



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



Année: 2022

Thèse N°: 50

# L'ulcère gastroduodénal : LA Prise en charge et l'accompagnement à l'officine

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2022*

PAR

**Madame Zaïneb EL ASSASSI**  
*Née le 29 Janvier 1997 à El Jadida*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Ulcère gastroduodénal; Anti-inflammatoire non stéroïdien;  
Hélicobacter pylori; Antibiotique ; Antisécrétoire

Membres du Jury :

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Rachid EL JAUDI**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Monsieur Mustapha BOUATIA**

Professeur de Chimie Analytique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا﴾

[سورة طه، آية: 114]

صَبَّحْتَ بِكَ وَاللَّهُ الْعَظِيمِ



**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**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOL

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Mat. Orangers Rabat</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i><u>Doyen FMPT</u></i>
Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i><u>Doyen FMPA</u></i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale– <i><u>Dir. du CHIS Rabat</u></i>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie <i><u>Inspecteur du SSM</u></i>
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed Urologie  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia Ophtalmologie  
Pr. SEFIANI Abdelaziz Génétique  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid Chirurgie Pédiatrie  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim Ophtalmologie  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan Chirurgie Générale  
Pr. GAOUZI Ahmed Pédiatrie  
Pr. OUZEDDOUN Naima Néphrologie  
Pr. ZBIR EL Mehdi\* Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan Gynécologie-Obstétrique  
Pr. BIROUK Nazha Ne Urologie  
Pr. FELLAT Nadia Cardiologie  
Pr. KADDOURI Noureddine Chirurgie Pédiatrique  
Pr. KOUTANI Abdellatif Urologie  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid Chirurgie Générale  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ Pédiatrie  
Pr. TOUFIQ Jallal Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)  
Pr. BOUGTAB Abdesslam Chirurgie Générale  
Pr. ER RIHANI Hassan Oncologie Médicale  
Pr. BENKIRANE Majid\* Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\* Pneumo-physiologie  
Pr. AIT OUAMAR Hassan Pédiatrie  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-physiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-physiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia	Ne Urologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <a href="#"><u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u></a>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-physiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <a href="#"><u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u></a>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -

Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i><u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u></i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <i><u>V-D. Aff Acad. Est.</u></i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie <i><u>Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès</u></i>
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale <i><u>Dir. de l' ERPPLM</u></i>

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie



Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Ne Urologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie <i><u>Dir. Hôp. Al Ayachi Salé</u></i>
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire. <u><a href="#">Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.</a></u>
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-Chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie Clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation

Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie Médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-Chimie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie Générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar*	Pédiatrie
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie <a href="#"><u>Dir. Hôp. Spécialités Rabat</u></a>
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-Chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique

Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna*	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*	Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie- Chimie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar	Anatomie Pathologique
-------------------	-----------------------

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie	Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir	Pharmacologie <i><u>Doyen FP de l'UM6SS</u></i>
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSghIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
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 <i>Directrice du Méd. Phar.</i>
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	Ne Urologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Ne Urologie
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

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
------------------------------	---

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\* Toxicologie

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\* Traumatologie- Orthopédie  
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique  
Pr. EL KABBAJ Driss\* Néphrologie  
Pr. FILALI Karim\* Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\* Biochimie-Chimie  
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pr. HASSANI Amale\* Pédiatrie  
Pr. HERRAK Laila Pneumologie  
Pr. JEAIDI Anass\* Hématologie Biologique  
Pr. KOUACH Jaouad\* Gynécologie-Obstétrique  
Pr. MAKRAM Sanaa\* Pharmacologie  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CCV  
Pr. SEKKACH Youssef\* Médecine interne  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Gynécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\* Pédiatrie  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale  
Pr. BEKKALI Hicham\* Anesthésie-Réanimation  
Pr. BENZAOU Salma Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie  
Pr. BOUCHRIK Mourad\* Parasitologie  
Pr. DERRAJI Soufiane\* Pharmacie Clinique  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\* Anesthésie-Réanimation  
Pr. EL MARJANY Mohammed\* Radiothérapie  
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie réparatrice et plastique  
Pr. JAHIDI Mohamed\* O.R.L  
Pr. LAKHAL Zouhair\* Cardiologie  
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila	Cardiologie ( <i>mise en disponibilité</i> )
-----------------	--

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie



Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie--Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Génycologie-Obstétrique
Pr. BASSIR Rida Allah	Anatomie
Pr. BOUATTAR Tarik	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
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 Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE 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*	Ophtalmologie
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

### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique

Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

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. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*



## **A ALLAH**

*Merci Allah, le très Haut, le très Grand, l'Omniscient, le Clément,  
l'Omnipotent, de m'avoir donné la capacité de réfléchir et d'écrire,  
la force et la patience de terminer ce travail et le bonheur  
de lever mes mains vers le ciel et de dire " Ya Kayoum ".  
Au **PROPHETE MOHAMED** paix et salut sur lui.*

*A mes très chers parents*

*A l'être le plus cher de ma vie,  
ma mère **BASLIA Saadia**.*

*Maman je n'oublierai jamais nos appels téléphoniques  
pendant mes périodes des examens, j'étais souvent stressée  
et vous m'avez comblé de tendresse, d'affection  
et de promesses que tout ira bien et vous aviez toujours raison !  
Vos efforts, votre tendresse, vos encouragements, vos conseils m'ont  
toujours orienté à prendre les bonnes décisions.*



***A celui qui m'a fait de moi la fille que je suis  
aujourd'hui, mon père EL ASSASSI Said.***

*Papa, votre présence dans ma vie m'est cruciale,  
rien ne pourrait compenser tout ce que vous avez consenti pour mon  
éducation et mon bien être.*

*Je suis et je serais toujours si reconnaissante.*

*Je ne trouverai jamais les mots qui traduisent mon amour  
éternel envers vous, vous êtes mes moteurs, mon ambition  
et la raison pour laquelle je suis arrivée ici.*

*Vous m'avez toujours bien épaulé, soutenu ainsi que consacré  
votre temps et existence pour bâtir ma vie. Aucun hommage  
ne pourra être à la mesure de vos sacrifices, que dieu vous accorde  
sa sainte miséricorde, santé et longue vie, afin que  
je puisse vous combler à mon tour inshallah.*

***A ma sœur et mon frère  
A ma chère sœur Khaoula ;***

*Je te dédie ce travail pour exprimer ma gratitude et ma reconnaissance  
envers tout ce que tu as fait pour moi durant ces années.*

*Tu étais toujours à mes côtés dans mes bons et surtout pires moments.*

*Tes encouragements et ton soutien sont ma source de motivation.*

*Quoique je puisse te dire, ça ne sera jamais en mesure  
d'exprimer ce que tu représentes pour moi.*

***A mon cher frère Salah ;***

*Mon petit, je te remercie infiniment sur ta sympathie,  
ta gentillesse, ton aide et l'amabilité avec laquelle tu m'as entouré  
durant tout mon cursus universitaire.*

***Khaoula et Salah, mon amour fraternel envers vous deux  
est sans limite ! Que dieu vous protège et vous assure une  
bonne santé et une longue et heureuse vie.***

*A mes grands-parents ;*

*A l'âme de mes chers grands-parents paternels*

*A l'âme de mon grand-père **EL ASSASSI Sidi Mohamed** (1998)*

*A l'âme de ma chère grand-mère **LAHLOU Halima** qui nous a quitté en 16/10/2021, j'aurais souhaité votre présence en ce moment. Vous étiez toujours ma source de motivation, je n'oublierai jamais que vous attendiez le jour de ma soutenance avec impatience.*

*Mami, vous êtes et vous serez toujours présente dans mon cœur et esprit.*

*اللهم ارحمهما برحمتك التي وسعت كل شيء*

*A mes chers grands-parents maternels*

*Mes chers **BASLIA Abdessalam** et **EL KOBBI Fatima**, vos bénédictions ont été pour moi le meilleur soutien durant ce long parcours. Puisse Dieu vous protège et vous accorde bonne santé et longue vie.*

***A toute ma famille EL ASSASSI et BASLIA***

*Je dédie ce modeste travail à tous mes tantes,  
mes oncles ainsi que mes cousins (es), ma thèse représente  
l'aboutissement de votre soutien et de vos encouragements  
que vous m'avez prodigué tout au long de mes études.*

***Puisse Dieu vous protège et nous laisse unies  
et solidaires à jamais.***

***A mes chères amies***

*"Une amitié née des affaires vaut mieux qu'une affaire née de l'amitié."*

*Nous avons parcouru ensemble 6 ans de partage, de stress,  
de joie, de travail dur, de bons souvenirs...*

*Vous êtes le plus beau cadeau du ciel, que notre amitié soit éternelle.*

*Je dédie ce travail à tous mes collègues de la promotion  
Pharmacie nouveau régime 2015-2021.*

***A tous mes enseignants*** du primaire, collège,  
lycée et de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

***A tous ceux qui me sont chers et que j'ai oublié de citer.***



***A notre maître et président du jury  
Monsieur le professeur Yassir BOUSLIMAN  
Professeur de Toxicologie***

***Cher Maître,***

*Nous sommes touchés par votre grande modestie  
et très reconnaissant à l'honneur que vous nous faites  
en acceptant de présider notre jury de mémoire.*

*Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités méticuleuses,  
et professionnelles, durant notre parcours universitaire.*

*Vous avez toujours suscité notre admiration.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond  
respect.*

*Que la grâce de Dieu soit sur vous.*

*A notre maître et rapporteur de thèse  
Monsieur le professeur RACHID EL JAOUDI  
Professeur de Toxicologie*

***Cher Maître,***

*Pour vos qualités humaines, scientifiques et professionnelles qui font de vous un grand Maître, pour m'avoir apporté votre aide à chaque étape de la réalisation de cette thèse, pour le temps accordé à l'accomplissement de ce travail et qui m'a permis de le mener à bien, pour votre passion du travail bien fait, votre rigueur, Vos encouragements inlassables, votre patience, votre disponibilité, et votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Je vous prie de trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance ainsi que l'expression de notre profonde gratitude, de nos remerciements, et de notre admiration.*

*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur le professeur JAOUAD EI HARTI  
Professeur de Chimie Thérapeutique*

***Cher Maître,***

*Vos qualités intellectuelles et humaines attirent notre admiration.*

*Nous avons voulu cette thèse empreint de votre esprit critique.*

*Vous avez accepté de juger notre travail avec une grande amabilité.*

*Cela confirme votre professionnalisme et votre disponibilité.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer*

*notre profond respect admiratif qu'impose votre compétence et nos*

*sincères remerciements. Que Dieu vous bénisse.*



*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur le professeur Mustapha BOUATIA*

*Professeur de Chimie Analytique*

***Cher Maître,***

*C'est un grand plaisir et un immense honneur pour nous,  
que vous avez accepté d'être parmi les membres de ce jury.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de nos vifs remerciements  
et notre respectueuse reconnaissance, pour vos remarquables qualités  
morales et professionnelles. Que Dieu vous bénisse.*



*Liste des abréviations*

## LISTE DES ABREVIATIONS :

- **AAS** : Acide acétyl salicylique
- **AC** : Anticorps
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien
- **AIS** : Anti inflammatoire stéroïdien
- **AMM** : Autorisation de mise sur marché
- **ATB** : Antibiotique
- **ATP** : Adénosine triphosphate
- **Cag PAI** : Cag Pathogenicity Island
- **CMI** : Concentration minimale inhibitrice
- **CO<sub>2</sub>** : Dioxyde de carbone
- **COX** : Cyclo oxygénase
- **E. coli** : Escherichia coli
- **ELISA** : Acronyme de Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **H.pylori** : Hélicobacter pylori
- **HCl** : Acide chlorhydrique
- **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : Ions bicarbonates
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **LPS** : Lipopolysaccharides
- **LT naïfs** : Lymphocytes T naïfs

- **MALT** : Mucosa Associated Lymphoid Tissue
- **MCPS** : Methyl-accepting chemotaxis proteins
- **NO** : Monoxyde d'azote
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **OR** : Odds ratio
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction
- **PG** : Prostaglandine
- **RGO** : Reflux gastro œsophagien
- **RLO** : Radicaux libres oxygénés
- **TRU** : Test rapide à l'uréase
- **UD** : Ulcère duodéal
- **UG** : Ulcères gastrique
- **UGD** : Ulcère gastroduodéal
- **Vac A** : Vacuolating Cytotoxin A
- **VBNC** : Viable But nonculturable
- **ZES** : Zollinger-Ellison Syndrom



***Liste des illustrations***

## **LISTE DES TABLEAUX :**

<b>Tableau 1 :</b> Exemples d'études présentant des preuves de la présence de H. Pylori dans des échantillons de lait(34).....	16
<b>Tableau 2:</b> Causes des ulcères gastriques chez les enfants(139).....	61
<b>Tableau 3:</b> les caractéristiques des méthodes de diagnostic.....	71
<b>Tableau 4:</b> la pharmacocinétique et la posologie des antibiotiques utilisés dans l'éradication de l'Hélicobacter pylori. ....	83
<b>Tableau 5:</b> pharmacocinétique, posologie et effets indésirables des anti H2.....	88
<b>Tableau 6:</b> pharmacocinétique et effets indésirables des IPP.....	90
<b>Tableau 7:</b> Indications et posologies des IPP par voie orale chez les adultes .....	91

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Localisation de l'ulcère au niveau de la paroi gastroduodénal .....	5
<b>Figure 2:</b> Coupe longitudinale de l'estomac et d duodénum .....	7
<b>Figure 3:</b> Vascularisation de l'estomac .....	9
<b>Figure 4:</b> Les différentes couches de la paroi gastrique avec les cryptes et glandes gastriques ainsi que les cellules sécrétrices .....	10
<b>Figure 5:</b> Anatomie de l'estomac .....	12
<b>Figure 6:</b> Balance entre les facteurs protecteurs et agressifs .....	19
<b>Figure 7:</b> Les niveaux de la sécrétion acide gastrique par les cellules pariétales . .....	25
<b>Figure 8:</b> cycle des cellules G et des cellules pariétales. ....	25
<b>Figure 9:</b> régulation de la sécrétion acide par les cellules pariétales .....	26
<b>Figure 10:</b> Origine intra et extracellulaire des RLO .....	28
<b>Figure 11:</b> Le prix Nobel en médecine ou physiologie (2005) : récompense Marshall et Warren pour leurs excellents travaux scientifiques sur <i>Helicobacter pylori</i> .....	31
<b>Figure 12:</b> mécanisme d'action d' <i>Helicobacter pylori</i> .....	32
<b>Figure 13:</b> Illustration 3D d' <i>H. pylori</i> attachée à la muqueuse gastrique .....	33
<b>Figure 14:</b> Ultra structure de <i>H.pylori</i> au Microscope électronique .....	34
<b>Figure 15:</b> Représentation moléculaire de l'enveloppe d'une bactérie Gram-négative. ....	37
<b>Figure 16:</b> Arrangement génétique de l'îlot de pathogénicité cag d' <i>H. pylori</i> .....	38
<b>Figure 17:</b> Architecture proposée du système de sécrétion de type IV de <i>H. pylori</i> ;.....	39
<b>Figure 18:</b> Schéma représente le rôle du SSTIV dans la prolifération cellulaire, les changements morphologiques, et l'immunomodulation au cours de l'infection à <i>H. pylori</i> .....	41
<b>Figure 19:</b> Les différentes actions cellulaires de VacA au cours de l'infection chronique par l' <i>Helicobacter pylori</i> . ....	42
<b>Figure 20:</b> Mécanisme d'action et effets des AINS .....	48
<b>Figure 21:</b> Facteurs de l'ulcère de stress .....	58
<b>Figure 22:</b> Mise en évidence d' <i>Helicobacter pylori</i> par les quatre méthodes de coloration : (A) <b>Giemsa modifié</b> , (B) immuno-coloration de l'anticorps anti- <i>H pylori</i> , (C) méthode de McMullen modifiée, (D) méthode de coloration argentée de <i>H pylori</i> (HpSS)(146). ....	65
<b>Figure 23:</b> Test respiratoire à l'urée (146). ....	68

<b>Figure 24:</b> Aspect endoscopique de l'hémorragie digestive haute .....	72
<b>Figure 25:</b> Différence entre pylore normal et sténose pylorique . .....	74
<b>Figure 26:</b> Vue endoscopique d'un cancer de l'estomac(171). .....	75
<b>Figure 28:</b> Algorithme de traitement de l'infection à H. pylori .....	101
<b>Figure 29:</b> Récapitulatif du traitement d'éradication de l'H.pylori .....	103
<b>Figure 30:</b> Traitement médical des ulcères hémorragiques hauts .....	106
<b>Figure 31:</b> Glycyrrhiza glabra .....	111
<b>Figure 32:</b> Curcuma longa .....	113
<b>Figure 33:</b> Matricaria chamomilla .....	114
<b>Figure 34:</b> Racine de ginseng .....	115
<b>Figure 35:</b> Allium sativum .....	116
<b>Figure 36:</b> Calendula officinalis .....	117
<b>Figure 37:</b> Figuier de barbarie .....	118
<b>Figure 38:</b> Conduite à tenir devant des troubles dyspeptiques et un UGD non compliqué chez des patients sous AINS non sélectifs. ....	133



## PLAN :

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
1 <sup>ère</sup> partie : Généralités sur l'ulcère gastroduodéal.....	4
<b>I-GENERALITES SUR L'ULCERE GASTRODUODENAL</b> : .....	5
1) Définition de l'ulcère gastroduodéal :.....	5
2) Anatomie de l'estomac et du duodénum :.....	6
2.1) Anatomie de l'estomac :.....	6
2.2) Anatomie du duodénum :.....	11
<b>II-EPIDEMIOLOGIE</b> :.....	13
1) Epidémiologie descriptive : .....	13
2) Réservoir du germe :.....	14
3) Les modes de transmissions :.....	14
3.1) Transmissions interhumaine :.....	14
3.2) Transmission environnementale :.....	15
3.3) Transmission par les aliments :.....	16
<b>III-PHYSIOPATHOLOGIE</b> : .....	19
1) Physiopathologie des ulcères gastroduodénaux :.....	19
2) Mécanismes de défense : Rôle dans la prévention des lésions des muqueuses :.....	20
2.1) Barrière mucus-bicarbonates :.....	20
2.2) Les prostaglandines :.....	21
2.3) Les cellules épithéliales :.....	22
2.4) Le renouvellement des cellules de la muqueuse :.....	23
2.5) Le débit sanguin de la muqueuse :.....	23
3) Les mécanismes d'agression :.....	24
3.1) La sécrétion d'acide gastrique et la gastrine :.....	24
3.2) La sécrétion de la pepsine : .....	27
3.3) La vidange gastrique :.....	28
3.4) Les radicaux libres oxygénés et monoxydes d'azotes :.....	28
a) Les radicaux libres oxygénés:.....	28

b) Le monoxyde d'azote:.....	29
IV-ETIOLOGIES :.....	30
1) L'infection à <i>Helicobacter pylori</i> :.....	30
1.1) Histoire et circonstance de découverte de la bactérie : .....	30
1.2) Caractéristiques bactériologiques, morphologique, biochimiques :.....	33
1.3) Facteurs de virulence : .....	34
a) Mobilité :.....	34
b) Chimiotactisme :.....	35
c) Adhérence et protéines de la membrane externe : .....	35
d) Les lipopolysaccharides :.....	37
e) L'îlot de pathogénicité cag et ses constituants : .....	38
f) La cytotoxine vacuolisante A: .....	41
g) Le peptidoglycane :.....	44
2) La prise des médicaments ulcérogènes :.....	45
2.1) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens: .....	45
2.2) Les corticostéroïdes : .....	49
3) Facteurs génétiques : .....	49
4) Obésité :.....	50
5) Le stress et le régime alimentaire : .....	51
6) Tabac : .....	51
7) L'alcool : .....	53
V-DIAGNOSTICS DE L'ULCERE GASTRODUODENAL :.....	54
1) Diagnostic présomptif :.....	54
1.1) Interrogatoire :.....	54
1.2) Démarche du diagnostic :.....	54
2) Diagnostic clinique :.....	55
2.1) Formes asymptomatiques : .....	55
2.2) Formes symptomatiques :.....	56
2.2.1) L'ulcère duodénal :.....	56

2.2.2) L'ulcère gastrique:.....	56
2.2.3) Formes atypiques :.....	57
2.2.3.1) Syndrome douloureux atypique :.....	57
2.2.3.2) Ulcère de stress :.....	57
2.2.3.3) L'ulcère chez la femme enceinte : .....	59
2.2.3.4) L'ulcère chez l'enfant :.....	60
2.2.3.5) Le syndrome de Zollinger-Ellison : .....	62
2.2.3.6) Hyperparathyroïdie : .....	63
3) Méthodes de diagnostic directes ou invasives :.....	63
3.1) Examen anatomo-pathologique :.....	63
3.2) Test rapide à l'uréase :.....	66
3.3) Mise en culture :.....	66
3.4) L'amplification génique de l'ADN : .....	67
4) Méthodes de diagnostic indirectes ou non invasives :.....	68
4.1) Test respiratoire à l'urée marquée :.....	68
4.2) La détection des anticorps dans le sang :.....	69
4.3) Détection des antigènes bactériens dans les selles et la salive:.....	70
5) Les principales complications de l'ulcère gastroduodéal :.....	72
5.1) Les hémorragies digestives :.....	72
5.2) Les perforations aiguës :.....	73
5.3) Les sténoses pyloro-bulbaires :.....	74
5.4) Cancer gastrique :.....	75
2 <sup>ème</sup> partie : Prise en charge de l'ulcère gastroduodéal :.....	77
I-TRAITEMENT MEDICAL :.....	78
1) Les médicaments utilisés dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal :.....	79
1.1) Les antibiotiques :.....	79
1.1.1 Amoxicilline :.....	79
1.1.2) Les macrolides :.....	80
1.1.3) Les nitro-imidazolés : .....	80

1.1.4) Les tétracyclines :	81
1.1.5) La rifabutine :	81
1.2) Les anti-sécrétoires :	84
1.2.1) Les inhibiteurs des récepteurs histaminiques H2 :	84
1.2.1.1) La cimétidine :	85
1.2.1.2) La ranitidine :	85
1.2.1.3) La famotidine :	86
1.2.1.4) La nizatidine :	87
1.2.1) Les inhibiteurs de la pompe à protons :	89
1.2.2.1) L'oméprazole:	89
1.2.2.2) Le lansoprazole:	90
1.3) Les antiacides :	92
1.4) Les cytoprotecteurs :	93
1.4.1) Le sucralfate :	93
1.4.2) Le misoprostol :	94
2) La stratégie thérapeutique de la maladie ulcéreuse :	96
2.1) Eradication de l'Helicobacter pylori :	96
2.1.1) Les schémas thérapeutiques :	97
2.1.1.1) Trithérapie standard :	97
2.1.1.1) Quadrithérapie :	98
A. Thérapie séquentielle :	98
B. Quadrithérapie non basée sur le bismuth (thérapie concomitante) :	98
C. Quadrithérapie à base de bismuth :	99
2.1.2) Les facteurs d'échec d'éradication :	100
2.1.3) Contrôle de l'éradication de l'Helicobacter pylori :	101
2.2) Traitement de l'ulcère induit par les anti-inflammatoires non stéroïdiens :	102
2.3) Traitement d'ulcère H.pylori-négatif et AINS-négatif :	104
2.4) Traitement de l'ulcère hémorragique :	105
II-TRAITEMENT CHIRURGICALE :	107

III-PHYTOTHERAPIE ET REMEDES TRADITIONNELS POUR TRAITEMENT DE L'ULCERE GASTRODUODENAL: .....	110
1) Réglisse : Glycyrrhiza glabra " عرق السوس " .....	111
2) Curcuma : Curcuma longa " الكركم " .....	113
3) Camomille allemande : Matricaria chamomilla " البابونج " .....	114
4) Ginseng : .....	115
5) Ail : <i>Allium sativum</i> " الثوم " .....	116
6) Souci : <i>Calendula officinalis</i> " البكورية أو الأذريون " .....	117
7) <i>Figuier de barbarie</i> " التين الشوكي " : .....	118
3 <sup>ème</sup> partie : L'accompagnement à l'officine de la maladie ulcéreuse : .....	119
I-ROLE DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI THERAPEUTIQUE : .....	121
1) Cas du patient venant à l'officine présentant des douleurs gastriques : .....	121
2) Cas du patient ayant déjà un ulcère gastroduodéal : .....	122
2.1) Explication du traitement et son mode d'emploi: .....	122
2.2) Explication des effets indésirables: .....	123
2.3) Explication des règles hygiéno-diététiques : .....	126
a) Les conseils alimentaires : .....	126
b) Arrêt du tabac .....	127
c) Eviter l'automédication : .....	127
d) Eviter le stress : .....	128
e) Amélioration de l'observance : .....	128
f) Autres : .....	129
II-ROLE DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI BIOLOGIQUE : .....	130
III-ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION DE L'ULCERE GASTRODUODENAL ET SES COMPLICATIONS : .....	131
1) La prévention primaire chez sujet recevant des anti-inflammatoire non stéroïdiens: .....	131
1.1) Sujet n'ayant jamais eu d'ulcère : .....	131
1.2) Sujet ulcéreux ou ayant déjà un antécédent d'ulcère : .....	132
2) La prévention des accidents graves induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens : ...	134

2.1) La famotidine :.....	134
2.2) Le misoprostol :.....	134
2.3) Les AINS sélectifs : anti-COX-2 :.....	135
IV-LA VACCINATION ANTI H.PYLORI :.....	136
<b>CONCLUSION</b> .....	138
<b>RESUMES</b> .....	141
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	145



Malgré les progrès effectués ces dernières années dans les domaines de la physiopathologie, du diagnostic et des traitements, l'**UGD** reste un problème important de santé publique en raison principalement d'une morbidité et mortalité élevées liées aux complications (perforation, hémorragies, etc...). L'incidence annuelle de l'ulcère duodéal est estimée à 0,2 % et sa prévalence à 0,12–1,50 %, variant en fonction des facteurs étiologiques, notamment l'infection à *Helicobacter pylori* et la consommation d'AINS(1). L'ulcère gastrique reste moins fréquent (4 fois) que l'ulcère duodéal.

L'**UGD** est une lésion profonde qui se forme dans la paroi interne de l'estomac ou dans la première partie de l'intestin appelée duodénum. Il se caractérise par une perte de substance importante de la paroi interne, duodénale ou gastrique creusant en profondeur cette paroi jusqu'à la couche externe musculieuse(2).

