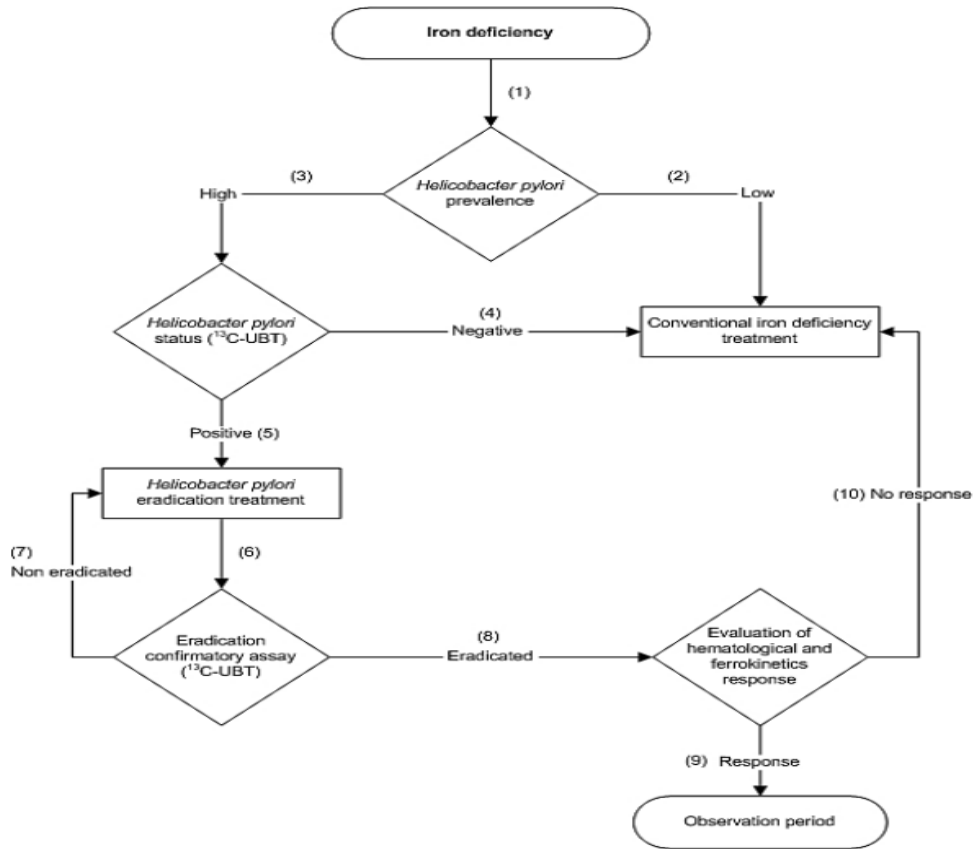


Figure 19: Algorithme de diagnostic et de gestion de la carence en fer, en tenant compte de la prévalence de l'infection et du statut d'*H. pylori* [211].

2. Carence en vitamine B12

2.1. Définition

La vitamine B12, également connue sous le nom de cobalamine, est une coenzyme nécessaire au métabolisme des acides aminés, tels que la méthionine, la thréonine et la valine, et à la synthèse de l'ADN par la conversion du méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate. La vitamine B12 est synthétisée chez les mammifères, mais pour l'homme, son apport dépend exclusivement de la consommation de produits d'origine animale [212].

Là encore, comme pour la carence en fer, il faut noter que la carence en vitamine B12 est un processus chronique, dont l'établissement est très lent. Elle peut se manifester cliniquement par des symptômes neuropsychiatriques ou par des anomalies d'hémogramme, tels que des altérations morphologiques des érythrocytes ou une anémie, selon les critères de l'OMS. Quatre stades de carence en vitamine B12 sont clairement établis : Stade I, réduction des niveaux de vitamine B12 dans le sang ; Stade II, faible quantité de vitamine B12 dans les cellules et troubles métaboliques ; Stade III, augmentation des niveaux d'homocystéine et d'acide méthylmalonique et diminution de la synthèse de l'ADN avec apparition de symptômes neuropsychiatriques ; et Stade IV, anémie macrocytaire [213].

La carence en vitamine B12 est définie en termes de valeurs sériques de la vitamine B12 et de deux composants de sa voie métabolique, l'homocystéine et l'acide méthylmalonique [214]. Le diagnostic de carence en vitamine B12 est établi selon les critères suivants :

- (1) Vitamine B12 sérique < 150 pmol/L (< 200 pg/mL) avec manifestations cliniques et/ou altérations hématologiques liées à une carence en vitamine B12
- (2) Vitamine B12 sérique < 150 pmol/L, mesurée à deux reprises
- (3) Vitamine B12 sérique < 150 pmol/L et homocystéine sérique > 13 mmol/L ou acide méthylmalonique urinaire > 0.4 mmol/L (en l'absence d'insuffisance rénale, de carence en acide folique et de carence en vitamine B6)
- (4) Taux d'holotranscobalamine sérique < 35 pmol/L [215].

2.2. Preuves cliniques

Si *H. pylori* provoque effectivement une carence en cobalamine, on peut également s'attendre à une association de *H. pylori* avec une anémie pernicieuse. Cette question a été étudiée par un certain nombre d'études chez des patients atteints d'anémie pernicieuse. La possibilité qu'une anémie pernicieuse, plutôt qu'une carence en vitamine B12, soit associée à *H. pylori* a été la première association extra gastrique postulée au sein de la communauté scientifique. Cette hypothèse a été formulée par O'Connor et al en 1984 [216], un an après que Warren et Marshall aient informé la communauté scientifique que l'estomac pouvait être colonisé par des bactéries [217].

Malgré cet intérêt prématuré, l'association a été difficile à soutenir et, au contraire, a été démentie par de nombreux auteurs. Fong et ses collègues ont réalisé ce qui est considéré comme la première étude bien fondée pour clarifier le lien probable entre l'infection par *H. pylori* et l'anémie pernicieuse. Dans cette étude, ils ont étudié la fréquence de l'infection par *H. pylori* chez 28 patients atteints d'anémie pernicieuse et 28 sujets témoins appariés à l'âge. Le diagnostic de l'infection par *H. pylori* a été établi par biopsie gastrique et la sérologie. Des biopsies positives ont été trouvées chez 3 des 28 patients atteints d'anémie pernicieuse (11 %), contre 20 des 28 sujets témoins (71 %), les auteurs ont conclu que les patients qui souffrent d'anémie pernicieuse sont protégés contre l'infection par *H. pylori* et que la bactérie n'envahit pas la muqueuse enflammée par des processus isolés [218]. Ces données ont été ratifiées dans une étude japonaise réalisée par Saito et al [219].

Un résultat similaire a été rapporté par Haruma et ses collaborateurs, qui ont étudié 24 patients atteints d'anémie pernicieuse et 24 sujets témoins appariés en fonction de l'âge. Le statut d'*H. pylori* a été diagnostiqué par des biopsies et des anticorps IgG. Aucun patient souffrant d'anémie pernicieuse mais 67% des sujets témoins étaient *H. pylori* positifs [220]. Une faible fréquence d'infection par *H. pylori* chez les patients atteints d'anémie macrocytaire par rapport à ceux atteints d'anémie microcytaire a également été signalée par Marignani et al. L'état de *H. pylori* a été diagnostiqué par biopsie et anticorps IgG. Les patients atteints d'anémie macrocytaire étaient plus âgés que ceux atteints d'anémie microcytaire, avaient des taux de vitamine B12 plus faibles et des taux de gastrine plus élevés, mais seulement 2 patients sur 44 étaient positifs pour *H. pylori* contrairement à 22 patients sur 36 atteints d'anémie microcytaire [221].

Annibale et ses collaborateurs ont étudié 150 patients atteints de gastrite atrophique. Les patients ont été regroupés en fonction de leur statut vis-à-vis de *H. pylori* et la prévalence de l'anémie pernicieuse. 37 patients étaient *H. pylori* négatifs à la fois par sérologie et par histologie ; 79 patients étaient négatifs par histologie mais positifs par sérologie et 34 patients étaient positifs à la fois par sérologie et par histologie. La fréquence la plus faible d'anémie pernicieuse a été observée chez les patients dont la sérologie et l'histologie étaient positives (12 %), une fréquence intermédiaire a été observée dans le groupe dont l'histologie était négative mais la sérologie positive (46 %) et la fréquence la plus élevée d'anémie pernicieuse a été observée dans le groupe dont la sérologie était négative pour *H. Pylori* (76 %) [222].

Andres et ses collaborateurs ont étudié le statut infectieux d'*H. pylori* chez 60 patients âgés sélectionnés par carence en cobalamine due à une malabsorption de la cobalamine alimentaire et présentant une polyneuropathie (35 %), une démence et une confusion (30 %) et une anémie (27 %). L'atrophie gastrique a été documentée chez 19 des 32 patients étudiés, mais l'infection par *H. pylori* n'a été documentée que chez 1 des patients. Les études susmentionnées suggèrent que l'hypothèse selon laquelle *H. pylori* est un facteur causal de l'anémie pernicieuse ne tient pas et que l'infection par *H. pylori* est même protectrice dans le développement de l'anémie associée à la cobalamine. Cependant, d'autres études rapportent que les patients atteints d'anémie pernicieuse présentent des taux d'infection par *H. pylori* comparables à ceux de la population normale [223].

Annibale et al [16] ont rapporté que 49 des 81 patients atteints d'anémie pernicieuse étaient positifs pour une infection à *H. pylori* (60%), bien que seulement 8 aient montré un statut histologique positif pour *H. pylori* et 41 étaient positifs par examen sérologique [224].

Une étude turque a révélé des résultats comparables. Ils ont examiné 138 patients souffrant d'une carence en vitamine B12 et d'une anémie qui n'était pas due à une carence en facteur intrinsèque ou à une gastrectomie. Le diagnostic d'infection à *H. pylori* a été confirmé par un test rapide à l'uréase et des biopsies gastriques chez 77 des 138 patients (56%) [225].

Une autre étude menée en Turquie a rapporté que parmi 421 patients souffrant d'une carence en vitamine B12, une infection à *H. pylori* a été détectée chez 241 d'entre eux (57%) [226].

Une petite étude suédoise portant sur 30 patients atteints d'anémie pernicieuse a indiqué que 25 d'entre eux avaient des anticorps contre *H. pylori* (83%) [227].

Marino et al ont démontré une corrélation entre la diminution des niveaux de vitamine B12 sérique et l'augmentation de l'homocystéine sérique due à l'infection par *H. pylori* chez 62 patients âgés : chez ces mêmes patients, après l'éradication de l'infection, une augmentation des taux de vitamine B12 dans le sérum et une diminution des taux d'homocystéine dans le sérum se sont produites jusqu'à ce que la normalisation soit atteinte [228].

Ainsi, jusqu'à présent, les études ont révélé des données hétérogènes sur l'association entre l'infection par *H. pylori* et l'anémie liée à la cobalamine.

Tableau VI: Études sur *H. pylori* et la cobalamine, l'anémie pernicieuse et l'homocystéine [229].

Group (first author)	Patients	Effect with <i>H. pylori</i>
<i>Cobalamin</i>		
Van Asselt, 1998 [21]	Mild cobalamin deficiency in healthy elderly	No association
Pilott, 1996 [22]	Serum cobalamin and folate in elderly	No association
Cenerelli, 2002 [23]	Serum cobalamin and folate in diabetes mellitus type 2	No association
Bloemenkamp, 2001 [24]	Serum cobalamin and folate women with peripheral artery disease	No association
Shuval-Sudai, 2003 [25]	Serum cobalamin in outpatients	Higher frequency of low serum cobalamin in <i>H.pylori</i> -positive patients
Tamura, 2002 [26]	Serum cobalamin and folate in patients with coronary artery disease	Lower serum cobalamin and folate in patient with <i>H. pylori</i>
Carmel, 2001 [28]	Food cobalamin malabsorption in patients with low cobalamin	Lower food cobalamin absorption in <i>H.pylori</i> -positive patients
Serin, 2002 [29]	Gastric histology and serum cobalamin	Serum cobalamin related to atrophy and inflammation and <i>H.pylori</i> density
<i>Pernicious anemia</i>		
Fong, 1991 [11]	Pernicious anemia, case-control study	No association
Haruma, 1995 [12]	Pernicious anemia, case-control study	No association
Marignani, 1999 [13]	Patients with macrocytic anemia	No association
Annibale, 2001 [14]	Pernicious anemia	No association
Andres, 2003 [15]	Cobalamin-deficient elderly	No association
Annibale, 2000 [16]	Pernicious anemia	Frequency of <i>H. pylori</i> -positive patients: 60%
Kaptan, 2000 [17]	Vitamin B ₁₂ -related anemia	Frequency of <i>H. pylori</i> -positive patients: 56%
Avcu, 2001 [18]	Vitamin B ₁₂ deficiency	Frequency of <i>H. pylori</i> -positive patients: 57%
Ma, 1994 [19]	Pernicious anemia	Frequency of <i>H.pylori</i> -positive patients: 83%
<i>Homocysteine</i>		
Saxena, 1997 [30]	Patients	No association
Leung, 2001 [31]	Dyspeptic patients	No association
Yoshino, 2002 [32]	Case-control <i>H. pylori</i> -positive vs. -negative	No association
Bloemenkamp, 2001 [24]	Women with peripheral artery disease and controls	No association
Tamura, 2002 [26]	Patients with coronary artery disease	Higher homocysteine in <i>H. pylori</i> -positive patients
Whincup, 2000 [33]	Prospective study on CVD	Higher homocysteine in <i>H. pylori</i> -positive patients
Cenerelli, 2002 [23]	Patients with diabetes mellitus type 2 and controls	Higher homocysteine in <i>H. pylori</i> -positive patients
<i>Effect of eradication therapy</i>		
Leung, 2001 [31]	Dyspeptic patients	No change in homocysteine
Kaptan, 2000 [17]	Patients with low vitamin B ₁₂ and anemia	Increase in serum cobalamin and improvement in haematological variables
Avcu, 2001 [18]	Vitamin B ₁₂ deficiency anemia	Increase in serum cobalamin and improvement in haematological variables
Serin, 2002 [29]	Low serum cobalamin, no anemia	Increase in serum cobalamin

2.3. Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique par lequel *H. pylori* est lié à l'étiologie de la carence en vitamine B12 n'a pas été entièrement clarifié, et de nombreuses questions subsistent. Les explications possibles visant à clarifier l'association entre *H. pylori* et la carence en vitamine B12 sont décrites ci-dessous.

On ne sait pas encore pourquoi cette association se produit chez certains patients mais pas chez d'autres, lorsqu'une association différente est présentée ou lorsque l'évolution de l'infection est asymptomatique, comme c'est le cas dans la plupart des cas [230].

La carence en vitamine B12 se manifeste par des anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque et les cellules pariétales de l'estomac, l'achlorhydrie et une diminution du pepsinogène I et de la gastrine, présentant ainsi un tableau histologique de la gastrite chronique de type A (auto-immune).

L'absence de facteur intrinsèque, qui résulte de ces changements dans la muqueuse gastrique, réduit l'absorption et le transport de la vitamine B12 qui provient de l'alimentation. La gastrite atrophique chronique, induite immunologiquement, évolue sur une période de 10 à 30 ans, jusqu'à atteindre l'atrophie gastrique et le développement d'une anémie pernicieuse, dans la mesure où les réserves de vitamine B12 sont épuisées [231].

3. Purpura thrombocytopénique immunitaire

3.1. Définition

La thrombocytopénie idiopathique se produit par un mécanisme immunitaire dans lequel le niveau de thrombocytes diminue en dessous du niveau normal (150 000 uL) en raison de la destruction des thrombocytes par un autoanticorps ou un complexe immunitaire.

Elle est dite idiopathique lorsque la cause n'est pas clairement déterminée et secondaire lorsque le complexe immunitaire ou l'auto-anticorps a été produit à la suite de l'administration d'un médicament, d'une maladie systémique ou d'une infection.

Il était auparavant connu sous le nom de purpura thrombocytopénique idiopathique, mais il est maintenant connu sous le nom de purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI) pour les causes idiopathiques et secondaires [232].

3.2. Association entre le purpura thrombocytopénique immunitaire et *H. pylori*

Études épidémiologiques, études contrôlées randomisées et méta-analyses ont signalé une association entre le purpura thrombocytopénique idiopathique et *H. pylori* ainsi que l'amélioration du purpura thrombocytopénique idiopathique après l'éradication de *H. pylori*.

L'infection à *H. pylori* est incluse comme nouvelle maladie dans la liste des maladies potentiellement associées au développement du PTI ; elle doit donc être exclue dans les cas où l'on soupçonne une thrombocytopénie due à une infection à *H. pylori*, selon l'établissement par la British Society for Hématology au début de l'année 2003 [233].

Dans la littérature mondiale, de nombreux auteurs ont fait état de cette association, il n'existe que quelques études publiées qui ne décrivent pas une association positive entre l'infection à *H. pylori* et le PTI, mais cela peut s'expliquer par la faible prévalence de l'infection dans ces pays [234].

3.2.1. Preuves cliniques

Le lien entre *H. pylori* et le PTI a été signalé pour la première fois par Garcia-Perez et al en Espagne en 1993 ; ce rapport décrivait un patient dont la numération plaquettaire était revenue à des valeurs normales après l'éradication de *H. pylori* [235].

En Italie, en 1998, Gasbarrini et al ont présenté la première série de cas démontrant l'association d'*H. pylori* avec le PTI adulte, signalant une amélioration de la numération plaquettaire avec la disparition des auto-anticorps contre les plaquettes chez six des huit patients atteints de PTI et infectés par *H. pylori*, après l'éradication réussie de la bactérie [236].

En incluant cette première série 40 séries ont été décrites dans la littérature médicale jusqu'à présent, et ces rapports démontrent de manière constante l'association entre l'infection par *H. pylori* et la récupération du nombre de plaquettes après l'éradication.

Dix de ces séries ont été signalées en Europe : huit en Italie [236,237], une en Turquie [238], et une en Serbie [239], avec un total de 495 patients atteints de PTI, dont 288 (58,2%) étaient infectés par *H. Pylori*. Parmi eux, 242 ont reçu une thérapie d'éradication. Une éradication réussie a été obtenue chez 222 (91,7%) patients, et une réponse plaquettaire a été observée chez 108 (48,6%) patients.

Les pays asiatiques ont fourni 28 séries publiées : 23 au Japon [240,241], deux en Chine [242,243], deux en Iran [244,245] et une en Corée du Sud [246], avec un total de 1525 patients atteints de PTI, dont 1089 (71,4%) étaient infectés par *H. pylori*. Au total, 929 patients qui ont reçu une thérapie d'éradication, ont guéri et une réponse plaquettaire est obtenu chez 811 (87,3 %) et 472 (58,2 %) patients.

En Amérique, seules deux séries ont rapporté une association entre *H. pylori* et le PTI : la première en Colombie [247] et la seconde au Canada (248). La série en Colombie a présenté 32 patients atteints de PTI, dont 29 (90,6 %) étaient infectés par *H. pylori*. Ces 29 patients ont reçu une thérapie d'éradication, qui a été couronnée de succès chez 26 (89,7 %) et 21 (80,8 %) patients ont présenté une réponse plaquettaire [247].

L'association de l'infection par *H. pylori* avec le PTI n'a pas été signalée chez les adultes ou les enfants d'Océanie ou du continent africain. Une analyse consolidée des 40 séries signalées dans le monde entier révèle un total de 2074 patients atteints de PTI, dont 1410 (68,0 %) sont positifs pour *H. pylori*. Au total, 1204 ont reçu une thérapie d'éradication qui a été couronnée de succès chez 1 062 (88,2 %) ; 604 (56,9 %) de ces patients ont présenté une réponse plaquettaire.

En général, l'Europe a un taux moyen d'infection de 59,2 % chez les patients atteints de PTI et une réponse plaquettaire moyenne chez 48,6 % de ces patients ; les taux respectifs en Asie sont de 70,7 % et 58,2 %, et ceux en Amérique (Colombie) sont de 90,6 % et 80,8 %. Une fois consolidées, les séries 40 présentent un taux d'infection moyen de 68,0 % chez les patients atteints de PTI, avec une réponse plaquettaire moyenne chez 56,9 % de ces patients [249]. Le tableau VIII résume les résultats de ces séries démontrant une association entre l'infection par *H. pylori* et le développement du PTI chez l'adulte et sa réponse à l'éradication d'*H. pylori* [249].

3.2.2. *H. pylori* et la thrombocytopénie immunitaire chez les enfants

Néanmoins, des études supplémentaires menées en Espagne [234], en France [250], aux États-Unis [250,251] et au Mexique [252] n'ont pas établi de lien entre l'infection à *H. pylori* et le PTI chronique chez l'adulte, ce qui s'explique, du moins en partie, par la faible prévalence de l'infection dans ces pays et l'insuffisance des échantillons. En ce qui concerne le lien entre l'infection à *H. pylori* et le PTI chez l'enfant, il est important de préciser que le PTI chez l'enfant évolue différemment du PTI chez l'adulte [253]. Les quelques études qui ont Jusqu'à présent, la relation entre le PTI et *H. pylori* chez les enfants est contradictoire : certains groupes en Chine [254], au Japon [255], en Iran, en Finlande [256], aux Pays-Bas [257] et en Italie [258] ont identifié une association entre l'infection et le PTI chez les enfants,

avec une récupération de la numération plaquettaire chez 35,2% des patients en moyenne [259]. Ce taux est beaucoup plus faible que le taux de réponse observé chez les patients adultes atteints de PTI, qui est supérieur à 50 % [236,248] Parallèlement, d'autres groupes en Turquie [260], en Italie [256, 257] , en Thaïlande [263] et en Hongrie n'ont trouvé aucune association et la réponse à l'éradication n'allait d'aucune à très faible [264].

Tableau VII: Association entre thrombocytopénie immunitaire et infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant en (%) [211].

Association between <i>H. pylori</i> and immune thrombocytopenia						
	Continent	Country (no. of studies)	Patients with ITP (n)	<i>H. pylori</i> -infected ITP patients (n, %)	<i>H. pylori</i> -eradicated patients (n)	Patients with platelet response (n, %)
Adults	Total		2094	1430 (68.3 %)	1078	618 (56.0 %)
	Asia	Japan (23)	1545	1109 (71.8 %)	827	486 (58.8 %)
		China (2)				
		Iran (2)				
		Korea (2)				
	Europe	Italy (8)	495	288 (58.2 %)	222	108 (48.6 %)
		Serbia (1)				
		Turkey (1)				
	America	Colombia (1)	54	33 (90.6 %)	29	24 (82.8 %)
		Canada (1)				
Children	Total		395	85 (21.5 %)	67	36 (53.7 %)
	Asia	Japan (1)	63	15 (23.8 %)	14	7 (50.0 %)
		Taiwan (1)				
		Iran (1)				
	Europe	Italy (2)	332	70 (21.1 %)	53	29 (54.7 %)
Finland (1)						
Netherland (1)						

3.3. Physiopathologie

L'origine du PTI primaire est associée à des modifications immunitaires congénitales ou acquises qui entraînent une réponse du système immunitaire contre les plaquettes ou les mégacaryocytes qui ne peut être attribuée à d'autres modifications causales. Dans le cas du PTI secondaire, d'autres événements primaires sont identifiés qui conduisent au développement de cette réponse auto-immune [265].

Dans le cas de *H. pylori* en tant qu'agent causal de cette maladie, plusieurs mécanismes ont été décrits qui contribuent au développement de la réponse auto-immune.

L'un de ces mécanismes est une modification de l'équilibre des récepteurs Fc γ , impliqués dans l'activation des monocytes, et leur relation avec le récepteur Fc inhibiteur Fc γ RIIB. L'infection par *H. pylori* diminue les niveaux de Fc γ RIIB, ce qui entraîne une augmentation des monocytes activés par les récepteurs Fc γ , avec une phagocytose non spécifique élevée, entraînant une suractivation des lymphocytes B et T. Ces résultats ont été confirmés quand ce phénomène est rétabli à l'état normal une fois que *H. pylori* est éradiqué, avec réduction de la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B et suractivation de la réponse auto-immune innée et acquise, et augmentation de la quantité de plaquettes en circulation [266].

Parallèlement à la suractivation des monocytes, la production d'auto-anticorps a également été décrite dans le PTI, qui peut opsoniser les plaquettes et induire une phagocytose à médiation par anticorps par le système réticulo-endothélial de la rate. Cette réponse est attribuée au mimétisme moléculaire des protéines bactériennes liées à l'infection. Les principaux antigènes associés à la réponse auto-immune contre les plaquettes comprennent les séquences d'acides aminés des facteurs de virulence tels que VacA, CagA [267,268], qui sont présents lors de l'infection par *H. pylori*. Les similitudes entre ces antigènes et les glycoprotéines de surface des plaquettes, comme la glycoprotéine IIIa parmi d'autres antigènes plaquettaires non encore identifiés, sont associées à la production d'anticorps anti-CagA et démontrent l'importance de l'infection par *H. pylori* dans le PTI [210].

3.4. Gestion de la PTI en cas d'*Helicobacter pylori*

En ce qui concerne la gestion du PTI, il est important de préciser que *H. pylori* n'est pas la seule cause de thrombocytopénie, et bien que l'investigation et le traitement de l'infection doivent être pris en compte, ils ne remplacent pas une étude adéquate des étiologies plus fréquemment associées à la thrombocytopénie, qui sont particulières à chaque région.

Les 40 séries de cas discutées précédemment, une méta-analyse et deux revues systématiques [269] ont démontré le poids de l'infection à *H. pylori* sur le développement du PTI et que l'éradication de l'infection améliore la numération plaquettaire chez plus de 50% des patients adultes atteints de PTI chronique [270,267]. Cela a permis à la communauté scientifique, en particulier au consensus et aux guides de prise en charge de l'infection à *H. pylori*, d'inclure le PTI comme indication pour évaluer et éradiquer l'infection avant de procéder à d'autres interventions traditionnelles chez les adultes et les enfants [271].

L'American Society of Hematology (ASH) a reconnu *H. pylori* comme une nouvelle cause de PTI et a établi que la bactérie devait être étudiée et éradiquée lors de l'évaluation de base des patients avant d'appliquer les traitements conventionnels de la maladie [265]. En outre, le groupe de travail international pour la normalisation de la terminologie, des définitions et des critères de résultat dans le purpura thrombocytopénique immunitaire des adultes et des enfants, de la même société, a créé un nouveau groupe associé au PTI, appelé "PTI secondaire associé à *H. pylori*" [233]. De même, depuis 2003, la British Society for Haematology a intégré l'étude et l'éradication de *H. pylori* dans ses directives de gestion du PTI.

Avant de commencer le traitement d'un patient atteint de PTI, une évaluation de la prévalence de l'infection à *H. pylori* doit être effectuée en fonction de la région. En général, la prévalence est faible dans les pays développés ; ces cas doivent être traités de manière conventionnelle [272].

Dans les pays en développement, le taux d'infection par *H. pylori* est élevé ; dans ces cas ou lorsque le patient, bien que vivant dans un pays où les taux d'infection sont faibles, vient d'un pays où les taux d'infection sont élevés, il doit procéder à la détermination du statut d'*H. pylori* par un test non invasif, idéalement le test respiratoire à l'urée 13C. Si le patient est négatif pour *H. pylori*, il faut rechercher d'autres causes de thrombocytopénie et traiter le patient de manière conventionnelle, alors que si le patient est positif à *H. pylori*, il est indispensable d'éradiquer l'infection [113].

Après 6 à 8 semaines de traitement, l'éradication de l'infection doit être confirmée par un test non invasif, idéalement par un test respiratoire à l'urée 13C [113].

Si l'éradication n'est pas obtenue, il est obligatoire d'établir un nouveau schéma thérapeutique jusqu'à ce que l'éradication soit atteinte. Une fois l'éradication d'*H. pylori* obtenue et une réponse plaquettaire (rémission complète ou partielle) obtenue, il est important d'évaluer périodiquement la numération plaquettaire. S'il n'y a pas de réponse plaquettaire, il faut mettre en place une gestion conventionnelle du PTI [265].

La figure 23 montre un algorithme de diagnostic et de gestion du PTI, en tenant compte de la prévalence et du statut de l'infection à *H. pylori* [247].

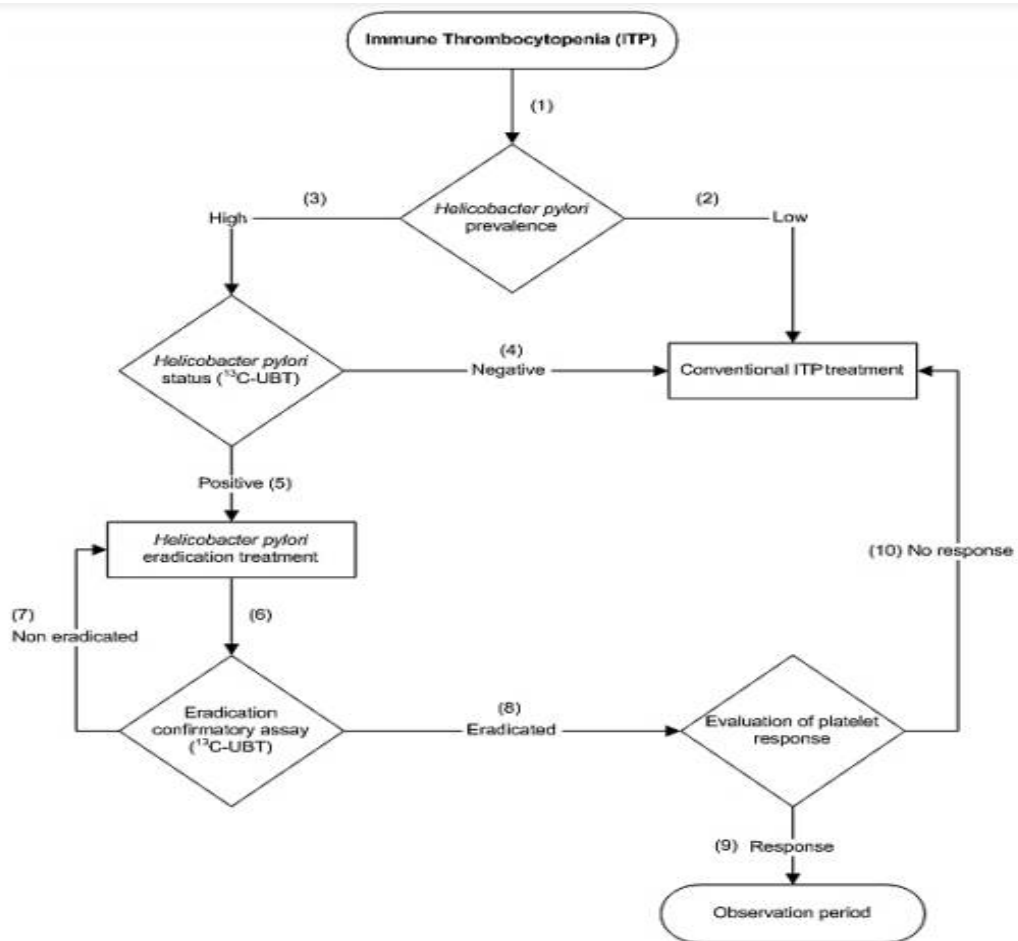


Figure 20: Algorithme pour l'étude et la gestion de la thrombocytémie immunitaire (PTI) [211].

3.5. Autres pathologies hématologiques

D'autres troubles hématologiques non reconnus qui sont associés à l'infection par *H. pylori* sont la neutropénie auto-immune (AN), le syndrome des antiphospholipides (AS) et la dyscrasie des plasmocytes (PCD). L'association entre l'infection par AN et *H. pylori* a été décrite pour la première fois par Cicconi et al en 2001 et a ensuite été décrite par d'autres auteurs. L'AN (défini comme 400 neutrophiles par μL) peut s'améliorer de façon spectaculaire après l'éradication de *H. pylori*. L'association entre l'infection à *H. pylori* et la PCD, y compris la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), le myélome multiple, les plasmacytomes solitaires, la leucémie plasmocytaire, la macroglobulinémie de Waldenstrom et d'autres maladies myéloprolifératives chroniques des lymphocytes B, est soutenu par certains auteurs mais pas par d'autres. Cette relation est peut-être le résultat d'une stimulation antigénique chronique des lymphocytes B par *H. pylori* [273].

II. MANIFESTATIONS METABOLIQUES

1. Diabète

1.1. Définition

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant de défauts dans la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline, ou les deux. Plusieurs processus pathogènes sont impliqués dans le développement du diabète, ils vont de la destruction auto-immune des cellules du pancréas, avec pour conséquence une carence en insuline, aux anomalies qui entraînent une résistance à l'action de l'insuline [274].

Les anomalies du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines dans le diabète sont dues à une action déficiente de l'insuline sur les tissus cibles. Une action déficiente de l'insuline résulte d'une sécrétion d'insuline inadéquate et/ou d'une diminution des réponses des tissus à l'insuline en un ou plusieurs points des voies complexes de l'action hormonale [275].

Le diabète est classé en fonction de l'évolution pathogène qui entraîne l'hyperglycémie, avec deux grandes catégories désignées comme diabète de type 1 et diabète de type 2. Le DT1 est le résultat d'une interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques qui aboutit à la destruction des cellules bêta du pancréas et à une carence complète ou quasi complète en insuline. Le DT2 se compose de divers troubles présentant des niveaux variables d'insulinorésistance, une altération de la sécrétion d'insuline et l'augmentation de la production de glucose [276].

Le diabète est un problème de santé publique majeur, qui représente une charge énorme pour les patients et leurs familles, ainsi que pour les systèmes de soins de santé. La prévalence du DT2 augmente au niveau mondial en raison de l'augmentation de l'espérance de vie et de l'obésité. On estime que 240 millions de personnes sont atteintes de DT2 et qu'en 2025, environ 380 millions en seront atteintes, tandis que 418 millions auront une tolérance au glucose réduite [277].

1.2. *Helicobacter pylori* et le diabète sucré

L'association entre l'infection à *H. pylori* et le diabète a été suggérée récemment mais semble encore assez peu claire [278].

Dans une étude portant sur une population chinoise, Hsieh et al ont montré comment des taux élevés d'hémoglobine glyquée (HbA1c) étaient significativement associés à l'infection par *H. pylori* chez les patients âgés de plus de 65 ans [279].

Bégué et al [280] ont démontré que l'éradication de l'infection à *H. pylori* chez les patients atteints de diabète de type 1 pourrait être associée à un meilleur contrôle de la glycémie en évaluant le taux d'HbA1c, qui est un indicateur important du contrôle de la glycémie à long terme, dans les deux ans suivant l'éradication de l'infection. En revanche, chez 141 patients atteints de diabète de type 2, Demir et al n'ont pas démontré de différences significatives dans les taux de glycémie ou les valeurs de l'HbA1c chez les patients atteints d'infections à *H. pylori* par rapport aux témoins [281].

Dans une étude transversale portant sur 1285 sujets âgés de 19 à 85 ans, Yang et al ont suggéré l'existence d'une corrélation entre l'infection à *H. pylori* et le diabète [282].

Selon Horikawa et al [283], le contrôle glycémique des patients atteints de diabète était plus mauvais en présence d'infections à *H. pylori*, en particulier dans les infections par des souches CagA-positives. Quelques études ont démontré que l'éradication pouvait entraîner un bénéfice pour le contrôle glycémique [284,285].

Vafaeimanesh et al [286] ont démontré l'existence d'une association entre les patients diabétiques atteints de microalbuminurie et l'infection par *H. pylori*. La microalbuminurie, ainsi que la neuropathie et les maladies cardiaques, sont des complications très courantes chez les patients atteints de diabète, et les patients atteints d'une infection à *H. pylori* CagA-positif ont un risque plus élevé de développer ces complications [287]. Vafaeimanesh et al se sont également penchés sur la corrélation possible entre l'infection à *H. pylori* et le développement de la résistance à l'insuline [286].

La résistance à l'insuline (RI) est l'un des composants importants de la pathogenèse du diabète sucré de type 2 (DM). Dans une revue systématique publiée en 2011, un score de résistance à l'insuline (HOMA-IR) significativement plus élevé dans la population infectée par *H. pylori* que dans la population non infectée a été rapporté dans sept analyses transversales [288]. Dans deux essais non randomisés sur la thérapie d'éradication de *H. pylori*, une étude a montré un effet bénéfique de la thérapie d'éradication de *H. pylori* avec un score IR réduit dans le groupe de patients éradiqués avec succès, mais l'autre étude n'a pas réussi à le prouver.

La première étude de cohorte prospective, publiée en 2012, portant sur 782 sujets non diabétiques avec un suivi de 5 ans, a montré que les sujets infectés par *H. pylori* présentaient un risque 2,7 fois plus élevé de diabète de type 2 que les personnes non infectées [289]. Cependant, l'autre étude de cohorte prospective, publiée en 2012, avec un suivi de 10 ans, n'a pas montré d'association significative entre l'infection par *H. pylori* et le diabète de type 2. En outre, la méta-analyse de deux études de cohorte n'a pas montré de relation [290].

Dans une méta-analyse utilisant 41 études comparatives sur le diabète et les non-diabétiques en 2013, l'infection par *H. pylori* a été signalée comme étant plus élevée chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques [291], et dans l'autre méta-analyse utilisant 13 études cas-témoins publiées la même année, *H. pylori* a également été associée à un risque deux fois plus élevé de diabète dans 13 études cas-témoins et à un risque 1,6 fois plus élevé de néphropathie diabétique dans 6 études cas-témoins. Les deux méta-analyses ont montré que l'action de l'infection à *H. pylori* était plus forte dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1 [292].

L'incohérence entre les études est due à un biais de causalité inverse et de rappel non surmonté. Le résultat positif de la première étude de cohorte peut être dû à la constatation secondaire de la proportion plus élevée d'autres facteurs de risque de diabète dans le groupe infecté par *H. pylori* par rapport au groupe non infecté. Au vu des résultats des deux études de cohorte, on peut déduire que l'effet significatif de l'infection par *H. pylori* sur le développement du diabète ne peut exister qu'à un stade précoce de la vie dans le cadre d'un suivi de 5 ans et disparaître ou s'affaiblir en raison des facteurs de risque du diabète pour un suivi à long terme. Ainsi, le débat sur la causalité de l'association entre l'infection à *H. pylori* et le diabète n'est pas clos [291].

1.3. Physiopathologie

Les mécanismes potentiels sont suggérés comme suit : Les lipopolysaccharides de *H. pylori* sont liés à l'activation des récepteurs Toll-like (TLR), exprimés principalement dans les macrophages et les cellules dendritiques, ce qui entraîne une récolte d'énergie, une accumulation de graisse et par conséquent une IR [293].

Augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires circulantes qui sont capables d'interférer avec les processus métaboliques locaux et systémiques, ces cytokines inflammatoires peuvent inhiber l'action de l'insuline sur son récepteur par phosphorylation des résidus de sérine sur le récepteur de l'insuline et par conséquent induire une insensibilité et une résistance à l'insuline [288].

Néanmoins, il convient de noter que les patients atteints de diabète ont une susceptibilité accrue aux infections bactériennes en général ; en effet, dans une étude ils ont constaté que les patients atteints de diabète de type 1 avaient un taux élevé de réinfection par *H. pylori*. Cette constatation pourrait alors indiquer que la forte prévalence de l'infection à *H. pylori* chez le diabète est lié à une dépression immunitaire chez ces patients plutôt qu'un rôle causal [294].

2. Syndrome métabolique

2.1. Définition

Le syndrome métabolique est un ensemble de facteurs de risque métaboliques qui sont associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, de DT2 et de leurs complications. Ces facteurs comprennent la dyslipidémie athérogène (taux élevé de triglycérides et d'apolipoprotéine B, augmentation des petites lipoprotéines de basse densité (LDL) et faible concentration de lipoprotéines de haute densité (HDL), une pression artérielle élevée et des niveaux de glucose à jeun élevés, connus sous le nom d'anomalie du glucose à jeun ou prédiabète, qui conduisent à un état pro-thrombotique et pro-inflammatoire.

Les principaux facteurs de risque du syndrome métabolique sont l'obésité, principalement l'obésité abdominale et l'insulinorésistance, ainsi que le vieillissement, l'inactivité physique et une alimentation riche en graisses saturées et en cholestérol [295].

2.2. Association entre *Helicobacter pylori* et SM

Des études récentes ont testé l'hypothèse d'une association positive entre *H. pylori* et le syndrome métabolique [296]. Bien que les mécanismes sous-jacents restent à déterminer, la réponse inflammatoire à l'infection et la sécrétion de cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-1 (IL-1), l'IL-6 et l'IL-8 jouent probablement un rôle dans l'association postulée. De plus, la gastrite atrophique induite par *H. pylori*, qui se développe avec le vieillissement, réduit les niveaux de vitamine B12 et de folate, qui augmentent les niveaux d'homocystéine, un facteur de risque connu pour la résistance à l'insuline [297].

Les preuves des études épidémiologiques sur l'association entre l'infection à *H. pylori* et le syndrome métabolique ont évolué au cours des dernières années. Une récente étude transversale menée auprès de 3578 personnes âgées de 18 à 64 ans de Taïwan a démontré que les personnes infectées par *H. pylori* (selon le test respiratoire à l'urée [UBT]) avaient une prévalence du syndrome métabolique significativement plus élevée que les personnes non infectées ; 12,4 contre 7,4 % chez les hommes et 7,4 contre 2,5 % chez les femmes. Dans cette étude, le syndrome métabolique a été défini sur la base des critères du National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III, qui ont été adaptés à la population taïwanaise.

Les associations positives observées entre l'infection à *H. pylori* et le syndrome métabolique ont été atténuées par des analyses multivariées, tout en tenant compte de facteurs de confusion tels que l'âge, le tabagisme et la consommation d'alcool [298].

Une étude de population menée en Iran auprès d'adultes âgés de 25 ans ou plus a également fait état d'une prévalence significativement accrue de 1,5 fois du syndrome métabolique (selon les critères du NCEP-ATPIII) chez les hommes et les femmes infectés par *H. pylori* (sur la base de la détection des IgG sériques), comparée avec des personnes non infectées.

La même étude a fait état d'associations positives en relation avec l'exposition à d'autres agents infectieux tels que *Chlamydia pneumoniae*, le virus Herpès simplex 1 (HSV-1) et le cytomégalovirus (CMV). Cette étude ne permet pas de déterminer clairement si les résultats ont été corrigés pour tenir compte des facteurs de confusion, ni lesquels [299].

Gunji et ses collaborateurs, dans une étude bien conçue menée sur 5488 hommes japonais (âge moyen 47±5 ans) et 1906 femmes (âge moyen 46±4 ans), ont démontré une relation positive significative entre la séropositivité pour *H. pylori* (selon la présence d'anticorps IgG) et le syndrome métabolique. Cette association est indépendante des facteurs de risque connus du syndrome métabolique, à savoir l'âge, le sexe, le régime alimentaire et le tabagisme [298].

Alors que de plus en plus de preuves irréfutables issues de grandes études épidémiologiques confirment l'existence d'une association positive entre l'infection par *H. pylori* et le syndrome métabolique, d'autres études n'ont pas fait état d'une association significative ou ont fait état de mesures d'association de faible ampleur [300].

Par conséquent, la question de savoir si l'infection à *H. pylori* est associée au syndrome métabolique, bien que biologiquement plausible, reste à déterminer, ainsi que la source de variation entre les études dans leurs résultats. Des études multinationales utilisant des protocoles et des méthodes cliniques, épidémiologiques et diagnostiques similaires seront nécessaires pour évaluer les véritables variations entre les populations [301].

3. Obésité et *Helicobacter pylori*

L'obésité est la manifestation d'un déséquilibre énergétique entre la consommation et la dépense entraînant ainsi un excès de graisse. L'absence de *H. pylori* pourrait augmenter l'appétit et la consommation.

3.1. Ghréline et *H. pylori*

La ghréline est une hormone importante dans la régulation de l'appétit et de la satiété. Les concentrations plasmatiques de ghréline, et le nombre de cellules positives à la ghréline dans la muqueuse gastrique sont nettement plus faibles chez les sujets positifs à l'égard d'*H. Pylori* [302,303].

Toutefois, cette constatation n'a pas toujours été confirmée. Après une éradication réussie d'*H. pylori*, le nombre de cellules positives à la ghréline augmente de manière significative, indépendamment de la présence d'une atrophie gastrique. Cela pourrait entraîner une augmentation de l'appétit et une prise de poids. De plus, dans une étude expérimentale dans laquelle l'infection par *H. pylori* a été induite, une diminution significative des niveaux de la ghréline dans le plasma s'est produite [304].

3.2. Leptine et *H. pylori*

La leptine est une autre hormone importante. Elle est produite dans le fond de l'estomac. L'étirement du fond de l'estomac dû à l'ingestion de nourriture entraîne probablement une diminution de la leptine fundique, une augmentation du niveau de leptine dans le plasma et une sensation de satiété. Par conséquent, une augmentation de la signalisation de la leptine entraîne une diminution de l'apport alimentaire et, en plus, une augmentation des dépenses énergétiques et de la thermogénèse [305].

L'infection par *H. pylori* augmente de manière significative l'expression de la leptine gastrique. L'éradication de *H. pylori* diminue l'expression de la leptine gastrique. Les taux plasmatiques de leptine ne changent pas, mais il y a une diminution significative de l'immunoréactivité de la leptine dans la muqueuse du fundus. Cette diminution s'est accompagnée d'une augmentation de l'indice de masse corporelle chez les patients étudiés [306].

3.3. Effet protecteur de *H. pylori* contre l'obésité

Les effets de *H. pylori* sur la ghréline et la leptine suggèrent fortement que la bactérie "protège" contre l'obésité. La diminution de l'incidence de cette infection pourrait contribuer à une augmentation de l'appétit et de la consommation alimentaire.

En 2014, Lender et al ont réalisé une étude écologique qui a pour but d'élucider le lien entre la colonisation par *H. pylori* et la prévalence du surpoids et de l'obésité dans les pays développés. Les études sélectionnées ont fait état de la prévalence d'*H. Pylori* dans des échantillons de population aléatoires dont la taille était supérieure à 100 sujets dans les pays développés. Des tests non paramétriques ont été utilisés pour comparer l'association entre *H. pylori* et les taux de surpoids et d'obésité.

Quarante-neuf études portant sur un total de 99 463 sujets ont été identifiées. Il y avait des différences significatives dans les taux de prévalence d'*H. pylori* pour différents pays. Les taux les plus faibles d'*H. pylori* ont été signalés en Australie (15,1 %), les plus élevés au Portugal (85 %) avec un taux moyen d'*H. pylori* de 41,9 %. De même, les taux de prévalence du surpoids et de l'obésité variaient considérablement, allant respectivement de 22,4 à 66,9 % (moyenne 51,9) et de 2,2 à 33,9 % (moyenne 16,2). La prévalence de l'obésité et de la surcharge pondérale était inversement et significativement corrélée à la prévalence de *H. pylori* [307].

III. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

1. Rosacée

1.1. Définition

La rosacée est une affection dermatologique inflammatoire chronique du visage, caractérisée par la présence d'une ou de plusieurs caractéristiques principales suivantes : bouffées vasomotrices (ou érythème facial transitoire), érythème facial central persistant, papules/pustules inflammatoires et télangiectasies [308].

En outre, des caractéristiques secondaires peuvent être présentes, notamment : brûlure/piqûre, plaque, aspect sec, œdème, manifestations oculaires, localisation périphérique et changements phymateux. La rosacée peut être divisée en quatre sous-types (érythémato-télangiectatique, papulopustuleuse, phymateuse et oculaire), la rosacée érythémato-télangiectatique étant la plus courante [309].

On estime que la prévalence de la rosacée est de 1 à 10 % dans les populations à peau claire. En général, les adultes de plus de 30 ans sont touchés et la maladie survient plus souvent chez les femmes [310].

La physiopathologie de la rosacée est incomplètement comprise ; on pense cependant que l'inflammation joue un rôle crucial dans sa pathogenèse. Les médiateurs inflammatoires d'une réponse immunitaire innée altérée conduisant à la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) telles que les espèces nitriques semblent faire partie des mécanismes de la maladie, car des études ont démontré des niveaux plus élevés de ROS dans les patients atteints de rosacée [311].



Figure 21: Aspect de rosacée [312].

1.2. Association entre la rosacée et *Helicobacter pylori*

Plusieurs études ont suggéré une relation potentielle avec l'infection par *H. pylori* ; cependant, la corrélation entre l'infection par *H. pylori* et la rosacée est encore débattue. Certaines de ces études ont montré que la prévalence de l'infection par *H. pylori* chez les patients atteints de rosacée est supérieure à celle des sujets témoins ou aux valeurs moyennes, tandis que d'autres ont signalé que le traitement d'éradication d'*H. pylori* réduit la gravité de la rosacée [313].

1.2.1. Preuves cliniques

Gravina et al a démontré l'infection par *H. pylori* chez 48,9 % des patients atteints de rosacée, alors que seulement 26,7 % des patients du groupe de contrôle étaient infectés par *H. pylori*. Une amélioration avec une régression partielle ou totale des lésions cutanées de la rosacée après une éradication réussie de *H. pylori* chez 96,9 % des patients [314].

Argenziano et al [315] ont signalé une infection par *H. pylori* chez 81 % des patients atteints de rosacée, et presque tous les patients présentaient des souches CagA-positives. El-Khalawany et al ont démontré que la rosacée papulo-pustuleuse répondait mieux à la thérapie d'éradication que la rosacée érythémateuse [316].

Bonamigo et al ont étudié 62 patients atteints de rosacée et 124 témoins sans rosacée. Les données de cette étude montrent que : les patients atteints de rosacée n'ont pas une fréquence plus élevée de symptômes dyspeptiques ni d'antécédents personnels de maladie peptique avérée ; il ne semble pas y avoir de différences dans la fréquence d'exposition à *H. pylori* à différents stades de l'évolution de la rosacée ; et une faible association a été trouvée entre l'exposition à *H. pylori* et la rosacée, mais une analyse stratifiée a montré que l'utilisation antérieure d'antibiotiques modifiait la relation entre le facteur étudié et le résultat [317].