L'**UGD** est une maladie multifactorielle, chronique dans la majorité des cas, souvent récidivante, dont les facteurs d'agression sont représentés par la sécrétion d'acide et, surtout, par la présence d'une bactérie nommée *Helicobacter pylori* retrouvée dans 90% des cas. Cette dernière provoque une inflammation chronique de l'estomac appelée gastrite chronique. Néanmoins, cette bactérie n'est pas toujours la seule étiologie, il en existe plusieurs...(3)

Le traitement médical de l'**UGD** est enrichi depuis la découverte du rôle pathogène de *Helicobacter pylori* dans l'apparition de l'ulcère .Il comporte des anti-sécrétoires, des antibiotiques, des médicaments protecteurs de la muqueuse gastrique etc...(4) (5)



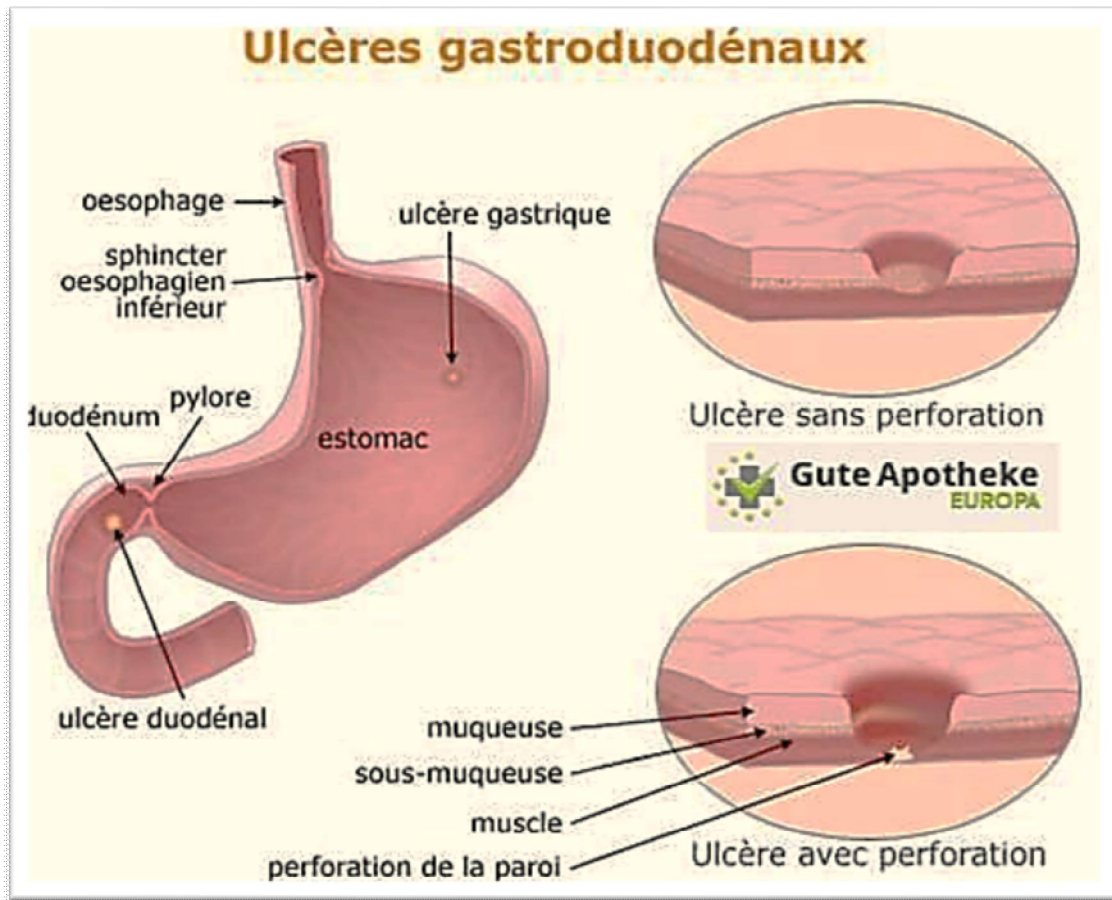
Nous nous intéressons dans notre travail, à la définition de l'**UGD**, à sa physiopathologie, ses étiologies, sa prise en charge, ainsi qu'à préciser le rôle du pharmacien dans le suivi et l'accompagnement des patients atteints d'**UGD**.



*1<sup>ère</sup> partie :*  
*Généralités sur l'ulcère*  
*gastroduodénal*

# I-GENERALITES SUR L'ULCERE GASTRODUODENAL :

## 1) Définition de l'ulcère gastroduodéal :



**Figure 1:** Localisation de l'ulcère au niveau de la paroi gastroduodéal(6)

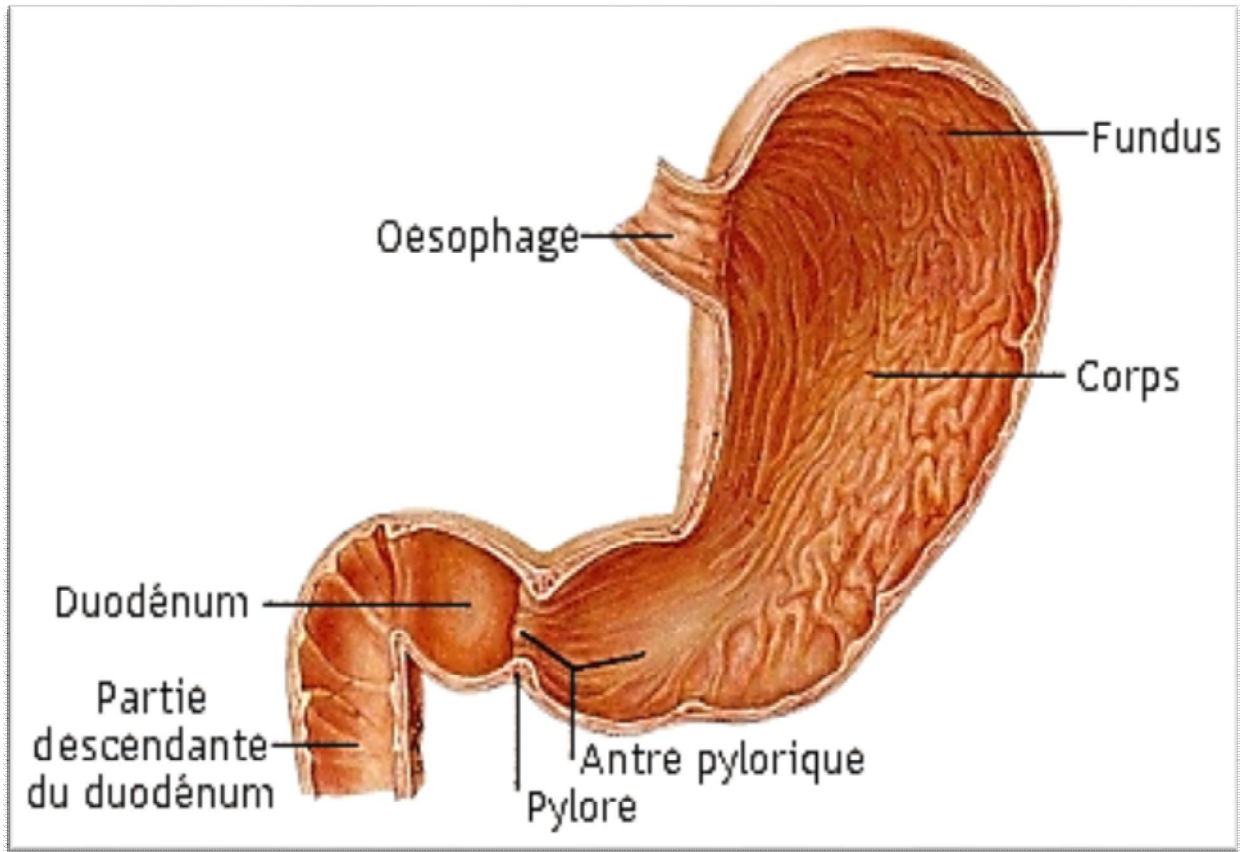
Un ulcère gastrique ou duodéal correspond à une perte localisée de substance de la paroi de l'estomac ou de la première partie de l'intestin grêle appelé duodénum. Elle ne concerne pas uniquement la muqueuse interne, on parle alors plutôt d'érosion, mais creuse et détruit la paroi en profondeur jusqu'à sa couche externe musculuse (7).

L'ulcère correspond à une perte de substance creusante, de taille variable, de forme généralement ovale ou arrondie avec un fond pseudomembraneux (blanchâtre ou jaunâtre), parfois nécrotique (noirâtre) à bords réguliers, surélevés légèrement et érythémateux. Dans l'estomac, il siège le plus fréquent au niveau de l'antrum et de la petite courbure. Dans le duodénum, l'ulcère siège le plus souvent au centre du bulbe ou à la pointe du bulbe. IL est le plus souvent unique, par contre l'ulcère aigu secondaire aux AINS cause souvent plusieurs lésions.(8)

## **2) Anatomie de l'estomac et du duodénum :**

### **2.1) Anatomie de l'estomac :**

L'estomac est un organe musculaire en forme de « J » majuscule, qui est situé dans la partie supérieure de l'abdomen, entre l'œsophage et le duodénum. C'est la partie la plus large du tube digestif, qui s'étend de la bouche à l'anus. La taille de l'estomac varie d'une personne à l'autre et en fonction des repas, généralement mesure 15 cm de hauteur avec une capacité de 4 litres.(9) L'estomac est en rapport anatomique avec le foie (à droite), la rate (à gauche), le pancréas (en arrière), le diaphragme (en haut) et les intestins (en bas)(10).



**Figure 2:** Coupe longitudinale de l'estomac et d duodénum (11)

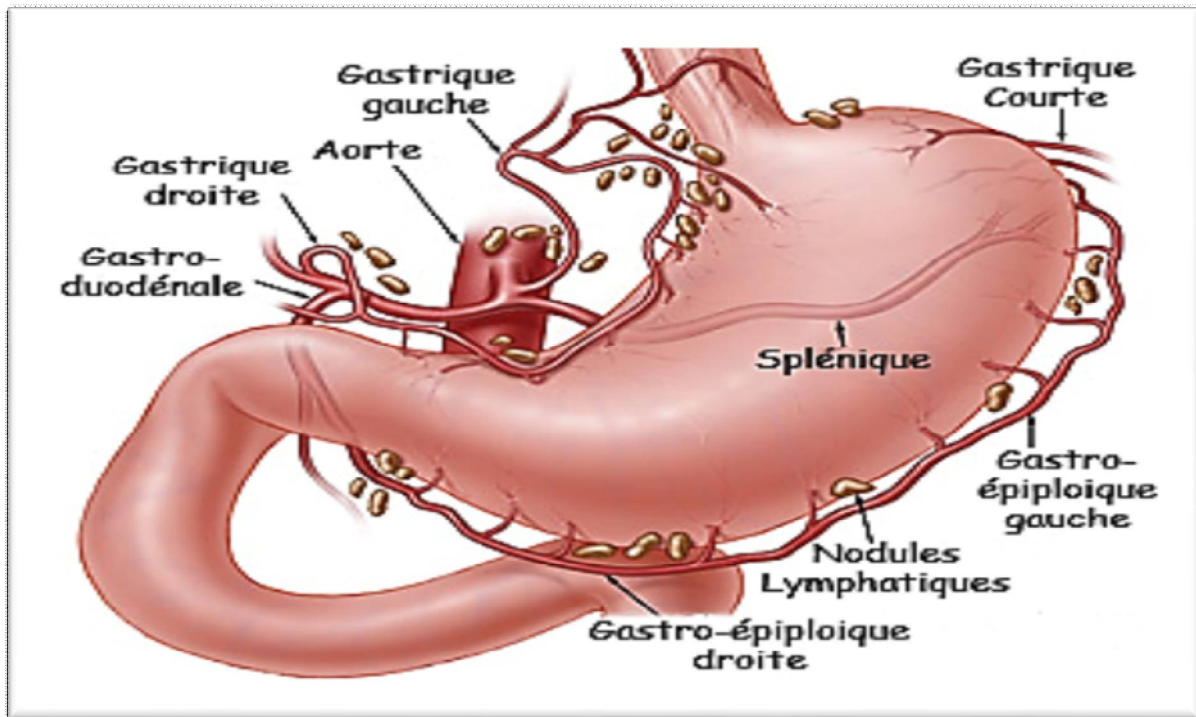
L'estomac est divisé en 5 régions :

- 1) Le cardia est la région initiale de l'estomac. Il est situé sous l'œsophage avec lequel il communique. Il renferme le sphincter cardia, un mince anneau musculaire qui empêche le reflux gastrique acide vers l'œsophage.
- 2) Le fundus est la zone supérieure arrondie située à gauche au-dessous du diaphragme et du cardia.
- 3) Le corps est la grande principale partie de l'estomac, où les aliments sont brassés et commencent à se désintégrer.

- 4) L'antrum est la partie inférieure de l'estomac. Il entrepose les aliments décomposés jusqu'à ce qu'ils soient prêts à être évacués dans l'intestin grêle.
- 5) Le pylore est la partie de l'estomac qui communique avec l'intestin grêle. Cette région comprend le sphincter pylorique, un anneau de muscles épais qui agit comme une valve pour régler la vidange de chyme (le contenu gastrique) dans le duodénum. Le sphincter pylorique empêche aussi le retour du contenu du duodénum vers l'estomac(9).

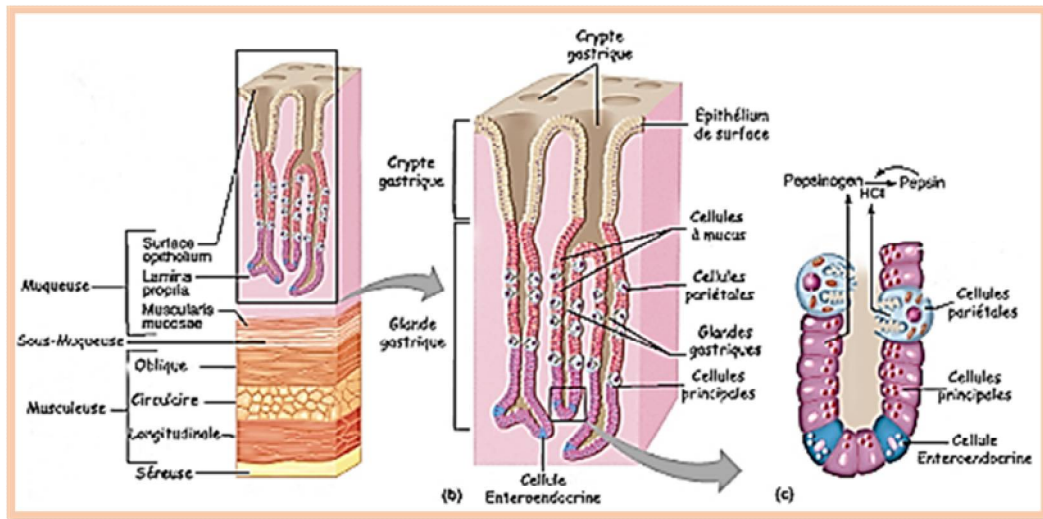
L'estomac est constitué de plusieurs tuniques, la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse qui recouvre l'extérieur de l'estomac appelé aussi péritoine viscérale. La muqueuse est le revêtement interne plissée de l'estomac. Ces plis s'effacent au fur et à mesure que l'estomac se remplit de nourriture.

La couche suivante est la sous-muqueuse. Elle est très vascularisée, ce qui explique l'hémorragie en cas d'ulcère, elle est composée aussi de vaisseaux lymphatiques, des cellules nerveuses et des fibres(9).



**Figure 3:** Vascularisation de l'estomac (10)

La surface de l'estomac est couverte de cryptes profondes et étroites. Au fond de ces cryptes nous pouvons observer les glandes fundiques et pyloriques qui contiennent les cellules sécrétrices de mucus, pepsinogène, l'acide chlorhydrique et du facteur intrinsèque. Grâce aux cils présents sur ces cellules, leurs sécrétions sont poussées vers la lumière du tube digestif afin d'être mélangées aux aliments(6).



**Figure 4:** Les différentes couches de la paroi gastrique avec les cryptes et glandes gastriques ainsi que les cellules sécrétrices (12).

Les glandes gastriques sont constituées de différents types de cellules :

- a) Les cellules mucipares secrètent en abondance le mucus, qui joue le rôle d'un film protecteur.
- b) Les cellules pariétales ou bordantes qui fabriquent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque. Ce dernier dégrade les protéines en chaînes d'acides aminés appelées peptides. Le pH des sucs gastriques est ramené à 1 et celui du contenu stomacal aux alentours de 2 à 3,5. C'est un milieu très acide auquel ne restent pas les bactéries importées par les aliments.
- c) Les cellules principales sécrètent la pro-enzyme pepsinogène, convertie en pepsine sous l'action de l'acide chlorhydrique. La pepsine est une enzyme qui fragmente les grosses protéines des aliments en morceaux plus petits. Les cellules principales sécrètent aussi la lipase gastrique.

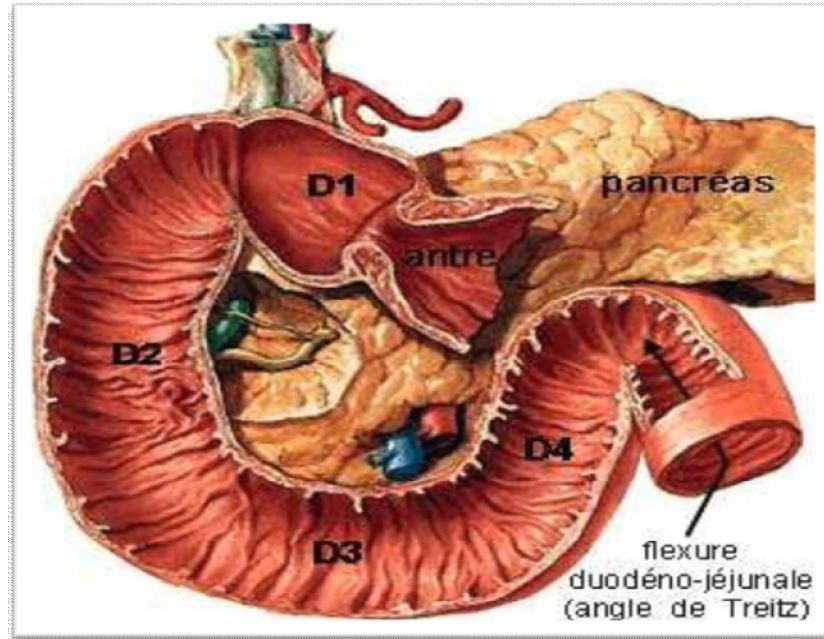


- d) Les cellules G ou les cellules endocrines qui sécrètent une hormone appelée la gastrine. Cette hormone augmente la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales. Lorsque l'acidité de l'estomac augmente, la sécrétion de la gastrine diminue, d'où un rétrocontrôle qui régule en permanence la balance d'acidité du milieu(11).

## **2.2) Anatomie du duodénum :**

Le duodénum est un segment du tube digestif supérieur, fait suite à l'estomac après le pylore et se continue avec le jéjunum(13).

Le duodénum (signifie « douze doigt » en latin)(14), est un conduit cylindrique, divisé en quatre segments, séparés par des angles (l'angle duodécal supérieur, l'angle duodécal inférieur, L'angle De Treitz). Sa Longueur totale est de 30 cm (5 cm pour D1, 10 cm pour D2, 8 cm pour D3 et 7 cm pour D4). Son calibre moyen varie entre 3 et 4 cm, ce qui donne un volume moyen de 200 cm<sup>3</sup> (15).



**Figure 5:** Anatomie de l'estomac (14)

La paroi interne du duodénum, à partir de D2, est couverte de valvules conniventes, replis transversaux perpendiculaires à cette paroi.

Deux aspérités modifient cet agencement de valvule : la petite et la grande caroncule. La première correspond à l'abouchement du canal de Wirsung du cholédoque dans l'ampoule de Vater ; elle est située dans la partie moyenne de D2 sur sa face interne.

Comme le reste du tube digestif, la paroi duodénale comprend de l'intérieur vers l'extérieur, une muqueuse pourvue de replis et de glandes de Brünner (sécrétrices de la mucoïde alcaline qui neutralise l'acidité gastrique), une sous-muqueuse qui est vasculo-innervée, deux musculuses, l'une interne circulaire et l'autre externe longitudinale, et enfin une séreuse à partir du méso duodénum(16) (17).

## II-EPIDEMIOLOGIE :

### 1) Epidémiologie descriptive :

L'UGD est une affection universelle, d'évolution chronique récidivante dont l'incidence lui confère le statut de maladie de santé publique. Cette maladie connaît une évolution depuis la description de nouvelles voies physiopathologiques.

En effet, le stress était la cause principale d'UGD. Les guérisons étaient donc rares et la maladie touchant environ 10% de la population. Mais La découverte de *Helicobacter pylori* par les deux chercheurs Australiens, Marshall et Warren en 1982 a bouleversé cette conception et a fait de l'UGD une maladie essentiellement infectieuse(18).

Au Maroc, La fréquence des admissions à l'hôpital pour l'ulcère hémorragique est relativement stable depuis une vingtaine d'années et les mortalités dues à l'ulcère hémorragique sont restées inchangée durant cette période. Elle varie de 6 à 10% des cas malgré les progrès réalisés, tant dans le diagnostic que dans la thérapie. Parmi l'ensemble des hémorragies digestives aiguës hautes par ulcère gastrique ou duodéal, 75 à 80% guérissent spontanément, 20% persistent ou récidivent, et 5% sont considérées mortelles(19).

Les données épidémiologiques de l'ulcère gastro duodéal dans les pays développés sont maintenant bien connues. C'est une maladie assez fréquente touchant 8 à 10 personnes sur 100 habitants. Il touche 1 une femme sur 15 et 1 un homme sur 10. La tranche d'âge la plus affectée se situe entre 40 et 60 ans. Les hospitalisations dues aux complications des ulcères est environ 250 000 patients et 25 000 décès annuellement(20)(21).

## 2) Réservoir du germe :

L'*Helicobacter pylori* est une bactérie dont le réservoir principale est l'homme. Elle peut infecter de façon chronique la muqueuse gastrique humaine grâce à une puissante activité uréasique, qui lui permet de survivre à l'environnement acide local(22).

Les autres réservoirs d'*H. pylori* sont mal connus, mais le microorganisme peut être isolé de l'estomac des animaux notamment le primate, le porc et le chat. Il peut être isolé à partir de la plaque dentaire, de la salive, des matières fécales d'enfants et, rarement, d'adultes.

La contamination interhumaine se fait sur le mode oro-fécale ou oro-orale. Une autre source possible d'acquisition humaine de l'*H. pylori* est l'eau et les aliments contaminés par des matières fécales. Cette bactérie est capable de survivre dans l'eau saline distillée à basse température que dans l'eau de mer, et devient non cultivable à température ambiante entre 1 et 3 jours (23).

## 3) Les modes de transmissions :

### 3.1) Transmissions interhumaine :

#### ❖ Transmission gastro-orale :

*H. pylori* peut être acquis dès la naissance. Les vomissements de mucus achlorhydrique peuvent servir comme véhicule de transmission. Des études ont rapporté des données sur le pourcentage d'isolement de *H. pylori* à partir du suc gastrique de patients symptomatiques : le microbe semble survivre en dehors du corps humain dans le suc gastrique non tamponné et souvent présent en grande quantité dans les vomissements. Ces résultats sont en faveur d'une transmission gastro-orale, surtout pendant l'enfance, en association avec de mauvaises conditions d'hygiène(24).

### ❖ **Transmission oro-orale :**

La salive est une autre source possible de la transmission de l'H. pylori, puisque le microbiote gastrique peut atteindre et coloniser la bouche après régurgitation ou vomissement. L'ADN de l'H. pylori a été amplifié à partir de la salive, du biofilm sous-gingival et de la plaque dentaire. D'après ces rapports, la bouche pourrait être un réservoir d'H. pylori(25). La transmission bucco-buccale implique surtout la transmission mère-enfant : les sécrétions orales de la mère, qui peuvent être contaminées par l'H. pylori, peuvent être directement transmises au nourrisson.

La transmission bucco-dentaire n'est pas la principale modalité de transmission de H. pylori, du moins chez les adultes(26).

### ❖ **Transmission féco-orale:**

L'ADN de l'H. Pylori a été fréquemment détecté dans les selles, mais les tentatives de mise en culture du germe à partir des matières fécales ont eu un succès limité, car la bactérie y persiste principalement sous une forme non cultivable (coccoïde)(27)(28).

### **3.2) Transmission environnementale :**

La contamination environnementale doit également être envisagée, malgré que la manière exacte dont l'H. pylori accède à l'estomac humain soit inconnue. Lorsque les conditions d'hygiène sont médiocres, la contamination domestique de l'eau traitée ne peut être exclue, mais elle est facilement contrôlée par la chloration (29). Certains auteurs émettent l'hypothèse que l'eau joue un rôle à la fois comme réservoir environnemental de l'infection et comme support de la transmission fécale-orale de l'infection par H. pylori.

Il a été démontré aussi que les enfants vivant dans des maisons avec un approvisionnement en eau externe, ou ceux consommant des légumes crus, et qui sont souvent irrigués avec des eaux usées non traitées, avaient une prévalence plus élevée d'infection par *H. pylori*(30)(31). L'association d'anticorps sériques contre *H. pylori* et d'anticorps sériques contre deux agents pathogènes hydriques connus (virus de l'hépatite A) (32)et *Giardia* (29), suggère que l'infection peut être hydrique ou liée à de mauvaises conditions d'hygiène.

### 3.3) Transmission par les aliments :

Pareille à l'eau, les produits alimentaires peuvent également être contaminés lorsqu'ils sont manipulés dans des mauvaises conditions d'hygiène. Plusieurs études traitent le rôle des aliments dans la transmission de l'H. Pylori, les produits alimentaires analysés sont principalement le lait, la viande et les légumes. Parmi ceux-ci, les produits laitiers sont les plus étudiés (tableau1), probablement parce que l'infection est principalement acquise pendant l'enfance et que le lait est surtout consommé pendant cette période (33).

Raw milk samples	No samples collected	<i>N</i> (%) of <i>H. pylori</i> positive samples	<i>H. pylori</i> 16S rRNA PCR confirmation (%)
Bovine	120	9 (7.50)	9 (7.50)
Ovine	110	19 (17.27)	19 (17.27)
Caprine	130	18 (13.84)	18 (13.84)
Buffalo	130	14 (10.76)	14 (10.76)
Camel	140	7 (5.00)	7 (5.00)
Total	630	67 (10.63)	67 (10.63)

**Tableau 1\_:** Exemples d'études présentant des preuves de la présence de *H. Pylori* dans des échantillons de lait(34).

- No samples : Nombre des échantillons
- Raw milk samples : Echantillons de lait cru
- Bovine : bovin
- Ovine : Ovin
- Buffalo : Buffle
- Camel : Chameau

D'autres études ont été menées sur la survie des micro-organismes dans d'autres denrées alimentaires plus complexes. L'*H. pylori* survit pendant environ 7 jours à 4 °C dans de la viande hachée (bœuf), et jusqu'à 3 jours à -18 °C (35)(36) et il survit pendant seulement 2 jours dans les cuisses de poulet désossées et sans peau (37).

L'emballage sous vide n'a aucun impact sur la durée de survie. Le devenir de l'*H. pylori* au cours du processus de fermentation d'une saucisse fermentée a été étudié. Les résultats de cette étude ont montré que le micro-organisme pouvait survivre et se développer pendant le processus de fermentation de la saucisse (22 °C pendant 7 j). Une explication possible est que certains produits de fermentation, tels que les composés de dégradation des protéines et le CO<sub>2</sub>, ont pu être utilisés par cet agent pathogène et que les bactéries indigènes ont pu créer un microenvironnement propice à la croissance de l'*H. pylori* (38). En revanche, l'*H. pylori* n'est pas capable de survivre dans le yaourt (37) ou le jus de fruit pasteurisé (36) car sa croissance est freinée par le pH acide et les acides organiques provenant de la croissance des bactéries lactiques (39)(40).

Le temps de survie dans les légumes est plus court : de 3 à 5 jours au maximum (41). Une explication possible pourrait être la nature peu robuste de cette bactérie qui, à la surface des légumes, est exposée à l'oxygène et à la dessiccation contrairement à ce qui se passe dans les aliments liquides et à la présence d'une charge élevée de flore bactérienne naturelle. Malgré ces conditions défavorables, l'*H. pylori* est capable de survivre dans les légumes contaminés en formant des biofilms (42).