Szlachcic et ses collègues ont étudié 60 sujets présentant des lésions cutanées typiques de la rosacée. 53 (88,3 %) avaient des infections à *H. pylori* confirmées, contre seulement 39 (65 %) des témoins n'ayant pas d'ulcère. Cette étude intéressante a montré un effet bénéfique de l'éradication d'*H. pylori* chez les patients atteints de rosacée acnéique, qui a conduit à la disparition des manifestations cutanées chez 51 des 52 sujets traités. Les résultats ont conduit les auteurs à conclure que l'éradication d'*H. pylori* pouvait être utilisée chez les patients atteints de rosacée ne répondant pas au traitement conventionnel. Cependant, on ne sait toujours pas si cet effet est dû à l'éradication de l'infection par *H. pylori* ou s'il est lié à la guérison d'autres infections concomitantes. Lors de l'examen endoscopique, 72 % des sujets atteints de rosacée présentaient une gastrite chronique active, principalement une antrite, 10 % une inflammation chronique active de l'estomac, et les 18 % restants présentaient à la fois une antrite et une inflammation chronique du corps de l'estomac [318].

Boixeda de Miquel et ses collègues ont étudié 44 patients atteints de rosacée. Une infection à *H. pylori* a été trouvée chez 84,1 % d'entre eux. Cela a confirmé une relation entre *H. pylori* et la rosacée, et a suggéré que la présence d'une infection à *H. pylori* soit exclue chez les patients atteints de rosacée car un pourcentage appréciable de ces patients peut bénéficier d'une thérapie d'éradication, principalement les patients atteints du sous-type papulopustuleux. Dans cette étude, une endoscopie du tube digestif supérieur a été réalisée chez 37 patients. Les résultats de la gastroduodénoscopie ont été les suivants : 5,4% d'ulcère duodéal ; 5,4% de duodénite érosive ; 18,9% de gastrite chronique ; 2,7% de gastrite aiguë ; et 67,6% ont fait l'objet d'un examen normal [319].

Utaş et al ont étudié l'effet de la thérapie d'éradication d'*H. pylori* chez 25 patients atteints de rosacée et 87 témoins sains. La séroprévalence d'*H. pylori* était similaire dans les deux groupes. Une endoscopie des voies gastro-intestinales supérieures et un test rapide à l'uréase ont été effectués sur les 13 patients atteints de rosacée. Il n'y avait pas de différence statistique de séropositivité entre les deux groupes. Chez les patients atteints de rosacée à *H. pylori*, on a constaté une diminution significative de la gravité de la rosacée après l'éradication. Ces résultats suggèrent que *H. pylori* pourrait être impliqué dans la rosacée et que son éradication pourrait être bénéfique [320].

Drago et al ont étudié la fréquence de *H. pylori* dans l'estomac de 31 patients atteints de rosacée. Quatre-vingt-quatre pour cent des patients se sont révélés *H. pylori*-positifs. Powel et al ont découvert des niveaux élevés d'anticorps anti-*H.pylori* chez 19 des 20 patients atteints de rosacée, tandis que Schneider et al ont trouvé des anticorps anti-Hp chez seulement 49% des patients atteints de rosacée [315].

Cependant, des preuves supplémentaires provenant d'essais cliniques randomisés sont nécessaires pour confirmer l'effet de l'éradication d'*H. pylori* chez les patients atteints de rosacée. Des essais prospectifs sont nécessaires pour confirmer cette association. À l'heure actuelle, et malgré les données prometteuses examinées, l'éradication d'*H. pylori* chez les patients atteints de rosacée n'est généralement pas recommandée.

1.2.2. Mécanismes physiopathologiques possibles

Bien que la pathogenèse fondamentale de la rosacée reste inconnue, l'inflammation joue un rôle central dans ce trouble. Des preuves récentes suggèrent que cette inflammation est associée à la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui sont libérées par les cellules inflammatoires telles que les neutrophiles. De plus, un traitement efficace de la maladie par des médicaments topiques ou systémiques suggère que la rosacée pourrait en effet être liée à une augmentation de l'activité des ROS et à un fonctionnement déficient du système antioxydant des individus affectés [321].

En outre, il a été démontré que *H. pylori* peut augmenter les niveaux sériques ou tissulaires d'oxyde nitreux (NO), un radical libre, qui est important dans un certain nombre de processus physiologiques différents de la peau, y compris la vasodilatation, l'inflammation et la modulation immunitaire. Ainsi, il a été postulé que le NO produit par *H. pylori* pourrait causer les bouffées vasomotrices et l'érythème associés à la rosacée, ou qu'il pourrait avoir un rôle pathogène dans l'inflammation observée dans la rosacée [322].

Une augmentation de l'activité des ROS et une diminution des composés antioxydants plasmatiques, tels que l'acide ascorbique, ont été détectées chez les patients infectés par *H. pylori*. Il a également été signalé que la réduction des niveaux de circulation de la vitamine C chez les sujets infectés par *H. pylori* pourrait contribuer à l'étiologie de certaines maladies associées à une carence en antioxydants [323].

Une protection antioxydante insuffisante ou une production excessive de ROS crée un état connu sous le nom de stress oxydatif, qui jouerait un rôle important dans les cancers de la peau, le vieillissement cutané et de nombreuses maladies inflammatoires de la peau [324].

2. Urticaire idiopathique chronique

2.1. Définition

L'urticaire chronique (UC) est une maladie de peau caractérisée par l'apparition d'une éruption plus ou moins démangeante, et sa lésion unique est la papule prurigineuse qui durent plus de six semaines [325].

En l'absence de cause physique, la pathogenèse de l'urticaire chronique n'a pas encore été complètement élucidée et un facteur déclenchant ne peut être identifié que dans une minorité de cas. Les symptômes de l'urticaire chronique sont causés par la libération d'histamine et d'autres médiateurs vasoactifs induite par la liaison d'un allergène à un récepteur spécifique sur les mastocytes. Les facteurs déclenchants potentiels comprennent les infections et infestations persistantes, les réactions pseudo-allergiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux additifs alimentaires et/ou les mécanismes auto réactifs. Ces facteurs ont été proposés comme facteurs étiologiques de la dégranulation des mastocytes. Cependant, dans la plupart des cas, l'absence d'un déclencheur identifiable conduit à considérer l'urticaire comme idiopathique [326].

2.2. Association entre UC et *Helicobacter pylori*

L'étude de Magen et al utilise des paramètres standardisés bien acceptés pour évaluer l'activité de l'urticaire et a trouvé une diminution significative du score d'activité de l'urticaire chez les patients éradiqués par *H. pylori* mais pas chez les patients non éradiqués [327].

Yadav et al ont mené une étude pour évaluer la prévalence de l'infection par *H. pylori* et l'effet de l'éradication de la bactérie sur les lésions cutanées chez les patients souffrant d'urticaire chronique. Cette étude a révélé une prévalence élevée de l'infection par *H. Pylori*, avec 48 (70 %) des patients atteints d'UC et 46 (67 %) des témoins ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage du *H. pylori*. La prévalence de *H. pylori* chez les patients atteints d'UC ne diffère pas de celle des patients sans urticaire. Mais chez les patients infectés, les symptômes d'urticaire se sont résorbés lorsque le traitement d'éradication de *H. pylori* a été administré. [328].

Bakos et al ont évalué 56 patients atteints d'urticaire en utilisant la gastroduodénoscopie. 33 patients ont eu un test respiratoire à l'urée positif associé à une gastrite légère sur l'histologie [329].

Wedi et al ont évalué 100 patients atteints d'urticaire chronique. 47 d'entre eux présentaient des preuves sérologiques d'exposition à *H. pylori*. 27 patients ont subi un examen gastro-duodéal endoscopique. La présence de gastrite antrale (100%) et de gastrite du corps (46%) a été confirmée histologiquement [330].

Caig et al ont étudié 88 patients atteints d'UC. Le test respiratoire à l'urée 13C était positif chez 49 d'entre eux (56 %). 20 patients ont subi une endoscopie supérieure, mais aucun n'a présenté de symptômes gastro-intestinaux ou de lésions endoscopiques [331].

Yoshimasu et al ont démontré que les patients atteints d'une UC infectée par *H.pylori* avaient un taux de guérison d'environ 56% et qu'aucun des patients atteints d'une infection par *H. pylori* n'était guéri s'ils étaient traités par une thérapie antihistaminique seule [273].

Fukuda et al ont constaté que parmi un groupe de patients positifs pour *H. pylori* et atteints de UC, une amélioration significative a été notée chez ceux qui ont reçu une thérapie d'éradication. Ceci a été confirmé par une revue systémique de 10 études par Federman et al Inversement, Daudén et al n'ont pas réussi à montrer une association dans une étude cas-témoins de 25 patients basés en Espagne [332].

En résumé, des essais cliniques incluant un grand nombre de patients sont nécessaires pour établir une relation possible entre l'UC et une infection à *H. pylori*.

Tableau VIII: Études sur la fréquence de l'infection par *H. pylori* et l'effet de la thérapie d'éradication chez les patients atteints d'urticaire chronique [313].

Author Country Year	Nr. of CU patients test for <i>H. pylori</i> % HP (+)	Nr. of treated Patients with HP (+)	Complete remission/total eradication/%	Partial remission
Magen <i>et al.</i> Israel, 2007	78 58%	45	Not stated	
Vazquez <i>et al.</i> Spain, 2004	55	Not stated	75%	
Fukuda <i>et al.</i> Japan, 2004	50 52%	19	6/17 35%	11/17 65%
Sakurane <i>et al.</i> Japan, 2002	50	Not stated	Not stated	
Gaig <i>et al.</i> Spain, 2002	Not stated	49	> 70%	
Dauden <i>et al.</i> Spain, 2000	25 68%	15	8/14 57%	
Hook-Nikanne <i>et al.</i> Finland, 2000	235 25%	53	3/5 60%	
Erel <i>et al.</i> Turkey, 2000	38 76%	29	1/25 4%	
Wustich <i>et al.</i> Germany, 1999	30 80%	24	8/24 33%	
Schnyder <i>et al.</i> Switzerland, 1998	46 24%	11	1/3 33%	
Valsecchi <i>et al.</i> Italy, 1998	125 62%	31	3/29 10%	
Bonamigo <i>et al.</i> Brazil, 1999	18 67%	18	6/12 50%	4/12 33%
Ozkaya-Bayazit <i>et al.</i> Turkey, 1998	35 77%	23	5/17 29%	
Wedi <i>et al.</i> Germany, 1998	100 47%	39	14/21 66%	
Di Campli <i>et al.</i> Italy, 1998	42 55%	18	13/16 81%	
Tebbe <i>et al.</i> Germany, 1996	25 68%	17	8/17 47%	6/17 35%

2.3. Mécanismes physiopathologiques possibles

Une association possible entre l'infection par *H. pylori* et l'urticaire chronique a été proposée, et plusieurs mécanismes ont été mis en cause. Un des mécanismes proposés est qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire gastrique pendant l'infection entraîne une plus grande exposition de l'hôte aux allergènes alimentaires [333].

Pour étayer cette suggestion, les patients atteints d'un ulcère duodénal ont une incidence plus élevée de manifestations allergiques que les témoins. Les cellules contenant des IgE dans la muqueuse gastrique et duodénale semblent être les coupables, bien qu'il y ait peu de preuves d'IgE spécifiques à *H. pylori*. Ainsi, la possibilité que les patients atteints d'urticaire développent des IgE spécifiques contre *H. pylori* est une explication pathogène intéressante qui n'a malheureusement pas encore été confirmée [334].

Le rôle immunomodulateur de l'infection par *H. pylori* dans l'UC fait l'objet d'un débat intense. Cette immunomodulation ne dépend pas seulement de la virulence de *H. pylori*, mais aussi de facteurs liés à l'hôte et à l'environnement. Une autre possibilité est que la stimulation immunologique par une infection chronique puisse produire, par la libération d'un médiateur, une augmentation non spécifique de la sensibilité du système vasculaire cutané aux agents qui améliorent la perméabilité vasculaire. De plus, ils ont découvert que les anticorps IgG et IgA contre la lipoprotéine de 19 kDa associée à *H. pylori* jouent un rôle dans la pathogénie de l'UC [329].

En outre, *H. pylori* entraîne une consommation prononcée de complément en raison des anticorps spécifiques à *H. pylori*. Cela contribue à la pathogénèse de l'UC. Comme des études récentes l'ont démontré, des auto-anticorps IgG contre les IgE et/ou Fc ϵ R1 α peuvent être trouvés dans le sérum d'un tiers des patients atteints d'UC, et il est postulé que l'infection par *H. pylori* peut induire la production d'anticorps pathogènes, éventuellement par mimétisme moléculaire [335].

2.4. Autres manifestations dermatologiques

2.4.1. Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique auto-immune de la peau qui n'est ni infectieuse ni contagieuse et qui est généralement de nature chronique et récurrente. L'association entre l'infection par *H. pylori* et le psoriasis est encore controversée. En fait, certains auteurs n'ont démontré ni une relation significative entre le psoriasis et *H. pylori* [50,51], ni une relation significative entre la gravité du psoriasis et les taux sériques d'IgG anti-*H. Pylori*. Cependant, d'autres auteurs ont démontré que l'infection par *H. pylori* est plus fréquente chez les patients atteints de psoriasis que chez les témoins sains et que la prévalence de l'infection par *H. pylori* était plus élevée chez les patients atteints de psoriasis grave (79 %) que chez ceux atteints de psoriasis modéré (69,5 %) ou léger (46,2 %). Enfin, pour étayer le rôle causal d'*H. pylori* dans le psoriasis, une étude interventionnelle d'Onsun et al a démontré que l'éradication de l'infection par *H. pylori* entraînait une amélioration plus rapide que le traitement par l'acitrétine seule [336].

2.4.2. Pelade

Les données concernant l'association entre la pelade et l'infection par *H. pylori* sont discordantes. En fait, certains auteurs ont signalé une prévalence plus élevée de l'infection chez les patients atteints de pelade, mais d'autres auteurs n'ont pas confirmé cette association. Les différences de méthodologie pourraient expliquer la discordance des résultats liés au rôle d'*H. pylori* dans l'UC ou pelade et, par conséquent, des études de population plus importantes et des essais contrôlés sont nécessaires pour obtenir des preuves plus précises de ces associations [337].

2.4.3. Maladies auto-immunes bulleuses (AIBD)

Les maladies auto-immunes bulleuses (AIBD) sont un groupe de maladies dermatologiques comprenant le pemphigus, la pemphigoïde, l'épidermolyse bulleuse acquise, la dermatite herpétiforme et la maladie des immunoglobulines A linéaires. Très peu d'études publiées ont étudié l'association entre l'AIBD et l'infection à *H. pylori*. Sagi et al et Mortazavi et al ont démontré que les IgG anti-*H. pylori* étaient plus élevées chez les patients atteints d'AIBD que chez les témoins. Dans l'étude de Mortazavi et al la prévalence de l'infection à *H. pylori* atteignait 79,3 % dans le groupe AIBD [338].

2.4.4. Purpura de Schönlein-Henoch (SHP)

Le purpura de Schönlein-Henoch (SHP) est un état immunitaire caractérisé par le dépôt d'immunoglobuline A dans la peau et dans d'autres organes, tels que les reins, les articulations et le tractus gastro-intestinal. L'apparition de cette maladie est caractérisée par l'apparition de lésions cutanées de couleur violette. Il existe quelques rapports qui soutiennent l'association entre l'infection à *H. pylori* et la PSM, démontrant une amélioration des lésions cutanées après l'éradication réussie de l'infection. Des études cliniques avec un échantillon de grande taille sont nécessaires avant de tirer une conclusion définitive sur le rôle de *H. pylori* dans la SHP [339].

IV. MANIFESTATIONS CARDIO-PULMONAIRES

1. Maladies coronariennes et *Helicobacter pylori*

1.1. Définition

Les maladies coronariennes sont le type de maladie cardiaque le plus courant et se caractérisent par l'athérosclérose dans les artères coronaires épigardiques. L'athérosclérose est considérée comme une maladie inflammatoire chronique des vaisseaux sanguins. De nombreuses études ont suggéré que l'infection par des microbes et l'inflammation au niveau de la paroi des vaisseaux ont des effets sur la formation de la plaque d'athérosclérose et enclenchent le processus d'athérosclérose [340].

1.2. Preuves cliniques

Ces dernières années, de plus en plus de preuves sont réalisées proposant une association entre les maladies coronariennes et les microbes infectieux, y compris les pathogènes intracellulaires tels que *Helicobacter pylori*. Les effets de *H. pylori* sur la pathogénie et le pronostic des maladies coronariennes restent controversés. Certaines études antérieures avaient montré une corrélation positive entre l'infection par *H. pylori* et la coronaropathie, alors que d'autres ont démontré que la corrélation n'était due qu'à des effets de confusion [341].

En outre, plusieurs méta-analyses ont également fait état de résultats divers soutenir ou s'opposer à l'association entre l'infection à *H. pylori* et la maladie coronarienne.

Dans une étude cas-témoins, Mendall et al ont pour la première fois signalé une association entre la maladie coronarienne et *H. pylori* en 1994 chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique documentée par rapport aux témoins sains, même après ajustement pour tous les facteurs de confusion connus, tels que l'hypertension, les taux élevés de cholestérol, le diabète, le tabagisme et la classe sociale actuelle. Ceci a été confirmé par des études ultérieures et chez des patients présentant des maladies coronariennes. Il a été démontré que l'éradication d'*H. pylori* atténue la réduction de la lumière de l'artère après l'angiographie, ce qui suggère un bénéfice pour le traitement [342].

En effet, Lai et al [125] ont montré que l'infection par *H. pylori* augmente le risque de coronaropathie aiguë, même en l'absence (ou après l'élimination) des facteurs de risque. Le mécanisme pathogène le plus probable de la relation entre *H. pylori* et la coronaropathie est le déclenchement d'un processus inflammatoire chronique associé à l'infection ; cependant, il convient de préciser si le rôle de *H. pylori* est de déclencher la maladie ou seulement d'accélérer son évolution clinique [343].

Rogha et al ont identifié l'infection à *H. pylori* comme un facteur de risque indépendant de coronaropathie dans une population iranienne. En outre, il existe des preuves liant *H. pylori* à l'athérosclérose précoce et avancée, spécifiquement les souches CagA. Au contraire, il existe également des preuves qui ne soutiennent pas une telle association. Danesh et al ont mené une méta-analyse de 18 études épidémiologiques incluant 10 000 patients et n'a pas trouvé d'association. Une étude récente de Padmavati et al n'a pas trouvé d'association entre la maladie coronarienne et *H. pylori* dans une population indienne. Enfin, une récente étude allemande n'a pas trouvé d'association entre une infection par *H. pylori* ou une gastrite atrophique chronique et des événements cardiovasculaires majeurs [332].

Wang et al ont étudié l'association entre l'infection par *H. pylori* et le risque de maladie coronarienne. Ils ont conçu une vaste étude de cohorte et ils ont analysé 3713 patients atteints d'un ulcère gastro-duodéal (UGD) qui ont reçu un traitement contre *H. pylori* (groupe A) et ont ensuite comparé les données avec celles de 55 249 patients non éradiqués (groupe B), pour voir si l'éradication d'*H. pylori* peut affecter l'évolution clinique de la coronaropathie. Les résultats ont montré une tendance à la diminution de l'association avec les maladies coronariennes (2,58 % contre 3,35 %) et une réduction de la mortalité (2,86 % contre 4,43 %) chez les patients dont l'éradication est précoce. En outre, le taux cumulé de coronaropathie était plus faible chez les jeunes patients infectés chez qui le traitement a été administré très tôt que chez les patients non éradiqués (0,16 % contre 0,57 %).

Le tableau résume les études récentes faisant état d'une association entre *H. pylori* et les maladies coronariennes [344].

Tableau IX: Rapports récents sur l'association de l'infection par *Helicobacter pylori* avec la coronaropathie [344].

Ref.	Population (number of subjects)	Diagnosis of CAD	Association between <i>H. pylori</i> infection and CAD
Shmueli <i>et al</i> [23]	CAD (173) vs Controls (123)	Myocardial Perfusion imaging	Yes No association with Cag-A
Vafaeimanesh <i>et al</i> [10]	CAD (62) vs Controls (58)	Angiographic	Yes
Laek <i>et al</i> [13]	5744 individuals, Age 45-84 yr, average follow-up of 2.4 yr	Newly detectable coronary artery calcium (CAC)	No correlation with CAC development
Mundkur <i>et al</i> [18]	CAD and controls (433 each) from South Asians	Angiography	None
Padmavati <i>et al</i> [24]	Acute myocardial infarction vs Controls	ECG, enzymes	None
Tewari <i>et al</i> [15]	200 CAD cases and controls	ECG, treatment records	Yes
Grdanoska <i>et al</i> [22]	Acute coronary syndrome (64), CAD (53), controls (35)	ECG, enzymes	Yes
Grub <i>et al</i> [26]	Controls (30), CAD (52) and CAD with rheumatic diseases (67)	Patients referred for CABG	None
Park <i>et al</i> [12]	2029 subjects	CAC	Yes
Al-Ghamdi <i>et al</i> [27]	CAD (50) and controls (15)	ECG, angiography	Yes
Azarkar <i>et al</i> [28]	Controls (78) and myocardial infarction (73)	ECG, enzymes	Yes
Khodaii <i>et al</i> [29]	Myocardial infarction (500) and controls (500)	ECG, enzymes	Yes Cag-A positivity also correlates with CAD

CAD: Coronary artery disease; Cag-A: Cytotoxin associated gene A; ECG: Electrocardiography; CAC: Coronary artery calcium; CABG: Coronary artery bypass grafting; *H. pylori*: *Helicobacter pylori*.

1.3. Mécanismes physiopathologiques possibles

Le rôle particulier de *H. pylori* dans la pathogenèse de l'athérosclérose serait lié à sa capacité à déclencher un état inflammatoire chronique persistant qui s'établit dans l'épithélium gastrique mais qui peut également provoquer des effets inflammatoires systémiques [345].

Dans l'estomac, le VacA et l'uréase contribuent à la destruction des jonctions serrées, ce qui peut permettre aux agents bactériens qui ouvrent une brèche dans la lamina propria d'entrer en contact avec les cellules du système immunitaire. Les antigènes de *H. pylori* peuvent soit interagir directement avec l'endothélium vasculaire, soit former des complexes avec le cholestérol LDL oxydé (il a été observé que des niveaux élevés de LDL oxydés étaient associés à une pathologie coronarienne) [346].

L'inflammation subaiguë présente dans les maladies chroniques, telles que la coronaropathie, peut être déterminée par l'activation des cellules du système immunitaire ou des cellules épithéliales, grâce aux récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires PRR qui reconnaissent spécifiquement le schéma moléculaire associé à l'agent pathogène. Tant les cellules endothéliales que les macrophages présents dans les lésions athéroscléreuses présentent une surexpression des PRR, tels que TLR4, CD14 et TLR2, qui sont spécialisés dans la reconnaissance des LPS bactériens [347].

Xu et al ont suggéré un lien physiopathologique possible entre les lipides, l'infection par *H. pylori*, l'état inflammatoire et l'athérosclérose, basé sur la surexpression de TLR4 à la surface des macrophages induite par les LDL oxydés pro-oxydants. L'hypothèse inflammatoire a été confirmée par plusieurs études menées dans le but d'identifier une association entre l'augmentation des marqueurs inflammatoires et la maladie coronarienne [348].

Li et al et Libby et al ont mis en évidence une relation entre la maladie coronarienne et certains des marqueurs inflammatoires les plus importants, tels que la protéine C réactive (CRP), l'interleukine-6 (IL-6) et le TNF- α , qui sont tous exprimés à des niveaux plus élevés chez les patients atteints d'athérosclérose que chez les témoins. La CRP est une importante protéine de phase aiguë qui est associée à des processus infectieux et inflammatoires ou à des lésions tissulaires ; elle est donc un marqueur fiable du dysfonctionnement endothélial dans la maladie coronarienne [273].

Une deuxième hypothèse sur la relation entre l'infection par *H. pylori* et la pathogénie de l'athérosclérose est que les antigènes bactériens peuvent induire l'expansion des cellules T et B et provoquer la production d'anticorps auto-réactifs par mimétisme moléculaire. À titre d'exemple de mimétisme moléculaire, Matsuura et al ont proposé que la protéine de choc thermique 60 dérivée de *H. pylori* (Hp-HSP60) pourrait potentiellement être liée à la pathogénèse de l'athérosclérose par la stimulation des lymphocytes Th1, qui sont induits à produire l'INF- γ et l'IL-12, ou par l'activation de macrophages importants dans la formation des plaques athérosclérotiques [349].

2. Autres associations cardiovasculaires

Il existe également des données discordantes sur la relation entre *H. pylori* et l'infarctus du myocarde (IM). En 2013, Ikeda et al ont démontré que seules les souches d'*H. pylori* CagA-positives étaient associées à un risque accru d'IM. Dans une méta-analyse portant sur 26 000 patients, Liu et al ont démontré l'existence d'une association significative entre l'infection par *H. pylori* et le risque d'IM, tandis que Hughes et al ont montré un déclin parallèle de l'IM et des ulcères duodénaux chez les personnes nées entre 1930 et 1980. Cette étude a montré que le déclin de l'infarctus était temporellement lié à un déclin des ulcères duodénaux et, par déduction, à l'infection par *H. pylori*. Les données discordantes rendent impossible une définition univoque de *H. pylori* comme facteur causal des maladies cardiovasculaires [273].

3. Asthme

3.1. Définition

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique courante des voies respiratoires, caractérisée par des symptômes de respiration sifflante et d'essoufflement. L'étiologie de l'asthme reste largement floue. On pense que le tabagisme et les facteurs environnementaux ainsi que les facteurs génétiques sont ses facteurs de risque. Auparavant, les infections respiratoires dues à des microbes tels que les bactéries et les virus pouvaient jouer un rôle complexe dans le développement de l'asthme, soit en déclenchant un symptôme d'asthme, soit en réduisant l'incidence de l'asthme [350].

3.2. Association inverse entre *H. pylori* et l'asthme

Les preuves épidémiologiques

Un certain nombre d'études et de méta-analyses ont fait état d'une association inverse entre l'infection à *H. pylori* et l'asthme, au niveau mondial. [273]

La première grande étude menée par Chen et Blaser (2007) à montrer une forte association entre *H. pylori* et l'asthme, ils ont cherché à savoir si l'acquisition d'*H. pylori* était associée à une réduction du risque d'asthme et d'allergie en utilisant les données de 7663 adultes qui ont participé à la troisième enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES III), menée aux États-Unis entre 1988 et 1991.

Dans l'ensemble, cela a montré qu'il n'existait aucune association entre la présence de *H. pylori* et l'état asthmatique actuel (Chen et Blaser, 2007). Cependant, les personnes qui étaient porteuses des souches d'*H. pylori* positives pour le *cagA* présentaient un risque réduit d'avoir déjà eu de l'asthme ou une rhinite par rapport à celles qui n'étaient pas infectées par *H. pylori*. Une association inverse a été observée entre *H. pylori* et l'asthme.

En 2008, Reibman et al ont confirmé l'association inverse entre les souches d'*H. pylori* *cagA* positives et l'asthme signalée par Chen et Blaser (2007). Dans cette étude cas-témoins menée dans une population urbaine ethniquement diversifiée résidant aux États-Unis, la relation entre l'asthme et le statut d'*H. pylori* et de *CagA* a été examinée chez 318 patients adultes (18-64 ans) diagnostiqués asthmatiques et 208 témoins. Bien qu'une tendance à l'association entre le statut *CagA* et l'asthme ait été observée, les chances brutes de voir l'asthme associé à un statut *H. pylori* positif/*CagA* négatif ou *CagA* positif n'ont pas atteint un niveau significatif (Reibman et al, 2008). Une association inverse significative a été observée entre *Helicobacter pylori* et l'asthme [351].

Dela Pena-Ponce et al ont étudié l'effet des souches *H. pylori* et *CagA*-positives dans un modèle d'épithélium des voies respiratoires pédiatriques, en se concentrant sur l'activation de l'inflammation. Les résultats ont montré que *H. pylori* provoquait préférentiellement la production d'IL-8 par l'intermédiaire de protéines kinases activées par les mitogènes p38, présentant ainsi théoriquement un effet protecteur dans l'asthme allergique [352].

De même, dans une étude animale, van Wijck et al ont démontré que l'administration d'un extrait de *H. pylori* avant la provocation allergénique sur des souris réduisait la transformation de l'allergène par les cellules dendritiques dans les poumons et les ganglions lymphatiques médiastinaux [353].

De même, Karakullukcu et al ont étudié le rôle protecteur de la protéine activant les neutrophiles d'*H. pylori* sur l'asthme infantile en analysant sa prévalence chez les enfants asthmatiques et en bonne santé, montrant une prévalence plus élevée chez les hommes (354).

D'un point de vue épidémiologique, Fouda et al qui ont étudié 90 enfants asthmatiques et 90 témoins en bonne santé, ont signalé une prévalence significativement plus faible d'*H. pylori* dans le premier groupe (25,6 % contre 44,4 %) et une corrélation inverse entre l'asthme et les titres d'IgG anti-*H. pylori* [355].

Des résultats similaires ont été rapportés par Taye et al qui ont recruté 856 enfants éthiopiens pour leur étude, montrant une relation inverse entre l'infection par *H. pylori* et l'asthme [356].

Wang et al ont examiné 19 études et ont trouvé une faible association inverse entre l'asthme et l'infection par *H. pylori*. De même, Zhou et al [59] ont trouvé un taux significativement plus faible d'infection par *H. pylori* chez les asthmatiques dans une revue de 14 études. À ce stade, cette relation inverse est assez bien étayée, en particulier en ce qui concerne l'asthme chez l'enfant. Cependant, des études avec des échantillons plus importants sont nécessaires pour clarifier cette association [350,357].

3.3. Mécanismes physiopathologiques possibles

Plusieurs tentatives ont été faites pour tenter d'expliquer l'influence de *H. pylori* à cet égard. Les maladies allergiques sont provoquées par les cellules T qui produisent des cytokines de type 2 (Th2) et sont inhibées par les réponses Th1. L'un des mécanismes moléculaires sous-jacents suggérés de cet effet préventif possible de *H. pylori* est que la protéine d'activation des neutrophiles de *H. pylori* (HP-NAP) joue non seulement un rôle clé dans la conduite de l'inflammation Th1, mais est également capable d'inhiber l'inflammation bronchique médiée par Th2 de l'asthme bronchique allergique [358].

Amedei et al ont montré que l'ajout de HP-NAP à des lignées de cellules T induites par des allergènes provenant de patients asthmatiques allergiques entraînait une augmentation drastique des cellules T productrices d'interféron- γ et une diminution des cellules sécrétant de l'IL-4, entraînant ainsi une réorientation de la réponse immunitaire de Th2 vers un phénotype Th1. En outre, dans un modèle murin d'asthme allergique, l'administration systémique et muqueuse de HP-NAP a exercé une puissante activité anti-T2 en inhibant fortement le développement de l'éosinophilie des voies respiratoires et de l'inflammation bronchique [359].

De même, le traitement par HP-NAP a fortement affecté la libération de cytokines dans les poumons et a également entraîné une réduction significative de la quantité totale des IgE dans le sérum. Sur la base de ces propriétés, la NAP a été identifiée comme stratégie préventive contre les maladies allergiques et pourrait être une molécule critique de *H. pylori* ayant un effet bénéfique dans les maladies allergiques [360].

Une autre explication hypothétique de l'association inverse entre *H. pylori* et l'asthme est que des niveaux élevés de cellules T régulatrices (Tregs) associés à l'infection par *H. pylori* pourraient contribuer à la prévention des maladies allergiques, tandis qu'une expansion réduite des Tregs naturelles et/ou adaptatives pourrait conduire au développement de l'allergie et de l'asthme [361]. À l'appui de cette thèse, un certain nombre d'études ont indiqué que les Tregs jouent un rôle important dans le contrôle des réponses immunitaires exagérées biaisées par le Th2, et que les personnes séropositives pour *H. pylori* présentent des taux de Tregs gastriques plus élevés que les personnes non porteuses de l'organisme [362].

Arnold et al ont utilisé des modèles murins de maladies allergiques des voies respiratoires pour examiner expérimentalement une possible corrélation inverse entre *H. pylori* et l'asthme. L'infection par *H. pylori* a efficacement protégé les souris de l'hyperréactivité des voies respiratoires, de l'inflammation des tissus qui sont des caractéristiques de l'asthme, et a empêché l'infiltration pulmonaire et broncho-alvéolaire induite par l'allergène avec les éosinophiles, les cellules Th2 et Th1. La protection contre l'asthme chez les souris infectées était attribuable à une augmentation des Tregs hautement suppressifs dans les poumons et à une altération de la maturation des cellules dendritiques infiltrant les poumons [363].

L'épuisement des réserves de Tregs a supprimé la protection contre l'asthme, alors que le transfert adoptif de populations de Treg purifiées a suffi pour transférer la protection de souris donneuses infectées à des receveurs non infectés. Ainsi, ces modèles murins de protection contre l'asthme à médiation *H. pylori* fournissent une protection expérimentale contre l'asthme.

De futures études prospectives et longitudinales sont nécessaires pour tester la force de l'association entre le statut vis-à-vis de *H. pylori* et l'asthme chez les enfants des pays développés et en développement. Des recherches sont également nécessaires pour identifier les facteurs potentiels qui peuvent modifier cette association [364].

V. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

1. Maladie d'Alzheimer MA

1.1. Définition

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative progressive caractérisée par une perte synaptique et une mort neuronale résultant de l'accumulation extracellulaire et intracellulaire de dépôts β -amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires dans des régions du cerveau importantes pour la mémoire et les processus cognitifs [365].

1.2. Preuves cliniques

Huang et al ont montré un risque de 1,6 fois plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer chez les personnes infectées par *H. pylori* plutôt que chez les personnes non infectées, ce qui soutient un rôle possible de *H. pylori* dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer [366].

Roubaud Baudron et al ont également fait état d'un risque de 1,5 fois plus élevé de développer une démence sur une période de suivi de 20 ans chez les personnes infectées que chez les personnes non infectées. L'étude a fait le suivi entre 1989 et 2008 de 603 personnes de 65 ans et plus vivant dans le sud-ouest de la France .[367]

En 2004, Malaguarnera et al ont déterminé les taux d'homocystéine dans le plasma, les concentrations sériques de folate et de vitamine B12, les taux de phosphate pyridoxal dans le plasma, IgG et IgA anticorps anti- HP et la protéine C-réactive (CRP) chez 30 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, 30 patients atteints de démence vasculaire VaD et 30 sujets de contrôle. Le niveau d'HP-IgG a été significativement augmenté chez les patients atteints de la démence vasculaire par rapport aux témoins et aux patients atteints de MA, tandis que les patients atteints de MA avaient un niveau d'HP-IgG des niveaux supérieurs à ceux des contrôles normaux. Les niveaux d'HP-IgA ont également augmenté chez les patients atteints de VaD et de MA. La CRP était plus élevée dans la MA que chez les patients atteints de VaD et les témoins, bien que les niveaux de CRP chez les patients atteints de VaD aient également augmenté de manière significative. La présente étude a mis en évidence une association entre l'infection à HP et la MA [368].

Beydoun et al ont également signalé une association entre l'infection par *H. pylori* et une capacité cognitive réduite. Il existe également plusieurs études qui indiquent que l'éradication de l'infection peut influencer positivement les manifestations de l'AD [369].

En 2016, Kountouras et al [370] ont montré que chez les patients atteints de la MA et d'une infection à *H. pylori*, il y avait une augmentation de la prévalence du polymorphisme de l'apolipoprotéine E (ApoE) 4 par rapport aux patients non infectés. Le polymorphisme L'ApoE 4 est le facteur de risque génétique le plus important pour AD.

En 2009, le même auteur a rapporté de manière significative des niveaux plus élevés d'anticorps spécifiques anti-*H. pylori* (anti-*H. pylori* IgG) dans le liquide céphalorachidien (LCR) et le sérum des patients atteints de la MA que celle du LCR et des personnes ayant une cognition normale. Le même groupe de recherche a démontré une corrélation entre la gravité de la maladie et les niveaux d'IgG anti-*H. pylori* dans le LCR de ces patients [371].

Chang et al en soutenant partiellement le rôle d'*H. pylori* dans la MA, ont démontré que l'éradication de l'infection entraînait une diminution de la progression de la maladie neurologique selon son étude effectuée entre 2001 et 2008 sur 30142 patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) et souffrant d'un ulcère gastro-duodéal [372].

La question reste de savoir si cette association est en raison de l'omniprésence de *H.pylori*, ou si elle contribue au processus neuroinflammatoire dans la MA. La relation entre *H.pylori* et la MA, si confirmée par des études supplémentaires menées sur un plus grand nombre de patients, peut avoir des implications cliniques et thérapeutiques importantes.

Tableau X: Résumé des études les plus substantielles concernant l'association MA-Hp [373].

Publication	Year	Country	Subjects (n)	Mean age (years, SD)	Study design	Linkage
Malagouarnena et al. ²⁴¹	2004	Italy	30	74.7 ± 7.83	Case-control	+
Kountouras et al. ²³²	2006	Greece	50 (AD), 30 (ctrl)	65.0 ± 6.9 (AD) 62.2 ± 8.6 (control)	Case-control	+
Kountouras et al. ²³¹	2007	Greece	63 ^a (MCI), 35 (ctrl)	66.32 ± 7.96 (MCI) 68.22 ± 8.45 (control)	Case-control	+
Kountouras et al. ⁵⁴	2009	Greece	27 ^a (AD), 27 (ctrl)	70.62 ± 6.66 (AD) 72.57 ± 7.8 (control)	Case-control	+
Kountouras et al. ³³	2009	Greece	50 ^a (AD), 30 (ctrl)	65.0 ± 6.9 (AD) 62.2 ± 8.6 (control)	Prospective cohort	+
Kountouras et al. ³²	2010	Greece	46	73.47 ± 6.1 (with Hp-I) 74.25 ± 3.86 (without Hp-I)	Prospective cohort	+
Redéen et al. ²⁴³	2010	Sweden	488	NM	Prospective cohort	-
Shiota et al. ²⁵¹	2011	Japan	917 ^a	74.4 ± 10.4	Case-control	-
Katan et al. ¹²³	2012	USA	1625	69 ± 10	Prospective cohort	+
Chang et al. ⁵⁶	2013	Taiwan	675 (Hp-Er) 863 (nHp-Er)	79.41 ± 9.64 (Hp-Er) 76.07 ± 11.59 (nHp-Er)	Retrospective cohort	-
Roubaud-Baudron et al. ¹²²	2013	France	603	74.3 ± 6.5 (Hp-I) 73.1 ± 6.4 (without Hp-I)	Prospective cohort	+
Huang et al. ²⁵²	2014	Taiwan	67172 (without Hp-I) 16793 (Hp-I)	63.6 ± 13.4 (Hp-I) 63.2 ± 13.5 (without Hp-I)	Retrospective cohort	+/-
Bu et al. ⁵²	2015	China	128 ^a (AD) 135 (ctrl)	70 ± 10 (AD) 69 ± 9 (control)	Case-control	+
Tsolaki et al. ³⁶	2015	Greece	60 (AD) 35 (glaucoma) 31 (ctrl 1) 30 (ctrl 2)	61.34 ± 6.526 (AD) 62.18 ± 5.04 (glaucoma) 62.41 ± 4.49 (ctrl 1) 61.48 ± 2.8 (ctrl 2)	Case-control	+
Gale et al. ¹²⁴	2015	USA	1785	NM 61 ± 12 (without Hp-I)	Cross-sectional	+/-
Xu et al. ²⁴⁸	2016	China	173	62 ± 13 (Hp-I) 61 ± 12 (without Hp-I)	Cross-sectional	+/-

1.3. Mécanismes physiopathologiques possibles

La réponse inflammatoire joue un rôle important dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Des niveaux plus élevés d'anticorps IgG spécifiques à *H. pylori*, d'IL-8 et de TNF- α ont été trouvés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant des troubles cognitifs et infectés par *H. pylori*, et il a été proposé que la réponse inflammatoire induite par *H. pylori* puisse être impliquée dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Ceci est cohérent avec certaines études qui ont observé une amélioration des paramètres de l'état cognitif et fonctionnel et du taux de survie des patients atteints de la maladie d'Alzheimer après l'éradication de *H. pylori* [374].

Une hypothèse pour expliquer l'association entre *H. pylori* et la MA est que *H. pylori* pourrait accéder au cerveau par une voie orale-nasale-olfactive, ce qui conduit à la neurodégénération. En fait, la performance olfactive est réduite chez 90 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et une atrophie du bulbe olfactif, évaluée par imagerie est présente chez ces patients [375].

Une autre hypothèse est que *H. pylori* peut accéder au cerveau par monocytes infectés par *H. pylori* (en raison de la réplication de *H. pylori* dans les vésicules autophagiques) par la barrière hémato-encéphalique (BHE), cela peut conduire à une augmentation de la production de médiateurs inflammatoires, comme TNF- α , qui en peut causer des perturbations de la BHE par une régulation des métalloprotéinases. Une troisième hypothèse est que *H. Pylori* peut accéder au cerveau par une voie neurale rétrograde rapide du tractus gastro-intestinal (GIT), conduisant à la neurodégénérescence [373].

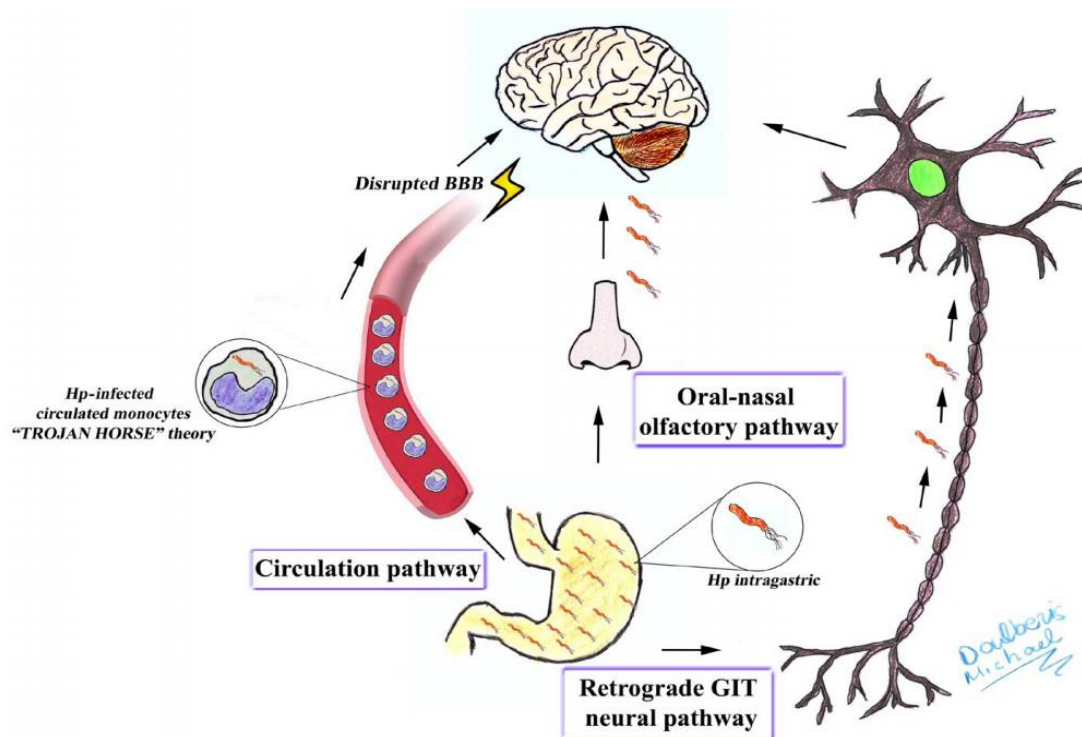


Figure 22: Représentation schématique des 3 théories proposées, qui expliquent mécaniquement l'entrée possible de *Helicobacter pylori* dans le SNC.[373]

2. Maladie de parkinson

2.1. Définition

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus répandue dans le monde qui se caractérise par l'accumulation de protéines cytoplasmiques, dont la α -synucléine, qui entraîne la perte progressive des neurones dopaminergiques. La perte de neurones dopaminergiques provoque des symptômes moteurs (tremblements, rigidité et bradykinésie) et non moteurs (dépression, constipation et vidange gastrique retardée). Le dysfonctionnement gastro-intestinal est un élément important des symptômes non moteurs, qui se manifestent parfois au début de l'évolution de la maladie [376].

2.2. Preuves cliniques

Avant la découverte de *H. pylori*, un excès d'ulcères peptiques était observé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.[377] Altschuler a suggéré pour la première fois en 1996 un lien de causalité possible [378].

Charlett et al ont rapporté que la séropositivité pour *H. pylori* était deux fois plus élevée chez les patients atteints de parkinsonisme idiopathique que chez les témoins exempts de la maladie [379].

Une méta-analyse réalisée par Shen et al [36] en 2017, évaluant huit études admissibles impliquant 33125 participants, a démontré que l'infection par *H. pylori* pourrait être associée au risque de MP [380].

Une étude récente de Huang et al dans la population générale de Taïwan a démontré que l'infection à *H. pylori* était associée de manière significative à un risque accru de MP chez les personnes \geq âgées de 60 ans mais pas chez celles de moins de 60 ans. L'infection à *H. pylori* peut affecter la biodisponibilité de la L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-dopa), utilisée dans le traitement de la MP, en perturbant la muqueuse duodénale, qui est le site d'absorption de la L-dopa [376].

Mridula et al ont étudié 36 patients atteints de la maladie de Parkinson entre décembre 2007 et janvier 2011. Tous les patients ont subi une évaluation neurologique détaillée et un examen sérologique pour détecter l'infection à *H. pylori*. Les patients séropositifs et séronégatifs ont été considérés comme les cas et les témoins, respectivement. L'infection par *H. pylori* était présente chez 50 % des patients indiens atteints de la maladie de Parkinson. La séropositivité à *H. pylori* était associée à une faible réponse à la lévodopa et à une augmentation de l'utilisation des médicaments, tandis que le traitement d'éradication était associé à de meilleurs résultats pour les patients [381].

D'autre part, Liu et al ont réalisé une étude de cohorte impliquant 94 patients atteints de MP qui ont été dépistés pour une infection à *H. pylori* et ont été divisés en différents groupes en fonction de leur positivité à *H. pylori* et de la réussite de l'éradication de *H. pylori*. Il est intéressant de noter que l'éradication réussie a déterminé une amélioration significative des scores UPDRS, en particulier en ce qui concerne les tapotements des doigts, les mouvements d'alternance rapide des mains et l'agilité des jambes [382].

Pierantozzi et al ont signalé que l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de L-dopa, après l'administration d'une dose unique de 250 mg de L-dopa, est augmentée après l'éradication de *Helicobacter pylori* chez six patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) présentant un titre élevé d'anticorps IgG contre *H.pylori*. Une prolongation du bénéfice clinique de la L-dopa a également été observée. Les altérations gastriques activées par l'infection par *H.pylori* pourraient être responsables, au moins en partie, de l'efficacité erratique signalée du traitement oral par la L-dopa chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé étant donné le pourcentage élevé de positivité de *H.pylori* dans les cohortes d'âge, y compris la plus forte prévalence de patients atteints de maladie de Parkinson, nous proposons que l'éradication du *H.pylori* soit recommandée chez tous les patients atteints de MP sous L-dopa [383].

Nielsen et ses collaborateurs ont montré que la prescription d'une thérapie d'éradication d'*H. pylori* et d'IPP cinq ans ou plus avant le diagnostic de la maladie de Parkinson étaient associés à un taux de 45% et 23% d'augmentation du risque de MP, respectivement. Ils ont conclu que l'infection chronique par *H. pylori* et/ou les gastrites contribuent à la pathogenèse des MP, ou qu'il s'agit de pathologies liées à la MP qui précèdent les symptômes moteurs. [384]

D'autre part, lorsque Dobbs et al ont examiné l'effet de l'éradication d'*H. pylori* dans le parkinsonisme idiopathique par une étude randomisée, contrôlée par placebo, une nette amélioration a été rapportée lors d'un suivi de 3 ans, indépendamment des médicaments antiparkinsoniens [385].

2.3. Mécanismes physiopathologiques possibles

Sur le plan mécanique, il est prouvé que l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), d'autres cytokines pro-inflammatoires et la protéine C-réactive jouent un rôle important dans les maladies neurodégénératives, y compris la maladie de Parkinson. *H. pylori* induit la libération de grandes quantités d'IL-1 β , -6, -8, -10, -13 et de TNF- α , d'eicosanoïdes et de protéines de phase aiguë et active les monocytes, ce qui peut entraîner une perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE), une activation des microgliales et des effets délétères sur le système dopaminergique nigrostriatal. À cet égard, la neuroinflammation semble contribuer à la neurodégénérescence avec l'activation de microglies. Par ailleurs, les substances chimiques nocives produites par *H. pylori* peuvent être transmises par la voie axonale afférente vagale et affectent les neurones du tronc cérébral, comme indiqué par des études sur les animaux et les humains, ou *H. pylori* pourrait accéder au cerveau par le biais de la voie orale-nase-olfactive à travers la BHE perturbée. Inversement, α -synuclein a récemment été signalé à atteindre la paroi gastrique par la voie vagale pré-ganglionnaire, ce qui suggère des interactions entre le cerveau et l'estomac. En outre, l'infection par *H. pylori* est capable d'induire l'apoptose par de multiples voies apoptotiques, notamment la voie Fas-FasL, la voie mitochondriale, ou par l'oxyde nitrique inducible pour provoquer une neurodégénérescence. De plus, les auto-anticorps contre les neurones dopaminergiques présents dans le liquide céphalorachidien ou le sang des patients atteints de la maladie de Parkinson pourraient représenter un mimétisme moléculaire de l'infection par *H. pylori* [386].