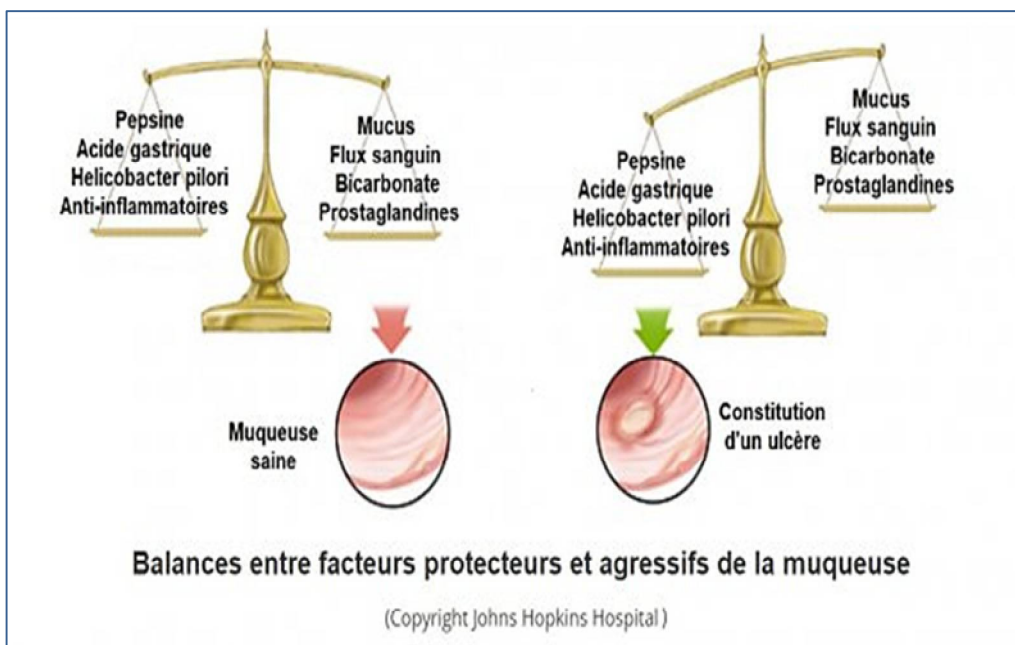
Une autre étude sur la survie de l'*H. pylori* dans des épinards artificiellement contaminés a montré que cette bactérie est capable de survivre jusqu'à 6 jours dans des formes VBNC encore viables avec maintien de leurs facteurs de virulence (41).



### III-PHYSIOPATHOLOGIE :

#### 1) Physiopathologie des ulcères gastroduodénaux :

La physiopathologie de l'UGD est un domaine de connaissance où assez de progrès ont été réalisés durant les trois dernières décennies. Dans des conditions normales, il existe un équilibre physiologique entre la sécrétion d'acide gastrique et les systèmes de défense des muqueuses gastrique et duodénale. Les lésions des muqueuses surviennent lorsque l'équilibre entre les facteurs agressifs et protecteurs est rompu(43).



**Figure 6:** Balance entre les facteurs protecteurs et agressifs(43).

Ainsi, les ulcères sont définis comme des défauts de la muqueuse et de la sous-muqueuse gastrique ou duodénale, qui s'étendent à travers la musculature.

Les cellules épithéliales de l'estomac et du duodénum sécrètent du mucus sous l'influence d'une stimulation cholinergique ou en réponse à une irritation de la muqueuse épithéliale. Les cellules foveolaires produisent du mucus et du

bicarbonate, qui forment une couche de gel imperméable aux facteurs agressifs tels que l'acide, la pepsine, etc... Cette couche est extrêmement importante, car elle empêche l'irritation et la dégradation de la couche interne de l'estomac.

En cas de blessure, d'autres mécanismes empêchent l'acide et la pepsine de pénétrer dans les cellules épithéliales. Par exemple, l'augmentation du flux sanguin élimine l'acide qui diffuse à travers la muqueuse endommagée et fournit un niveau adéquat de bicarbonate dans la couche de gel superficielle aux cellules épithéliales. De plus, ces cellules régulent le pH intracellulaire en éliminant l'excès d'ions hydrogène par les pompes ioniques de la membrane cellulaire basolatérale.

Comme il a été mentionné précédemment, les lésions de la muqueuse, ou plus précisément les ulcères gastroduodénaux, se produisent lorsque l'équilibre entre les facteurs agressifs et défensifs est rompu. Les facteurs agressifs comprennent l'infection par l'*H. pylori*, les AINS, l'alcool, les sels biliaires, l'acide et la pepsine. Cependant, le mécanisme défensif comprend le mucus, le bicarbonate, les prostaglandines, un flux sanguin muqueux adéquat et la capacité de renouvellement épithélial(44).

## **2) Mécanismes de défense : Rôle dans la prévention des lésions des muqueuses :**

### **2.1) Barrière mucus-bicarbonates :**

La barrière mucus-bicarbonate est la première ligne de défense de la muqueuse gastrique. La surface de la muqueuse gastrique est recouverte d'une couche formée par le gel de mucus et les anions bicarbonates. Cette couche a la capacité de retenir les ions bicarbonates sécrétés par les cellules épithéliales et de maintenir un pH proche de 7 à proximité de la muqueuse. Elle est également capable de protéger l'épithélium contre les actions protéolytiques de la pepsine.

Le mucus sécrété par les cellules foveolaires est formé à près de 95 % d'eau et de divers types de glycoprotéines mucines, telles que MUC2, MUC5AC, MUC6, et autres (45). La formation de gel est possible en raison de la capacité des unités de mucine à se polymériser en de grandes multimères de mucine. En outre, diverses hormones gastro-intestinales, telles que la gastrine, la sécrétine, et les prostaglandines, jouent un rôle dans la régulation de la sécrétion du mucus gastrique.

La sécrétion des anions bicarbonates dans la couche de mucus est essentielle pour maintenir un gradient de pH à la surface épithéliale, qui représente une première ligne de défense contre l'acide gastrique. Ils sont sécrétés par la membrane apicale des cellules épithéliales de surface. L'échangeur  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , qui est responsable de la régulation de la sécrétion de bicarbonate, peut être stimulé par l'action de l'acide gastrique.

Il est important de noter que la barrière mucus-bicarbonate est le seul système qui sépare l'épithélium de la lumière gastrique. Cette barrière protectrice est rompue lors d'événements pathologiques ou sous l'influence d'agents blessants, ou lorsque d'autres mécanismes de protection sont activés (la neutralisation intracellulaire de l'acide, le renouvellement rapide de l'épithélium)(45).

## **2.2) Les prostaglandines :**

La muqueuse gastrique est caractérisée par une production constante de PG, en particulier de PGE2 et de PGI2, qui jouent un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse et la protection contre les facteurs nuisibles (46).

Il a été prouvé que les PG interagissent avec presque tous les mécanismes de défense de la muqueuse. Notamment, elles ont le potentiel de réduire la production d'acide, de stimuler la production de mucus et de bicarbonate, ainsi que d'augmenter le flux sanguin de la muqueuse. De plus, les PG sont responsables de l'accélération de la cicatrisation de la muqueuse. En outre, elles ont la capacité d'inhiber l'activation des mastocytes et l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire (46).

### **2.3) Les cellules épithéliales :**

Ces cellules forment une couche superficielle continue, étroitement reliées entre elles par des jonctions serrées en formant une barrière imperméable, qui empêche la rétro-injection d'acide gastrique, de gaz carbonique, de pepsine et par conséquent protège contre le dommage des couches profondes de la paroi gastrique (45).

Les cellules épithéliales, du fait de la présence de phospholipides à leur surface, sont hydrophobes et peuvent chasser les agents hydrosolubles et les acides responsables des lésions de la muqueuse. En outre, les cellules épithéliales produisent des cathélicidines et des défensines bêta, qui sont des peptides cationiques ayant des propriétés antimicrobiennes.

Ces peptides cationiques jouent un rôle important dans le système de la défense innée à la surface de la muqueuse et préviennent la muqueuse de l'estomac de la colonisation bactérienne(44).

#### **2.4) Le renouvellement des cellules de la muqueuse :**

L'intégrité de la couche continue de cellules épithéliales de l'estomac est maintenue par un processus constant de renouvellement cellulaire à l'aide des cellules progénitrices de la muqueuse gastroduodéale. Le processus de renouvellement complet de l'épithélium prend environ 3 à 7 jours, tandis que la restitution de l'épithélium après une exposition à un agent pathogène ou des agents blessants se produit en quelques minutes (47).

La prolifération des cellules progénitrices est contrôlée par des facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance transformant- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) et le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1). Ces facteurs activent le principal récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), situé au niveau des cellules gastriques.(47)

En outre, les prostaglandines (PGE<sub>2</sub>) et la gastrine en interaction avec l'EGFR, stimulent la prolifération cellulaire et le renouvellement de la muqueuse gastrique(48).

#### **2.5) Le débit sanguin de la muqueuse :**

Le maintien d'un débit sanguin adéquat au niveau de la muqueuse est crucial pour délivrer les substances indispensables, telles que les nutriments et l'oxygène, et pour éliminer les métabolites toxiques de la muqueuse gastrique.

Les cellules endothéliales situées au niveau des petits vaisseaux gastrique produisent de puissants vasodilatateurs tels que l'NO et la prostacycline, qui protègent la muqueuse gastrique contre l'effet néfaste d'une restriction du flux sanguin.

Après l'exposition à des agents irritants, une augmentation massive et rapide du débit sanguin de la muqueuse gastrique. Ce processus permet l'élimination des agents nuisibles et la dilution de l'acide gastrique. Un flux sanguin adéquat est essentiel pour prévenir les lésions de la muqueuse gastrique et cependant la diminution du débit entraîne le développement d'une nécrose tissulaire.

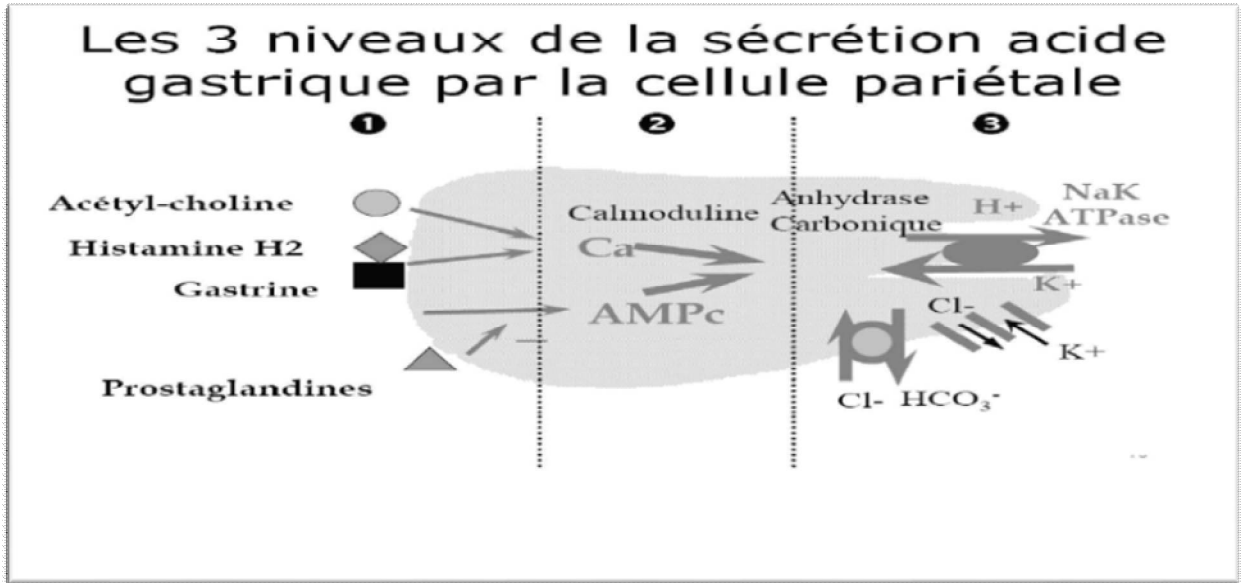
Des preuves expérimentales montrent clairement que l'augmentation du flux sanguin de la muqueuse est médiée par l'NO et que son inhibition exacerbe les lésions de la muqueuse gastroduodéale(49) .

### **3) Les mécanismes d'agression :**

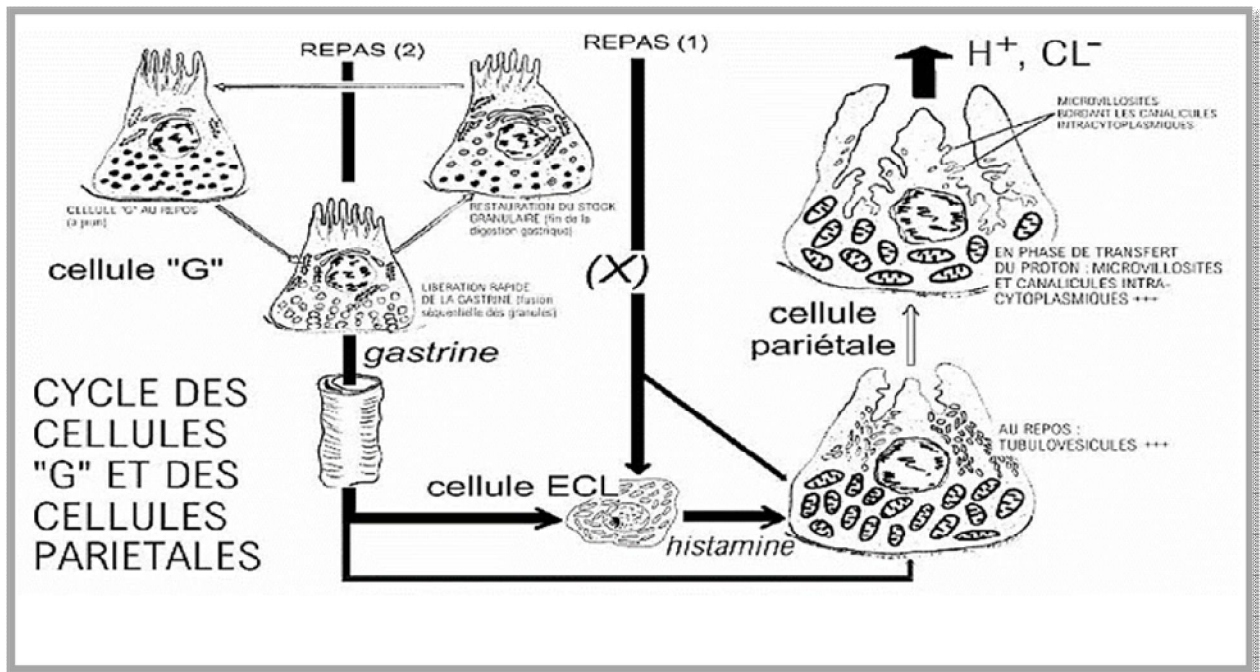
#### **3.1) La sécrétion d'acide gastrique et la gastrine :**

L'acide gastrique, est un liquide formé dans l'estomac, joue un rôle important dans la digestion des protéines en activant les enzymes digestives.

Le principal constituant de l'acide gastrique est l'acide chlorhydrique, produit par les cellules pariétales de la glande gastrique, avec un pH de 1,5 à 3,5.

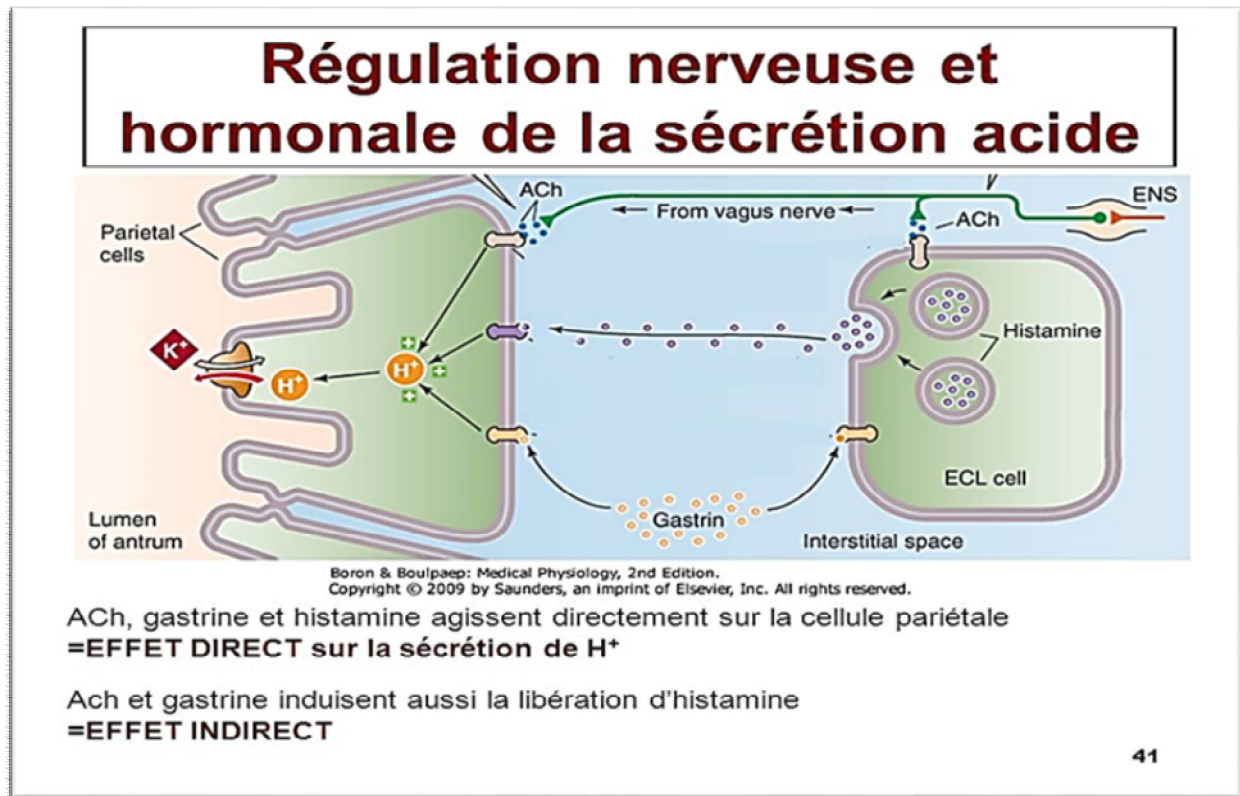


**Figure 7:** Les niveaux de la sécrétion acide gastrique par les cellules pariétales (50).



**Figure 8:** cycle des cellules G et des cellules pariétales.(50)

Plusieurs types de cellules sont impliqués dans le processus de régulation de la sécrétion d'acide gastrique et gastrine, tels que : les cellules G, les cellules pariétales (Figure 9) et les cellules de type entérochromaffine.



**Figure 9:** régulation de la sécrétion acide par les cellules pariétales (51).

La production d'acide gastrique est également régulée par le système nerveux autonome et par plusieurs hormones, telles que l'histamine, le peptide intestinal vasoactif, la cholécystokinine, etc...

Il faut noter que l'infection par l'*H. pylori* a également un grand impact sur la sécrétion d'acide gastrique.

Les patients infectés par l'*H. pylori* produisent une quantité d'acide inférieure à la normale, probablement en raison de l'apoptose induite par les médiateurs pro-inflammatoires. Cet état peut se produire pendant une infection



aiguë. D'autre part, l'infection par l'*H. pylori* peut provoquer une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique par l'augmentation de la libération d'une hormone stimulant l'acidité, la gastrine. Une hypergastrinémie persistante provoque une prolifération des cellules pariétales et une production supplémentaire d'acide gastrique qui entraîne une augmentation de la charge acide (en particulier duodénale) et la formation des ulcères gastriques ou duodénaux par la suite(44).

La gastrine exerce un effet trophique sur les muqueuses intestinales et gastrique en stimulant la sécrétion d'HCl par les cellules pariétales. Les dosages de gastrine sont utilisés pour mettre en évidence l'hypersécrétion de la gastrine qui peut être secondaire à une hyperplasie des cellules G ou à un gastrinome. Ce dernier, appelé également ZES, est une tumeur de localisation extra-gastrique (duodénale le plus souvent). Il est isolé ou associé à une néoplasie endocrinienne multiple de type 1, qui est à l'origine d'ulcères multiples et récidivants (caractérisée par une diarrhée avec stéatorrhée) (52).

### **3.2) La sécrétion de la pepsine :**

Les cellules principales synthétisent et libèrent le proenzyme pepsinogène, précurseur de la pepsine, qui est une hormone à action mucolytique, sa production est liée à l'hypersécrétion acide. Les cellules principales sont les cellules les plus abondantes de la muqueuse gastrique et se situent dans le corps, le fundus et l'antrum de l'estomac.

La pepsine, membre de la famille des peptidases A1, est une protéase digestive prédominante dans le suc gastrique. Les dommages causés par la pepsine sont caractérisés par des zones focales de discontinuité dans la couche de gel de mucus adhérent, des ulcères ponctués hémorragiques localisés avec des saignements dans la lumière, et aucun signe de réépithélialisation (remodelage/ cicatrisation) ou de formation d'un capuchon mucoïde(44).

### 3.3) La vidange gastrique :

Dans la plupart des ulcères, on note surtout un ralentissement de la vidange duodénale. Ceci entraîne une augmentation de la charge acide duodénale qui risque un dépassement des possibilités de neutralisation de la sécrétion gastrique accrue(51).

### 3.4) Les radicaux libres oxygénés et monoxydes d'azotes :

#### a) Les radicaux libres oxygénés:

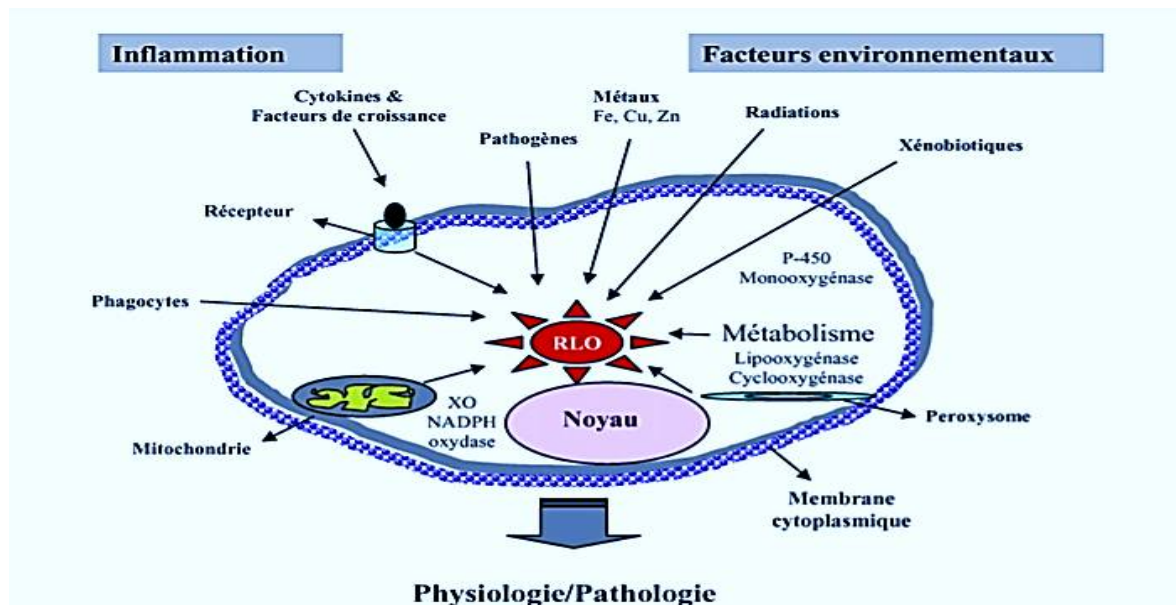


Figure 10: Origine intra et extracellulaire des RLO(53).

XO : xanthine oxydase ; P-450 : cytochrome P-450

Chez l'homme, plusieurs situations physiopathologiques (athérosclérose, cancer, asthme, maladies rhumatismales, vieillissement, UGD...) sont associées à une augmentation de production des RLO, dont l'anion superoxyde est le constituant principal. Cette hyperproduction des RLO provoque des lésions tissulaires associées à une inflammation aigüe(53).

### **b) Le monoxyde d'azote:**

Les cellules superficielles de la muqueuse gastroduodénale produisent du NO. Au cours des périodes inflammatoires aiguës associés à l'UGD, le monoxyde d'azote, produit en grande quantité grâce au monoxyde d'azote synthétase inductible, peut induire des effets cytotoxiques. L'interaction entre RLO et NO joue un rôle dans l'ulcérogenèse(53).

## IV-ETIOLOGIES :

### 1) L'infection à *Helicobacter pylori* :

#### 1.1) Histoire et circonstance de découverte de la bactérie :

*Helicobacter pylori*, est une bactérie qui infecte environ la moitié de la population mondiale. Elle a été identifiée pour la première fois au début des années 1980, comme une cause de problèmes d'estomac.

Cette découverte a permis aux chercheurs d'établir un lien entre l'infection par l'H. pylori et d'autres affections telles que la gastrite, les ulcères et le cancer de l'estomac. Elle a même ouvert la voie à la guérison de certains ulcères gastroduodénaux. Aujourd'hui, les scientifiques continuent à découvrir de nouveaux indices sur cette mystérieuse bactérie(54).

En 1982, deux chercheurs australiens, **Barry Marshall**, docteur en médecine interne, et **Robin Warren**, titulaire d'un baccalauréat en médecine et d'un baccalauréat en chirurgie avec une spécialité en pathologie, ont décrit l'impact de l'infection par l'H. pylori.



**Figure 11:** Le prix Nobel en médecine ou physiologie (2005) : récompense Marshall et Warren pour leurs excellents travaux scientifiques sur *Helicobacter pylori* (55).

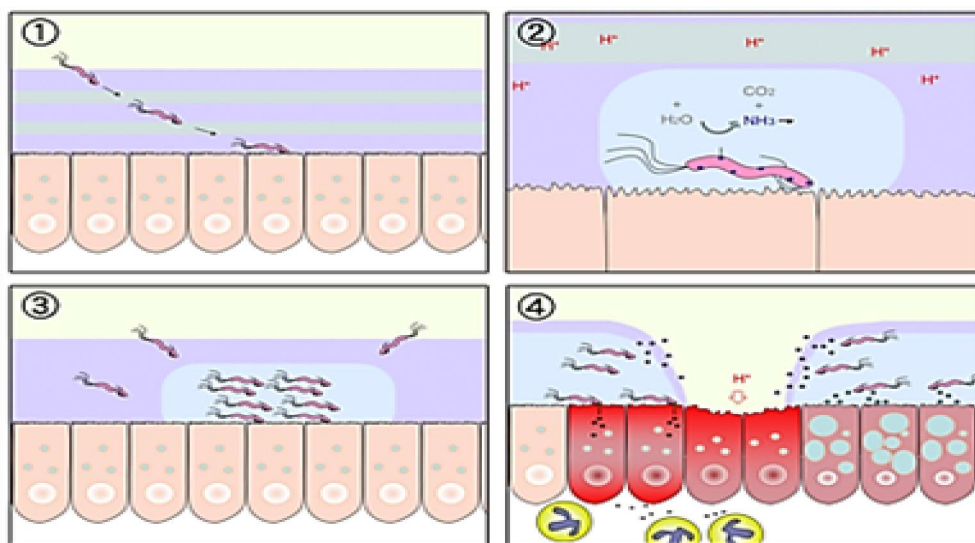
Au début, Dr Warren avait observé de petites bactéries incurvées dans le bas de l'estomac, presque chez la moitié des personnes ayant subi une biopsie gastrique. Il a remarqué aussi des signes d'inflammation dans la muqueuse gastrique lorsque ces agents inhabituels étaient présents.

Les scientifiques ont montré qu'une bactérie, qui a ensuite été nommée *Helicobacter pylori*, était présente chez presque tous les patients souffrant d'inflammation gastrique (gastrite), d'UD ou UG. Ils ont conclu donc que l'*H. pylori* était parmi les causes de ces problèmes et que les antibiotiques pouvaient constituer un traitement efficace(54)(56).

Cette découverte a radicalement changé la façon dont les médecins abordent et traitent cette affection. Alors, les ulcères ne sont plus considérés comme un problème débilitant chronique et non guérissable. Il le faut juste, un simple régime alimentaire, une antibiothérapie ciblée et des médicaments antiacides.

Dans un communiqué de presse, la Fondation du prix Nobel a conclu : "Grâce à la découverte pionnière de **Marshall** et **Warren**, l'UGD n'est plus une maladie chronique et souvent invalidante, mais une maladie qui peut être guérie par un court régime d'antibiotiques et d'inhibiteurs de la sécrétion acide." (57)

La découverte de **Marshall** et **Warren** a également suscité des recherches visant à déterminer si cette bactérie peut être à l'origine d'autres maladies, comme la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la polyarthrite rhumatoïde ou l'athérosclérose(58).



**Figure 12:** mécanisme d'action d'Helicobacter pylori(59)

1. H. pylori traverse rapidement le mucus en échappant à l'acidité de la lumière gastrique et adhère étroitement à la surface de la muqueuse. Cet adhérence est souvent accompagnée d'un effacement local de microvillosités(60).
2. La bactérie produit de l'ammoniac grâce à l'uréase, qui lui permet de neutraliser l'acide gastrique et d'échapper à la phagocytose. Le rôle de l'uréase n'est pas limité uniquement à la colonisation, mais pourrait également intervenir dans la survie de la bactérie et comme facteur d'agression de la muqueuse gastrique(60).
3. H.pylori prolifère, et forme un foyer infectieux(60).
4. L'ulcère s'installe en détruisant la muqueuse(60).

## 1.2) Caractéristiques bactériologiques, morphologique, biochimiques :



**Figure 13:** Illustration 3D d'*H. pylori* attachée à la muqueuse gastrique(61).

*H. pylori* est une bactérie gram négative appartient à une famille particulière appelé Epsilonproteobacteria. Elle a des caractéristiques structurales (forme hélicoïdale, avec 4 à 6 flagelles, d'environ 3 micromètres de longueur et 0,5 micromètres de diamètre) et Physiologiques (microaérophiles : c'est-à-dire qu'elle nécessite un apport d'oxygène, mais dans des proportions inférieures à celles trouvées dans l'atmosphère, asaccharolytiques : Bactérie anaérobie stricte, sa croissance en culture est lente, elle s'effectue su gélose au sang en formant des colonies brillantes et lisses de coloration brune à noire), qui leur confère une adaptation au mucus du tube digestif de l'homme et des animaux.

En ce qui concerne les caractères phénotypiques, les souches de l'H. pylori ont été classées en 2 catégories :

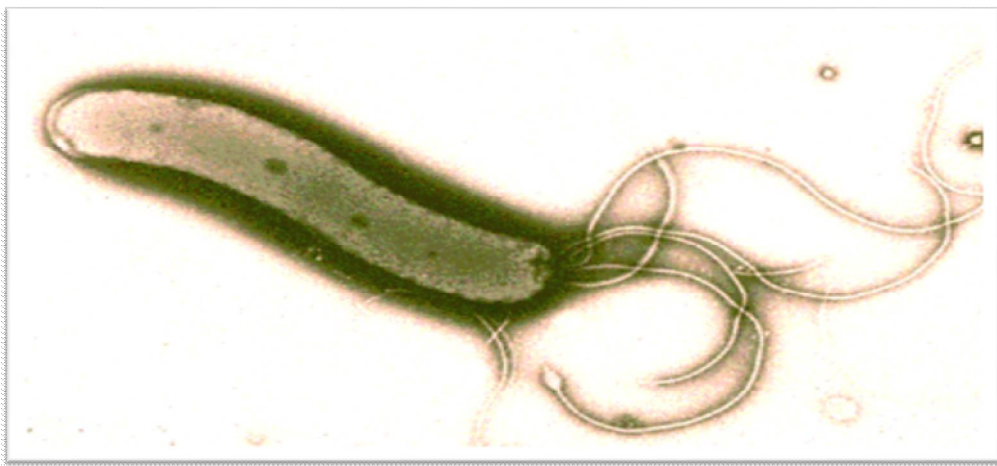
- Les souches possédant un cag PAI fonctionnel et complet.
- Les souches qui sont partiellement ou complètement dépourvues de cag PAI.

La particularité de cet agent pathogène est de produire de grandes quantités d'uréase, qui constitue un élément important pour leur survie, en créant un micro environnement qui permet d'échapper à la phagocytose et de lutter contre l'acidité gastrique(62).

### 1.3) Facteurs de virulence :

#### a) Mobilité :

Une caractéristique spécifique de l'H. pylori est sa capacité à résister aux conditions acides extrêmes de l'estomac. Grâce aux flagelles qui sont essentiels à la nage bactérienne, pour atteindre la couche de mucus protectrice à la surface de la muqueuse gastrique.



**Figure 14:** Ultra structure de H.pylori au Microscope électronique(63).



Le moteur flagellaire de l'*H. pylori* est constitué de deux flagélines, la flagéline majeure Fla A et la flagéline mineure Fla B qui sont indispensables à la mobilité et la colonisation de la muqueuse gastrique(64).

#### **b) Chimiotactisme :**

*Helicobacter pylori* possède quatre chimiorécepteurs essentiels au chimiotactisme : TlpA, B, C, D, des protéines MCPs (Methyl-accepting Chemotaxis Proteins), une Kinase CheA, un régulateur sensible CheY, et de multiples protéines de couplage.

La combinaison de CheW et CheV1 aboutit à la formation correcte du complexe de chimiotactisme CheA et l'activation de la kinase CheA qui optimise ainsi ce mécanisme(65). CheA est réprimée par la protéine de type histone (HU) en réponse à un stress acide(66). CheA est le capteur du système CheA-CheY qui régule le mouvement des flagelles en fonction de changements environnementaux, tels qu'une concentration plus élevée d'ions H<sup>+</sup>(67).

#### **c) Adhérence et protéines de la membrane externe :**

L'adhésion de l'*Helicobacter pylori* à la muqueuse gastrique favorise le transfert des facteurs de colonisation et de virulence dans les cellules épithéliales. Environ 4% du génome de l'*Helicobacter pylori* code pour des protéines membranaires, dont leur expression est associée fortement aux pathologies gastroduodénales ce qui augmente le risque du cancer(68).

##### ➤ L'adhésine BabA (The bloom group antigen binding adhesin) :

C'est la protéine bactérienne la plus étudiée. Elle est codée par le gène babA2 et elle se lie aux antigènes de groupe sanguin ABO/Lewis b et aux hydrates de carbone fucosylés exprimés par les cellules épithéliales gastriques et

les mucines. Il a été récemment signalé que la liaison médiée par H. pylori BabA, est sensible à l'acide, réagit à l'augmentation du pH. Cette liaison est réversible(69).

➤ SabA (Sialic acid binding adhesion) :

SabA est une protéine d'adhésion qui se lie à la structure sialylée de l'antigène Lewisx exprimée à la surface des cellules épithéliales gastrique. Elle n'est pas associée au risque d'ulcère duodéal, mais surtout au risque de développement de cancer gastrique. L'expression de cet antigène est induite au cours de l'inflammation gastrique chronique, ce qui montre que l'H. pylori peut moduler les motifs de glycosylation des cellules de l'hôte pour faciliter l'adhérence et la colonisation(70).

➤ OipA (Outer inflammatory protein) :

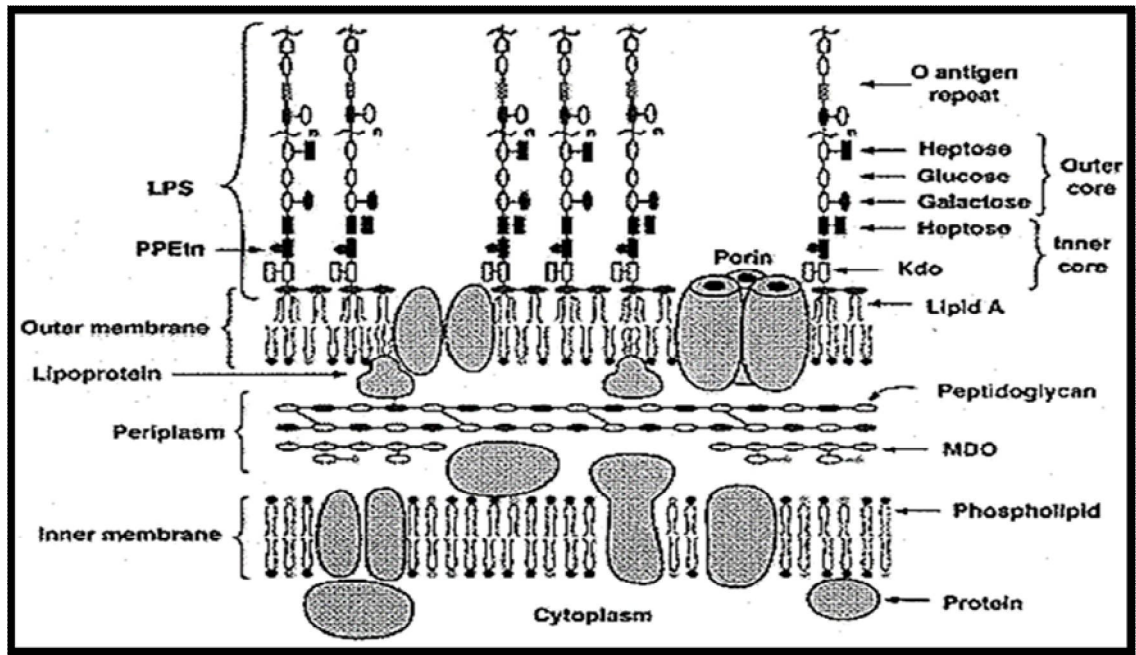
OipA est une protéine inflammatoire membranaire appartient à la famille OMP (Olfactory Marker Protein). Sa présence chez l'H. pylori est fortement associée aux ulcères duodénaux, au cancer gastrique et à des infiltrations de polynucléaires Neutrophiles (71). OipA joue un rôle essentiel dans L'induction de l'inflammation gastrique et la production des cytokines inflammatoires IL-17 IL-1,et TNF $\alpha$  chez les gerbilles de Mongolie (72). Elle contribue aussi à l'induction de la métalloprotéase matricielle MMP-1 (matrix metalloproteinase 1) fortement associée au cancer gastrique(73).

DupA (Duodenal ulcer promoting gene)

Le gène dupA est un marqueur de virulence, il est situé dans la zone de plasticité du génome de l'H. Pylori. L'association entre la présence de dupA et le risque élevé de développement d'ulcère duodéal et/ou cancer gastrique est dépendante de la population(74).

#### d) Les lipopolysaccharides :

Les LPS, appelés également endotoxines, sont une famille de glycopeptides phosphorylés et toxiques, situés au niveau de l'enveloppe cellulaire des bactéries Gram négatif, notamment chez l'*Helicobacter pylori*(75)(76).



**Figure 15:** Représentation moléculaire de l'enveloppe d'une bactérie Gram-négative.

Les ovales et les rectangles représentent les résidus de sucre, tandis que les cercles représentent les groupes de tête polaires de divers lipides (par exemple : les acides aminés). La région centrale représentée est celle d'*E.Coli* K-12, une souche qui ne contient pas de répétition de l'antigène O à moins d'être transformée avec un plasmide approprié.

Abréviations : Kdo :acide 3-deoxy-D-manno-octulosonic, MDO :oligosaccharides dérivés de la membrane ; PPEtn, 2-aminoéthyl diphosphate (77) .

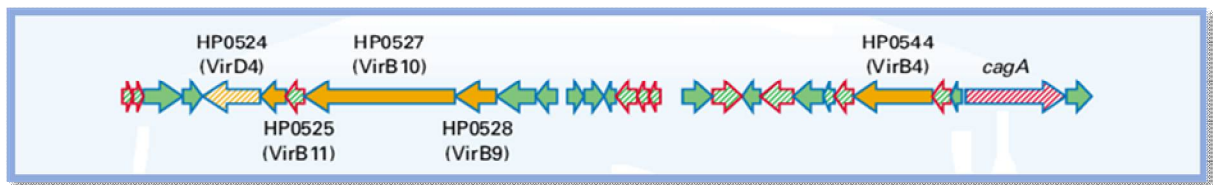
En général, les LPS sont les principaux antigènes de surface des bactéries Gram-négatives. Ils sont essentiels à l'intégrité physique et à la fonction de la membrane externe bactérienne(78). Les LPS sont liés à la cellule bactérienne, d'où vient la synonyme endotoxine, mais ils peuvent être libérés par les bactéries qui se multiplient ou se désintègrent. Les LPS possèdent des sites de liaison pour les anticorps et les facteurs sériques et participent ainsi à la reconnaissance et à l'élimination des bactéries par le système de défense de l'hôte(75).

D'une part, les LPS sont des puissants immunostimulateurs, en activant fortement les lymphocytes B, les granulocytes, et les monocytes(76)(75).

D'autre part, ils peuvent empêcher l'activation de la phagocytose des bactéries(79), qui est exprimé dans la virulence de l'*H.pylori*.

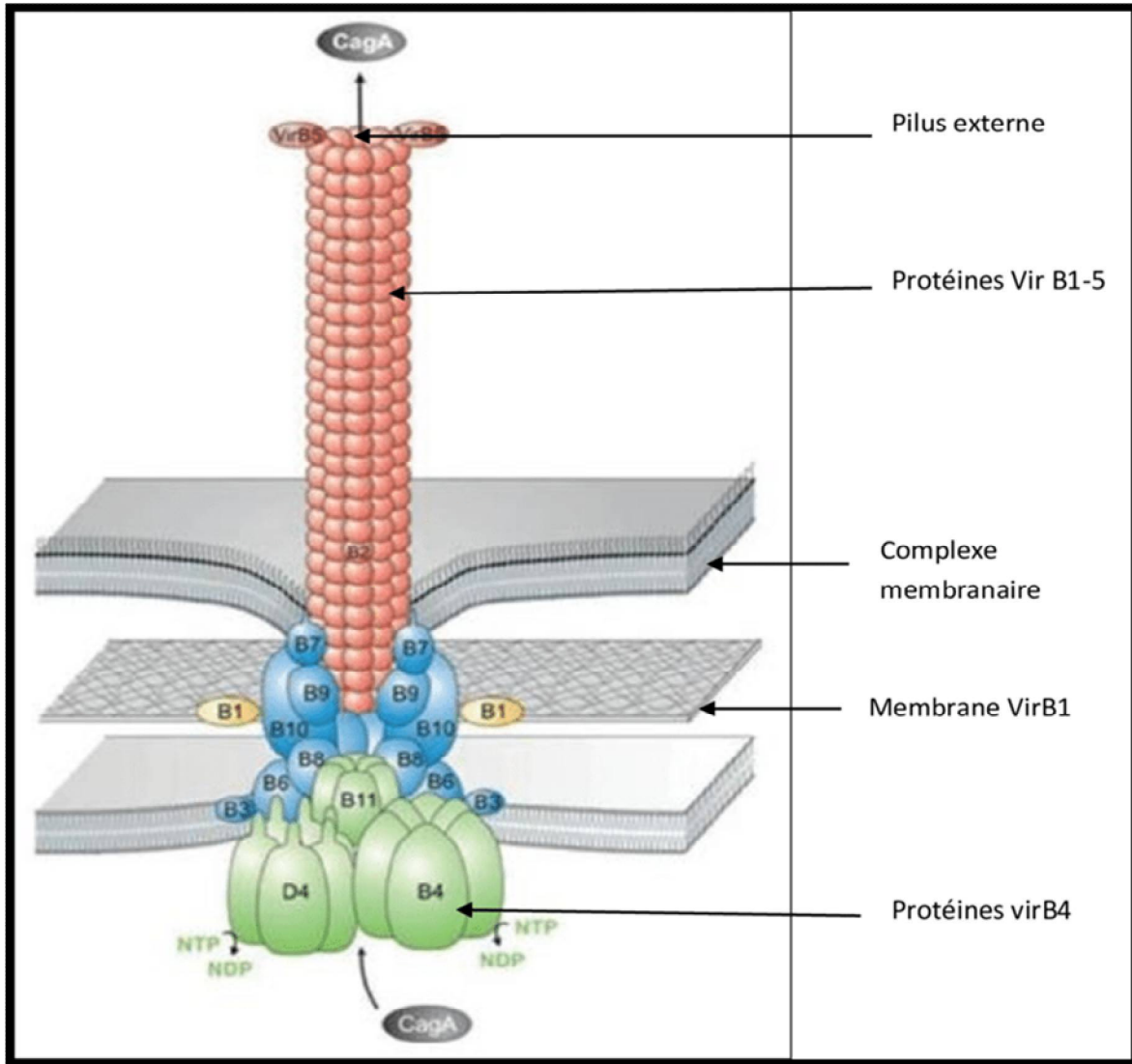
#### e) L'îlot de pathogénicité *cag* et ses constituants :

*Cag* PAI est un fragment d'ADN de 37 Kb constitué de 29 gènes (80) .



**Figure 16:** Arrangement génétique de l'îlot de pathogénicité *cag* d'*H. pylori* (81).

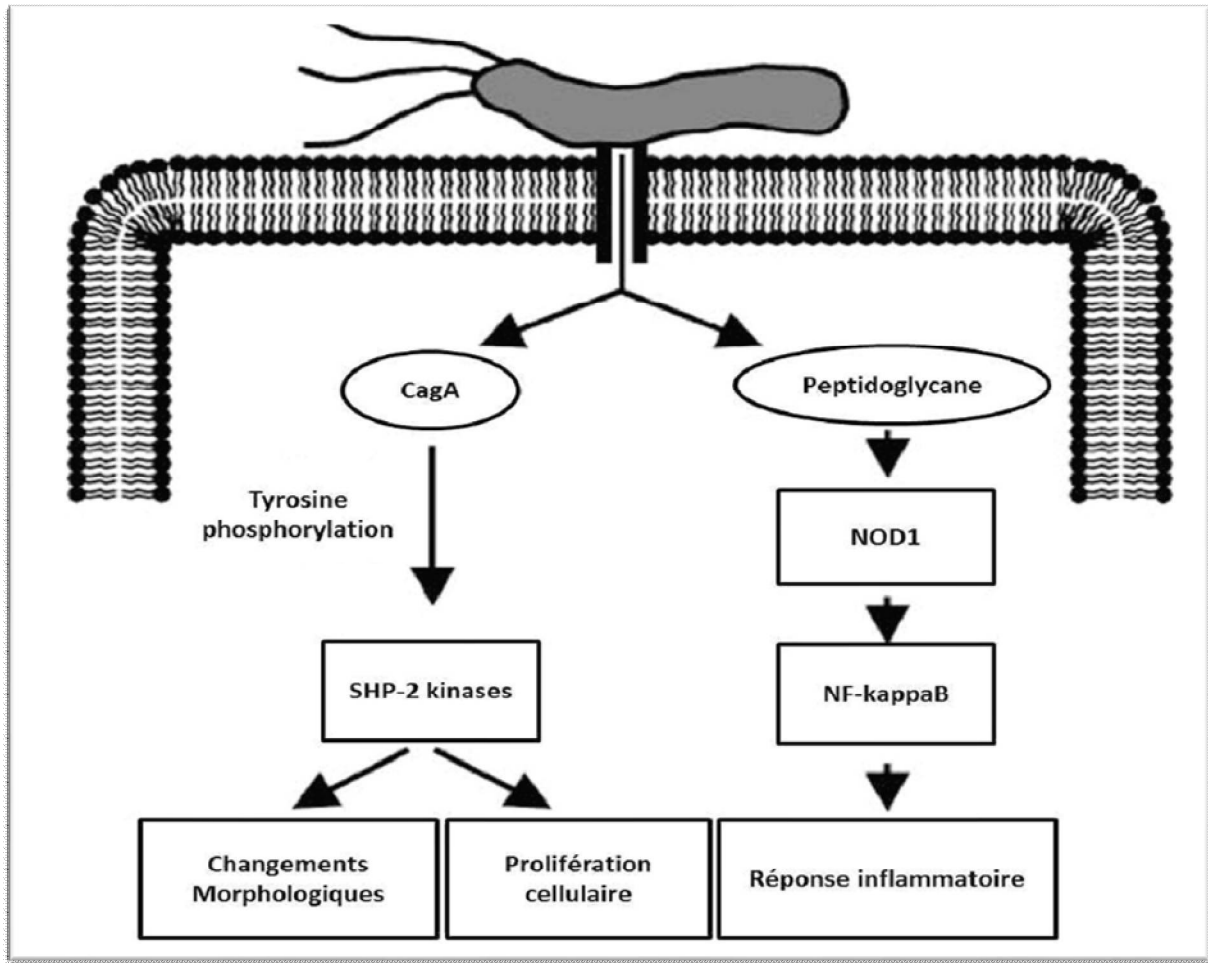
L'injection de l'oncoprotéine *CagA* de l'*H.pylori* dans les cellules épithéliales gastriques s'appuie sur le système *cag* SSTIV (système de sécrétion de type IV) et provoque d'importantes dysrégulations cellulaires, qui conduisent dans certains cas au développement du cancer de l'estomac.



**Figure 17:** Architecture proposée du système de sécrétion de type IV de *H. pylori* ;  
 Le SSTIV permet la translocation de CagA et du peptidoglycane  
 à l'intérieur de la cellule hôte(82).

Les souches d'*H. pylori* sont souvent classées en souches cagA- ou cagA+, en fonction de la présence de la protéine CagA codée par le gène cagA, situé à l'extrémité de l'îlot cag(83). Comme déjà mentionné, Cette protéine est injectée à l'intérieur de la cellule épithéliale par SSTIV. Après, elle est phosphorylée par les kinases de la famille Src et Abl au niveau de la tyrosine, ce qui va entraîner des altérations morphologiques cellulaires appelés « becs de colibris, qui peut mesurer de 6 à 11 mm», comme elle entraîne l'activation aberrante de la T-caténine, des altérations au niveau des jonctions cellulaires apicales et une perte de polarité cellulaire(84).

La protéine CagA phosphorylée associée avec la tyrosine phosphatase SHP, induit l'activation des Extracellular Signalling regulating kinase (ERK) 1 et 2 (85). Le taux de la protéine phosphorylée est régulé par son interaction avec la kinase Src plus précisément son extrémité C- terminale (86). LA protéine perturbe également le cycle de multiplication de la cellule hôte par l'activation du facteur de transcription AP-1 (87), qui permet l'expression des oncoprotéines telles que c-fos et c-jun (88).



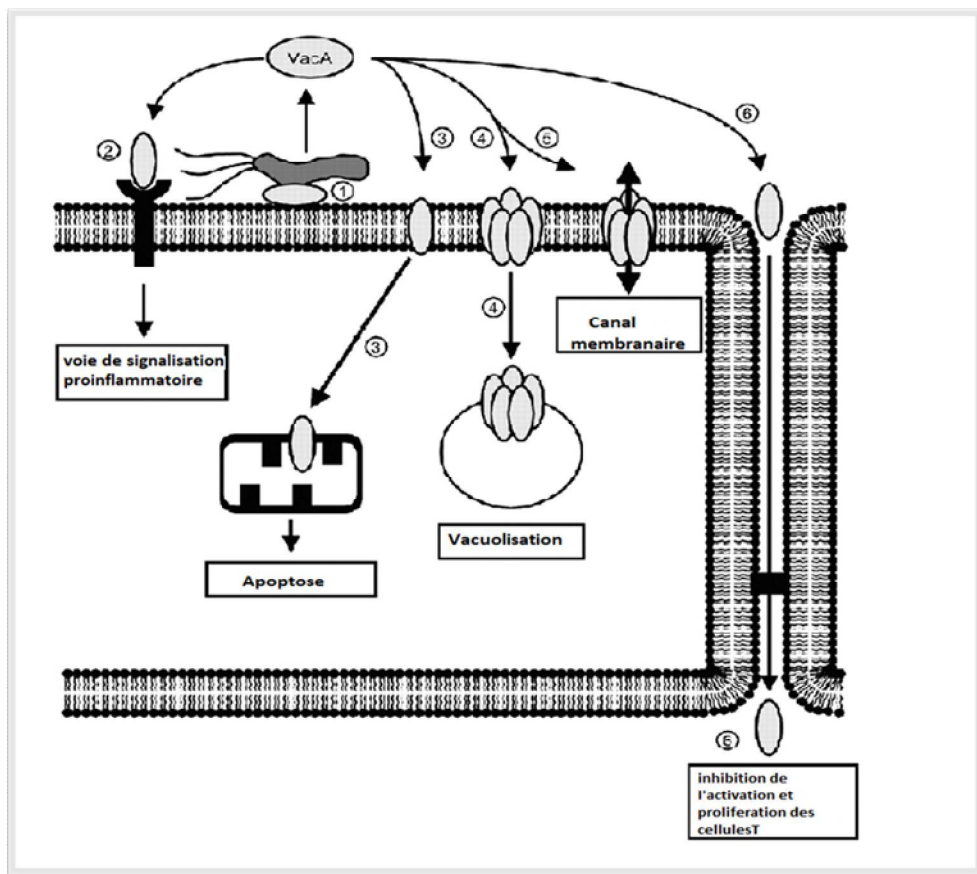
**Figure 18:** Schéma représente le rôle du SSTIV dans la prolifération cellulaire, les changements morphologiques, et l'immunomodulation au cours de l'infection à *H. pylori*(89).

#### f) La cytotoxine vacuolisante A:

Environ 50 % des souches d' *H. pylori* sécrètent VacA, une protéine hautement immunogène de 95 kDa qui induit une vacuolisation massive des cellules épithéliales in vitro. La protéine VacA joue un rôle important dans la pathogenèse de l'ulcération et du cancer gastrique (90) (91).

Bien que la VacA ne soit pas essentielle à la croissance in vitro de l'*H. pylori*, il a été signalé qu'elle contribuait de façon significative à la colonisation gastrique murine par l'*H. pylori* (92).

Les activités de VacA incluent la formation des canaux membranaires, la perturbation de l'activité endosomale et lysosomale, les effets sur la signalisation cellulaire induite par les récepteurs d'intégrine, l'interférence avec les fonctions cellulaires dépendantes du cytosquelette, l'induction de l'apoptose, et la modulation immunitaire (Figure 19) (101, 267). Bien que la vacuolisation soit facilement observée in vitro, elle ne semble pas se produire in vivo (93) (94).



**Figure 19:** Les différentes actions cellulaires de VacA au cours de l'infection chronique par l'*Helicobacter pylori*.



(1) Attachement de VacA à la surface de la cellule épithéliale, (2) Fixation de VacA sur son récepteur et initiation de la réponse inflammatoire, (3) Accumulation de VacA à la membrane mitochondriale et induction de l'apoptose, (4) induction de la vacuolisation, (5) Formation d'un canal membranaire constitué de plusieurs molécules VacA entraînant une libération des nutriments hors de la cellule épithéliale, (6) Vac A traverse les jonctions serrées intercellulaires et inhibe l'activation et la prolifération des lymphocytes T(89).