L'association entre la MP et l'infection par *H. pylori* semble donc être fortement étayée par d'autres études [387].

3. Migraine

La migraine est l'un des troubles neurologiques les plus courants, et se caractérise par des crises de céphalées sévères et des symptômes autonomes et neurologiques. La prévalence de la migraine dans la population générale varie de 6 à 13 %, et est plus fréquente chez les femmes. Les deux principaux types de migraines sont la migraine avec aura, qui touche environ 25 % des patients souffrant de migraines, et la migraine sans aura, qui touche les 75% de patients restants. La migraine sans aura semble être causée par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux, alors que la migraine avec aura est probablement déterminée en grande partie par des facteurs génétiques [388].

Récemment, les chercheurs se sont concentrés sur la relation entre la migraine et l'infection à *H. pylori*. Certaines études ont fait état d'une forte corrélation positive, et l'éradication de la bactérie a entraîné une diminution des crises de migraine. Entre-temps, d'autres ont indiqué des résultats totalement négatifs.

Une méta-analyse a été menée par Su et ses collègues pour déterminer la prévalence de l'infection par *H. pylori* chez les patients migraineux et les témoins sains, ainsi que pour établir si l'infection par *H. pylori* est un facteur de risque de migraine.

Ils ont effectué une recherche documentaire systématique depuis le lancement du PUBMED jusqu'en décembre 2013. Les études qui ont fourni des données sur l'infection par *H. pylori* chez les patients souffrant de migraine, ainsi que des témoins sains, ont été sélectionnées. Cinq études cas-témoins publiées entre 2000 et 2013 ont finalement été identifiées, impliquant 903 patients, avec un taux d'infection total par *H. pylori* de 39,31 %. La prévalence de l'infection par *H. pylori* était significativement plus élevée chez les migraineux que chez les témoins (44,97 % contre 33,26 %). Un test de sensibilité a indiqué qu'aucune étude ne dominait les résultats combinés. Une analyse de régression univariée a révélé que l'année de publication, la répartition géographique et la qualité des preuves étaient pertinentes pour les résultats et constituaient la principale raison de l'hétérogénéité. Une analyse de sous-groupe a révélé un taux d'infection par *H. pylori* significativement plus élevé chez les patients asiatiques atteints de migraine, mais aucun taux d'infection statistiquement significatif chez les patients européens. Les données regroupées à partir de cette méta-analyse suggèrent une tendance à l'augmentation de la fréquence des infections à *H. pylori* chez les patients souffrant de migraine [389].

Tableau XI: Caractéristiques des études sur l'infection par *Helicobacter pylori* dans les groupes de migraine et de contrôle [389].

Ref.	Year	Country	Method of detection	Specimen	Grade of reference	<i>H. pylori</i> (+) in migraineurs	<i>H. pylori</i> (+) in controls
Gasbarrini et al[1]	2000	Italy	¹³ C-UBT	Breath	High	70/175	59/152
Pinessi et al[5]	2000	Italy	¹³ C-UBT, ELISA	Breath Serum	High	31/103	32/103
Tunca et al[20]	2004	Turkey	Biopsy	Tissue	High	40/70	20/60
Yiannopoulou et al[6]	2007	Greece	¹³ C-UBT	Breath	Low	30/49	19/51
Hosseinzadeh et al[29]	2011	Iran	ELISA	Serum	Low	39/70	15/70

VI. MANIFESTATIONS OCULAIRES

Les maladies oculaires décrites en association avec l'infection à *H. pylori* sont le glaucome à angle ouvert (OAG), la chorioretinite séreuse centrale (CSC).

1. Glaucome à angle ouvert

Des études montrent que la prévalence de l'infection à *H. pylori* est environ deux fois plus élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert que chez les témoins. Cependant, d'autres auteurs, dont Galloway et al (390) et Kurtz et al n'ont pas trouvé une prévalence d'infection plus élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert [391].

Zeng et al ont publié une méta-analyse sur cette association, évaluant dix études avec 695 patients atteints de glaucome et 1580 individus témoins, ils ont suggéré une association statistiquement significative entre l'infection par *H. pylori* et l'OAG. Pour étayer davantage l'association entre l'infection à *H. pylori* et l'OAG, il a été signalé que l'éradication réussie de l'infection entraînait une amélioration des paramètres de la pression oculaire chez les patients traités par rapport aux patients dont l'infection n'a pas été éradiquée [392].

Deshpande et al dans une étude prospective, non randomisée et comparative, ont étudié la prévalence des IgG spécifiques de *H. pylori* dans l'humeur aqueuse et le sérum des patients atteints de glaucome, syndrome de pseudo-exfoliation et témoins. Nettement plus élevé des niveaux d'anticorps IgG ont été trouvés chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert par rapport aux niveaux des patients atteints du syndrome de pseudo-exfoliation ou les témoins. Il est intéressant de noter que *H. pylori* a été détectée histologiquement chez des échantillons de biopsie oculaire de patients atteints de glaucome à angle ouvert, indiquant que la bactérie est présente localement et est peut-être impliqué dans des dommages glaucomateux [393].

Bien qu'il existe des rapports positifs de différents pays, tels que comme la Grèce, la Corée, la Chine, l'Inde, la Turquie et l'Iran, sur le rôle possible de *H. pylori* dans le glaucome, d'autres études ont n'a pas confirmé l'association, qui pourrait être confinée à une sous-population limitée de patients atteints de glaucome [394].

Izzotti et al ont proposé aussi que l'infection à *H. pylori* pourrait jouer un rôle dans l'apparition du glaucome, via l'induction d'un stress oxydatif systémique, qui pourrait influencer les lésions du réseau trabéculaire et de la tête du nerf optique [395].

2. Chorioretinite séreuse centrale CSC

La CSC est une maladie oculaire qui entraîne une réduction temporaire de la vision centrale et qui n'affecte généralement qu'un seul œil. Dans les différentes phases d'activité, elle se caractérise par la présence de liquide passant sous la rétine, qui a tendance à s'accumuler sous la macula. Il en résulte une vision floue ou déformée, avec une réduction de l'acuité visuelle qui peut persister même après la réabsorption du liquide si elle ne se produit pas rapidement [396].

Dans une revue systématique et une méta-analyse sur les facteurs de risque pour le CSC publiées en 2016, Liu et al [397] ont conclu que l'infection à *H. pylori* était un facteur de risque possible pour l'apparition du CSC.

Cotticelli et al a également évalué cette association dans une série de cas d'observation rétrospective et a démontré que la prévalence de l'infection à *H. pylori* était de 78,2 % chez les patients du CSC et de 43,5 % chez les sujets témoins. L'éradication d'*H. pylori* pourrait entraîner une amélioration du CSC [398].

En particulier, Zavoloka et al ont démontré que l'éradication d'*H. pylori* entraînait une diminution de la durée de la maladie de 3 mois et de la fréquence de récurrence de 45,6 % et conduisait à un meilleur pronostic à long terme. En fait, après deux ans, l'acuité visuelle a augmenté, la fréquence des scotomes a diminué [399].

Tandis que Misiuk-Hoilo et al ont montré une prévalence plus élevée de l'infection à *H. pylori* chez les patients atteints de chorioretinopathie séreuse centrale par rapport aux témoins sains [400].

VII. AUTRES MANIFESTATIONS

1. Halitose et *Helicobacter Pylori*

1.1. Définition

Le terme halitose ou mauvaise haleine est généralement défini pour décrire toute odeur désagréable perceptible de l'air expiré, quelle que soit son origine. En tant que problème de santé publique sociale, il touche un nombre important de personnes dans le monde. Les recherches révèlent que près de 50 % de la population adulte est atteinte d'halitose [401].

On considère souvent que la cause de l'halitose se trouve dans la cavité buccale. Il a été constaté que 80 à 90 % des patients atteints d'halitose étaient causés par des affections buccales, définies comme une mauvaise haleine ou une mauvaise odeur [402].

La dégradation microbienne des substrats d'acides aminés contenant du soufre, par exemple la méthionine, la cystéine conduit à des métabolites comprenant de nombreux composés, tels que les composés soufrés volatils (CSV), par exemple le sulfure d'hydrogène (H₂S), le méthylmercaptan (MM, CH₃SH), le sulfure de diméthyle, le skatole et l'indole. Les principaux agents odorants impliqués dans l'halitose intrabuccale sont MM et H₂S [403].

Environ 10 à 20 % de tous les cas d'halitose authentique sont attribués à des maladies extra-orales, notamment les troubles des voies respiratoires supérieures et inférieures, les troubles gastro-intestinaux, certaines maladies systémiques, les maladies métaboliques, les médicaments et le cancer. Certaines autorités ont signalé que les oreilles, le nez et la gorge (ORL) sont les sites d'origine les plus courants de l'halitose extra-orale [402].

Struch et al ont montré des preuves claires d'une association entre le RGO et l'halitose et ont suggéré des options de traitement de l'halitose, comme les inhibiteurs de la pompe à protons [404].

1.2. Preuves cliniques

C'est Tiomny et al qui ont été les premiers à montrer le lien possible entre l'halitose et l'infection par *H. pylori* dans un rapport de cas. Depuis lors, l'infection à *H.pylori* a été étudiée en ce qui concerne un lien potentiel avec l'halitose au cours des 20 dernières années dans le

cadre de nombreuses études, et des résultats incohérents ont été rapportés à partir de rapports de cas, d'études épidémiologiques, d'essais contrôlés randomisés et d'essais contrôlés quasi randomisés [405].

Par exemple, les données de Ierardi et al [406] ont montré que l'éradication de *H.pylori* pouvait résoudre le symptôme de l'halitose. Serin et al [407] ont montré que l'halitose était un symptôme fréquent et traitable de la dyspepsie non ulcéreuse à *H.pylori* et ont suggéré une thérapie d'éradication d'*H.pylori* pour les patients atteints d'halitose. Cependant, au contraire, l'étude de Tangerman n'a pas trouvé d'association entre l'halitose et l'infection par *H.pylori* et il a conclu que l'halitose avait toujours son origine dans la cavité buccale et rarement ou jamais dans l'estomac [408].

En 2002, Hoshi et al ont prouvé que l'intensité de la mauvaise odeur de l'air buccal était plus élevée chez les patients à *H.pylori* positifs que chez les patients à *H.pylori* négatifs, et que les niveaux de H₂S et de sulfure de diméthyle dans l'air buccal étaient également nettement plus élevés chez les patients à *H.pylori* positifs que chez les patients *H.pylori* négatifs [409].

En 2005, Adler et al ont montré que la détection de *H.pylori* par histopathologie dans les biopsies gastriques était positive chez 80,43 % des patients atteints d'halitose et seulement 6,41 % des patients sans halitose [410]. Cependant, toutes ces études ont été réalisées chez les adultes, les résultats des études chez les enfants étant au contraire. Aucune signification statistique n'a été atteinte entre les enfants halitoses positifs et les enfants halitoses négatifs par Dore et al [411] et Yilmaz et al [412].

L'infection orale par *H. pylori* a également été étudiée dans le passé. En 1989, *H. pylori* a été trouvée dans la plaque dentaire par culture bactérienne. En 1991, Desai et al ont montré que *H. pylori* a été détecté dans la plaque dentaire et dans la muqueuse gastrique antrale et corporelle chez 98%, 67% et 70%, respectivement, de 43 patients consécutifs atteints de dyspepsie. En 1996, dans un groupe de 100 sujets dyspeptiques, *H. pylori* a été détecté par le test de l'organisme de type campylobacter (CLO-test) dans la salive, les plaques dentaires et les poches gingivales dans 84%, 100% et 100% des cas et par la culture dans 55%, 88% et 100%, respectivement. La présence de *H. pylori* déterminée par le test respiratoire à l'urée

(UBT) dans l'estomac de ces sujets était de 60 %. Il n'est pas certain que l'infection à *H. pylori* dans la cavité buccale soit corrélée avec l'halitose, mais des recherches plus approfondies sont nécessaires [413].

1.3. Mécanismes physiopathologiques possibles

Le mécanisme physiopathologique exact de l'halitose n'est pas clair. Mais comment l'infection à *H. pylori* produit-elle l'halitose ?

En évaluant in vitro le CSV produit par 3 souches de *H. pylori* dans des cultures de bouillon mélangées à différents acides aminés contenant du soufre, Lee et al ont montré que *H. pylori* était capable de produire du H₂S et du MM. Bien que la production de CSV par *H. pylori* ait été un peu différente entre les différentes souches de *H. pylori* et les différents acides aminés soufrés, c'était quand même la preuve directe que ce microorganisme peut contribuer au développement de l'halitose. Il a été suggéré que les CSV produites dans le tractus gastro-intestinal pouvaient se diffuser dans l'air des poumons après avoir été transportées dans les poumons par le sang [414].

Yoo et al ont trouvé que les changements érosifs dans la muqueuse digestive étaient fortement corrélés avec l'augmentation des niveaux de CSV, ce qui suggère que la muqueuse érodée et enflammée associée à *H. pylori* pourrait aggraver l'halitose en rendant la diffusion des CSV beaucoup plus facile dans le sang. Il a également été démontré que, conformément aux niveaux plus élevés de CSV produits chez les patients présentant des modifications muqueuses érosives et des modifications ulcéreuses, les enzymes cystathionine β -synthase (CBS) et cystathionine γ -lyase (CSE), préalables à la génération de CSV, étaient évidemment fortement induites [415].

Au contraire, Hoshi et al ont constaté que bien que les niveaux de H₂S et de sulfure de diméthyle dans l'air buccal soient significativement plus élevés chez les patients *H.pylori* positifs que chez les patients *H.pylori* négatifs, ce qui signifie que *H.pylori* a un certain rapport avec l'halitose, aucune différence significative n'a été observée dans les respirations exhalées entre les 2 groupes, ce qui indique que la production plus élevée de CSV dans le tractus gastro-intestinal supérieur pourrait ne pas être la source principale d'halitose. Bien que

le rôle de l'infection à *H. pylori* dans le mécanisme physiopathologique de l'halitose et l'augmentation du taux de CSV ne soit pas clair, il se peut qu'elle contribue encore fréquemment à la production d'halitose [409].

En conclusion, il y avait une corrélation claire entre l'infection par *H.pylori* et l'halitose. *H. pylori* pourrait être un contributeur commun à la production de l'halitose. Chez les patients réfractaires à l'halitose sans aucune maladie bucco-dentaire, une thérapie d'éradication d'*H. pylori* en clinique pourrait être utile.

2. Manifestations Hépatobiliaires

La présence du matériel génomique de *H. pylori* dans les voies biliaires a été décrite, ce qui a conduit certains chercheurs à émettre l'hypothèse d'un rôle de la bactérie dans la pathogénie de diverses maladies des voies biliaires, y compris le cancer. Étant donné qu'il a été démontré que *H. pylori* augmente la prolifération des cellules biliaires, créant ainsi un environnement favorable à la cancérogenèse hépatobiliaire, certains auteurs ont tenté d'identifier l'ADN spécifique de *H.pylori* dans la bile de patients atteints d'un carcinome des voies biliaires [296].

Bulajic et al ont constaté que l'ADN de *H. pylori* était 9,9 fois plus fréquent chez les patients atteints d'adénocarcinome des voies biliaires que chez les témoins. Une étude similaire, menée sur des patients chinois atteints de carcinome hépatocellulaire, a fait état d'une positivité pour les séquences d'ADN de *H. pylori* dans environ 60% des échantillons de cancer. Néanmoins, la pertinence de ces résultats reste douteuse, principalement en raison de l'effet possible d'un facteur de confusion, notamment l'effet de la contamination des échantillons de bile par le contenu gastrique lors des procédures endoscopiques [416].

3. Manifestations Gynécologiques

Il existe de plus en plus de preuves du rôle possible de *H. pylori* dans l'apparition de certaines maladies gynécologiques.

3.1. Pré-eclampsie

En particulier, Aksoy et al ont signalé une prévalence plus élevée de l'infection par *H. pylori* chez les patients souffrant de pré-éclampsie que chez les femmes enceintes normales (81% contre 60%, respectivement). Il est intéressant de noter que la présence d'*H. pylori* est également associée à des taux plus élevés de cholestérol total, de lipoprotéines de basse densité et de malondialdéhyde, qui sont à leur tour en corrélation avec l'apparition d'une pré-éclampsie [417].

Dans une étude de Di Simone et al il a été démontré que les femmes pré-éclamptiques présentaient une séroprévalence plus élevée de l'infection à *H. pylori* et une positivité au CagA par rapport aux témoins. L'infection par *H. pylori* était également associée à un débit artériel utérin anormal et les fractions d'IgG positives pour *H. pylori* étaient capables de se lier aux cellules du trophoblaste et de l'endomètre in vitro, inhibant ainsi l'angiogenèse [418].

L'association entre *H. pylori* et la pré-éclampsie a également été démontrée par une méta-analyse de Nouollahpour Shiadeh et al qui comprenait 8 études publiées sur cette question et confirmée par une autre méta-analyse plus importante, comprenant 14 études d'observation et portant sur 9391 femmes. La prévalence des anticorps anti-CagA était également plus élevée dans les grossesses compliquées par une pré-éclampsie [419].

3.2. Hyperémèse gravidique

Les nausées et les vomissements sont des plaintes très fréquentes des femmes enceintes et, lorsqu'ils sont sévères, peuvent conduire à une hyperémèse gravidique, qui se caractérise par une perte de poids, une déshydratation, une acidose due à la famine, une alcalose due à la perte d'acide chlorhydrique dans les vomissements, une hypokaliémie et un dysfonctionnement hépatique transitoire [420].

Une revue systématique et une méta-analyse d'études cas-témoins réalisées par Sandven et al menés en Turquie et portant sur 50 femmes enceintes a montré que celles présentant une hyperémèse gravidique (HG) avaient une charge oxydative plus élevée dans leur salive et que la séropositivité pour *H. pylori* était six fois plus élevée que dans le groupe témoin. Les auteurs ont suggéré que la charge oxydative accrue de la salive pourrait être impliquée dans le développement de l'HG et pourrait être le résultat d'une infection par *H. pylori* [421].

Dans une étude de cohorte prospective menée entre 2001 et 2006 auprès de 5549 femmes enceintes, la positivité à *H. pylori* a été associée à des vomissements quotidiens et à une réduction de la prise de poids totale chez les patients infectés. Les nourrissons nés de mères séropositives pour *H.pylori* et ayant des vomissements quotidiens avaient un poids à la naissance légèrement réduit et étaient plus petits pour l'âge gestationnel [422].



CONCLUSION



Depuis la découverte de l'infection par *Helicobacter pylori*, plusieurs auteurs ont étudié les propriétés immunologiques exprimées par la bactérie par rapport à l'hôte. Ces études visaient expressément à démontrer comment *H. pylori* peut provoquer des lésions de la muqueuse gastrique et, en même temps, échapper à la réponse immunologique évoquée par l'hôte. Les données recueillies dans le cadre de ces études ont clairement montré que la réponse immunologique provoquée par cette bactérie n'est pas seulement locale mais aussi systémique et que cette réponse immunologique peut virtuellement causer des dommages locaux ainsi qu'influencer l'évolution clinique d'autres maladies, en dehors de l'estomac, ouvrant ainsi le champ des manifestations extra-gastriques de l'infection par *H. pylori*.

H. pylori a été liée à la pathogenèse de multiples états de maladie extra-intestinale. Il existe de nombreuses études sur les manifestations hématologiques, cardio-pulmonaires, métaboliques, neurologiques et dermatologiques et d'autres manifestations.

En conséquence, à ce jour, les meilleures preuves disponibles sont celles d'une association avec le purpura thrombocytopénique et l'anémie ferriprive, selon le dernier rapport de consensus de Maastricht V/Florence sur la gestion de l'infection à *H. pylori*, l'infection à *H. pylori* doit être recherchée et, si elle est présente, éradiquée uniquement chez les patients souffrant d'une carence en anémie ferriprive et en PTI.

L'association entre l'infection à *H. pylori* et les autres maladies extra gastriques restent controversées, pour en savoir plus d'autres études sont nécessaires pour clarifier le rôle de *H. pylori* dans de nombreux états pathologiques.



RESUMES



Résumé

Titre: *Helicobacter pylori* et les manifestations extra-digestives

Auteur: Imane FOUQADI

Rapporteur: Pr. Yassine SEKHSOKH

Mots clés: Anémie, Diabète, *Helicobacter pylori*, Infection, Obésité

L'infection à *H. pylori* est très courante et touche environ la moitié de la population mondiale. Elle est généralement acquise pendant l'enfance et peut persister dans l'environnement gastrique tout au long de la vie si elle n'est pas traitée. La présence persistante de *H. pylori* dans l'estomac peut entraîner une gastrite chronique et peut rester silencieuse pendant des décennies après l'infection, due à l'équilibre synchronisé entre l'agent pathogène et son hôte, ou provoquent des maladies plus graves telles que l'atrophie gastrique, ulcère peptique, MALT ou adénocarcinome gastrique.

En plus de son rôle majeur au niveau gastrique, de nombreuses études ont été réalisées concernant le rôle potentiel d'*H.pylori* dans différentes maladies extra gastriques, renforçant l'idée que des micro-organismes spécifiques peuvent provoquer des maladies même loin du site primaire d'infection. Les rapports des études épidémiologiques sur *H. pylori* ont stimulé la recherche pour élucider les éventuels mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Selon plusieurs études l'infection à *H. pylori* a été associée à de nombreuses manifestations extra-intestinales, telles que des maladies hématologiques (PTI et anémie ferriprive inexplicée), des maladies cardiopulmonaires, des troubles neurologiques, le diabète, l'obésité, des troubles cutanés, ainsi que d'autres manifestations gynécologiques et oculaires. Parmi celles-ci, l'anémie ferriprive et le PTI restent les maladies extra-gastriques qui présentent les résultats les plus convaincants.

Par conséquent, davantage d'études, en particulier des études prospectives randomisées des études multicentriques, sont nécessaires pour mettre en lumière le rôle de *H. pylori* dans ces manifestations extra-digestives.

Par ailleurs, puisque plusieurs scientifiques ont suggéré que *H. pylori* pourrait avoir une association avec certaines pathologies extradigestives, il est possible donc qu'elle devienne dans l'avenir l'une des étiologies que l'on recherche pour le diagnostic de ces manifestations.

Abstract

Title: *Helicobacter pylori* and extra-digestive manifestations

Author: Imane FOUQADI

Supervisor: Pr Yassine SEKHSOKH

Key Words: Anemia, Diabetes, *Helicobacter pylori*, Infection, Obesity

Helicobacter pylori infection is very common and affects about half of the world's population. It is usually acquired during childhood and can persist in the gastric environment throughout life if left untreated. The persistent presence of *H. pylori* in the stomach can lead to chronic gastritis and may remain silent for decades after infection, due to the synchronized balance between the pathogen and its host, or cause more serious diseases such as gastritis atrophy, peptic ulcer, mucosa-associated lymphoid tissue or gastric adenocarcinoma.

In addition to its major role at the gastric level, numerous studies have been conducted on the potential role of *Helicobacter pylori* in various extra-gastric diseases, reinforcing the idea that specific microorganisms can cause disease even far from the primary site of infection. Reports of epidemiological studies on *Helicobacter pylori* have stimulated research to elucidate possible underlying pathophysiological mechanisms.

According to several studies, *Helicobacter pylori* infection has been associated with numerous extra-intestinal manifestations, such as hematological diseases (idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and unexplained iron deficiency anemia (IDA)), cardiopulmonary diseases, neurological disorders (stroke, Parkinson's disease, Alzheimer's disease), diabetes, obesity, skin disorders, as well as other gynecological and ocular manifestations. Among these, iron deficiency anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura remain the extra-gastric diseases with the most convincing results.

Therefore, more studies, in particular prospective randomized multi-center studies, are needed to shed light on the role of *H. pylori* infection in these extra-gastric manifestations.

Furthermore, since several scientists have suggested that *Helicobacter pylori* may be associated with certain extra-gastric diseases, it is therefore possible that it may become one of the etiologies sought for the diagnosis of these manifestations in the future.

ملخص

العنوان: هيليكوباكتر بيلوري وأمراض خارج الجهاز الهضمي

المؤلف: إيمان فقادي

تحت إشراف: البروفسور ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: فقر الدم، مرض السكري، هيليكوباكتر بيلوري، عدوى، السمنة.

تعد عدوى هيليكوباكتر بيلوري شائعة جدًا وتؤثر على حوالي نصف سكان العالم. عادة ما يتم اكتسابها في مرحلة الطفولة ويمكن أن تستمر في بيئة المعدة طوال الحياة إذا لم يتم علاجها. يمكن أن يؤدي استمرار وجود بكتيريا هيليكوباكتر بيلوري في المعدة إلى التهاب المعدة المزمن ويمكن أن تظل صامتة لعقود بعد الإصابة، بسبب التوازن المتزامن بين العامل الممرض ومضيفه، أو يمكن أن تسبب أمراضًا أكثر خطورة مثل التهاب المعدة الضموري، القرحة الهضمية، لمفوما المعدة أو سرطان المعدة.