La protéine VacA est produite sous forme de protoxine de 140 kDa, qui est clivée en une forme mature de 95 kDa lorsqu'elle est sécrétée. Bien que toutes les souches portent un gène VacA fonctionnel, il existe une l'activité de vacuolisation varie considérablement d'une souche à l'autre(93)(94)(95)(96). Ceci est dû à l'hétérogénéité de la séquence du gène VacA (90) au niveau de la région signal (s) et de la région médiane (m). La région s du gène, qui code pour le peptide signal, se présente sous la forme d'un type s1 ou s2, tandis que la région m qui contient le domaine de liaison cellulaire p58, existe sous forme de type m1 ou m2 (97). L'activité de vacuolisation est élevée dans les génotypes s1/m1, intermédiaire dans les génotypes s1/m2, et absente dans les génotypes s2/m2. De plus, les génotypes VacA s1/m1 sont plus fréquemment associés à l'ulcération et au carcinome gastrique (98).

Même au sein d'une même combinaison patient-souche spécifique, les niveaux d'expression de VacA diffèrent dans le temps en raison de l'évolution rapide de la bactérie, qui adapte en permanence sa composition génétique pour faciliter la persistance de l'infection(99)(100)(101). Cette microévolution entraîne également une modification de la toxicité, qui peut expliquer la croissance et le rétrécissement constant des ulcères (102).

La VacA forme des pores dans les membranes des cellules épithéliales, induisant à l'augmentation de la perméabilité transcellulaire et par conséquent, ces cellules libèrent l'urée, les nutriments les anions et les cations (103). Il est intéressant de noter qu'une partie importante de la toxine sécrétée n'est pas libérée dans le milieu, mais elle reste associée à la membrane externe de l'*H. pylori*. En cas de contact de la bactérie avec les cellules hôtes, ces amas de toxines sont transférés à la surface de la cellule épithéliale et exercent leur action toxique (104).

Le mécanisme du contact bactérie-cellule suggère l'implication de récepteurs spécifiques. Les spécificités de l'interaction de VacA avec les récepteurs de la cellule hôte ont fait l'objet de nombreuses recherches.

La VacA sécrété peut être transformé en un fragment N-terminal de 33 kDa et un fragment C-terminal de 55 kDa par clivage protéolytique. La protéine N-terminale remplit une fonction essentielle dans la formation des canaux anioniques, tandis que la protéine C-terminale joue un rôle dans la médiation des cellules hôtes (105)(106)(107)(108).

Malgré le clivage protéolytique, ces fragments restent associés de manière non covalente les un aux autres(109).

#### **g) Le peptidoglycane :**

Le peptidoglycane est une macromolécule très complexe, dont son rôle est de maintenir l'intégrité de la bactérie et la résistance à la pression osmotique. C'est l'un des principaux constituants de la paroi des bactéries Gram positives et négatives. Il est composé de deux parties, une peptidique (acide N-acétyl-muramique) et l'autre saccharidique (N-acétyl-Dglucosamine), liés par des

liaisons T (1-4). La complexité de cette molécule est le résultat de l'action de plusieurs enzymes : glycosyltransférases, hydrolases et peptidases, qui façonnent sa structure tridimensionnelle(110).

Le peptidoglycane et ses dérivés (constitués de petits fragments de peptidoglycane :muropeptides) sont impliqués dans plusieurs mécanismes cellulaires, tels que l'activation des macrophages (111), l'induction de peptides antimicrobiens et de cytokines (112).

Au cours de l'infection par l'*H. pylori*, le peptidoglycane est un facteur fort de l'induction de l'inflammation. Sa translocation à l'intérieur de la cellule épithéliale dépend de la présence chez la bactérie d'un SSTIV fonctionnel. Le peptidoglycane injecté interagit avec la protéine intracellulaire (détectrice spécifique du PG) induisant l'activation d'une réponse inflammatoire Nuclear Factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)-dépendante, aboutissant à la sécrétion de l'interleukine-8 (113) et de la T-défensine 2 (114).

## **2) La prise des médicaments ulcérogènes :**

### **2.1) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens:**

Les AINS sont connus comme une cause fréquente de l'UGD. Les chercheurs constatent que la moitié des consommateurs réguliers d'AINS signalent une intolérance gastro-intestinale, 15-25% d'entre eux ont un ulcère confirmé par endoscopie, et 4,5% des consommateurs développent des complications gastro-intestinales graves (115). Ces médicaments perturbent et endommagent la perméabilité de la muqueuse gastroduodénale, de manière dépendante et indépendante de la cyclooxygénase.

On note que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent, mais n'éliminent pas, les ulcérations et les complications gastriques et duodénales chez les utilisateurs chroniques des AINS. Par contre, l'aspirine utilisée même à faible dose pour la prévention des maladies cardiovasculaires a été associée à une augmentation significative du risque de développement d'ulcères et ses complications. Ceci est confirmé dans une étude multinationale portant sur 189 patients prenant de l'aspirine à faible dose (75-325 mg par jour), la prévalence de l'ulcère, définie par la présence d'une lésion de plus de 3 mm de profondeur, était de 11 %.

Il est important de noter que les AINS et l'infection par l'*H. pylori* sont à l'origine d'environ 90% des cas d'ulcères gastriques et duodénaux, et peuvent aussi exercer un effet néfaste additif ou synergique sur la muqueuse gastrique. Ainsi, la connaissance de la relation entre les AINS et l'infection par l'*H. pylori* est importante dans la pathogenèse de l'UGD, tant pour le traitement que pour la prévention des ulcères(115)

Néanmoins, des recherches menées par Aalykke et al, ont montré que le risque d'hémorragie due à un UGD chez les utilisateurs actuels d'AINS au Danemark était presque deux fois plus élevé chez les personnes infectées par l'*H. pylori* que chez les patients non infectés (116).

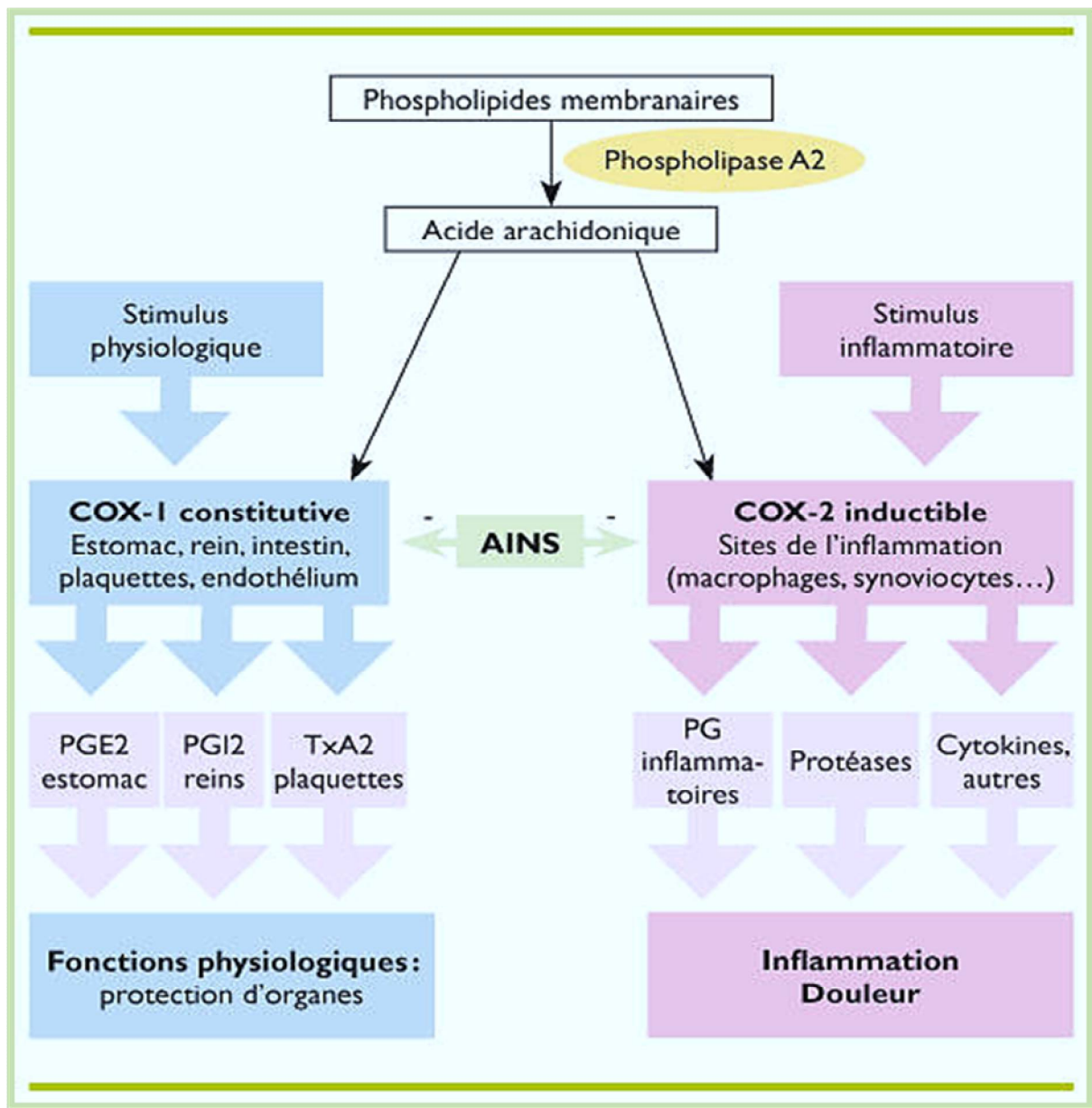
D'autres études réalisées par Voutilainen et al. ont prouvé que l'utilisation d'AINS multiplie par trois et cinq le risque d'UGD chez les patients *H. pylori*-positifs et *H. pylori*-négatifs, respectivement (117).

Le mécanisme d'action anti-inflammatoire des AINS est dû principalement à l'inhibition des Cyclo-oxygénases. Ces enzymes, appelées également prostaglandines synthases, catalysent la transformation de l'acide arachidonique en PG, prostacycline et thromboxanes (figure20).

✚ La COX-1, joue un rôle dans : la protection gastrique à travers les PG, l'agrégation plaquettaire, l'homéostasie vasculaire et la fonction rénale.

✚ La COX-2, joue un rôle dans l'homéostasie rénale.

L'inhibition de la COX-2 est responsable en grande partie d'apparition des effets antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires alors que l'inhibition de la COX-1 est responsable surtout des effets indésirables gastro-intestinaux. La puissance inhibitrice des différents AINS sur les COX est variable (A part les autres AINS, l'AAS inhibe les COX de manière irréversible)(118).



**Figure 20:** Mécanisme d'action et effets des AINS(118)

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; COX-1 : cyclo-oxygénase 1 ; COX-2 : cyclo-oxygénase 2 ; PG : prostaglandine ; Tx : thromboxane.

## 2.2) Les corticostéroïdes :

Le risque ulcérogène des corticostéroïdes reste discuté. Ils augmentent le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, tels que la gastrite, la formation d'ulcères, des hémorragies et les perforations de la muqueuse gastrique. La corticothérapie a un pouvoir ulcérogène important chez deux groupes de sujets :

- ✚ Les patients recevant plus de 1000 mg de prédnisone et surtout ceux soumis à une transplantation rénale.
- ✚ Les patients ayant des antécédents d'UGD.

Chez les sujets n'ayant pas de maladie ulcéreuse antérieure et recevant des doses de prédnisone inférieures ou égales à 20mg\jour n'ont pas de risque réel de complications gastriques.

## 3) Facteurs génétiques :

En dehors des facteurs provoquant le déséquilibre entre les mécanismes d'agression et de défense de la muqueuse gastrique, certains facteurs génétiques peuvent causer les maladies ulcéreuses :

- ✚ Les antécédents génétiques : Les études portant sur les antécédents génétiques en tant que facteur de risque d'UGD datent de l'époque où l'H. pylori n'était pas encore identifié et associé aux ulcères gastroduodénaux. Ces études suggéraient que le modèle d'héritage polygénique pouvait être responsable de l'agrégation familiale de l'UGD avec une Prévalence plus élevée chez les descendants de 1er degré d'un ulcéreux(3).

- ✚ Les groupes sanguins O et A, ainsi que les non-sécréteurs de l'ABH, sont prédisposés à un risque accru d'ulcères gastroduodénaux et même un cancer gastrique(119).
- ✚ Des études de jumeaux apportent la preuve d'une prédisposition génétique claire à l'UGD, qui est indépendante de toute prédisposition à l'infection par l'*H. pylori*. Malaty et al. ont examiné 258 paires de jumeaux, monozygotes et dizygotes, dans une étude transversale, et ont constaté par des corrélations interclasses que l'effet génétique est important pour la vulnérabilité à l'ulcère gastroduodéal(120).

En résumé, les études existantes indiquent clairement que le bagage génétique influence le risque de développement d'un UGD chez les individus génétiquement sensibles, indépendamment à l'infection par l'*H. pylori*.

#### 4) Obésité :

La prévalence de l'obésité dans la population mondiale a augmenté de façon spectaculaire ces dernières années. Elle devient un problème majeur de santé publique dans les pays développés, car elle augmente le risque de maladies cardiovasculaires, de diabète et de dyslipidémie.

L'obésité est associée à des maladies gastro-intestinales telles que le RGO, les calculs biliaires et les maladies du côlon (crohn...) de l'œsophage et du pancréas.

Le tissu adipeux viscéral est métaboliquement actif, il a été associé à des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires qui peuvent contribuer au développement de l'inflammation dans le tractus digestif. Donc il a été confirmé à travers plusieurs études que l'obésité est un facteur de risque dépendant d'ulcère gastrique et d'ulcère duodéal(121).



## 5) Le stress et le régime alimentaire :

Le stress cause des problèmes de santé graves, qui peuvent aller jusqu'à l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs. Il peut agir également sur la muqueuse gastrique en augmentant la sécrétion d'acide, ce qui donne l'ulcère de stress qui est très courant en milieu hospitalier(122).

Les facteurs alimentaires, tels que la consommation des épices contenant de la capsaïcine, la caféine etc... peuvent causer ou aggraver les ulcères. Aussi, le fait de sauter des repas permet à l'acide gastrique d'agir directement sur la muqueuse superficielle de l'estomac, en provoquant une irritation qui conduit finalement à l'ulcération de la muqueuse. Par contre Les fibres alimentaires solubles ou insolubles (fruits, légumes, céréales...) pourraient jouer un rôle dans la prévention de la formation ou de la récurrence de l'UGD(123).

## 6) Tabac :

À l'époque actuelle, la cigarette est associée aux maladies cardiovasculaires, aux cancers et aux maladies pulmonaires (124). Elle entraîne de graves problèmes chez l'homme et devient un problème majeur de santé publique. Plus de 5000 ingrédients sont présents dans la fumée de cigarette et parmi eux, au moins 150 composés sont connus pour leurs activités toxiques et cancérigènes. Ces ingrédients comprennent des alcaloïdes, des composés phénoliques, des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des nitrosamines et des métaux lourds (125). Tous ces composés ont la capacité de d'induire un stress oxydatif chez les fumeurs et d'exacerber la peroxydation des lipides, qui conduit à l'athérosclérose. Il est important de noter que le tabagisme est responsable d'environ 90% des cas de cancer du poumon à petites cellules et 70% des cas de cancer du poumon non à petites cellules dans le monde entier (126).

Il existe des preuves solides confirmant que le tabagisme est une cause majeure de troubles gastro-intestinaux, il s'agit notamment des maladies inflammatoires de l'intestin, des cancers du tube digestif et des ulcères gastroduodénaux (124).

Une vaste étude de population menée aux États-Unis entre 1997 et 2003 a prouvé que la prévalence des ulcères chez les anciens fumeurs est presque le double de celle des non-fumeurs (11,43 % et 11,52 % contre 6,00 %, respectivement) (127). Une autre étude a montré que le risque d'ulcère gastroduodéal est associé à la quantité des cigarettes consommées (127)(128).

Le tabagisme :

- ✚ Inhibe le renouvellement des cellules épithéliales dans le tube digestif.
- ✚ Réduit le niveau du facteur de croissance épithélial (EGF) et inhibe ainsi la prolifération des cellules de la muqueuse.
- ✚ augmente la production d'acide gastrique et diminue les anions bicarbonate.
- ✚ Induit une incompétence du pylore et augmente le reflux biliaire, permettant ainsi aux sels biliaires d'endommager la muqueuse gastrique.
- ✚ Peut entraîner des altérations du système immunitaire.

En résumé, le conseil approprié aux patients fumeurs atteints d'UGD est d'arrêter complètement et immédiatement la cigarette.

## 7) L'alcool :

L'association entre les ulcères et l'alcool est complexe. La consommation d'alcool, aiguë ou chronique, peut perturber le fonctionnement de l'estomac de plusieurs façons, il peut altérer la sécrétion d'acide gastrique et induire des lésions aiguës de la muqueuse gastrique.

Les boissons alcoolisées ayant une faible teneur en alcool augmentent fortement la sécrétion d'acide gastrique et la libération de gastrine, alors que les boissons à forte teneur ne stimulent ni la sécrétion d'acide gastrique ni la libération de gastrine.

Il est bien connu que la consommation d'alcool provoque une inhibition des enzymes réceptrices de la COX-1, qui réduisent la production des prostaglandines et peut provoquer par la suite une inflammation de la muqueuse gastrique(129). Ces changements induits par l'exposition à court terme aux boissons alcoolisées sont rapidement réversibles.

**Garrow et al** ont étudié le rôle de la consommation d'alcool dans le développement de l'UGD. Ils ont analysé les données de National Health Interview Survey de 1997 à 2003, et ont signalé qu'une probabilité accrue d'antécédents d'ulcère était associée à une consommation antérieure d'alcool (OR 1,29) (127).

## V-DIAGNOSTICS DE L'ULCERE GASTRODUODENAL :

### 1) Diagnostic présomptif :

#### 1.1) Interrogatoire :

L'interrogatoire est la base indispensable de tout diagnostic, il permet de préciser :

- ✚ Age
- ✚ Sexe
- ✚ l'existence de poussées douloureuses antérieures
- ✚ intoxication tabagique ou Alcoolique
- ✚ Traitement antérieure : AINS, AIS...
- ✚ Antécédents d'ulcère.

Le diagnostic de l'ulcère gastroduodéal repose généralement sur des caractéristiques cliniques et des tests spécifiques, bien qu'il soit important de savoir que les signes et les symptômes individuels sont relativement peu fiables, il faut toujours les confirmer par des tests de certitude.

#### 1.2) Démarche du diagnostic :

Les sujets âgés se plaignent de douleurs abdominales et tout patient présentant des symptômes d'alarme (perte de poids, sensation de satiété précoce, hémorragie, anémie) devraient subir une fibroscopie pour exclure l'adénocarcinome gastrique

Une stratégie test-and-treat peut être appliquée, chez les sujets moins de 45 ans sans symptômes d'alarme. Grâce à cette technique, on détecte souvent l'infection à l'*H. pylori* par des examens indirects non invasifs comme des tests sérologique ou respiratoires. S'ils sont positifs, on administre un traitement capable d'éradiquer le microorganisme(130).

L'endoscopie permet la détection de l'ulcère avec précision. Le prélèvement d'une biopsie pour éliminer un carcinome, ainsi la confirmation de l'infection à l'*H. pylori* soit par le test rapide à l'uréase, soit histologiquement.

La radiographie du tractus digestif supérieur pour le diagnostic de l'UGD a un intérêt historique, mais elle reste un test complémentaire surtout dans les zones où l'endoscopie est difficilement applicable. Bien que certaines caractéristiques radiologiques soient évocatrices d'une pathologie maligne ou bénigne, cet examen est peu fiable pour poser le diagnostic d'une tumeur maligne, surtout dans le cas d'ulcères gastriques(131).

## **2) Diagnostic clinique :**

### **2.1) Formes asymptomatiques :**

L'histoire naturelle et la présentation clinique de l'ulcère gastroduodéal diffèrent selon La physiologie humaine. Certains patients atteints d'UGD sont asymptomatiques en raison des facteurs intrinsèques et extrinsèques. Ils ont généralement un IMC plus élevé, des ulcères plus petits en voie de guérison, et sont souvent des grands consommateurs de thé.

D'autres sujets, en particulier ceux qui prennent des AINS, peuvent être aussi asymptomatiques. La forme asymptomatique est révélé de façon fortuite par une endoscopie effectuée pour une autre raison ou par une complication (perforation, hémorragie, rarement sténose duodénale...)(132).

## **2.2) Formes symptomatiques :**

### **2.2.1) L'ulcère duodéal :**

Les patients atteints d'un UD souffrent le plus souvent d'une douleur périodique brûlante au niveau de l'épigastre (haut et milieu), survenant 2 à 5 heures après les repas ou à jeun, ou d'une douleur nocturne soulagée par l'ingestion d'aliments, des antiacides ou des antisécrétoires(124). Ce type de douleurs sont les symptômes les plus spécifiques de l'ulcère duodéal et aident à établir le diagnostic. Les symptômes moins courants comprennent l'indigestion, les vomissements, la perte d'appétit, l'intolérance aux aliments gras, les brûlures d'estomac et les antécédents familiaux positifs(125).

La douleur abdominale est absente chez au moins de 30% des patients âgés souffrant d'ulcères duodénaux. La douleur épigastrique postprandiale est plus susceptible d'être soulagée par la nourriture ou les antiacides chez les patients souffrant d'ulcères duodénaux que chez ceux souffrant d'ulcères gastriques(133).

L'UD est toujours bénin, par contre l'UG peut se développer en cancer. Il est 3 à 4 fois plus fréquent que l'ulcère gastrique. Le rapport de fréquence entre les deux sexes (F/M) est de 1/1 pour l'UG et de 1/2 pour l'UD.

### **2.2.2) L'ulcère gastrique:**

Il se manifeste souvent par des crampes au niveau de la région épigastriques, déclenchées et aggravées par l'alimentation, et ne se calment pas par les antiacides.

Les UG sont associés à une perte de poids due à l'anorexie, et souvent à l'hématémèse.

### **2.2.3) Formes atypiques :**

#### **2.2.3.1) Syndrome douloureux atypique :**

En fait, cette forme est plus fréquente que la forme dite typique, siège au niveau sous costal gauche ou strictement postérieur, à type de brûlure ou de simple gêne épigastrique avec une irradiation rétro sternale ou dorsale, non soulagé par l'alimentation.

Quand la douleur est très intense, elle est considérée une urgence chirurgicale(134).

#### **2.2.3.2) Ulcère de stress :**

Les gastrites, les ulcérations et les hémorragies digestives sont fréquentes surtout en milieu hospitalier (5 à 20 % des cas). La sensibilité de la muqueuse gastrique au stress est très répandue depuis longtemps. En effet, le stress entraîne une hémorragie digestive chez les patients souffrant de brûlures étendues, après un traumatisme ou après un grand choc émotionnel (135). La relation entre l'ulcère et le stress s'établit par voie neuro hormonale, en provoquant une hypersécrétion chlorhydropeptique, due à des changements de la vascularisation, qui conduisent par la suite à un détournement de la circulation par des shunts artério-veineux.

Les principaux facteurs de risque sont : une durée d'intubation  $\geq 48$  h, la coagulopathie, le choc septique ou cardiogénique, l'insuffisance rénale aiguë, le coma neurologique, l'antécédent d'ulcère et la prise de corticoïdes ou d'AINS.

En cas de besoin, le traitement médical doit être associé, à une hémostase locale, et même à une prise en charge chirurgicale(135).

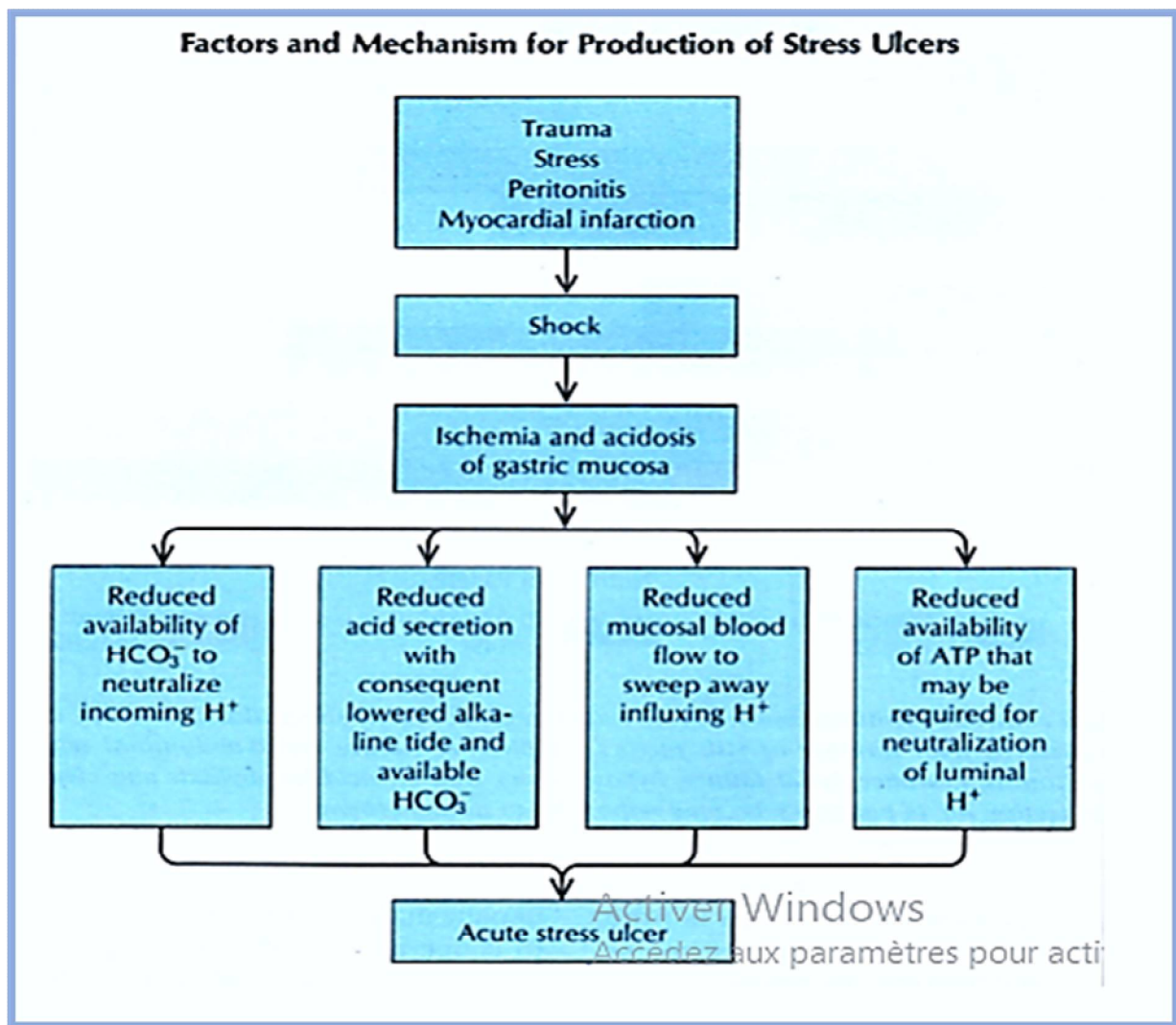


Figure 21: Facteurs de l'ulcère de stress (135).



### 2.2.3.3) L'ulcère chez la femme enceinte :

La détection précoce des ulcères gastroduodénaux pendant la grossesse est importante, en raison de l'évolution chronique et récurrente et de la gravité des complications, telles que les saignements et la perforation.