بالإضافة إلى دورها الرئيسي على مستوى المعدة، تم إجراء العديد من الدراسات حول الدور المحتمل لهيليكوباكتر بيلوري في العديد من الأمراض خارج المعدة، مما يعزز فكرة أن كائنات دقيقة معينة يمكن أن تسبب المرض حتى بعيدًا عن الموقع الأساسي. عدوى. تقارير الدراسات الوبائية حفزت البحث لتوضيح الآليات الفيزيولوجية المرضية المحتملة..

وفقًا لعدة دراسات، ارتبطت عدوى هيليكوباكتر بيلوري بالعديد من المظاهر خارج الجهاز الهضمي، مثل أمراض الدم (فقر الدم غير المبرر بسبب نقص الحديد)، وأمراض القلب والرئة، والاضطرابات العصبية، والسكري، والسمنة، اضطرابات الجلد، فضلًا عن غيرها من مظاهر أمراض النساء والعيون. من بين هاته الأمراض، يظل فقر الدم الناجم عن نقص الحديد الذي يصيب خارج المعدة قدم النتائج الأكثر إقناعًا.

لذلك، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات، ولا سيما الدراسات العشوائية المستقبلية للدراسات متعددة المراكز، لإلقاء الضوء على دور هيليكوباكتر بيلوري في هذه المظاهر الهضمية..

علاوة على ذلك، نظرًا لأن العديد من العلماء قد اقترحوا أن هيليكوباكتر بيلوري يمكن أن يكون لها ارتباط ببعض الأمراض خارج الجهاز الهضمي، فمن المحتمل أن تصبح في المستقبل أحد المسببات المطلوبة لتشخيص هذه المظاهر.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] Mégraud F, Brassens-Rabbé MP, Denis F, Belbouri A, Hoa DQ « Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations ». *J Clin Microbiol.* 1989 Aug; 27(8):1870-3.
- [2] Ahmed KS, Khan AA, Ahmed I, Tiwari SK, Habeeb MA, Ali SM, et al. Prevalence study to elucidate the transmission pathways of *Helicobacter pylori* at oral and gastroduodenal sites of a South Indian population. *Singapore Med J.* avr 2006;47(4):291-6.
- [3] Mladenova I, Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva Gastroenterol Dietol.* sept 2018;64(3):251-4.
- [4] Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis.* juin 1999;179(6):1523-30.
- [5] Goni E, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter.* sept 2016;21 Suppl 1:45-8.
- [6] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30.
- [7] Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *CMR.* Juillet 2006 ;19(3) :449-90.
- [8] de Korwin J-D, Lehours P. *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. *EMC - Gastro-entérologie.* janv 2010;5(3):1-16.
- [9] Windsor HM, O'Rourke J. BACTERIOLOGY AND TAXONOMY OF HELICOBACTER PYLORI. *Gastroenterology Clinics of North America.* sept 2000;29(3):633-48.
- [10] De Korwin JD. *Helicobacter pylori* 30 years after: What's new? *Rev Med Interne.* sept 2014;35(9):561-4.
- [11] O'Toole PW, Lane MC, Porwollik S. *Helicobacter pylori* motility. 2000.*Microbes Infect.* 2000; 2:1207-1214.
- [12] Razafimahefa SH, Rabenjanahary TH, Rakotoarivelo RA, Rakotozafindrabe RAL, Zerbib F, Ramanampamonjy RM, et al. Infection à *Helicobacter pylori*: revue de la littérature et réalités à Madagascar. 7.
- [13] Andersen L, Kiilerick S, Pedersen G, Thoreson A, Jorgensen F, Rath J, et al. An analysis of seven different methods to diagnose *Helicobacter pylori* infections. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 1998 ;33(1) :24-30.
- [14] Par quels moyens rechercher *Helicobacter pylori* avant et après éradication ? Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/98118>

- [15] Marshall B, Royce H, Annear D, Goodwin c, Pearman J, Warren J, et al. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. In: *Microbios Letters*. 1984. p. 25(28):83-8.
- [16] Solnick J, Schauer D. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2001. 14 (1) 59-97.
- [17] Kenneth E.L., McColl M.D. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl, JMed*. 2010. p362:1597-604.
- [18] Goodwin CS, McCulloch RK, Armstrong JA, Wee SH. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J Med Microbiol*. 1985. p19: 257-267.
- [19] Catrenich CE and Makin KM. Characterisation of the morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from bacillary to coccoid forms. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991. p181:58-64.
- [20] Mizoguchi H, Fujioka T, Nasu M. Evidence for viability of coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol*. 34 (Suppl) 1999. p11:32-36.
- [21] Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins D, Sly L, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. And *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int Syst Bacteriol*. 1989. p39:397-405.
- [22] Kivi M., Johansson A., Reilly M., Tindberg Y., 2005- *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol. & Infect*. 133 (4): 645-652. In.
- [23] Hirschl AM, Makristathis A. Methods to Detect *Helicobacter pylori*: From Culture to Molecular Biology. *Helicobacter*. nov 2007;12(s2):6-11.
- [24] Stevenson TH, Castillo A, Lucia LM, Acuff GR. Growth of *Helicobacter pylori* in various liquid and plating media. *Letters in Applied Microbiology*. 2000;30(3):192-6.
- [25] Ndip RN, MacKay WG, Farthing MJG, Weaver LT. Culturing *Helicobacter pylori* from Clinical Specimens: Review of Microbiologic Methods. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Juin 2003 ;36(5) :616-622.
- [26] Miendje V. Y CHU Brugmann. Contribution au management de l'infection à *Helicobacter pylori* en Belgique, 2011.
- [27] Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):280-322.
- [28] Sobhani I, Wyatt JJ. histopathology of gastro duodenal inflammation: the impact of *Helicobacter pylori*. *histopathology*. 2000; 26:1-15.

- [29] Smoot DT, Mobley HL, Chippendale GR. *Helicobacter pylori* urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. *Infect Immun*. 1990;58(6): 1992-4.
- [30] Marais A, Mendz GL, Hazell SL, Megraud F. Metabolism and genetics of *Helicobacter pylori*: the genome era. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1999. 63:642- 74.
- [31] Mendz GL, Hazell SL, Burns BP. The Entner-Doudoroff pathway in *Helicobacter pylori*. In: *Arch Biochem Biophys*. 1994. p. 312:349-56.
- [32] Langton S, Cesareo S. *Helicobacter pylori* associated phospholipase A2 activity: a factor in peptic ulcer production? *Journal of clinical pathology*. In 1992. p. 45(3):221-4.
- [33] Tomb J-F, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. août 1997;388(6642):539-47.
- [34] Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1999 ;397(6715) :176-180.
- [35] Thiberge J-M, Boursaux-Eude C, Lehours P, Dillies M-A, Creno S, Coppée J-Y, et al. From array-based hybridization of *Helicobacter pylori* isolates to the complete genome sequence of an isolate associated with MALT lymphoma. In: *BMC genomics*. 2010. p. 11(1):368.
- [36] Mahdavi J., Sondén B., Hurtig M., Olfat F., Forsberg L., et. Al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. 2002. 297 (5581): 573-578.
- [37] Kuipers EJ, Israel DA, Kusters JG, Gerrits MM, Weel J, van der Ende A, et al. Quasispecies Development of *Helicobacter pylori* Observed in Paired Isolates Obtained Years Apart from the Same Host. *J Infect Dis*. janv 2000;181(1):273-82.
- [38] MÉGRAUD F. Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*? /data/revues/03998320/00273-C2/374/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 3 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99468>
- [39] Jg F, A L. The role of *Helicobacter* species in newly recognized gastrointestinal tract diseases of animals. *Lab Anim Sci*. 1 juin 1997;47(3):222-55.
- [40] Brown LM. *Helicobacter Pylori*: Epidemiology and Routes of Transmission. *Epidemiologic Reviews*. 1 janv 2000;22(2):283-97.
- [41] Perez-Perez, G.I, Rothenbacher, Rothenbacher, D, Brenner, H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 9(Suppl 1), 1–6. 2004.
- [42] Azevedo NF, Guimarães N, Figueiredo C, Keevil CW, Vieira MJ. A New Model for the Transmission of *Helicobacter pylori*: Role of Environmental Reservoirs as Gene Pools to Increase Strain Diversity. *Critical Reviews in Microbiology*. janv 2007;33(3):157-69.

- [43] Dowsett, S.A., and Kowolik, M.J. Oral *Helicobacter pylori*: Can we stomach it? *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2003. 14(3), 226–233.
- [44] Hildebrand, P., Meyer–Wyss, B.M., Mossi, S., and Beglinger, C. Risk among gastroenterologists of acquiring *Helicobacter pylori* infection: casecontrol study. *British Medical Journal*. 2000. 321(7254), 149–149.
- [45] Go MF. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1 mar 2002;16(s1):3-15.
- [46] Axon AT. Axon AT. Disinfection of endoscopic equipment. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1991.15:61-77.
- [47] Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* Infection. *New England Journal of Medicine*. 10 oct 2002;347(15):1175-86.
- [48] Mitchell, H.M. Epidemiology of infection. In *Helicobacter pylori: physiology and genetics*, edited by Mobley, H.L.T., Mendz, G.L., and Hazell, S.L. Washington, DC: ASM press. 2001.
- [49] Rehnberg–Laiho, L. Rautelin, Koskela. P, et al. Decreasing prevalence of helicobacter antibodies in Finland, with reference to the decreasing incidence of gastric cancer. *Epidemiology and Infection*. 2001;126(1), 37–42.
- [50] Pounder, R.E., and Ng, D. The Prevalence of *Helicobacter-Pylori* Infection in Different Countries. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1995; p9, 33– 39.
- [51] Kivi, M., and Tindberg, Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: A family affair? *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006;38(6–7), 407–417.
- [52] Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. avr 2018;47(7):868-76.
- [53] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. août 2017;153(2):420-9.
- [54] Bounder G, Boura H, Maachi F, Lebrazi H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and related gastric pathologies in Moroccan population. *J Life Sci* 2017; 11: 211-218.
- [55] Smith S, Fowora M, Pellicano R. Infections with *Helicobacter pylori* and challenges encountered in Africa. *WJG*. 7 juill 2019;25(25):3183-95.
- [56] Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Motility as a factor in the colonisation of [gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 1992; 37: 123-127.

- [57] Hocker M and Hohenberger P. 2003. *Helicobacter pylori* virulence factors--one part of a big picture. *Lancet*. 362: 1231-1233.
- [58] Mobley HLT. *Helicobacter pylori* urease. In: Achtman M, Suerbaum S, eds. *Helicobacter pylori: molecular and cellular biology*. Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 2001; 155-70.
- [59] Weeks DL. A H⁺-Gated Urea Channel: The Link Between *Helicobacter Pylori* Urease and Gastric Colonization. *Science*. 21 janv 2000;287(5452):482-5.
- [60] Josenhans C, Suerbaum S. *Helicobacter* motility and chemotaxis. In: Achtman M, Suerbaum S, eds. *Helicobacter pylori: molecular and cellular biology*. Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 2001;171-84.
- [61] Y_tambe. Diagram of gastric ulceration by *H. pylori*, with minimal annotation [Internet]. 2006. Disponible sur : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:H_pylori_ulcer_diagram.png.
- [62] Chevance, F.F.V. & Hughes, K.T. Coordinating assembly of a bacterial macromolecular machine. *Nature reviews Microbiology*. 2008; 6(6), pp.455– 465.
- [63] Lertsethtakarn, P., Ottemann, K.M. & Hendrixson, D.R. Motility and chemotaxis in *Campylobacter* and *Helicobacter*. *Annual review of microbiology*. 2011.65, pp.389–410.
- [64] Josenhans, C. et al. The *neuA/flmD* gene cluster of *Helicobacter pylori* is involved in flagellar biosynthesis and flagellin glycosylation. *FEMS microbiology letters*, 2002. 210(2), pp.165–172.
- [65] Chaput C, Boneca IG. Bases moléculaires de l'interaction de *Helicobacter pylori* avec les cellules épithéliales gastriques. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 sept 2006;13(5):379-88.
- [66] Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279:373-377.
- [67] Gerhard M, Hirno S, Wadstrom T, et al. *Helicobacter pylori*, an adherent pain in the stomach. In: Achtman M, Suerbaum S, eds. *Helicobacter pylori: molecular and cellular biology*. Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 2001:185-206.
- [68] Kobayashi K, Sakamoto J, Kito T, Yamamura Y, et al. Lewis blood group-related antigen expression in normal gastric epithelium, intestinal metaplasia, gastric adenoma, and gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 919-924.
- [69] Appelmelk BJ, Monteiro MA, Martin SL, Moran AP, et al. Why *Helicobacter pylori* has Lewis antigens. *Trends Microbiol*. 2000; p8: 565-570. Review.
- [70] Algood HMS, Cover TL. *Helicobacter pylori* Persistence: An Overview of Interactions between *H. pylori* and Host Immune Defenses. *CMR*. oct 2006;19(4):597-613.

- [71] Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 10 déc 1996;93(25):14648-53.
- [72] Varon C, Mégraud F. Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Revue Francophone des Laboratoires*. nov 2013;2013(456):67-76.
- [73] Chaput C, Gomperts Boneca I. Bases moléculaires de l'interaction de *Helicobacter pylori* avec les cellules épithéliales gastriques. *Hépatogastro*. 2006; 13:379-388.
- [74] Palframan, S.L., Kwok, T. & Gabriel, K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2. 2012. p.92.
- [75] Szabo I, Brutsche S, Tombola F, et al. Formation of anion-selective channels in the cell plasma membrane by the toxin VacA of *Helicobacter pylori* is required for its biological activity. *EMBO J* 1999 ;18:5517-5527.
- [76] Galmiche A, Rassow J, Doye A, et al. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* 2000; 19:6361-6370.
- [77] Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *CMR*. oct 2010;23(4):713-39.
- [78] Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane [protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 20 juin 2000;97(13):7533-8.
- [79] Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Histologic Gastritis in Asymptomatic Persons. *New England Journal of Medicine*. 7 déc 1989;321(23):1562-6.
- [80] Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. *Journal of Clinical Pathology*. 1 avr 1986;39(4):353-65.
- [81] Fan X, Gunasena H, Cheng Z, Espejo R, Crowe SE, Ernst PB, et al. *Helicobacter pylori* Urease Binds to Class II MHC on Gastric Epithelial Cells and Induces Their Apoptosis. *J Immunol*. 15 août 2000;165(4):1918-24.
- [82] Mai UE, Perez-Perez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *The Journal of Experimental Medicine*. 1 févr 1992;175(2):517-25.

- [83] Evans DJ, Evans DG, Takemura T, Nakano H, Lampert HC, Graham DY, et al. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. *Infection and Immunity*. 1 juin 1995;63(6):2213-20.
- [84] Differential Activation of Mitogen-Activated Protein Kinases in AGS Gastric Epithelial Cells by *cag+* and *cag-* *Helicobacter pylori* | *The Journal of Immunology* [Internet]. Disponible sur : <https://www.jimmunol.org/content/163/10/5552.short>
- [85] Negrini R, Savio A, Appelmek BJ. Autoantibodies to Gastric Mucosa in *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. juill 1997;2(s1):13-6.
- [86] Harris PR, Smythies LE, Smith PD, Dubois A. Inflammatory Cytokine mRNA Expression during Early and Persistent *Helicobacter pylori* Infection in Nonhuman Primates. *J INFECT DIS*. févr 2000;181(2):783-6.
- [87] Zhang QB, Nakashabendi IM, Mokhashi MS, Dawodu JB, Gemmell CG, Russell RI. Association of cytotoxin production and neutrophil activation by strains of *Helicobacter pylori* isolated from patients with peptic ulceration and chronic gastritis. *Gut*. 1 juin 1996;38(6):841-5.
- [88] <https://www.institut-numerique.org/6-2-physiopathologie-50221e9be941d>.
- [89] Talley NJ, Hunt RH. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and non-ulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology*. déc 1997;113(6 Suppl): S67-77.
- [90] Lockhart SP, Schofield PM, Gribble RJ, Baron JH. Upper gastrointestinal endoscopy in the elderly. *BMJ*. 26 janv 1985;290(6464):283-283.
- [91] Nomura A. *Helicobacter pylori* Infection and the Risk for Duodenal and Gastric Ulceration. *Ann Intern Med*. 15 juin 1994;120(12):977.
- [92] Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *The Lancet*. janv 2002;359(9300):14-22.
- [93] Le traitement naturel contre les ulcères gastriques [Internet]. Améliore ta Santé. 2014. Disponible sur : <http://amelioresetasante.com/le-traitement-naturel-les-ulceres-gastriques/>.
- [94] Courillon-Mallet A, Fléjou JF. Gastrites et gastropathies. In : Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie*. Paris: Flammarion; 2005. p. 310-324.
- [95] Sipponen P, Hyvärinen H. Role of *Helicobacter pylori* in the Pathogenesis of Gastritis, Peptic Ulcer and Gastric Cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. janv 1993;28(sup196):3-6.

- [96] Mégraud F. When and how does *Helicobacter pylori* infection occur? *Gastroenterol Clin Biol*. 2003; 27(3-C2):374-379.
- [97] Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, et al. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003.125: 1636-1644.
- [98] Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004. 291: 187-194.
- [99] Obst B, Wagner S, Sewing KF, Beil W. *Helicobacter pylori* causes DNA damage in gastric epithelial cells. *Carcinogenesis*. juin 2000;21(6):1111-5.
- [100] Wong BC-Y, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 14 janv 2004 ;291(2) :187-94.
- [101] Farinati F, Cardin R, Della Libera G, Herszenyi L, Marafin C, Molari A, et al. The role of anti-oxidants in the chemoprevention of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev*. déc 1994;3 Suppl 2:93-7.
- [102] Tulassay Z, Stolte M, Engstrand L, Butruk E, Malfertheiner P, Dítê P, et al. Twelve-month endoscopic and histological analysis following proton-pump inhibitor-based triple therapy in *Helicobacter pylori*-positive patients with gastric ulcers. *Scand J Gastroenterol*. sept 2010;45(9):1048-58.
- [103] Ferreira AC, Isomoto H, Moriyama M, Fujioka T, Machado JC, Yamaoka Y. *Helicobacter* and gastric malignancies. *Helicobacter*. oct 2008;13 Suppl 1:28-34.
- [104] Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol*. 1994; 47:436-9.
- [105] Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994; 330:1267-71.
- [106] de Mascarel A, Ruskone-Fourmestreaux A, LavergneSlove A, Megraud F, Dubus P, Merlio JP. Clinical, histological and molecular follow-up of 60 patients with gastric marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Virchows Arch*. 2005; 446:219-24.
- [107] Wundisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Günther A, Liu H, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8018-24.
- [108] Suzuki H, Saito Y, Hibi T. *Helicobacter pylori* and Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma: Updated Review of Clinical Outcomes and the Molecular Pathogenesis. *Gut Liver*. juin 2009;3(2):81-7.

- [109] Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. avr 2007;21(2):299-313.
- [110] Lee JH, Park YS, Choi K-S, Kim DH, Choi KD, Song HJ, et al. Optimal biopsy site for *Helicobacter pylori* detection during endoscopic mucosectomy in patients with extensive gastric atrophy. *Helicobacter*. déc 2012;17(6):405-10.
- [111] Lan H-C, Chen T-S, Li AF-Y, Chang F-Y, Lin H-C. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol*. 29 déc 2012; 12:182.
- [112] Sung JK. Diagnosis and Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection. *Korean J Med*. 1 août 2015;89(2):149-56.
- [113] Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. mai 2012;61(5):646-64.
- [114] Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterology*. août 2007;102(8):1808-25.
- [115] Howden CW. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection. 1998 ;93(12) :9.
- [116] Kim N, éditeur. *Helicobacter pylori*. Springer Singapore ; 2016. Disponible sur : <https://www.springer.com/gp/book/9789812877055>
- [117] Leszczyńska K, Namiot A, Namiot Z, Leszczyńska J, Jakoniuk P, Chilewicz M, et al. Patient factors affecting culture of *Helicobacter pylori* isolated from gastric mucosal specimens. *Advances in Medical Sciences*. 2010;55(2):161-6.
- [118] Howden CW. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection. 1998;93(12):9.
- [119] Zsikla V, Hailemariam S, Baumann M, Mund MT, Schaub N, Meier R, et al. Increased Rate of *Helicobacter pylori* Infection Detected by PCR in Biopsies with Chronic Gastritis: The American Journal of Surgical Pathology. févr 2006;30(2):242-8.
- [120] Ho GY, Windsor HM. Accurate Diagnosis of *Helicobacter Pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America*. déc 2000;29(4):903-15.
- [121] Pronovost AD, Rose SL, Pawlak JW, Robin H, Schneider R. Evaluation of a new immunodiagnostic assay for *Helicobacter pylori* antibody detection: correlation with histopathological and microbiological results. *J Clin Microbiol*. janv 1994;32(1):46-50.

- [122] Laheij RJ, Straatman H, Jansen JB, Verbeek AL. Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. *J Clin Microbiol.* 1998. 36: 2803-2809.
- [123] Atherton JC, Spiller RC. The urea breath test for *Helicobacter pylori*. *Gut.* 1 juin 1994;35(6):723-5.
- [124] Oona M, Utt M, Nilsson I, Uibo O, Vorobjova T, et al. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-year period of profound socioeconomic changes. *Helicobacter.* 2004; 9(3) :233–241.
- [125] Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Is *Helicobacter pylori* Infection in Childhood a Risk Factor for Gastric Cancer? *PEDIATRICS.* 1 févr 2001;107(2):373-80.
- [126] Vaira D. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut.* 1 mars 2001;48(3):287-9.
- [127] Laine L. Effect of Proton-Pump Inhibitor Therapy on Diagnostic Testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.* 1 oct 1998;129(7):547.
- [128] Gold BD, Khanna B, Huang LM, Lee C-Y, Banatvala N. *Helicobacter pylori* Acquisition in Infancy after Decline of Maternal Passive Immunity. *Pediatric Research.* mai 1997;41(5):641-6.
- [129] Kindermann A, Konstantopoulos N, Lehn N, Demmelmair H, Koletzko S. Evaluation of Two Commercial Enzyme Immunoassays, Testing Immunoglobulin G (IgG) and IgA Responses, for Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Journal of Clinical Microbiology.* 1 oct 2001;39(10):3591-6.
- [130] Blecker U, Lanciers S, Hauser B, de Pont SMHB, Vandenplas Y. The contribution of specific immunoglobulin M antibodies to the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* oct 1995;7(10):979-83.
- [131] Wang K-X, Wang X-F, Peng J-L, Cui Y-B, Wang J, Li C-P. Detection of serum anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G in patients with different digestive malignant tumors. *World Journal of Gastroenterology.* 15 nov 2003;9(11):2501-4.
- [132] Cutler AF, Prasad VM, Santogade P. Four-year trends in *Helicobacter pylori* IgG serology following successful eradication. *The American Journal of Medicine.* juill 1998;105(1):18-20.
- [133] Bergey B, Marchildon P, Peacock J, Mégraud F. What is the role of serology in assessing *Helicobacter pylori* eradication? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2003;18(6):635-9.

- [134] Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of Monoclonal Stool Antigen Test for the Diagnosis of *H. pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. août 2006;101(8):1921-30.
- [135] Korkmaz H, Kesli R, Karabagli P, Terzi Y. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Five Different Stool Antigen Tests for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. oct 2013;18(5):384-91.
- [136] Li Y-H, Guo H, Zhang P-B, Zhao X-Y, Da S-P. Clinical value of *Helicobacter pylori* stool antigen test, ImmunoCard STAT HpSA, for detecting *H pylori* infection. *WJG*. 2004;10(6):913.
- [137] Gisbert JP, Pajares JM. Stool Antigen Test for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection: a Systematic Review. *Helicobacter*. août 2004;9(4):347-68.
- [138] Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, Ohkura R, Kurosawa A, Sato N. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002;16(11):1923-32.
- [139] Wotherspoon AC, Diss TC, Pan L, Isaacson PG, Doglioni C, Moschini A, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. sept 1993;342(8871):575-7.
- [140] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*. févr 2002;16(2):167-80.
- [141] Graham DY. *Helicobacter pylori* Update: Gastric Cancer, Reliable Therapy, and Possible Benefits. *Gastroenterology*. avr 2015;148(4):719-731.
- [142] Bardhan KD, Bayerdörffer E, Van Zanten SJOV, Lind T, Mégraud F, Delchier JC, et al. The HOMER Study: The Effect of Increasing the Dose of Metronidazole When Given with Omeprazole and Amoxicillin to Cure *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. déc 2000;5(4):196-201.
- [143] Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*: META-ANALYSIS: EFFECT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE ON TREATMENTS FOR H. PYLORI. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 26 mai 2007;26(3):343-57.
- [144] Graham DY, Lee S-Y. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy. *Gastroenterology Clinics of North America*. sept 2015;44(3):537-63.