Bien que la dyspepsie (se manifeste par une impression de «mal digérer », des douleurs de l'estomac et des ballonnements) attribuable au RGO, qui est aussi un symptôme courant pendant la grossesse. Il est donc important d'écarter l'hypothèse d'ulcères chez ces patientes(136).

Les ulcères sont diagnostiqués soit par une visualisation indirecte : échographie soit par une visualisation directe : endoscopie supérieure, mais la plupart des gastro-entérologues hésitent souvent à pratiquer cette procédure pendant la grossesse, par crainte de complications fœtales et maternelles, et en raison de difficultés techniques(136).

Un traitement précoce par les IPP surtout l'oméprazole est recommandé, alors que le misoprostol est contre-indiqué.

Les complications sont peu fréquentes telles que : le risque de fausse couche, de décollement et d'accouchement prématuré(137).

Les médecins rencontrent souvent des patientes enceintes souffrant de dyspepsie, donc avant de procéder immédiatement à des tests de diagnostic invasifs, pour différencier le RGO de l'UGD ou d'autres affections, il est raisonnable de traiter la patiente de manière empirique en modifiant son régime alimentaire et son mode de vie, et en utilisant des médicaments non tératogènes. Elle doit recevoir un régime alimentaire normal, sain et nutritif. Les aliments gras, les boissons acides à base d'agrumes, la caféine, le chocolat, l'alcool et les

médicaments tératogènes (AINS...) doivent être évités, ainsi que les autres stimulants ou irritants gastro-intestinaux tels que le stress, l'anxiété et les collations nocturnes doivent être évités(138).

#### **2.2.3.4) L'ulcère chez l'enfant :**

L'ulcère est rare chez l'enfant < 6 ans, son incidence augmente à partir de 7ans. Il est similaire à celui de l'adulte. Cependant, il existe de nombreuses différences entre les enfants et les adultes, notamment en ce qui concerne la clinique, la prévalence des différents types et des complications de l'ulcère(139).

Cliniquement, les enfants se plaignent souvent des douleurs abdominales récidivantes, d'intensités variables. Néanmoins, les troubles dyspeptiques (œsophagite, gastrite, gastropathie et duodénite), chez moins de 5 % des enfants présentant des douleurs abdominales.

D'un point de vue étiologique, il est utile de classer l'ulcère gastroduodéal en deux catégories : primaire et secondaire (tableau 2). Dans cette approche, les ulcères secondaires sont ceux qui sont associés à une maladie systémique sous-jacente ou qui surviennent en présence de celle-ci, alors ce n'est pas le cas pour les ulcères primaires(139).

Cependant, les facteurs provoquant une hypersécrétion d'acide sont inclus dans la catégorie primaire.

**Tableau 2:** Causes des ulcères gastriques chez les enfants(139)

les ulcères primaires	Les ulcères secondaires
<p>H. pylori</p> <p>H. pylori négatif/ idiopathique</p> <p>Les causes d'hypersécrétion:</p> <p>Syndrome de Zollinger-Ellison</p> <p>hyperplasie/Hyperfonction des cellules G</p> <p>Mastocytose systémique</p> <p>hyperparathyroïdie</p> <p>syndrome de l'intestin court</p>	<p>Maladie de crohn</p> <p>Stress</p> <p>Gastropathie</p> <p>Ulcère néonatal</p> <p>Aspirine et autres AINS, autres médicaments : acide valproïque, dexaméthasone, chimiothérapie, chlorure de potassium...</p> <p>Cytomégalovirus</p> <p>Maladie du greffon contre l'hôte</p> <p>Gastropathie urémique</p> <p>Gastrite de Henoch-Schonlein</p> <p>La maladie cœliaque</p> <p>Cirrhose hépatique</p> <p>Gastropathie biliaire</p> <p>Maladie auto-immune</p> <p>Induite par l'exercice</p> <p>Maladie drépanocytaire</p> <p>Autres gastrites granulomateuses :</p> <p>Réaction à un corps étranger, Idiopathique, Sarcoïdose Histiocytose X (langerhansienne), Tuberculose</p> <p>Gastrite phlegmoneuse et gastrite emphysémateuse gastrite</p> <p>Autres infections : Helicobacter heilmanii, Herpès simplex</p> <p>Influenza A, Syphilis, Candida albicans, Histoplasmosse Mucormycose, Anisakiase</p> <p>Gastropathie induite par radiothérapie.</p>

Le traitement de ces troubles est similaire à celui des adultes. La différence se manifeste dans les problèmes spécifiques aux enfants, tels que la gestion de l'équilibre des fluides et des électrolytes lors de la réanimation, le dosage, les effets indésirables et les formes galéniques appropriées des médicaments (comprimés, capsules ou liquide). Les opérations visant à réduire l'acidité, telles que la vagotomie et l'antrectomie, ont un taux élevé de morbidité et d'échec chez les enfants. Grâce aux antiacides très efficaces commercialisés ces dernières années, ces opérations sont devenues pratiquement obsolètes chez les enfants. Les indications actuelles de la chirurgie dans la maladie gastroduodénale sont la perforation de l'estomac ou du duodénum, une hémorragie active qui ne peut pas être contrôlée par un traitement médical ou une hémostase endoscopique, une obstruction de la sortie gastrique ou duodénale causée par une cicatrice, ou un échec du traitement médical dans les syndromes hypersécrétoires(140).

#### **2.2.3.5) Le syndrome de Zollinger-Ellison :**

Il s'agit d'une tumeur qui sécrète de la gastrine, localisée généralement au niveau du pancréas ou la paroi duodénale. Cela induit une hypersécrétion d'acide gastrique et des UGD réfractaires et agressifs. Il peut être maline ou bénigne (Environ 50% est maline)(141).

Le diagnostic repose essentiellement sur le dosage de la concentration sérique de la gastrine, et notamment sur des symptômes caractéristiques tels qu'une diarrhée sévère (25 à 40% des malades), des douleurs épigastriques, des signes endoscopiques ou radiologiques évoquant une hypersécrétion gastrique, ce qui explique la présence abondante du liquide dans la cavité gastrique.

Le traitement consiste à l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons à fortes doses pour réduire l'acidité, l'exérèse chirurgicale en cas de tumeur localisée et la Chimiothérapie en cas d'une tumeur métastatique(142).

### **2.2.3.6) Hyperparathyroïdie :**

C'est une pathologie due à une sécrétion anormale d'hormone parathyroïdienne. Elle est souvent diagnostiquée devant une découverte fortuite d'une hypercalcémie ou une complication. Le plus souvent l'ostéoporose, et rarement une complication rénale avec lithiase ou complication gastrique avec ulcération (hypersécrétion acide et élévation modérée de la gastrine).

La présence d'un UGD chez un patient ayant déjà un adénome parathyroïdien doit mener systématiquement le diagnostic du ZES (143).

## **3) Méthodes de diagnostic directes ou invasives :**

### **3.1) Examen anatomo-pathologique :**

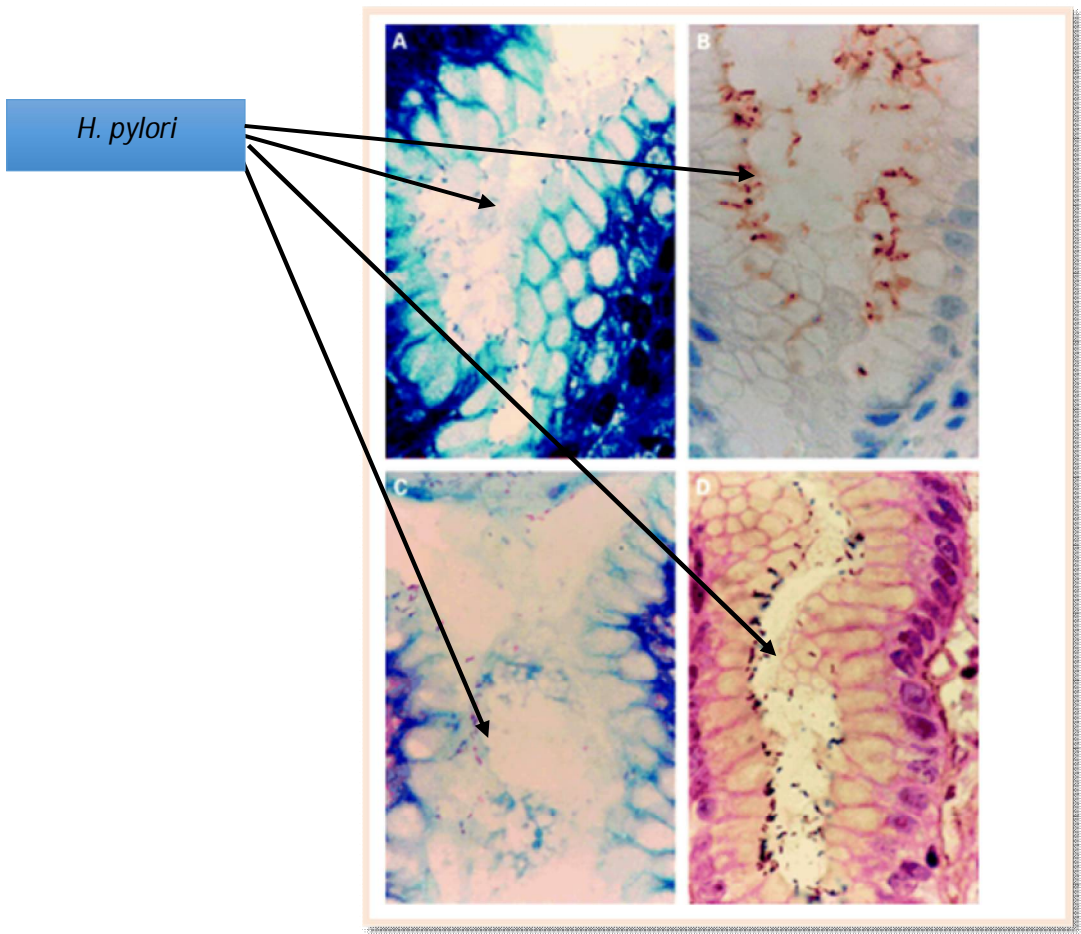
L'examen anatomo-pathologique de l'infection à l'*H. pylori* est désormais un moyen de diagnostic largement utilisé. Grâce à cet outil, l'histopathologiste peut reconnaître la morphologie typique d'*H. pylori* et en même temps évaluer le schéma de la gastrite et/ou détecter les lésions précancéreuses ou cancéreuses.

La sensibilité de l'histologie est généralement de 90 à 95 %, mais elle est affectée par des facteurs liés à la biopsie et à l'observateur, tels que:

- ✚ La possibilité d'avoir des erreurs d'échantillonnage dues aux différences de densité de colonisation(144).

- ✚ Dans plus de 90 % des cas d'infection, la biopsie de la petite courbure de 2 à 3 cm du pylore donne un résultat positif. Donc, il faut examiner au moins deux échantillons provenant de l'antrum et du corps(145).
- ✚ Une mauvaise orientation peut également réduire la sensibilité.
- ✚ Le facteur le plus important affectant la sensibilité soit l'expérience et la conscience du pathologiste.

Les biopsies sont fixées dans du formol. Ensuite, la coloration de Giemsa modifiée ou de crésyl violet, facilite la reconnaissance de la bactérie au microscope. Le couple histologie-culture est le plus fiable en termes de résultats.



**Figure 22:** Mise en évidence d'*Helicobacter pylori* par les quatre méthodes de coloration : (A) Giemsa modifié, (B) immuno-coloration de l'anticorps anti-*H pylori*, (C) méthode de McMullen modifiée, (D) méthode de coloration argentée de *H pylori* (HpSS)(146).

Les méthodes de coloration: McMullen modifiée et argentique de l'*H. pylori* (HpSS), ont été testées pour déterminer si elles sont plus performantes aux autres (Giemsa et l'immuno-coloration à anticorps anti-*H. pylori*) en termes de disponibilité, reproductibilité, rapidité, sensibilité et coût. Néanmoins, Les auteurs ont conclu que, le Giemsa modifié a été la méthode de choix parce qu'il est sensible, facile à réaliser et reproductible(143).

### **3.2) Test rapide à l'uréase :**



Le TRU est considéré comme l'un des tests de 1<sup>ère</sup> intention de diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*, chez les patients subissant une endoscopie gastro-intestinale supérieure(147). La biopsie est mise dans un milieu contenant de l'urée. Alors, l'uréase (une enzyme produite par l'*H. Pylori*) divise le réactif du test et forme de l'ammoniac. Ce dernier augmente le pH, ce qui est détecté par l'indicateur rouge de phénol. Un test positif est suffisant pour initier un traitement d'éradication, mais un résultat négatif n'exclut pas une infection.

Il existe des différents types de test rapide sur le marché, ayant une sensibilité comprise entre 80 et 95 %, et une spécificité située entre 95 et 100 %(148): les tests en gel (CLOtest, Hpfast), les tests sur papier (PyloriTek®), et les tests en comprimés(149).

### **3.3) Mise en culture :**

La culture est la technique de référence, qui permet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques. La biopsie broyée estensemencée par la suite dans deux milieux. Un sélectif, et l'autre non sélectif. Son incubation s'effectue à 37°C en atmosphère micro-aérobie, pour réaliser l'antibiogramme.

Plusieurs facteurs limitent le recours à la culture :

-  Nécessité d'un laboratoire bien équipé.
-  les biopsies doivent être mises en culture rapidement, afin de maximiser la récupération des bactéries.



- Nécessité des conditions spéciales du transport de la biopsie : milieux de transport spécifique (tels que la solution saline normale, le glucose à 20%, le milieu de Stuart et les géloses au chocolat), et une température à 4° C en moins de 4 heures au laboratoire.
- La durée d'incubation est longue : entre 3 à 12 jours(150).

### **3.4) L'amplification génique de l'ADN :**

L'amplification génique par PCR est une technique très spécifique et très sensible (10-100 bactéries). Elle n'est utile que pour la détection en particulier en épidémiologie moléculaire, et pour la détermination des empreintes génétiques des isolats d'*H. Pylori*. Elle est réalisée à partir de biopsie gastrique, liquide gastrique, les selles et même la salive.

Les indications cliniques possibles sont :

- Les patients en post-traitement, afin de distinguer la recrudescence de l'infection de la réinfection.
- L'identification des bactéries lorsque la charge bactérienne est très faible, comme dans les plaques dentaires et les selles(151)(152).
- La détection de la résistance à la clarithromycine (PCR en temps réel) et à la lévofloxacine (test HelicoDR), suite à des mutations chromosomiques ponctuelles.
- La recherche des marqueurs de pathogénicité : la PCR permet de détecter, à partir des prélèvements, la présence d'un gène CagA, qui est un marqueur important de l'îlot de pathogénicité de l'*H. pylori*(153).

#### 4) Méthodes de diagnostic indirectes ou non invasives :

##### 4.1) Test respiratoire à l'urée marquée :

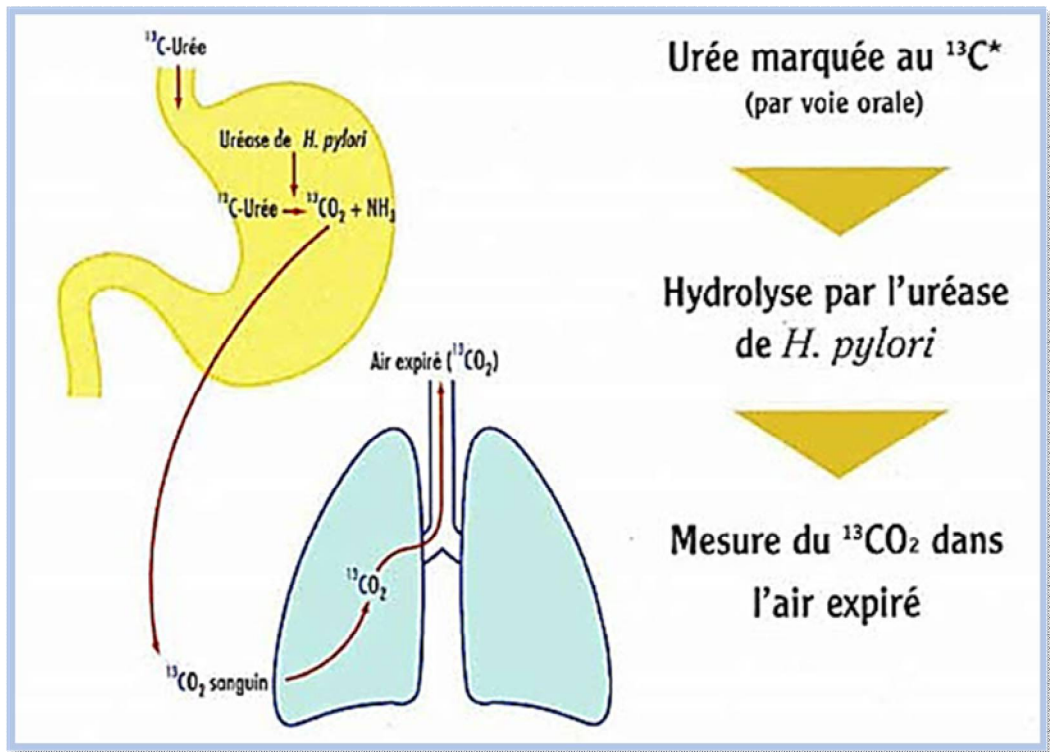


Figure 23: Test respiratoire à l'urée (146).

Ce test consiste à mettre en évidence la présence d'uréase produit par l'*H. pylori*, en administrant au patient par voie orale de l'urée marquée au  $^{13}\text{C}$  ou parfois  $^{14}\text{C}$ .

##### L'action de l'uréase :

Uréase

L'urée  $\longrightarrow$  Ammoniac +  $\text{CO}_2$

L'urée marquée au  $^{13}\text{C}$  non radioactive (ça signifie que ce test peut être utilisé en toute sécurité chez les enfants et les femmes enceintes), est administrée aux patients et se diffuse à travers la muqueuse vers le sang. En cas

de présence d'*H.pylori*, l'urée est hydrolysée au niveau de la muqueuse, en produisant de l'ammoniac et du CO<sub>2</sub> marqué. Ce dernier apparaît par la suite dans l'haleine (air expiré), et il est dosé par spiromètre de masse ou infrarouge, avec une sensibilité et une spécificité de 97 % (154).

On a constaté que certains facteurs pouvaient affecter la précision du test. Par exemple, l'utilisation récente d'ATB ou d'IPP peut entraîner des résultats faussement négatifs chez 40 % des patients.

Une étude a montré que l'administration de citrate avant et au moment de l'administration d'urée <sup>14</sup>C, augmente l'excrétion moyenne de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> dans l'air expiré, diminue les résultats faux négatifs et elle peut être utilisable chez les patients prenant des IPP(155). Malheureusement, cette étude n'a porté que sur 20 patients et il n'y avait pas de définition de référence pour l'infection à l'*H. pylori*.

#### **4.2) La détection des anticorps dans le sang :**

La sérologie est la méthode la plus utilisée comme méthode non invasive pour diagnostiquer l'infection à *H.pylori*, par des techniques de type ELISA ou WESTERN BLOT. Elle est basée sur la détection d'anticorps spécifiques avec la présence d'anticorps anti-CagA (116 kD) et d'anticorps anti-VacA (89 kD), dans le sérum des patients.

C'est la technique la plus indiquée dans les études épidémiologiques, grâce à son coût, sa rapidité, sa sensibilité et sa spécificité qui est de l'ordre de 85 à 95%(156).

Ainsi, la sérologie est recommandée dans des situations particulières : ulcère hémorragique, lymphome du MALT, atrophie gastrique, prise d'ATB dans les 4 dernières semaines, prise d'IPP dans les 2 dernières semaines, dont les autres examens (test respiratoire à l'urée marquée, détection d'antigène fécal, la fibroscopie ...) sont moins performants.

Ce diagnostic est utile en dépistage, mais son inconvénient est de rester positif plusieurs mois après l'éradication de l'*H. pylori* (faux positif), puisque les AC sont toujours présents dans le sérum des patients(157).

#### **4.3) Détection des antigènes bactériens dans les selles et la salive:**

Ce test est recommandé pour le diagnostic et la surveillance de l'éradication d'*H. pylori*, si le test respiratoire n'est pas réalisable, à condition de respecter un intervalle de 8 semaines après l'arrêt du traitement. Il détecte la présence d'antigènes d'*H. pylori* dans les selles par la technique d'ELISA. Mais, il est moins utilisable en pratique courante, en raison des difficultés du recueil et transport des selles fraîches. C'est une méthode non invasive de choix pour les enfant(158). La recherche des anticorps anti-*H. pylori* dans la salive n'est pas très utile actuellement, mais pourrait être une méthode d'avenir car elle est moins invasive, plus facile et rapide que la recherche dans le sang (159).

Méthodes de diagnostic	Prélèvement	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
<b>Test rapide à l'uréase</b>	Biopsie gastrique	Environ 80%	Très bonne	-Pratiqué lors de l'endoscopie -Résultats rapide au bout d'une heure	-Test invasif -pas de tests de sensibilité aux ATB
<b>Culture</b>	Biopsie gastrique dans un spécifique milieu Portagerm ou dans du formol	Très bonne	Très bonne	-Méthode de référence -Antibiogramme -Génotype	-Test invasif : fibroscope -Milieu de transport des biopsies +laboratoire spécialisé -Sensibilité dépendante de la charge bactérienne
<b>Anatomo-pathologie</b>	Biopsie gastrique dans un spécifique milieu Portagerm ou dans du formol	Très bonne	Très bonne	Lésions associées	-Test invasif: fibroscopie -Nécessite plusieurs biopsies -Nécessite un observateur expérimenté
<b>Test respiratoire</b>	Air respiré	Excellente (95%)	Excellente (95%)	-Non invasive -Infection active -Contrôle d'éradication	-Respect strict des conditions -Test contraignant - Sensibilité dépendante de la charge bactérienne
<b>Antigènes spécifiques</b>	Selles fraîches dans un pot stérile	Très bonne	Très bonne	-Non invasive (pratiqué chez l'enfant)	-Sensibilité inférieur à celle du test respiratoire
<b>Sérologie IgG</b>	Sérum 1ml	Très bonne	Très bonne	-Faible coût - Disponibilité	- Diminution tardive des taux d'AC après traitement -Pas de détection de l'infection active

**Tableau 3:** les caractéristiques des méthodes de diagnostic

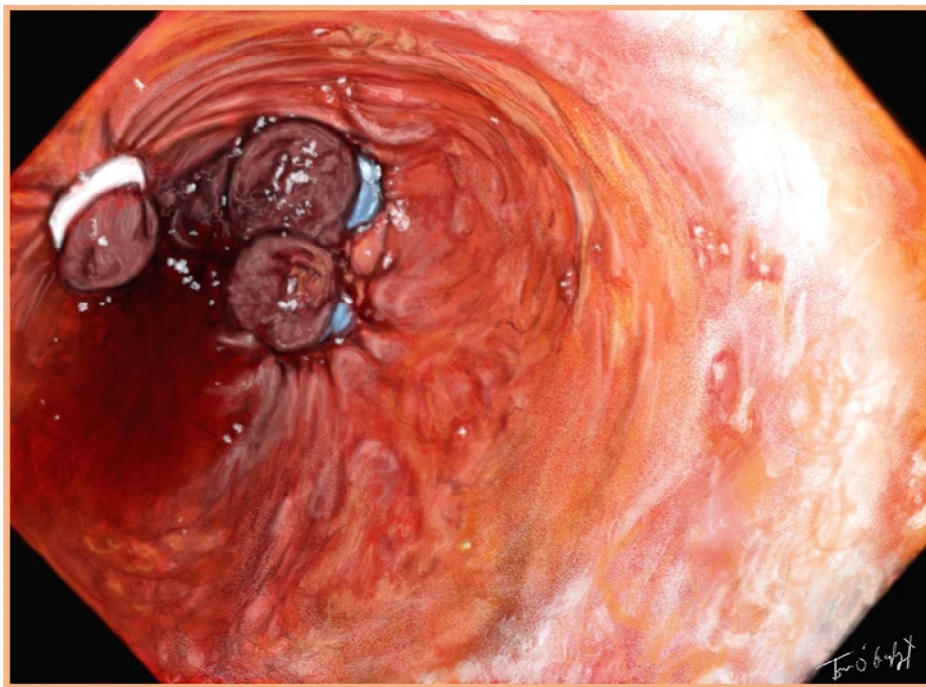
## 5) Les principales complications de l'ulcère gastroduodéal :

Il existe quatre complications majeures de l'UGD : l'hémorragie, la perforation, la cancérisation et l'obstruction. Ces complications peuvent survenir chez les patients souffrant d'un UGD, quelle que soit l'étiologie.

### 5.1) Les hémorragies digestives :

L'UGD est la cause la plus courante d'hémorragie aiguë dans le tractus digestif supérieur, représentant environ 50 % des cas(160).

L'examen histologique d'un UG réséqué chirurgicalement et associé à un saignement, révèle une artère érodée au fond de l'ulcère (figure 24)(161). Les saignements peuvent se manifester par une perte de sang lente qui entraîne une anémie ou par une perte de sang grave (des hématémèses ou des méléνας...) qui peut nécessiter une hospitalisation en urgence ou une transfusion sanguine.



**Figure 24:** Aspect endoscopique de l'hémorragie digestive haute(162).

Dans la plupart des cas, le diamètre de l'artère hémorragique est petit (de 0,1 à 1,8 mm) (153). Un diamètre artériel plus important est probablement associé à une morbidité et une mortalité accrues, ainsi qu'une probabilité moindre de réussite du traitement endoscopique(163). Une autre étude rétrospective a noté que le diamètre artériel variait de 1,5 à 3,4 mm, peut être mortel chez environ le quart des patients présentant des ulcères hémorragiques.

L'utilisation d'aspirine, d'AINS, des corticoïdes, serait un facteur de risque important pour les ulcères hémorragiques. Ainsi, le traitement anticoagulant semble susceptible d'augmenter le risque d'hémorragie chez les patients souffrant d'UGD (130).

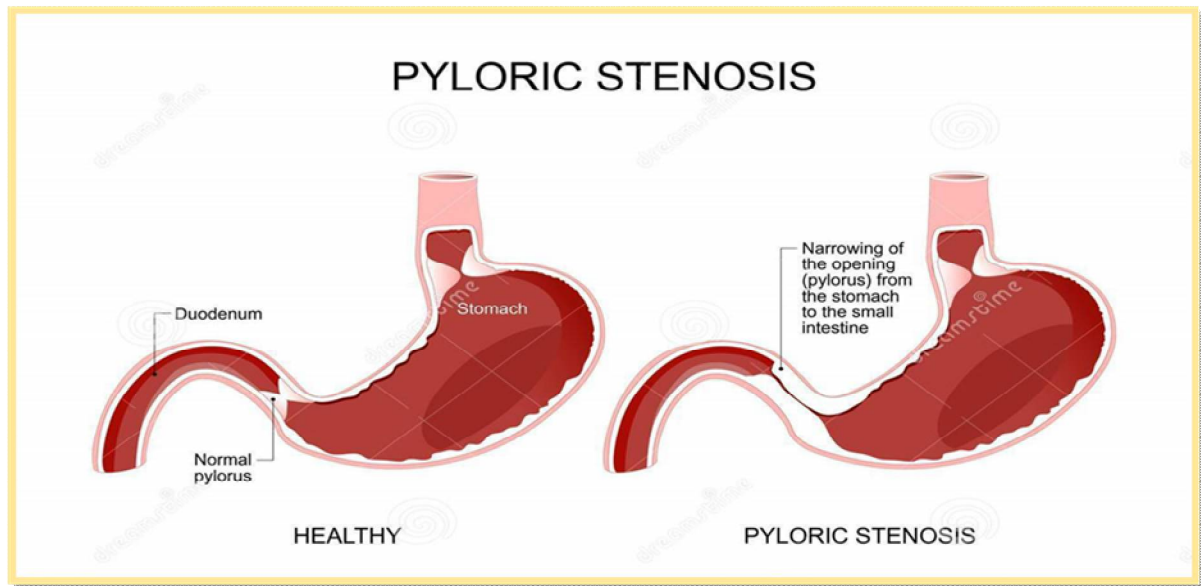
### **5.2) Les perforations aiguës :**

L'incidence de la perforation due à l'UGD dans la population (pas de prise d'AINS) est d'environ un cas/10 000 personnes/an (164).

La perforation entraîne une péritonite en raison de la libération du contenu gastrique ou duodénal dans la cavité abdominale(165). Les patients présentant une perforation ont des douleurs abdominales intenses et, puisque la perforation peut être voisine des autres organes comme le foie ou le pancréas, l'amylase, la lipase et les transaminases hépatiques peuvent être affectées.

Si la perforation est traitée rapidement, le taux de mortalité est de 6 à 14 %, mais le pronostic est mauvais chez les patients âgés ou souffrants d'une maladie grave(163).

### 5.3) Les sténoses pyloro-bulbaires :



**Figure 25:** Différence entre pylore normal et sténose pylorique(166).

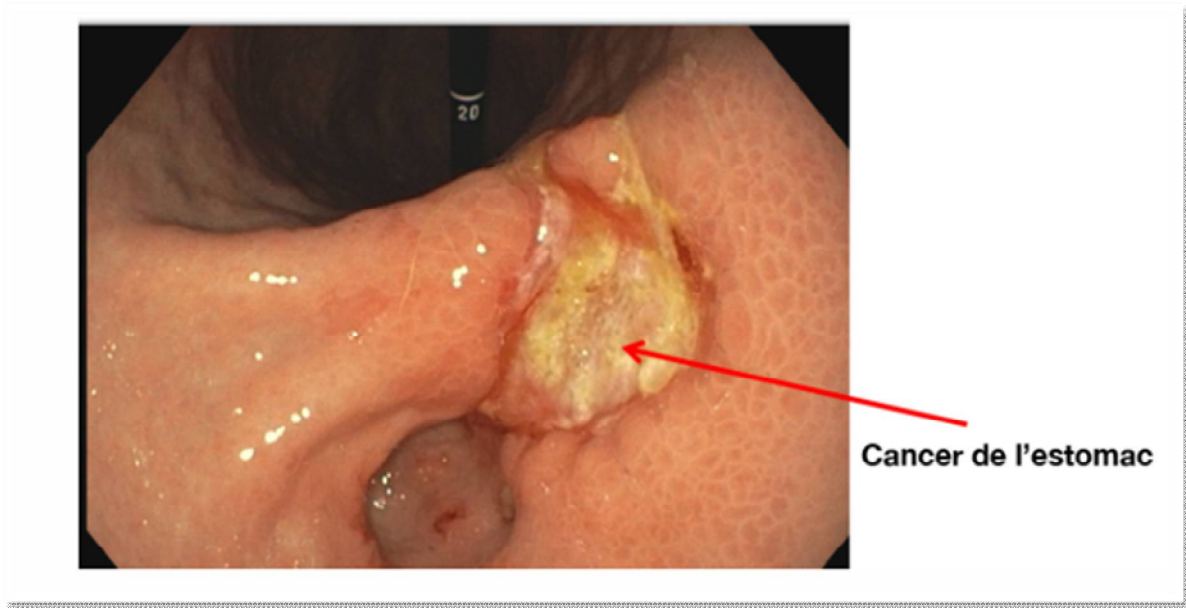
C'est une complication rare de l'ulcère souvent duodénal, qui a été signalée chez 5 à 12 % des patients, et qui nécessitait le recours à la chirurgie. Elle se manifeste par un rétrécissement du duodénum en raison de l'inflammation continue et de la cicatrisation des ulcères, ce qui peut entraîner une obstruction du pylore(167). Les patients présentent généralement des douleurs abdominales, des vomissements sévères, une hématurie, une perte de poids, une déshydratation et une anémie.

La chirurgie a été la méthode conventionnelle de traitement, mais elle est associée à une morbidité et une mortalité significatives(168). Actuellement, la dilatation endoscopique par ballonnet (DBE), associée à un traitement d'ulcère ou un traitement médical d'éradication d'*Helicobacter pylori*(s'il est positif), et un traitement des troubles hydro-électrolytiques, ont montré une efficacité et une sécurité à court et à long terme(169).



#### 5.4) Cancer gastrique :

Le cancer de l'estomac est un problème de santé important, puisqu'il est le quatrième cancer le plus fréquent et le deuxième causant des mortalités. Plus de 950 000 nouveaux cas sont posés chaque année. On estime que 720 000 patients sont décédés du cancer gastrique en 2012 en Europe(170).



**Figure 26:** Vue endoscopique d'un cancer de l'estomac(171).

L'*H. pylori* joue un rôle épidémiologique dans le processus multifactoriel de la carcinogenèse gastrique. Il possède des facteurs de virulence qui influencent directement la transformation cellulaire chez les personnes souffrant d'une infection chronique par l'*H. pylori*.

Il provoque également une inflammation chronique avec une réponse immunitaire exagérée, ce qui entraîne la carcinogenèse. Bien que 50% de la population mondiale soit infectée par *H. pylori*, moins de 2% développent un cancer gastrique(172).

L'infection à l'*H. pylori* est la cause la plus importante de cancer gastrique distal sporadique(172). Au cours de l'inflammation chronique induite par l'infection à *H.pylori*, divers facteurs, y compris des facteurs de virulence bactériens, de l'hôte et l'environnement, interagissent pour faciliter la réparation. L'altération de la prolifération cellulaire, l'apoptose, et certaines modifications épigénétiques des gènes suppresseurs de tumeurs, peuvent se produire, ce qui pourrait finalement conduire à une oncogenèse associée à l'inflammation(173).

La plupart des patients atteints d'un cancer de l'estomac à stade précoce sont souvent asymptomatique et, malheureusement, le diagnostic est fréquemment posé lorsque la maladie est à un stade avancé.

Les symptômes les plus courants sont : l'anorexie, la dyspepsie, la perte de poids et les douleurs abdominales. Ainsi, Les patients présentant des tumeurs au niveau de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac proximal peuvent également présenter une dysphagie(174).

Le diagnostic du cancer gastrique repose sur l'endoscopie et la biopsie. De plus, l'endoscopie et le scanner thoracique/abdominal, sont actuellement les principaux moyens de stadification du cancer gastrique localement avancé.

En ce qui concerne le traitement, il est essentiellement chirurgical, se base sur une résection chirurgicale adéquate.

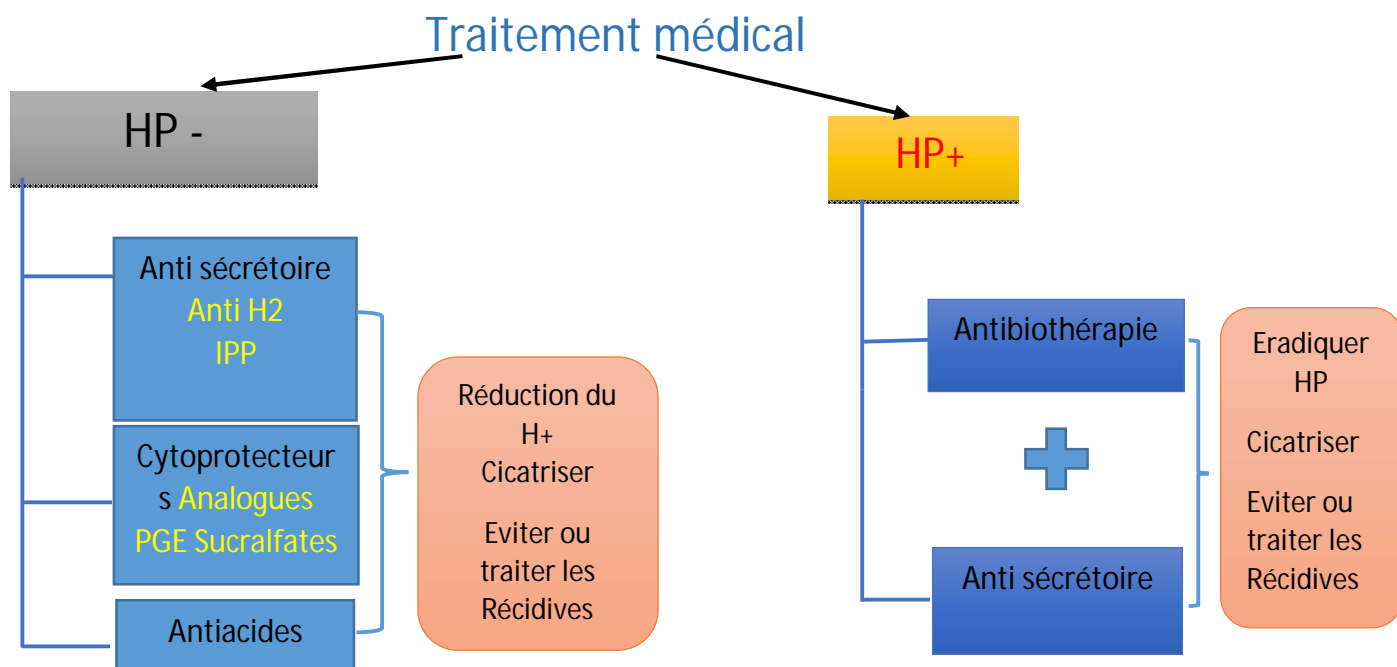


*2<sup>ème</sup> partie :*  
*Prise en charge de l'ulcère*  
*gastroduodénal :*

## I-TRAITEMENT MEDICAL :

Le traitement médical a pour but :

- Renforcer les défenses naturelles de la muqueuse gastrique et duodénale.
- Soulager la douleur
- Cicatriser l'ulcération
- Eviter les complications
- Eradication de l'H. Pylori par des antibiotiques, afin de stopper l'évolution naturelle de la maladie et prévenir notamment les récurrences.



## 1) Les médicaments utilisés dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal :

### 1.1) Les antibiotiques :

Puisque la guérison de l'*H.pylori* diminue la récurrence de l'ulcère et facilite sa guérison ; l'antibiothérapie est définitivement indiquée pour tous les patients souffrant d'ulcères infectés par *H.pylori*. Un traitement réussi nécessite l'administration simultanée de deux ou plusieurs ATB (175)(176). Il est aussi conseillé chez les malades qui sont infectés et souffrent de dyspepsie, chez les malades ayant une prédisposition de cancer gastrique et chez ceux qui reçoivent un traitement prolongé avec des IPP pour un reflux gastro-œsophagien (177). Les obstacles majeurs rencontrés lors de l'éradication de l'*H. Pylori* sont : les effets secondaires associés au traitement antibactériens, le développement d'une résistance bactérienne aux ATB utilisés, ainsi que des problèmes d'observance du traitement prescrit(178).

#### 1.1.1 Amoxicilline :

L'*H. pylori* est très sensible (in vitro et in vivo) aux  $\beta$ -lactamines, essentiellement l'amoxicilline, qui est utilisée dans les protocoles d'éradication de l'*H. pylori* (179).

Elle agit en inhibant la synthèse des parois bactériennes, elle est stable dans un environnement acide, mais elle est plus active à un pH neutre(180). Les CMI de l'*H. pylori* à l'amoxicilline sont très basse (CMI=0,03 mg/l). Ces valeurs augmentent de 10 à 20 fois in vitro, quand on passe d'un pH 7,5 à un pH 5,5. La résistance bactérienne à l'amoxicilline est moins fréquente(181).

Cependant, l'amoxicilline peut entraîner principalement des diarrhées, des dyspepsies, de l'urticaire, rarement des céphalées et des réactions allergiques.

### 1.1.2) Les macrolides :

L'*H.pylori* est sensible aux macrolides, surtout la clarithromycine, grâce à sa bonne diffusion tissulaire. Cet antibiotique inhibe la synthèse des protéines bactériennes. Son spectre est similaire à celui de l'érythromycine, mais elle est plus stable en milieu acide, mieux absorbée et plus efficace contre l'*H. pylori*.

Les CMI de tous les macrolides sont augmentées de 10 à 100 fois, lorsque le pH est de 5,5. La résistance bactérienne peut se développer lorsque la clarithromycine est administrée en monothérapie(182).

La clarithromycine est également le plus chère des médicaments antimicrobiens, utilisés pour traiter l'infection à *H. pylori*. Elle provoque généralement des troubles digestifs plus sévères que l'amoxicilline, traités par l'administration simultanée des probiotiques tel que *Saccharomyces boulardii* et une bonne hydratation(5).

### 1.1.3) Les nitro-imidazolés :

Le métronidazole est un ATB bactéricide, appartient à la famille des nitro-imidazolés. Il agit sur l'ADN après réduction du groupement nitré et provoque des cassures de ses brins. C'est le médicament clé dans le traitement d'éradication de l'*H. pylori*, malgré son activité relativement modeste in vitro. En effet, le métronidazole est activement sécrété dans le suc gastrique et la salive. Il est actif après son absorption, avec une demi-vie de 8 à 12 heures. Son activité est relativement indépendante des variations du pH, contrairement aux antibiotiques cités précédemment (CMI = 0,5-8 mg/l) (183).

Les taux de résistance sont très élevés dans des régions du monde (184). Bien que la résistance se développe moins souvent lorsque le métronidazole est associé au bismuth ou un second ATB (185), son apparition, quelles que soient les circonstances, est associée à une réduction marquée du taux d'éradication de *L'H. pylori*(186).

Les effets secondaires du métronidazole au niveau buccal sont les plus marqués : sensation de sécheresse buccale, goût métallique, décoloration de la langue. En plus, il faut proscrire l'association : alcool + métronidazole pour éviter l'effet antabuse(187).

#### **1.1.4) Les tétracyclines :**

*H. pylori* est également très sensible à la tétracycline, qui est un antibiotique bactériostatique, inhibant la synthèse des protéines bactériennes, en empêchant l'ARN aminoaryl transférase d'atteindre son site accepteur sur le ribosome. Elle est active à faible pH(188). Depuis 1990, la tétracycline fait partie des médicaments entrant dans la trithérapie de l'infection et jusqu'à présent aucune résistance bactérienne n'a été signalée(189).

La tétracycline ne doit pas être administrée aux femmes enceintes et aux enfants, car elle provoque une coloration permanente des dents en développement(176).

#### **1.1.5) La rifabutine :**

La rifabutine est un ATB bactériostatique, appartient à la famille des rifamycines. Elle est active sur les bacilles, y compris les mycobactéries multi-résistantes. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse d'ADN bactérien.

La rifabutine présente également une bonne activité intracellulaire contre l'*H.pylori*, c'est pour cela qu'elle est utilisée pour traiter l'infection, après échec du traitement en cas de résistance au métronidazole et à la clarithromycine à la fois.

Puisque cet ATB est un inducteur enzymatique son utilisation devra s'accompagner de précautions(190).



Molécules	Amoxicilline	Macrolide	Métronidazole	Tétracycline
Pharmacocinétique	+ bonne Diffusion dans les liquides biologiques +demi-vie de 15H +Éliminé sous forme active dans les urines et dans la bile +passe à travers la barrière placentaire et dans le lait maternel	+la biodisponibilité est de <b>55%</b> , non influencée par la prise de nourriture +la liaison aux protéines plasmatique est de <b>70%</b> +Bonne diffusion tissulaire +la T1/2 est de 4 h +élimination par voie rénale ( <b>30%à40%</b> de la dose orale) +élimination par voie fécale ( <b>40%</b> de la dose)	+ Diffusion presque complète <b>90%à 100%</b> + passage à travers le lait maternel à des concentrations identiques à celle du plasma. + La liaison aux protéines est inf à <b>20%</b> . +LA T1/2 est de 8 heures +Subit une oxydation de la chaîne latérale puis une glucuroconjugaison. Élimination +par voie rénale ( <b>60% à80%</b> ) et +voie biliaire ( <b>6% à14%</b> ) +dialysable	+absorption incomplète dans le tube digestif ( <b>75%</b> ) en présence de : calcium, lait, magnésium, hydroxyde d'Al et fer +pic du taux sérique entre 2H et 4H +La liaison aux protéines est de <b>32%à64%</b> +bonne diffusion extra et intra cellulaire +La T1/2 est comprise entre 6H à8H. + <b>20% à25%</b> sont métabolisés sous forme inactive. +Élimination par : Voie rénale ( <b>45%</b> ) Voie fécale Voie biliaire
Posologie recommandée chez l'adulte	1g matin et soir	500mg matin et soir	500mg matin et soir	1 à 2 g par jour en 2 à 3 prises

**Tableau 4:** la pharmacocinétique et la posologie des antibiotiques utilisés dans l'éradication de l'*Hélicobacter pylori*.

## **1.2) Les anti-sécrétoires :**

Le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* est basée sur la l'association d'anti sécrétoires et d'antibiotiques (191). Les anti-sécrétoires regroupent les anti-H2 (cimétidine, famotidine, ranitidine, nizatidine) et les IPP (oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole). Ces deux classes entraînent une inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et donc une amélioration significative du pH gastrique très acide en cas des maladies ulcéreuses

En matière d'efficacité, les IPP ont une capacité anti sécrétoire supérieure à celle des anti-H2, lorsqu'ils sont prescrits à la même dose. Par contre, les anti-H2 sont des antiacides sans activité antibactérienne intrinsèque ni interaction pharmacocinétique spécifique avec les antibiotiques(192).

La tolérance aux anti-sécrétoires est bonne, même lorsqu'ils sont administrés à long terme. Les effets secondaires décrits sont bénins et régressent après diminution de la posologie(193).

### **1.2.1) Les inhibiteurs des récepteurs histaminiques H2 :**

Les antihistaminiques H2 sont des antagonistes des récepteurs à l'histamine H2. Ils agissent au niveau des cellules pariétales gastriques pour diminuer leur sécrétion acide.

Parmi les antihistaminiques H2, on trouve la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine.

### **1.2.1.1) La cimétidine :**

La cimétidine est un antihistaminique H<sub>2</sub>, elle a une activité anti-sécrétoire, en inhibant la sécrétion d'acide gastrique non seulement provoquée par l'histamine, mais également par la pentagastrine, l'insuline, les aliments ou la caféine. Elle abaisse le débit de pepsine en diminuant le volume du suc gastrique.

Son administration permet immédiatement, une élévation du pH intra gastrique supérieure qui dure pendant environ 3 heures. Cette élévation précoce avec la cimétidine seule augmente la rapidité et la durée d'action(194). Dans les essais cliniques, son effet secondaire le plus fréquent est la gynécomastie.

### **1.2.1.2) La ranitidine :**

La ranitidine est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs histaminique H<sub>2</sub>, agit en bloquant leurs actions. la ranitidine a été approuvé par la FDA, pour le traitement à court terme des pathologies gastriques(195).

Elle est indiquée à la dose de 75 mg, chez l'adulte et l'enfant (> 15 kg), dans le traitement du RGOGGT6, et à la dose de 150 et 300 mg chez l'adulte dans les traitements: des inflammations de l'œsophage dues au RGO, des UGD et leurs rechutes, du ZES, d'éradication d'*Helicobacter pylori* en association avec une antibiothérapie spécifique.

La ranitidine est 4 à 10 fois plus puissante que la cimétidine en matière d'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique stimulée. Les études cliniques ont démontré qu'elle est aussi bien tolérée et efficace que la cimétidine.

Depuis 26 septembre 2019, l'arrêt de commercialisation sur le marché français des formes orales et injectables, des spécialités ainsi que leurs génériques, suite à l'identification dans certains lots d'une impureté, appelé la NDMA (N-nitrosodiméthylamine), classée cancérogène probable pour l'homme par l'OMS(196).

La Direction du médicament et de la pharmacie (DMP) au Maroc aussi a décidé de retirer les médicaments contenant ce principe actif : ACIDAC® – PEP-RANI®-AZANTAC®-RANIMAT®-EFITAC®- RANITIL®-ZANTAC®-NORMACIDE® (197).

### **1.2.1.3) La famotidine :**

La famotidine est 20 fois plus puissante que la cimétidine, 7,5 fois plus puissante que la ranitidine, en terme d'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique basale chez l'homme(198)

Des essais thérapeutiques ont montré que la famotidine, à une dose de 20 mg deux fois par jour ou de 40 mg au coucher, peut être une alternative efficace à la cimétidine et la ranitidine pour la guérison des ulcères gastriques et duodénaux.

Certaines études obtenues chez quelques patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison, indiquent que la famotidine, seule ou en association avec un agent anticholinergique, permet un bon contrôle de l'hyperacidité gastrique, sans signe de toxicité hématologique ou biochimique, donc elle semble être bien tolérée. Contrairement à la cimétidine, elle n'a pas d'effets anti androgènes et ne modifie pas le métabolisme hépatique des médicaments(199).

#### **1.2.1.4) La nizatidine :**

Les études chez l'homme ont confirmé que la nizatidine est un puissant inhibiteur de la sécrétion basale d'acide gastrique, nocturne ou stimulée(200). Une dose thérapeutique de 300 mg au coucher ou de 150 mg deux fois par jour, est plus efficace que les doses standard de ranitidine pour augmenter la vitesse de guérison des ulcères duodénaux et gastriques, et aussi efficace qu'une dose standard de cimétidine dans le traitement d'ulcère duodéal actif.

La nizatidine est bien tolérée, contrairement à la cimétidine, elle n'a pas d'effet anti androgène et ne modifie pas le métabolisme hépatique des médicaments(200).

Molécules	Cimétidine	Famotidine	Nizatidine
Pharmacocinétique	+Résorption digestive rapide +Biodisponibilité est de <b>63% à 78%</b> +métabolisme hépatique partielle ( <b>40% à 70%</b> ). +élimination par voie urinaire dont <b>30% à 60%</b> sous forme inactive +la demi-vie d'élimination de 2h à 3h +passage transplacentaire et dans le lait.	+résorption digestive rapide +biodisponibilité <b>37% à 45%</b> +métabolisation hépatique partielle de <b>40% à 70%</b>  + élimination par voie urinaire dont <b>30% à 60%</b> sous forme inchangée  +la demi-vie d'élimination de 2h à 3h +passage transplacentaire et dans le lait	+résorption digestive rapide  +biodisponibilité est de <b>80% à 100%</b>  +élimination par voie urinaire dont <b>30% à 60%</b> sous forme inchangée  +la demi-vie d'élimination de 2h à 3h  +passage transplacentaire et dans le lait
Posologie recommandée chez l'adulte	200 mg au moment de brulure, sans dépasser 3 prises/J une durée de 2 semaines.	40 mg/ jour le soir pendant 4 à 8 semaines	150 mg 2 fois/J pendant 4 à 8 semaines
Effets indésirable	-céphalées, myalgie constipation, diarrhée, nausée  -météorisme abdominal -néphrite tubulo interstitielle -rarement éruptions cutanées, hépatite, pancréatites, pancytopénie	-céphalées, myalgie constipation, diarrhée, nausée  -ballonnement abdominal  -rarement, éruptions cutanées, hépatite, pancréatites, pancytopénie	-céphalées, myalgie constipation, diarrhée, nausée -sommolence   -rarement éruptions cutanées, hépatite, pancréatites, pancytopénie

**Tableau 5: pharmacocinétique, posologie et effets indésirables des anti H2**

### 1.2.1) Les inhibiteurs de la pompe à protons :

Les IPP sont des molécules qui inhibent de manière irréversible la fonction de la pompe à protons ( $H^+/K^+$  ATPase), ce qui supprime la sécrétion d'acide gastrique pendant plusieurs heures(201). Leur effet est lié à leur capacité à augmenter le pH intra-gastrique, ce qui optimise l'action antimicrobienne des médicaments administrés simultanément, comme l'amoxicilline(202). Les inhibiteurs de la  $H^+/K^+$  ATPase sont rapidement inactivés à un pH acide et sont donc administrés sous une forme gastrorésistante, qui est libérée dans l'intestin grêle plutôt que dans l'estomac. Ces médicaments sont également coûteux

Actuellement, plusieurs études confirment que les IPP sont plus efficaces que les anti-H2 et d'autres médicaments dans les troubles liés à l'acidité. En plus, ils ont une certaine action directe contre l'*H. pylori* in vitro.

#### 1.2.2.1) L'oméprazole:

L'oméprazole est le chef de file des inhibiteurs de la pompe à protons. Il a une activité antisécrétoire supérieure à celle des antagonistes des récepteurs histaminiques de type 2

L'oméprazole est administré chez l'adulte à une dose de 20 à 40 mg/jour, dans le traitement à court terme de l'ulcère duodéal ou gastrique, du ZES et du RGO. C'est aussi un traitement de première intention des enfants souffrant des ulcérations(203).

L'utilisation de l'oméprazole chez les patients atteints d'ulcère gastroduodéal associé à l'*H. pylori*, permet une augmentation du pH intragastrique, ce qui entraîne l'autodestruction de l'hôte (l'activité uréase de l'*H. pylori* ne protège pas la bactérie à un pH neutre)(204) et par conséquent, augmente l'efficacité des antibiotique contre l'*H. pylori* (l'amoxicilline ou la clarithromycine).

Les effets indésirables, peu fréquents, sont de nature gastro-intestinale similaire à ceux des antagonistes des récepteurs histaminique H2.

### 1.2.2.2) Le lansoprazole:

Les résultats d'essais cliniques à court terme (8 semaines) ont montré que l'efficacité du lansoprazole est significativement supérieure à la ranitidine et la famotidine dans le traitement de l'ulcère duodéal. Les ulcères gastriques et les œsophagites par reflux sont également traités par le lansoprazole à la dose de 30 mg/jour, pendant 4 à 8 semaines, avec des taux de guérison d'environ 85 à 95 % pour les deux indications.

Le lansoprazole a été bien toléré, dans les essais cliniques de courte durée, avec une incidence d'effets indésirables comparable à celle des autres IPP(205).

IPP	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>résorption intestinale en 3 à 6 heures</b></li><li>• <b>la fixation aux protéines plasmatiques à 95%</b></li><li>• <b>la biotransformation hépatique en formes inactifs</b></li><li>• <b>l'élimination par les voies urinaires et biliaires</b></li></ul>			
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>troubles généralement gastriques (début du traitement) : nausées, vomissements, flatulence</b></li><li>• <b>plus rarement, céphalées, vertiges, diarrhées, douleurs abdominales</b></li><li>• <b>réactions cutanées allergiques très rares nécessitant l'arrêt immédiat</b></li></ul>			

**Tableau 6:** pharmacocinétique et effets indésirables des IPP.



	<b>Eradication de H.pylori</b>	<b>Ulcère duodéal évolutif</b>	<b>Ulcère gastrique évolutif</b>	<b>Traitement d'entretien d'ulcère duodéal</b>
<b>Lansoprazole (15-30 mg)</b>	Pendant 7 jours : 2 x 30 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : - soit amoxicilline 2g/j - soit métronidazole ou tinidazole 1 g/j	30 mg/j 2 sem+ 2 sem	30mg/j 4 à 8 sem	15 mg/j
<b>Oméprazole (20-40mg)</b>	Pendant 7 jours : 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : - soit amoxicilline 2 g/j -soit métronidazole ou tinidazole 1g/j - puis 20 mg/j pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodéal ou 3 à 5 semaines en cas d'ulcère gastrique	20 mg/j 4 sem.	30mg/j 4 à 6 sem	10-20 mg/j après échec du traitement par antiH2
<b>Esoméprazole (20-40mg)</b>	Pendant 7 jours : 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j			
<b>Pantoprazole (20-40mg)</b>	Pendant 7 jours : 2 x 40 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et : - soit métronidazole ou tinidazole 1 g/j - soit amoxicilline 2 g/j ou 2 x 40 mg/j associé à 2 g/j d'amoxicilline et métronidazole ou tinidazole 1 g/j	40 mg/j 4 sem.	40mg/j 4 à 8 sem	
<b>Rabéprazole (10-20mg)</b>	Pendant 7 jours 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et amoxicilline 2 g/j	20 mg/j 4 à 8 sem	20mg/j 6 à 12 sem	

**Tableau 7: Indications et posologies des IPP par voie orale chez les adultes**

### 1.3) Les antiacides :

Les antiacides sont des médicaments couramment utilisés en automédication. Ils constituaient initialement la première ligne de défense contre l'UGD. Mais, la découverte des IPP a révolutionné le traitement d'ulcère gastroduodéal(206).

Actuellement, la prise des antiacides est limitée au soulagement du RGO léger, accompagné de brûlures d'estomac.

Ce sont une combinaison de plusieurs composés avec les sels de calcium, de magnésium ou d'aluminium comme principes actifs.

Leur effet sur l'estomac est dû à la neutralisation partielle de l'HCl gastrique et à l'inhibition de la pepsine(207). Les antiacides sont indiqués dans les cas suivants: les œsophagites, UGD évolutif (1<sup>er</sup> prescrit en attendant le traitement de fond), RGO, l'insuffisance pancréatique biliaire et hépatique, la diarrhée provoquée par les acides biliaires, et la dyspepsie non ulcéreuse(207).

La plupart des effets indésirables des antiacides sont mineurs lorsqu'on les utilise rationnellement et en petites quantités. Cependant, lorsqu'on les utilise en grandes doses et pendant de longues périodes(208), les effets indésirables peuvent être sévères, tels que la mort subite par intoxication cardiaque avec Mg<sup>2+</sup> (209) (210).

Comme tout médicament, les antiacides ont des interactions médicamenteuses bien connues, mais elles peuvent être évitées en intercalent les horaires de prise des autres médicaments ( $\pm 2H$ ). Ainsi, ils doivent être administrés 90 minutes après le repas et si besoin au coucher(208).

## 1.4) Les cytoprotecteurs :

### 1.4.1) Le sucralfate :

Le sucralfate présente 3 types de propriétés :

- ✚ Une protection mécanique du tube digestif : Il se transforme en une substance visqueuse, adhésive, fortement polarisée, capable de se fixer sur les lésions des muqueuses œsophagienne, gastrique, duodénale et colique. Cette affinité pour les muqueuses lésées, s'explique par une interaction électrostatique entre le sucralfate chargé négativement et les protéines inflammatoires chargées positivement. Le complexe formé, protège les lésions(211).
- ✚ Une action anti-sels biliaires et anti-pepsine: le sucralfate possède un pouvoir adsorbant de la pepsine et des sels biliaires, qui lui permet l'opposition à leur agression sur les tissus lésés.
- ✚ Une stimulation des facteurs de protection physiologique de la muqueuse gastroduodénale: les prostaglandines endogènes, le mucus et les bicarbonates. De plus, il inhibe les lésions de la muqueuse gastroduodénale, induites par les AINS(211).

La substance de sucralfate permet aussi de traiter les mucites induites par la chimiothérapie, la rectite radique, les ulcères de la maladie de Behçet et les brûlures. Il est approuvé par la FDA pour le traitement à court terme des ulcères duodénaux, la dose soit un 1 g quatre fois par jour pendant huit semaines, puis avec 1 g deux fois par jour comme traitement d'entretien. Son efficacité est comparable à celle de la cimétidine ou d'un traitement antiacide intensif(212).

Les effets secondaires les plus courants de cette substance est la constipation, l'hypophosphatémie, l'intoxication à l'aluminium observée rarement chez les patients en phase terminale du traitement(213).

#### 1.4.2) Le misoprostol :

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Il est efficace pour la guérison et la prévention des lésions gastriques induites par les AINS. Il possède une activité "cytoprotective", se manifeste en inhibant la sécrétion d'acide gastrique et en limitant l'extension de lésions gastro-intestinales. La posologie recommandée du misoprostol chez l'adulte est de 200µg 4 fois par jour pendant 4 à 8 semaines (214).

Cependant, ce médicament n'est pas dénué d'effets indésirables à cause de son action systémique comme toute prostaglandine :

- On note souvent la diarrhée, suite à la stimulation de la motricité intestinale.
- La stimulation des contractilités utérines, avec des saignements chez la femme enceinte, d'où vient sa contre-indication dans ce cas(215).

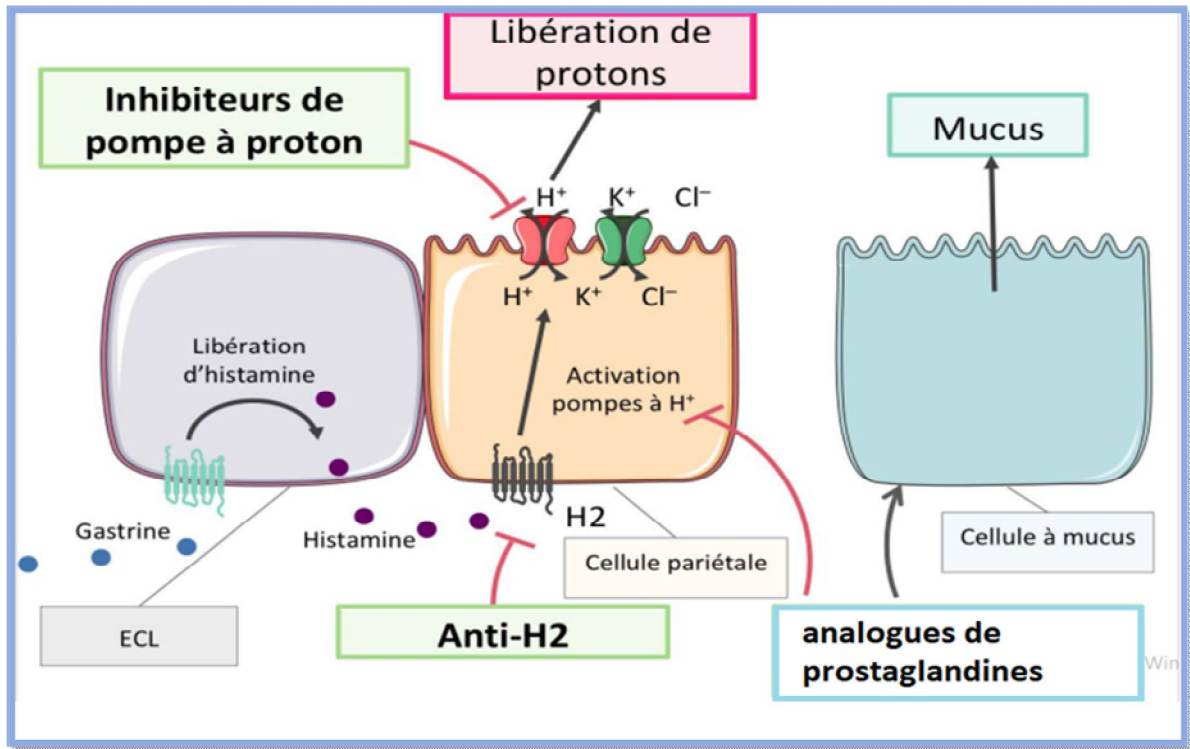
Le bismuth est un antiseptique intestinal, gastro-protecteur, qui perturbe l'intégrité des parois cellulaires bactériennes(216). Il lyse l'*H. pylori* près de la surface gastrique, comme il peut empêcher son adhésion à l'épithélium gastrique ou inhiber son activité uréase, phospholipase et protéolytique. Les composés de bismuth sont utilisés souvent en association avec des antibiotiques, pour éradiquer l'*H. pylori* en raison de leurs effets complémentaires. Les concentrations de bismuth sont atteintes dans le mucus antral pendant deux heures après chaque prise.

Son mécanisme d'action se résume en ces étapes suivants(217):

- 1) Inhibition de plusieurs enzymes produites par l'*H. pylori*, notamment la catalase, l'uréase, et la lipase/phospholipase
- 2) Inhibition de l'adhésion de l'*H. pylori* aux cellules épithéliales superficielles.
- 3) Inhibition de la synthèse de l'ATP.inhibition des protéines, la fonction membranaire et la synthèse de la paroi cellulaire.

Il est présent sous forme du sous-citrate de bismuth colloïdal (CBS) et citrate de bismuth de ranitidine (RBC). Ces composés, présentent une synergie avec un ou deux antibiotiques utilisés pour éradiquer l'*H. pylori*. Les effets secondaires à forte dose de bismuth comprennent essentiellement la toxicité du système nerveux central(218).

Jusqu'à présent, aucune résistance d'*H. pylori* aux différents composés de bismuth n'a été signalée, malgré les échecs du traitement dû souvent à l'acquisition d'une résistance bactérienne aux ATB (219).



**Figure 27:** Mécanisme d'action de différentes molécules(220).

## 2) La stratégie thérapeutique de la maladie ulcéreuse :

### 2.1) Eradication de l'*Helicobacter pylori* :

L'éradication de l'*H. pylori* est recommandée chez tous les sujets atteints d'UGD. Le traitement de première intention permet l'obtention d'un taux d'éradication supérieur à 80 %.

Le prescripteur connaît rarement la sensibilité du patient avant l'instauration traitement. Donc, son choix doit être fait de manière empirique, en fonction des schémas régionaux de résistance bactérienne, des recommandations locales et de la disponibilité des médicaments. La trithérapie standard est un traitement initial raisonnable, lorsque la résistance à la clarithromycine est faible(221).

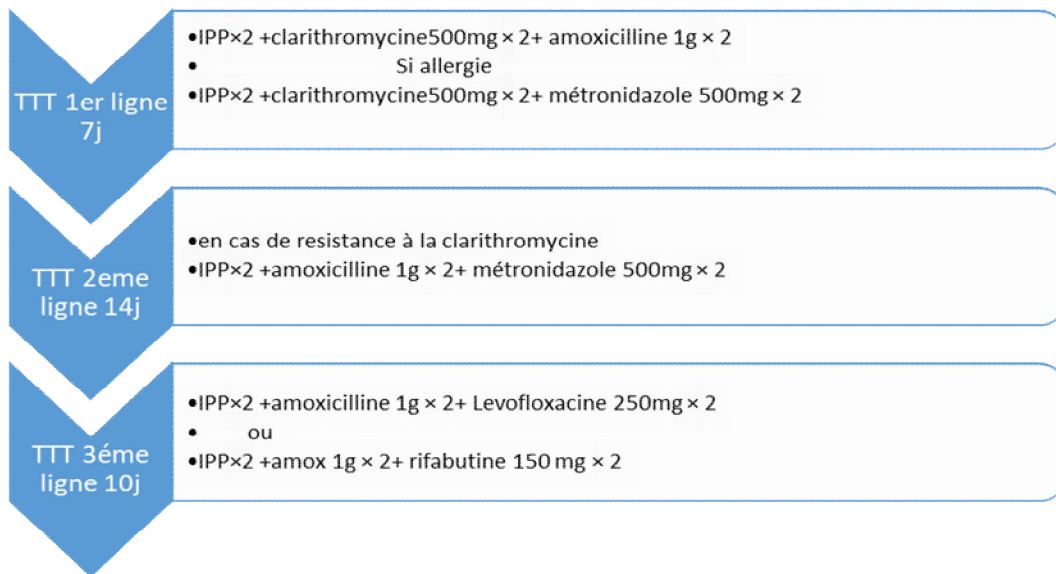
L'éradication guérit la plupart des UD et diminue considérablement le risque de saignement. Une étude scientifique a révélé que le traitement de l'infection à l'*H. pylori* est plus efficace que le traitement antisécrétoire non éradicateur (avec ou sans traitement antisécrétoire d'entretien à long terme), pour prévenir les hémorragies dues à l'UGD (222). Les données actuelles suggèrent que l'augmentation de la durée du traitement jusqu'à 14 jours augmente significativement le taux d'éradication(223).

### **2.1.1) Les schémas thérapeutiques :**

#### **2.1.1.1) Trithérapie standard :**

Une trithérapie de 7 à 10 jours comprenant un IPP, 1 g d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, deux fois par jour, est le traitement de première intention pour éradiquer l'*H. pylori*. Mais, à cause de son utilisation excessive, elle a développé une résistance croissante à la clarithromycine, observée par une baisse des taux d'éradication (inférieurs à 80 %)(224).

Par conséquent, ce régime n'est pas recommandé lorsque la prévalence des souches d'*H. pylori* résistantes à la clarithromycine dépasse 15 à 20 %. Une autre forme de trithérapie remplace l'amoxicilline par le métronidazole 500 mg deux fois par jour. Il a été démontré que l'ajout de probiotiques à la trithérapie, en particulier *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus*, augmente les taux d'éradication de 9 % et 5 % respectivement, et diminue les effets indésirables du traitement, essentiellement la diarrhée (diminution absolue de 14 % et 7 %, respectivement)(225).



### 2.1.1.1) Quadrithérapie :

#### A. Thérapie séquentielle :

C'est un traitement de 5 jours, par un IPP, 1g d'amoxicilline deux fois par jour, suivi d'un traitement de 5 jours par un IPP, 500 mg de la clarithromycine et 500 mg du métronidazole ou 500 mg du tinidazole, deux fois par jour. Le taux d'éradication est de 84 %, avec un taux d'éradication de 73 % pour les souches résistantes à la clarithromycine.

Les taux de tolérance et d'observance de la thérapie séquentielle sont similaires à ceux de la trithérapie, mais le coût est moindre, surtout si on tient compte du coût de l'échec du traitement de première intention (trithérapie)(224).

#### B. Quadrithérapie non basée sur le bismuth (thérapie concomitante) :

Cette thérapie consiste à ajouter 500 mg de métronidazole ou 500 mg de tinidazole deux fois par jour, à la trithérapie standard. Elle est plus simple que la thérapie séquentielle avec des taux d'éradication similaires(226).

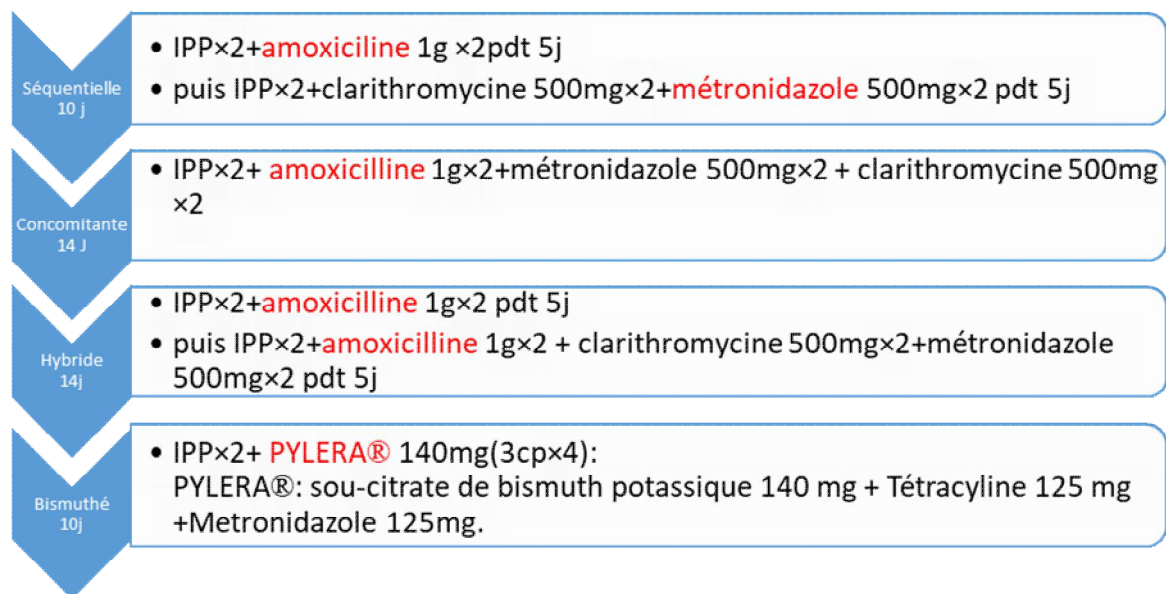


De plus, elle peut être plus efficace que la thérapie séquentielle chez les patients présentant des antibiorésistance à la clarithromycine et au métronidazole. Son taux d'éradication est le plus élevé, environ 90 %, même dans les régions où la résistance à la clarithromycine et au métronidazole est élevée(227), mais elle est plus coûteuse que la thérapie séquentielle car la clarithromycine est prise pendant 10 jours.

### **C. Quadrithérapie à base de bismuth :**

Il s'agit de la quadrithérapie traditionnelle, qui comprend un sel de bismuth (420 mg subcitrate de potassium ou 525 mg subsalicylate), 375 à 500 mg de la tétracycline et 250 mg du métronidazole, tous sont pris deux fois par jour, plus d'un IPP deux fois par jour. La quadrithérapie à base de bismuth est souvent employée comme traitement de secours en cas d'échec du traitement de première intention. Elle peut être administrée aussi comme traitement de première intention, dans les zones de forte résistance ou lorsque le coût est un facteur important(228).

Une gélule combinée (PYLERA®), renfermant 3 principes actifs : le citrate de bismuth potassique, le métronidazole et la tétracycline, a été commercialisée pour réduire le nombre de comprimés, afin de faciliter l'administration et éviter l'oubli.

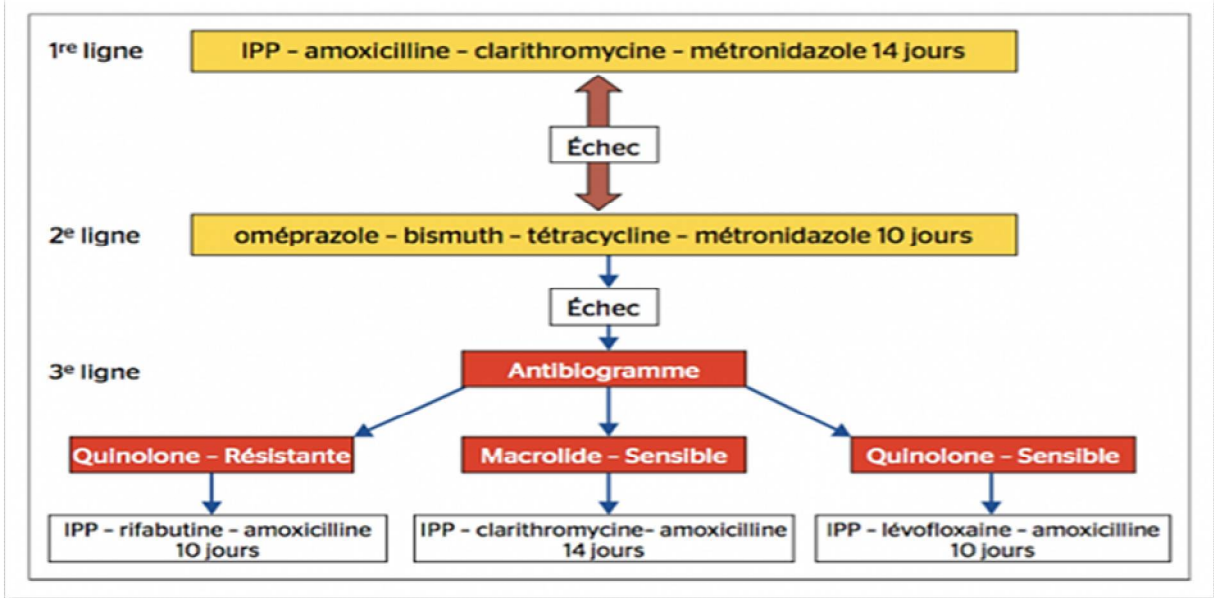


### 2.1.2) Les facteurs d'échec d'éradication :

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'échec de l'éradication de l'*Helicobacter pylori*. Les principaux facteurs sont la mauvaise observance du traitement, l'ignorance des modalités d'administration du traitement par la plupart des patients, qui peuvent varier le taux d'éradication de 10% à 15%.

Rappel des modalités d'administration de la trithérapie :

- L'administration en deux fois par jour (taux d'éradication de 87 %) est préférable à une prise unique quotidienne (taux d'éradication 72 %) selon une étude vietnamienne récente (229).
- Les IPP sont mieux efficace que les anti H2.
- Vaut mieux administrer les IPP en double dose que simple dose, avec un taux d'éradication de 84 % versus 77 % (230).
- L'allongement du traitement de 7 jours à 10 jours a donné de bons résultats d'éradication.



**Figure 28:** Algorithme de traitement de l'infection à *H. pylori*(231).

L'autre facteur d'échec d'éradication est la résistance bactérienne. La résistance à l'amoxicilline reste rare (< 1 %) malgré son utilisation excessive. Cependant, la résistance bactérienne au métronidazole (échec dans 60% à 90% des cas) et à la clarithromycine (échec dans 10 à 30 % des cas) est très fréquente(232).

### 2.1.3) Contrôle de l'éradication de l'*Hélicobacter pylori* :

Le contrôle de l'éradication doit être effectué directement après le premier traitement en expliquant son importance au patient(222).

Actuellement, trois tests sont indiqués pour le contrôle: L'examen histologique (quand il est nécessaire pour le contrôle endoscopique ou histologique d'une lésion gastrique) et le test respiratoire à l'urée marquée <sup>13</sup>C ont des performances semblables. La détection antigénique dans les selles (HpSA) est possible, mais peu fiable.

Il est recommandé de contrôler au moins un mois après la fin du traitement d'éradication(222).

La sérologie est actuellement dépassée en pratique individuelle, à cause de la diminution lente du taux d'anticorps après plusieurs mois. Cela impose avoir 2 prélèvements, un pré-thérapeutique et l'autre 6 mois après le traitement. Ce type de test est utile pour contrôler par exemple, l'efficacité des campagnes d'éradication dans les populations à risque de cancer(233).

## **2.2) Traitement de l'ulcère induit par les anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

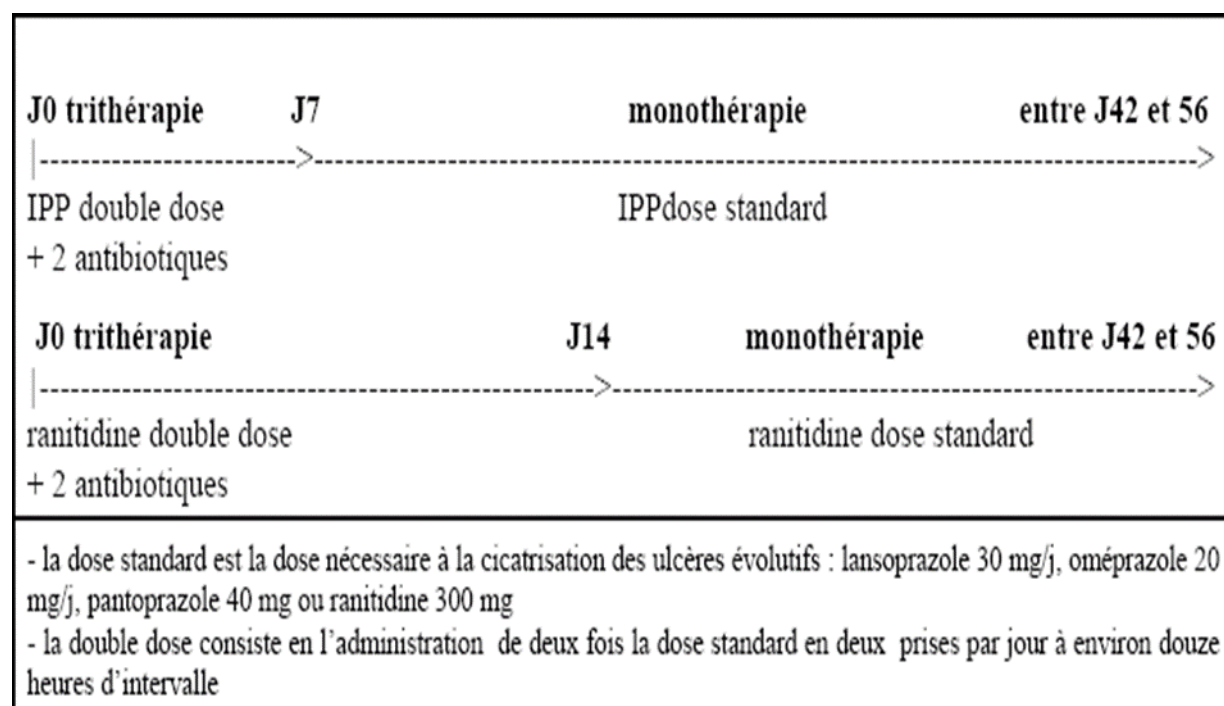
Les données actuelles ont prouvé que plus de 90 % des ulcères gastriques ou duodénaux non compliqués sous AINS, guérissent en 8 semaines de traitement adéquat.

Les traitements utilisés pour prévenir ou cicatriser les UGD, induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont pour but, soit inhiber la sécrétion d'acide gastrique, soit restaurer le taux de prostaglandines(234).

Lorsque l'arrêt des AINS est possible, les lésions gastriques ou duodénales doivent être traitées essentiellement par un inhibiteur de pompe à protons (IPP) pendant un mois avec 7 jours d'une trithérapie initiale d'éradication en cas d'*Helicobacter pylori* positif. Et lorsque la poursuite des AINS est nécessaire, les IPP (oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, lansoprazole 30 mg) restent plus efficaces que les anti-H2 et les cytoprotecteurs tels que le misoprostol et le sucralfate, pour cicatriser les lésions gastroduodénales(235).

L'oméprazole 20 mg/j, le pantoprazole 20 mg/j et le lansoprazole 15 mg/j utilisés à titre préventif en cas de prise continue des AINS, permettent la réduction d'incidence des ulcères induits par les AINS. Le misoprostol à la dose de 800 µg/j est plus efficace que les IPP en prévention des ulcères gastriques légers ou sévères. Mais, il est moins efficace en prévention des ulcères duodénaux. Le misoprostol entraîne des effets secondaires fréquents, tels que la diarrhée sévère, qui peuvent aboutir à l'arrêt immédiat du traitement(223). Le traitement antisécrétoire à dose unique doit être poursuivi plus qu'un mois après la fin du traitement d'éradication.

Une endoscopie de contrôle avec biopsies fundiques et antrales est nécessaire, pour s'assurer de la guérison complète et la cicatrisation des lésions(236).



**Figure 29:** Récapitulatif du traitement d'éradication de l'H.pylori(234).

### 2.3) Traitement d'ulcère H.pylori-négatif et AINS-négatif :

L'ulcération gastrique ou duodénale, en l'absence d'infection à l'*H. pylori* et sans consommation d'AINS ou d'aspirine est rare(237). Chez un patient présentant un UGD, avec un test H pylori négatif, et sans prise d'AINS ou d'aspirine, il faut d'abord vérifier la validité du test et des antécédents(237). Ainsi, certains patients peuvent ne pas être conscients que plusieurs médicaments en vente libre et certains médicaments à base de plantes contiennent des AINS ou de l'aspirine.

Diverses pathologies rares peuvent être associées à des ulcères gastroduodénaux. Pour exclure ces affections, des échantillons de biopsie doivent être prélevés de la lésion et de la muqueuse environnante. Ces pathologies peuvent être :