- [145] Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. juin 2013;1.
- [146] Murad H, Halawa T, Amir E, Habib HA. Effect of sequential versus standard *Helicobacter pylori* eradication therapy on the associated iron deficiency anemia in children. *Indian J Pharmacol*. 2013 ;45(5) :470.
- [147] Liou J-M, Chen C-C, Chen M-J, Chen C-C, Chang C-Y, Fang Y-J, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet*. janv 2013;381(9862):205-13.
- [148] Stenström B, Mendis A, Marshall B. *Helicobacter pylori*--the latest in diagnosis and treatment. *Aust Fam Physician*. août 2008;37(8):608-12.
- [149] Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: Four-Drug, Three-Antibiotic, Non-Bismuth-Containing “Concomitant Therapy” Versus Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *Helicobacter*. avr 2009;14(2):109-18.
- [150] Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: Review: non-bismuth quadruple therapy for *H. pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Sept 2011 ;34(6) :604-17.
- [151] Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori*. Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-patients-infectes-par-helicobacter-pylori/
- [152] Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, Korwin J-D de, Delchier JC, Fauchère J-L, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hépto-Gastro Oncol Dig*. 1 sept 2012 ;19(7) :475-94.
- [153] Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte PERTINENCE DES SOINS Mai 2017.HAS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
- [154] Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2003;17(11):1333-43.
- [155] Megraud F. Basis for the Management of Drug-Resistant *Helicobacter pylori* Infection: Drugs. 2004 ;64(17) :1893-904.
- [156] Mégraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, et al. Antimicrobial Susceptibility Testing of *Helicobacter pylori* in a Large Multicenter Trial: the MACH 2 Study. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 1999;43(11):2747-52.

- [157] Wermeille J, Cunningham M, Dederding J-P, Girard L, Baumann R, Zelger G, et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol.* mars 2002;26(3):216-9.
- [158] Rice LB. Genetics of resistance. In: Courvalin P, Leclercq R, Rice LB, editors. *Antibiogram.* Portland: ESKA Publishing/ASM Press; 2010. p. 25–36.
- [159] Mégraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* Sept 2004 ;53(9) :1374-84.
- [160] Bouilhat N, Burucoa C, Benkirane A, El Idrissi-Lamghari A, Al Bouzidi A, El Feydi A, et al. High-level primary clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Morocco: a prospective multicenter molecular study. *Helicobacter.* déc 2015;20(6):422-3.
- [161] Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med.* 23 déc 1999;341(26):1986-95.
- [162] Pasricha S-RS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 1 nov 2010;193(9):525-32.
- [163] Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB, on behalf of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 1 oct 2011;60(10):1309-16.
- [164] Oti-Boateng P, Seshadri R, Petrick S, Gibson R, Simmer K. Iron status and dietary iron intake of 6–24-month-old children in Adelaide. *Journal of Paediatrics and Child Health.* juin 1998;34(3):250-3.
- [165] Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Trinder D. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *Eur J Appl Physiol.* juill 2008;103(4):381-91.
- [166] Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jørgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: A seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology.* août 1998;115(2):268-74.
- [167] Russo-Mancuso G, Branciforte F, Licciardello M, Spina ML. Iron Deficiency Anemia as the Only Sign of Infection with *Helicobacter pylori*: A Report of 9 Pediatric Cases. *Int J Hematol.* déc 2003;78(5):429-31.
- [168] Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncopes leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr.* juin 1991;150(8):560-1.

- [169] Bruel H, Dabadie A, Pouedras P, Gambert C, Le Gall E, Jezequel C. [Helicobacter pylori gastritis manifested by acute anemia]. *Ann Pediatr (Paris)*. juin 1993;40(6):364-7.
- [170] Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. Helicobacter pylori gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 225-227.
- [171] Marignani M, Angeletti S, Bordi C, Malagnino F, Mancino C, Fave GD, et al. Reversal of Long-Standing Iron Deficiency Anaemia after Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. janv 1997;32(6):617-22.
- [172] Peach HG, Bath NE, Farish SJ. Helicobacter pylori infection: an added stressor on iron status of women in the community. *Med J Aust*. 17 août 1998;169(4):188-90.
- [173] Collett JA, Burt MJ, Frampton CM, Yeo KH, Chapman TM, Buttimore RC, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in the adult population of Christchurch: risk factors and relationship to dyspeptic symptoms and iron studies. *N Z Med J*. 13 août 1999;112(1093):292-5.
- [174] Parkinson AJ, Gold BD, Bulkow L, Wainwright RB, Swaminathan B, Khanna B, et al. High Prevalence of Helicobacter pylori in the Alaska Native Population and Association with Low Serum Ferritin Levels in Young Adults. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1 nov 2000;7(6):885-8.
- [175] Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H. Helicobacter Pylori Infection and Serum Ferritin: A Population-Based Study Among 1806 Adults in Germany: *American Journal of Gastroenterology*. avr 2001;96(4):1014-8.
- [176] Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized Placebo-Controlled Trial of *Helicobacter pylori* Eradication for Iron-Deficiency Anemia in Preadolescent Children and Adolescents. *Helicobacter*. juin 1999;4(2):135-9.
- [177] Choi J. Does Helicobacter pylori infection relate to iron deficiency anaemia in prepubescent children under 12 years of age? *Acta Paediatrica*. 2 janv 2007;92(8):970-2.
- [178] Weyermann M, Rothenbacher D, Gayer L, Bode G, Adler G, Grab D, et al. Role of Helicobacter pylori infection in iron deficiency during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. févr 2005;192(2):548-53.
- [179] Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron Deficiency and Helicobacter pylori Infection in the United States. *American Journal of Epidemiology*. 15 janv 2006;163(2):127-34.

- [180] Zhi-Feng Zhang 1, Ning Yang, Gang Zhao, Lei Zhu, Ying Zhu, Li-Xia Wang. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron deficiency - PubMed [Internet]. 2010 [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819579/>
- [181] Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgraduate Medical Journal*. 1 mai 2010;86(1015):272-8.
- [182] DuBois S, Kearney DJ. Iron-Deficiency Anemia and *Helicobacter pylori* Infection: A Review of the Evidence. *Am J Gastroenterology*. févr 2005;100(2):453-9.
- [183] Yip R. Pervasive Occult Gastrointestinal Bleeding in an Alaska Native Population with Prevalent Iron Deficiency: Role of *Helicobacter pylori* Gastritis. *JAMA*. 9 avr 1997 ;277(14):1135.
- [184] Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, Caruana P, Carnuccio A, Bordi C, et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 6 nov 2001;15(11):1753-61.
- [185] Lee JH, Choe YH, Choi YO. The Expression of Iron-repressible Outer Membrane Proteins in *Helicobacter pylori* and Its Association with Iron Deficiency Anemia. *Helicobacter*. févr 2009;14(1):36-9.
- [186] Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyoda N, et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. août 2003;18(8):980-5.
- [187] van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. avr 2008;22(2):209-24.
- [188] Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* Diagnostic Tests in Patients with Bleeding Peptic Ulcer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. avr 2006;101(4):848-63.
- [189] Holster IL. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Current policies and future perspectives. *WJG*. 2012;18(11):1202.
- [190] McKie AT, Latunde-Dada GO, Miret S, McGregor JA, Anderson GJ, Vulpe CD, et al. Molecular evidence for the role of a ferric reductase in iron transport. *Biochemical Society Transactions*. 1 août 2002;30(4):722-4.
- [191] Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci*. oct 1999;318(4):213-29.

- [192] Hines JD, Hoffbrand AV, Mollin DL. The hematologic complications following partial gastrectomy. *The American Journal of Medicine*. oct 1967;43(4):555-69.
- [193] Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Porter KG, McConnell JB. Gastric as well as Duodenal Biopsies May Be Useful in the Investigation of Iron Deficiency Anaemia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. janv 1997;32(5):469-72.
- [194] Hansel SL. Gastritis and Gastropathy [Internet]. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. Oxford University Press; [cité 27 sept 2020]. Disponible sur : <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199373338.001.0001/med-9780199373338-chapter-6>
- [195] Kuipers EJ, Peña AS, Festen HPM, Meuwissen SGM, Uytterlinde AM, Roosendaal R, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *The Lancet*. juin 1995;345(8964):1525-8.
- [196] El-Omar E, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*. juill 1997;113(1):15-24.
- [197] Ruiz B, Rood JC, Fontham ET, Malcom GT, Hunter FM, Sobhan M, et al. Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Am J Gastroenterol*. avr 1994;89(4):533-9.
- [198] Banerjee S, Hawksby C, Miller S, Dahill S, Beattie AD, McColl KE. Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut*. 1 mars 1994;35(3):317-22.
- [199] van Vliet AHM, Stoof J, Vlasblom R, Wainwright SA, Hughes NJ, Kelly DJ, et al. The Role of the Ferric Uptake Regulator (Fur) in Regulation of *Helicobacter pylori* Iron Uptake. *Helicobacter*. août 2002;7(4):237-44.
- [200] Doig P, Austin JW, Trust TJ. The *Helicobacter pylori* 19.6-kilodalton protein is an iron-containing protein resembling ferritin. *Journal of Bacteriology*. 1993;175(2):557-60.
- [201] Velayudhan J, Hughes NJ, McColm AA, Bagshaw J, Clayton CL, Andrews SC, et al. Iron acquisition and virulence in *Helicobacter pylori*: a major role for FeoB, a high-affinity ferrous iron transporter. *Mol Microbiol*. juill 2000;37(2):274-86.
- [202] Husson MO, Legrand D, Spik G, Leclerc H. Iron acquisition by *Helicobacter pylori*: importance of human lactoferrin. *Infect Immun*. juin 1993;61(6):2694-7.
- [203] Dhaenens L, Szczebara F, Husson MO. Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. févr 1997;65(2):514-8.

- [204] Nakao K, Imoto I, Gabazza EC, Yamauchi K, Yamazaki N, Taguchi Y, et al. Gastric Juice Levels of Lactoferrin and *Helicobacter pylori* Infection. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. janv 1997;32(6):530-4.
- [205] Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in Human Iron Disorders: Diagnostic Implications. *Clinical Chemistry*. 1 déc 2011;57(12):1650-69.
- [206] Cherian S, Forbes DA, Cook AG, Sanfilippo FM, Kemna EH, Swinkels DW, et al. An Insight into the Relationships between Hepcidin, Anemia, Infections and Inflammatory Cytokines in Pediatric Refugees: A Cross-Sectional Study. *Huicho L, éditeur. PLoS ONE*. 24 déc 2008;3(12)
- [207] Ozkasap S, Yarali N, Isik P, Bay A, Kara A, Tunc B. The Role of Prohepcidin in Anemia Due to *Helicobacter pylori* Infection. *Pediatric Hematology and Oncology*. août 2013;30(5):425-31.
- [208] Azab SFA, Esh AMH. Serum hepcidin levels in *Helicobacter pylori*-infected children with iron-deficiency anemia: a case-control study. *Ann Hematol*. nov 2013;92(11):1477-83.
- [209] Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* Infection and Iron Stores: A Systematic Review and Meta-analysis. *Helicobacter*. oct 2008;13(5):323-40.
- [210] Goodnough LT, Nemeth E. Iron deficiency and related disorders. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RTJ, Paraskevas F, et al., editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13 Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 617-642.
- [211] Campuzano-Maya G. *Helicobacter pylori* and Hematologic Diseases. Extradigestive Manifestations of *Helicobacter Pylori* Infection - An Overview [Internet]. 7 juill 2016 ; Disponible sur : <https://www.intechopen.com/books/extradigestive-manifestations-of-helicobacter-pylori-infection-an-overview/helicobacter-pylori-and-hematologic-diseases>
- [212] Davis RE. Clinical Chemistry of Vitamin B12. In: *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier ; 1985 [cité 30 sept 2020]. p. 163-216. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242308602735>
- [213] Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 mai 1994;59(5)
- [214] Andres E. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Canadian Medical Association Journal*. 3 août 2004;171(3):251-9.
- [215] Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 1 janv 2009;102(1):17-28.
- [216] O'Connor HJ, Axon ATR, Dixon MF. CAMPYLOBACTER-LIKE ORGANISMS UNUSUAL IN TYPE A (PERNICIOUS ANAEMIA) GASTRITIS. *The Lancet*. nov 1984;324(8411):1091.

- [217] Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 04 1983 ;1(8336) :1273-5.
- [218] Fong T-L, Dooley CP, Dehesa M, Cohen H, Carmel R, Fitzgibbons PL, et al. Helicobacter pylori infection in pernicious anemia: A prospective controlled study. *Gastroenterology*. févr 1991;100(2):328-32.
- [219] Saito M, Morioka M, Wakasa K, Izumiyama K, Mori A, Irie T, et al. In Japanese patients with type A gastritis with pernicious anemia the condition is very poorly associated with Helicobacter pylori infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2013;19(2):208-10.
- [220] Haruma K, Komoto K, Kawaguchi H, Okamoto S, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G: Pernicious anaemia and Helicobacter pylori infection in Japan: Evaluation in a country with a high prevalence of infection. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1107–1110.
- [221] Marignani M, Fave DG, Mecarocci S, Bordi C, Angeletti S, D’Ambra G, et al. High Prevalence of Atrophic Body Gastritis in Patients with Unexplained Microcytic and Macrocytic Anemia: A Prospective Screening Study. *American Journal of Gastroenterology*. mars 1999;94(3):766-72.
- [222] Annibale B, Negrini R, Caruana P, Lahner E, Grossi C, Bordi C, et al. Two-thirds of Atrophic Body Gastritis Patients Have Evidence of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter*. sept 2001;6(3):225-33.
- [223] Andrès E, Noel E, Kaltenbach G, Perrin A-E, Vinzio S, Goichot B, et al. Carences en vitamine B12 avec test de Schilling normal ou syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez le sujet âgé. Étude de 60 patients. *La Revue de Médecine Interne*. avr 2003;24(4):218-23.
- [224] Annibale B, Lahner E, Bordi C, Martino G, Caruana P, Grossi C, et al. Role of Helicobacter pylori infection in pernicious anaemia. *Digestive and Liver Disease*. déc 2000;32(9):756-62.
- [225] Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Çetin T, Avcu F, Gülşen M, et al. Helicobacter pylori—Is It a Novel Causative Agent in Vitamin B12 Deficiency? *Arch Intern Med*. 8 mai 2000;160(9):1349.
- [226] Avcu N, Avcu F, Beyan C, Ural AUğ, Kaptan K ad, Özyurt M, et al. The relationship between gastric-oral Helicobacter pylori and oral hygiene in patients with vitamin B12–deficiency anemia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. août 2001;92(2):166-9.
- [227] Ma J-Y, Borch K, Sjöstrand SE, Janzon L, Mårdh S. Positive Correlation between H, K-Adenosine Triphosphatase Autoantibodies and Helicobacter pylori Antibodies in Patients with Pernicious Anemia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. janv 1994;29(11):961-5.

- [228] Marino MCA, de Oliveira CA, Rocha AMC, Rocha GA, Clementino NCD, Antunes LF, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut*. 1 avr 2007;56(4):469-74.
- [229] Dierkes J, Ebert M, Malfertheiner P, Luley C. *Helicobacter pylori* Infection, Vitamin B₁₂ and Homocysteine. *Dig Dis*. 2003;21(3):237-44.
- [230] Correa P, Piazzuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Digestive and Liver Disease*. juill 2008;40(7):490-6.
- [231] Toh B-H, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious Anemia. Epstein FH, éditeur. *N Engl J Med*. 13 nov 1997;337(20):1441-8.
- [232] Imbach P, Zimmerman S. Local and Cultural Aspects of Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Summary of Statements from the 12 Countries Worldwide (see Appendix). *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. déc 2003;25(Supplement 1): S68-73.
- [233] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 12 mars 2009 ;113(11) :2386-93.
- [234] Jarque I, Andreu R, Llopis I, De la Rubia J, Gomis F, Senent L, et al. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Short Report. *British Journal of Haematology*. déc 2001;115(4):1002-3.
- [235] García-Pérez A, Valverde de La Osa J, Giménez Samper M, Alonso García I. Resolution of an autoimmune thrombocytopenic purpura after eradicating treatment of *Helicobacter pylori*. *Sangre (Barc)*. 1999; 44: 387-388.
- [236] Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. sept 1998;352(9131):878.
- [237] Scandellari R, Allemand E, Vettore S, Plebani M, Randi ML, Fabris F. Platelet response to *Helicobacter pylori* eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies: *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. mars 2009;20(2):108-13.
- [238] Sayan O, Akyol Erikci A, Ozturk A. The Efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication in the Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura – The First Study in Turkey. *Acta Haematol*. 2006;116(2):146-9.

- [239] Suvajdžić N, Stanković B, Artiko V, Cvejić T, Bulat V, Bakrač M, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets*. janv 2006;17(4):227-30.
- [240] Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2002; 118: 584-588.
- [241] Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, Ohashi K, Sakamaki H, Akiyama H. Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to *H. pylori* infection. *Platelets*. févr 2011;22(1):59-62.
- [242] R K, Hc Q, Pf W, Xh N, Wx S, Y W. [Clinical significance of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 1 oct 2008;16(5):1222-6.
- [243] S W, Y L, Z J, F T. [Anti-*Helicobacter pylori* treatment in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 1 déc 2009;34(12):1251-4.
- [244] Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Keshtkar-Jahromi M, Soghra Esfahani F. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A controlled trial. *Am J Hematol*. mai 2008;83(5):376-81.
- [245] Zare ME. PLATELET COUNT RESPONSE TO HELICOBACTER PYLORI ERADICATION IN IRANIAN PATIENTS WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 10 août 2012;4(1).
- [246] Tag HS, Lee HS, Jung S-H, Kim B-K, Kim S-B, Lee A, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Korean J Hematol*. 2010;45(2):127.
- [247] Campuzano-Maya G. Proof of an Association between *Helicobacter pylori* and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Latin America. *Helicobacter*. juin 2007;12(3):265-73.
- [248] Jackson SC, Beck P, Buret AG, O'Connor PM, Meddings J, Pineo G, et al. Long-term platelet responses to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. sept 2008;88(2):212-8.
- [249] Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *WJG*. 2014;20(36):12818.

- [250] Michel M, Khellaf M, Desforges L, Lee K, Schaeffer A, Godeau B, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1033–1036.
- [251] Ahn ER, Tiede MP, Jy W, Bidot CJ, Fontana V, Ahn YS. Platelet Activation in *Helicobacter Pylori*-Associated Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Eradication Reduces Platelet Activation but Seldom Improves Platelet Counts. *Acta Haematol.* 2006;116(1):19-24.
- [252] Estrada-Gómez RA, Parra-Ortega I, Martínez-Barreda C, Ruiz-Argüelles GJ. *Helicobacter pylori* infection and thrombocytopenia: a single-institution experience in Mexico. *Rev Invest Clin.* avr 2007;59(2):112-5.
- [253] Liel MS, Carverley DC, Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RTJ, Paraskevas F, et al. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 13 Ed. Philadelphia. 2013. p. 1061–1076.
- [254] Jaing T-H, Yang C-P, Hung I-J, Chiu C-H, Chang K-W. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatrica.* 2 janv 2007;92(10):1153-7.
- [255] Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N, Yoshiyama M, Miyashiro E, Kounami S, et al. *Helicobacter pylori* infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int.* 2005; 47: 292–295.
- [256] Rajantie J, Klemola T. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Blood.* 15 févr 2003;101(4):1660-1660.
- [257] Neefjes VM, Heijboer H, Tamminga RY. H. *pylori* infection in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2007; 92: 576.
- [258] Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Influence of *Helicobacter pylori* infection associated with iron deficiency anaemia on growth in pre-adolescent children. *Hematology.* juin 2009;14(3):173-6.
- [259] Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SMR, Zecca M, Bisogno G, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: A prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2011;56(2):273-8.
- [260] Yetgin S, Demir H, Arslan D, Unal S, Kocak N. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection effectivity during childhood. *Am J Hematol.* 2005; 78: 318.
- [261] Loffredo G, Marzano MG, Migliorati R, Miele E, Menna F, Poggi V, et al. The relationship between immune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection in children: where is the truth? *Eur J Pediatr.* 2007; 166: 1067–1068.

- [262] Bisogno G, Errigo G, Rossetti F, Sainati L, Pusiol A, Dalt LD, et al. The Role of *Helicobacter pylori* in Children With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Journal of Pediatric Hematology/Oncology. janv 2008;30(1):53-7.
- [263] Teawtrakul N, Sawadpanich K, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpun C. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with *Helicobacter pylori* positive chronic immune thrombocytopenic purpura. Platelets. nov 2014;25(7):548-51.
- [264] Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S, Winaichatsak A, Sirithorn S, Sumritsopak R, et al. Absence of platelet recovery following *Helicobacter pylori* eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A multi-center randomized controlled trial. Pediatr Blood Cancer. 15 juill 2009;53(1):72-7.
- [265] Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 14 janv 2010 ;115(2) :168-86.
- [266] Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fc γ receptor balance toward inhibitory Fc γ RIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. J Clin Invest. 1 juill 2008.
- [267] Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. Haematologica. 1 juin 2009;94(6):850-6.
- [268] Kodama M, Kitadai Y, Ito M, Kai H, Masuda H, Tanaka S, et al. Immune Response to CagA Protein is Associated with Improved Platelet Count After *Helicobacter Pylori* Eradication in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Helicobacter*. Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1523-5378.2007.00477.x>
- [269] Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood. 5 févr 2009;113(6):1231-40.
- [270] Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 août 2007;60(2):237-46.
- [271] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 1 juin 2007;56(6):772-81.
- [272] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. févr 2003;120(4):574-96.

- [273] Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 7 août 2018;24(29):3204-21.
- [274] Kerner W, Brückel J. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 11 juill 2014;122(07):384-6.
- [275] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1 janv 2011;34(Supplement_1): S62-9.
- [276] Powers AC. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Chapter 344, Diabetes Mellitus. 18e ed: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2013.
- [277] Susan van D, Beulens JWJ, Yvonne T. van der S, Grobbee DE, Nealb B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation.* mai 2010;17(1_suppl): s3-8.
- [278] Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. *Digest Dis Sci.* Mars 1996 ;41(3) :458-61.
- [279] Hsieh M-C, Wang SSW, Hsieh Y-T, Kuo F-C, Soon M-S, Wu D-C. *Helicobacter pylori* infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* sept 2013;43(9):949-56.
- [280] Bégué RE, Gómez R, Compton T, Vargas A. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication in the Glycemia of Children with Type 1 Diabetes: A Preliminary Study. *Southern Medical Journal.* août 2002;95(8):842-5.
- [281] Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, Kulaksizoglu M, Serin E, Yilmaz U. *Helicobacter pylori* Prevalence in Diabetes Mellitus Patients with Dyspeptic Symptoms and its Relationship to Glycemic Control and Late Complications. *Dig Dis Sci.* oct 2008;53(10):2646-9.
- [282] Yang G-H, Wu J-S, Yang Y-C, Huang Y-H, Lu F-H, Chang C-J. Gastric *Helicobacter pylori* infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes: *Helicobacter*, diabetes, and prediabetes. *J Gastroenterol Hepatol.* oct 2014;29(10):1794-9.
- [283] Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Suzuki A, et al. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice.* oct 2014;106(1):81-7.
- [284] Ibrahim A, Zaher T, Ghonemy TA, El-Azim SA, El-Azim MA, Ramadan A. Impact of cytotoxin-associated gene A of *Helicobacter pylori* strains on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 694-700.

- [285] Chen Y, Blaser MJ. Association Between Gastric *Helicobacter Pylori* Colonization and Glycated Hemoglobin Levels. *Journal of Infectious Diseases*. 15 avr 2012;205(8):1195-202.
- [286] Vafaeimanesh J, Parham M, Seyyedmajidi M, Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* Infection and Insulin Resistance in Diabetic and Nondiabetic Population. *The Scientific World Journal*. 2014; 1-5.
- [287] Chung GE. *Helicobacter pylori* seropositivity in diabetic patients is associated with microalbuminuria. *WJG*. 2013;19(1):97.
- [288] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The Association Between *Helicobacter Pylori* Infection and Insulin Resistance: A Systematic Review: *Helicobacter pylori* and Insulin Resistance. *Helicobacter*. avr 2011;16(2):79-88.
- [289] Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, et al. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with an Increased Rate of Diabetes. *Diabetes Care*. 1 mars 2012;35(3):520-5.
- [290] Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Harvey RF. Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study: Randomised clinical trial: the impact of *H. pylori* eradication on BMI and weight. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. avr 2011;33(8):922-9.
- [291] Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Research and Clinical Practice*. févr 2013;99(2):200-8.
- [292] Wang F, Liu J, Lv ZS. Association of *Helicobacter pylori* infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: A meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis* 2013;45(12):930-38.
- [293] Eshraghian A, Eshraghian H, Ranjbar Omrani G. Insulin resistance and metabolic syndrome: is *Helicobacter pylori* criminal? *Minerva Gastroenterologica E Dietologica*. déc 2011;57(4):379-85.
- [294] Candelli, M. et al. High reinfection rate of *Helicobacter pylori* in young type 1 diabetic patients: a three-year follow-up study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 16, 1468-1472 (2012).
- [295] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 25 oct 2005;112(17):2735-52.

- [296] Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 1 avr 2007;21(2):325-34.
- [297] Polyzos SA, Kountouras J. Novel Advances in the Association Between *Helicobacter pylori* Infection, Metabolic Syndrome, and Related Morbidity. *Helicobacter*. déc 2015;20(6):405-9.
- [298] Chen TP, Hung HF, Chen MK, et al. *Helicobacter pylori* infection is positively associated with metabolic syndrome in Taiwanese adults: a cross-sectional study. *Helicobacter* 2015; 20(3): 184–91.
- [299] Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Pazoki R, Sanjdideh Z. The association of metabolic syndrome and *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: The Persian Gulf Healthy Heart Study. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5.
- [300] Naja F, Nasreddine L, Hwalla N, et al. Association of *H. pylori* infection with insulin resistance and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Helicobacter* 2012; 17(6): 444–51.
- [301] Shin DW, Kwon HT, Kang JM, Park JH, Choi HC, Park MS, et al. Association Between Metabolic Syndrome and *Helicobacter pylori* Infection Diagnosed by Histologic Status and Serological Status: *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012;46(10):840-5.
- [302] Osawa H, Nakazato M, Date Y, Kita H, Ohnishi H, Ueno H, et al. Impaired Production of Gastric Ghrelin in Chronic Gastritis Associated with *Helicobacter pylori*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 2005;90(1):10-6.
- [303] Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Wada K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* Infection on Ghrelin Expression in Human Gastric Mucosa. *Am J Gastroenterology*. nov 2004;99(11):2121-7.
- [304] Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nomura S, Kangawa K, Ishii H. *Helicobacter pylori* infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut* 2004; 53:187-94.
- [305] Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. *Neth J Med* 2003 ;61:194-212.
- [306] Roper J, Francois F, Shue PL, Mourad MS, Pei Z, Olivares de Perez AZ, et al. Leptin and Ghrelin in Relation to *Helicobacter pylori* Status in Adult Males. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2008;93(6):2350-7.
- [307] Lender N, Talley NJ, Enck P, Haag S, Zipfel S, Morrison M, et al. Review article: associations between *Helicobacter pylori* and obesity - an ecological study. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2014;40(1):24-31.

- [308] Powell FC. Rosacea. *N Engl J Med*. 24 févr 2005;352(8):793-803.
- [309] Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)*. janv 2017;7(S1):43-52.
- [310] Elewski B, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group: Rosacea - global diversity and optimized outcome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. févr 2011;25(2):188-200.
- [311] Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *Journal of Dermatological Science*. août 2009;55(2):77-81.
- [312] Extrait de : Daniel F. La rosacée de la clinique au traitement. Ed. Med'com, 2005, 159 p.
- [313] Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdt S, Singer MV, Harder H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *European Journal of Dermatology*. sept 2009;19(5):431-44.
- [314] Gravina A, Federico A, Ruocco E, Lo Schiavo A, Masarone M, Tuccillo C, et al. *Helicobacter pylori* infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterology Journal*. févr 2015;3(1):17-24.
- [315] Argenziano G, Donnarumma G, Maria Rosaria Iovene, Arnese P, Assunta Baldassarre M, Baroni A. Incidence of anti- *Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *International Journal of Dermatology*. août 2003;42(8):601-4.
- [316] El-khalawany M, Mahmoud A, Mosbeh A-S, Abd Alsalam F, Ghonaim N, Abou-bakr A. Role of *Helicobacter pylori* in common rosacea subtypes: A genotypic comparative study of Egyptian patients. *J Dermatol*. déc 2012;39(12):989-95.
- [317] Bonamigo RR, Leite CS, Wagner M, Bakos L. Rosacea and *Helicobacter pylori*: interference of systemic antibiotic in the study of possible association. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. sept 2000;14(5):424-5.
- [318] Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. juill 2002;16(4):328-33.
- [319] Boixeda de Miquel D, Vázquez Romero M, Vázquez Sequeiros E, Foruny Olcina JR, Boixeda de Miquel P, López San Román A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in rosacea patients. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Patologia Digestiva*. juill 2006;98(7):501-9.

- [320] Utaş S, Özbakir Ö, Turasan A, Utaş C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. mars 1999;40(3):433-5.
- [321] Akamatsu H, Oguchi M, Nishijima S, Asada Y, Takahashi M, Ushijima T, et al. The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. *Arch Dermatol Res*. oct 1990;282(7):449-54.
- [322] Gürer MA, Erel A, Erbaş D, Çağlar K, Atahan Ç. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* and nitric oxide in acne rosacea: *H. pylori* and NO in acne rosacea. *International Journal of Dermatology*. nov 2002;41(11):768-70.
- [323] Ding S-Z, Minohara Y, Fan XJ, Wang J, Reyes VE, Patel J, et al. *Helicobacter pylori* Infection Induces Oxidative Stress and Programmed Cell Death in Human Gastric Epithelial Cells. *IAI*. août 2007;75(8):4030-9.
- [324] Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP, Germolec DR. Oxidative Stress and Its Role in Skin Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. août 2002;4(4):665-73.
- [325] Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. sept 2004;114(3):465-74.
- [326] Wai YC, Sussman GL. Evaluating Chronic Urticaria Patients for Allergies, Infections, or Autoimmune Disorders. *CRIAI*. 2002;23(2):185-94.
- [327] Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection Equally Improves Chronic Urticaria With Positive and Negative Autologous Serum Skin Test. *Helicobacter*. oct 2007;12(5):567-71.
- [328] Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Indian Journal of Medical Sciences*. avr 2008;62(4):157-62.
- [329] Bakos N, Fekete B, Prohaszka Z, Fust G, Kalabay L. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa *Helicobacter pylori*-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy*. juill 2003;58(7):663-7.
- [330] Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-Associated Gastritis in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116(4):288-94.
- [331] Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double-blind study. *Allergologia et Immunopathologia*. janv 2002;30(5):255-8.
- [332] Wong F. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: A concise review. *WJG*. 2014;20(34):11950.

- [333] Buhner S, Reese I, Kuehl F, Lochs H, Zuberbier T. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy*. oct 2004;59(10):1118-23.
- [334] Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Savolainen J. Extraction of IgE binding components of *Helicobacter pylori* by immunoblotting analysis in chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126: 213-7. 66.
- [335] Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG, et al. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infection and Immunity*. juin 1996;64(6):2031-40.
- [336] Relationship between *Helicobacter pylori* infection and psoriasis | *Annals of Saudi Medicine*. Disponible sur: <https://www.annsaudimed.net/doi/10.5144/0256-4947.2014.241>
- [337] Rigopoulos D, Katsambas A, Karalexis A, Papatheodorou G, Rokkas T. No increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. janv 2002;46(1):141.
- [338] Magen E. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *WJG*. 2014;20(6):1510.
- [339] Novák J, Szekanez Z, Sebesi J, Takáts A, Demeter P, Bene L, et al. Elevated Levels of Anti- *Helicobacter pylori* Antibodies in Henoch–Schönlein Purpura. *Autoimmunity*. août 2003;36(5):307-11.
- [340] Fruchart J-C, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 15 juin 2004 ;109(23 Suppl 1) : III15-19.
- [341] Wang J-W, Tseng K-L, Hsu C-N, Liang C-M, Tai W-C, Ku M-K, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and the risk of coronary heart diseases. *Katoch M, éditeur. PLoS ONE*. 2 janv 2018 ;13(1).
- [342] Mendall, M. A. et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br. Heart J*. 71, 437–439 (1994).
- [343] Lai C-Y, Yang T-Y, Lin C-L, Kao C-H. *Helicobacter pylori* infection and the risk of acute coronary syndrome: a nationwide retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2015;34(1):69-74.
- [344] Sharma V, Aggarwal A. *Helicobacter pylori*: Does it add to risk of coronary artery disease. *World Journal of Cardiology*. 26 janv 2015;7(1):19-25.
- [345] Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. *Helicobacter pylori* vs coronary heart disease - searching for connections. *World J Cardiol*. 26 avr 2015;7(4):187-203.

- [346] Wroblewski LE, Peek RM. Targeted disruption of the epithelial-barrier by *Helicobacter pylori*. *Cell Commun Signal*. 1 nov 2011;9(1):29.
- [347] Chalubinski M, Wojdan K, Dorantowicz R, Jackowska P, Gorzelak P, Broncel M. Comprehensive insight into immune regulatory mechanisms and vascular wall determinants of atherogenesis - emerging perspectives of immunomodulation. *Arch Med Sci*. 21 févr 2013;9(1):159-65.
- [348] Xu XH, Shah PK, Faure E, Equils O, Thomas L, Fishbein MC, et al. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation*. 18 déc 2001 ;104(25) :3103-8.
- [349] Matsuura E, Kobayashi K, Matsunami Y, Shen L, Quan N, Makarova M, et al. Autoimmunity, infectious immunity, and atherosclerosis. *J Clin Immunol*. nov 2009;29(6):714-21.
- [350] Wang Y, Bi Y, Zhang L, Wang C. Is *Helicobacter Pylori* Infection Associated with Asthma Risk? A Meta-Analysis Based on 770 Cases and 785 Controls. *International Journal of Medical Sciences*. 2012 ;9(7) :603.
- [351] Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernandez-Beros M-E, Rogers L, Perez-Perez GI, et al. Asthma Is Inversely Associated with *Helicobacter pylori* Status in an Urban Population. *PLOS ONE*. 29 déc 2008 ;3(12)
- [352] Dela Pena-Ponce MG, Jimenez MT, Hansen LM, Solnick JV, Miller LA. The *Helicobacter pylori* type IV secretion system promotes IL-8 synthesis in a model of pediatric airway epithelium via p38 MAP kinase. *PLoS One*. 2017;12(8)
- [353] van Wijck Y, de Kleijn S, John-Schuster G, Mertens TCJ, Hiemstra PS, Müller A, et al. Therapeutic Application of an Extract of *Helicobacter pylori* Ameliorates the Development of Allergic Airway Disease. *J Immunol*. 01 2018;200(5):1570-9.
- [354] Karakullukcu A, Tokman HB, Nepesov S, Demirci M, Saribas S, Vehid S, et al. The protective role of *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein in childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. déc 2017;45(6):521-7.
- [355] Fouda EM, Kamel TB, Nabih ES, Abdelazem AA. *Helicobacter pylori* seropositivity protects against childhood asthma and inversely correlates to its clinical and functional severity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. févr 2018;46(1):76-81.
- [356] Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, Amberbir A, Medhin G, Fogarty A, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and atopy in young Ethiopian children: A longitudinal study. *Clin Exp Allergy*. oct 2017;47(10):1299-308.
- [357] Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. avr 2013;25(4):460-8.

- [358] D'Elcios MM, Codolo G, Amedei A, Mazzi P, Berton G, Zanotti G, et al. *Helicobacter pylori*, asthma and allergy. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. juin 2009;56(1):1-8.
- [359] Amedei A. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* promotes Th1 immune responses. *Journal of Clinical Investigation*. 23 mars 2006;116(4):1092-101.
- [360] Codolo G, Mazzi P, Amedei A, Del Prete G, Berton G, D'Elcios MM, et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* down-modulates Th2 inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. *Cellular Microbiology*. nov 2008;10(11):2355-63.
- [361] Umetsu DT, DeKruyff RH. The regulation of allergy and asthma. *Immunol Rev*. août 2006;212(1):238-55.
- [362] Lundgren A, Trollmo C, Edebo A, Svennerholm A-M, Lundin BS. *Helicobacter Pylori*-Specific CD4+ T Cells Home to and Accumulate in the Human *Helicobacter Pylori*-Infected Gastric Mucosa. *IAI*. sept 2005;73(9):5612-9.
- [363] Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest*. 1 août 2011;121(8):3088-93.
- [364] Raj SM, Choo KE, Noorizan AM, Lee YY, Graham DY. Evidence against *Helicobacter pylori* Being Related to Childhood Asthma. *J INFECT DIS*. 15 mars 2009;199(6):914-5.
- [365] Selkoe DJ. Deciphering the genesis and fate of amyloid β -protein yields novel therapies for Alzheimer disease. *J Clin Invest*. 15 nov 2002;110(10):1375-81.
- [366] Huang W-S, Yang T-Y, Shen W-C, Lin C-L, Lin M-C, Kao C-H. Association between *Helicobacter pylori* infection and dementia. *Journal of Clinical Neuroscience*. août 2014;21(8):1355-8.
- [367] Roubaud Baudron C, Letenneur L, Langlais A, Buissonnière A, Mégraud F, Dartigues J-F, et al. Does *Helicobacter pylori* Infection Increase Incidence of Dementia? QUID Study. *J Am Geriatr Soc*. janv 2013;61(1):74-8.
- [368] Malaguarnera M, Bella R, Alagona G, Ferri R, Carnemolla A, Pennisi G. *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease: a possible link. *European Journal of Internal Medicine*. oct 2004;15(6):381-6.
- [369] Beydoun MA, Beydoun HA, Shroff MR, Kitner-Triolo MH, Zonderman AB. *Helicobacter pylori* Seropositivity and Cognitive Performance Among US Adults: Evidence From a Large National Survey. *Psychosomatic Medicine*. juin 2013;75(5):486-96.

- [370] Kountouras J, Tsolaki F, Tsolaki M, Gavalas E, Zavos C, Polyzos SA, et al. *Helicobacter pylori* -related ApoE 4 polymorphism may be associated with dysphagic symptoms in older adults. *Dis Esophagus*. oct 2016;29(7):842-842.
- [371] Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Grigoriadis N, Deretzi G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol*. 1 mai 2009 ;256(5) :758-67.
- [372] Chang Y-P, Chiu G-F, Kuo F-C, Lai C-L, Yang Y-H, Hu H-M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* Is Associated with the Progression of Dementia: A Population-Based Study. *Gastroenterology Research and Practice*. 2013; 1-5.
- [373] Doulberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, et al. Review: Impact of *Helicobacter pylori* on Alzheimer's disease: What do we know so far? *févr 2018*;23(1).
- [374] Álvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. *Helicobacter pylori* and neurological diseases: Married by the laws of inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 15 nov 2014;5(4):400-4.
- [375] Förster S, Vaitl A, Teipel SJ, Yakushev I, Mustafa M, la Fougère C, et al. Functional Representation of Olfactory Impairment in Early Alzheimer's Disease. *JAD*. 1 oct 2010;22(2):581-91.
- [376] Huang H-K, Wang J-H, Lei W-Y, Chen C-L, Chang C-Y, Liou L-S. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study. *Parkinsonism & Related Disorders*. févr 2018; 47:26-31.
- [377] Strang RR. The Association of Gastro-Duodenal Ulceration and Parkinson's Disease. *Med J Aust* 1965; 1: 842-843.
- [378] Altschuler E. Gastric *Helicobacter pylori* infection as a cause of idiopathic parkinson disease and non-arteric anterior optic ischemic neuropathy. *Medical Hypotheses*. nov 1996;47(5):413-4.
- [379] A. Charlett, R.J. Dobbs, S.M. Dobbs, C. Weller, P. Brady, D.W. Peterson, Parkinsonism: siblings share *Helicobacter pylori* seropositivity and facets of syndrome, *Acta Neurol Scand* 99(1) (1999) 26-35.
- [380] Shen X, Yang H, Wu Y, Zhang D, Jiang H. Meta-analysis: Association of *Helicobacter pylori* infection with Parkinson's diseases. *Helicobacter*. oct 2017;22(5).
- [381] Mridula KR, Borgohain R, Chandrasekhar Reddy V, Srinivasarao Bandaru VC, Suryaprabha T. Association of *Helicobacter pylori* with Parkinson's Disease. *J Clin Neurol*. 2017 ;13(2) :181.

- [382] Liu H, Su W, Li S, Du W, Ma X, Jin Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection might improve clinical status of patients with Parkinson's disease, especially on bradykinesia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. sept 2017; 160:101-4.
- [383] Pierantozzi M, Pietroiusti A, Sancesario G, Lunardi G, Fedele E, Giacomini P, et al. Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in *Helicobacter pylori*-infected Parkinson's disease patients. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. févr 2001;22(1):89-91.
- [384] H.H. Nielsen, J. Qiu, S. Friis, L. Wermuth, B. Ritz, Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark, *Eur J Neurol* 19(6) (2012) 864-9.
- [385] Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2014;11(4):234-42.
- [386] Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis A-FA, Siokas V, Michalopoulou A, Sokratous M, et al. *H. pylori* and Parkinson's disease: Meta-analyses including clinical severity. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. déc 2018; 175:16-24.
- [387] Candelario-Jalil E, Taheri S, Yang Y, Sood R, Grossetete M, Estrada EY, et al. Cyclooxygenase Inhibition Limits Blood-Brain Barrier Disruption following Intracerebral Injection of Tumor Necrosis Factor- α in the Rat. *J Pharmacol Exp Ther*. nov 2007;323(2):488-98.
- [388] Piane M, Lulli P, Farinelli I, Simeoni S, De Filippis S, Patacchioli FR, et al. Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations. *The Journal of Headache and Pain*. déc 2007;8(6):334-9.
- [389] Su J, Zhou X-Y, Zhang G-X. Association between *Helicobacter pylori* infection and migraine : A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 28 oct 2014;20(40):14965-72.
- [390] Galloway PH, Warner SJ, Morshed MG, Mikelberg FS. *Helicobacter pylori* infection and the risk for open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. mai 2003;110(5):922-5.
- [391] Kurtz S, Regenbogen M, Goldiner I, Horowitz N, Moshkowitz M. No association between *Helicobacter pylori* infection or CagA-bearing strains and glaucoma. *J Glaucoma*. mai 2008;17(3):223-6.
- [392] Zeng J, Liu H, Liu X, Ding C. The Relationship Between *Helicobacter pylori* Infection and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 6 août 2015 ;56(9) :5238.

- [393] Deshpande N, Lalitha P, Krishna das SR, Jethani J, Pillai RM, Robin A, et al. Helicobacter pylori IgG Antibodies in Aqueous Humor and Serum of Subjects With Primary Open Angle and Pseudo-exfoliation Glaucoma in a South Indian Population: Journal of Glaucoma. déc 2008;17(8):605-10.
- [394] Zullo A, Ridola L, Hassan C, Bruzzese V, Papini F, Vaira D. Glaucoma and Helicobacter pylori: Eyes wide shut? Digestive and Liver Disease. août 2012;44(8):627-8.
- [395] Izzotti A, Saccà SC, Bagnis A, Recupero SM. Glaucoma and Helicobacter pylori infection: correlations and controversies. British Journal of Ophthalmology. 1 nov 2009;93(11):1420-7.
- [396] Casella AMB, Berbel RF, Bressanim GL, Malaguido MR, Cardillo JA. Helicobacter pylori as a potential target for the treatment of central serous chorioretinopathy. Clinics (Sao Paulo). sept 2012;67(9):1047-52.
- [397] Liu B, Deng T, Zhang J. RISK FACTORS FOR CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. Retina. janv 2016;36(1):9-19.
- [398] Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, Menzione M, Villani A, Piccolo G, et al. Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori. Eur J Ophthalmol. avr 2006;16(2):274-8.
- [399] Zavoloka O, Bezditko P, Lahorzhevskaya I, Zubkova D, Ilyina Y. Clinical efficiency of Helicobacter pylori eradication in the treatment of patients with acute central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. sept 2016;254(9):1737-42.
- [400] Misiuk-Hojło M, Michałowska M, Turno-Krecicka A. Helicobacter pylori--a risk factor for the development of the central serous chorioretinopathy. Klin Oczna. 2009;111(1-3):30-2.
- [401] Outhouse TL, Al-Alawi R, Fedorowicz Z, Keenan JV. Tongue scraping for treating halitosis. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005519.pub2>
- [402] van den Broek AMWT, Feenstra L, de Baat C. A review of the current literature on aetiology and measurement methods of halitosis. Journal of Dentistry. août 2007;35(8):627-35.
- [403] Chomyszyn-Gajewska M. [Contemporary views on etiology and pathogenesis of halitosis]. Przegl Lek. 2012;69(12):1293-6.
- [404] Struch F, Schwahn C, Wallaschofski H, Grabe HJ, Völzke H, Lerch MM, et al. Self-reported Halitosis and Gastro-esophageal Reflux Disease in the General Population. J GEN INTERN MED. mars 2008;23(3):260-6.

- [405] Tiomny E, Arber N, Moshkowitz M, Peled Y, Gilat T. Halitosis and *Helicobacter pylori*. A Possible Link? *Journal of Clinical Gastroenterology*. oct 1992;15(3):236-7.
- [406] Ierardi E, Amoroso A, La Notte T, Francavilla R, Castellaneta S, Marrazza E, et al. Halitosis and *Helicobacter pylori*: a possible relationship. *Dig Dis Sci*. déc 1998;43(12):2733-7.
- [407] Serin E, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Ozer B, Yilmaz U, Boyacioglu S. Halitosis in patients with *Helicobacter pylori*-positive non-ulcer dyspepsia: an indication for eradication therapy? *European Journal of Internal Medicine*. févr 2003;14(1):45-8.
- [408] Tangerman A, Winkel EG, de Laat L, van Oijen AH, de Boer WA. Halitosis and *Helicobacter pylori* infection. *J Breath Res*. 1 mars 2012;6(1):017102.
- [409] Hoshi K, Yamano Y, Mitsunaga A, Shimizu S, Kagawa J, Ogiuchi H. Gastrointestinal diseases and halitosis: association of gastric *Helicobacter pylori* infection. *International Dental Journal*. juin 2002;52(S5P1):207-11.
- [410] Adler I, Denninghoff VC, Alvarez MI, Avagnina A, Yoshida R, Elsner B. *Helicobacter pylori* Associated with Glossitis and Halitosis. *Helicobacter*. août 2005;10(4):312-7.
- [411] Dore MP, Fanciulli G, Tomasi PA, Realdi G, Delitala G, Graham DY, et al. Gastrointestinal Symptoms and *Helicobacter pylori* Infection in School-Age Children Residing in Porto Torres, Sardinia, Italy: *H. pylori* Infection in Children. *Helicobacter*. oct 2012;17(5):369-73.
- [412] Yilmaz AE, Bilici M, Tonbul A, Karabel M, Dogan G, Tas T. Paediatric Halitosis and *Helicobacter pylori* Infection. *J Coll Physicians Surg Pak*. janv 2012;22(1):27-30.
- [413] Dou W, Li J, Xu L, Zhu J, Hu K, Sui Z, et al. Halitosis and *Helicobacter pylori* infection. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 30 sept 2016 [cité 12 oct 2020];95(39). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265885/>
- [414] Lee H, Kho H-S, Chung J-W, Chung S-C, Kim Y-K. Volatile Sulfur Compounds Produced by *Helicobacter pylori*: *Journal of Clinical Gastroenterology*. mai 2006;40(5):421-6.
- [415] Yoo SH, Jung HS, Sohn WS, Kim BH, Ku BH, Kim YS, et al. Volatile Sulfur Compounds as a Predictor for Esophagogastrroduodenal Mucosal Injury. *Gut and Liver*. 30 sept 2008;2(2):113-8.
- [416] Bulajic M, Maisonneuve P, Schneider-Brachert W, Müller P, Reischl U, Stimec B, et al. *Helicobacter pylori* and the risk of benign and malignant biliary tract disease: *Helicobacter pylori* in Biliary Carcinoma. *Cancer*. 1 nov 2002;95(9):1946-53.

- [417] Aksoy H, Ozkan A, Aktas F, Borekci B. Helicobacter pylori seropositivity and its relationship with serum malondialdehyde and lipid profile in preeclampsia. J Clin Lab Anal. 2009;23(4):219-22.
- [418] Simone ND, Tersigni C, Cardaropoli S, Franceschi F, Nicuolo FD, Castellani R, et al. Helicobacter pylori infection contributes to placental impairment in preeclampsia: basic and clinical evidences. Helicobacter. 2017;22(2)
- [419] Nourollahpour Shiadeh M, Riahi SM, Adam I, Saber V, Behboodi Moghadam Z, Armon B, et al. Helicobacter pylori infection and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. janv 2019;32(2):324-31.
- [420] Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter. 2010;15(s1):60-8.
- [421] Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim B, Melby KK. *Helicobacter pylori* infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Acta Obstet Gynecol Scand. nov 2009;88(11):1190-200.
- [422] Grooten IJ, Den Hollander WJ, Roseboom TJ, Kuipers EJ, Jaddoe VW, Gaillard R, et al. Helicobacter pylori infection: a predictor of vomiting severity in pregnancy and adverse birth outcome. Am J Obstet Gynecol. 2017 ;216(5):512.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أحس بالله العظيم



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 04

سنة: 2021

هيليكوباكتر بيلوري وأعراض خارج الجهاز الهضمي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيدة إيمان فقاوي

المزودة في 10 غشت 1994 بأكادير

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فقر الدم، مرض السكري، هيليكوباكتر بيلوري، عدوى، السمنة.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد أحمد كاوي أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة مريم الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة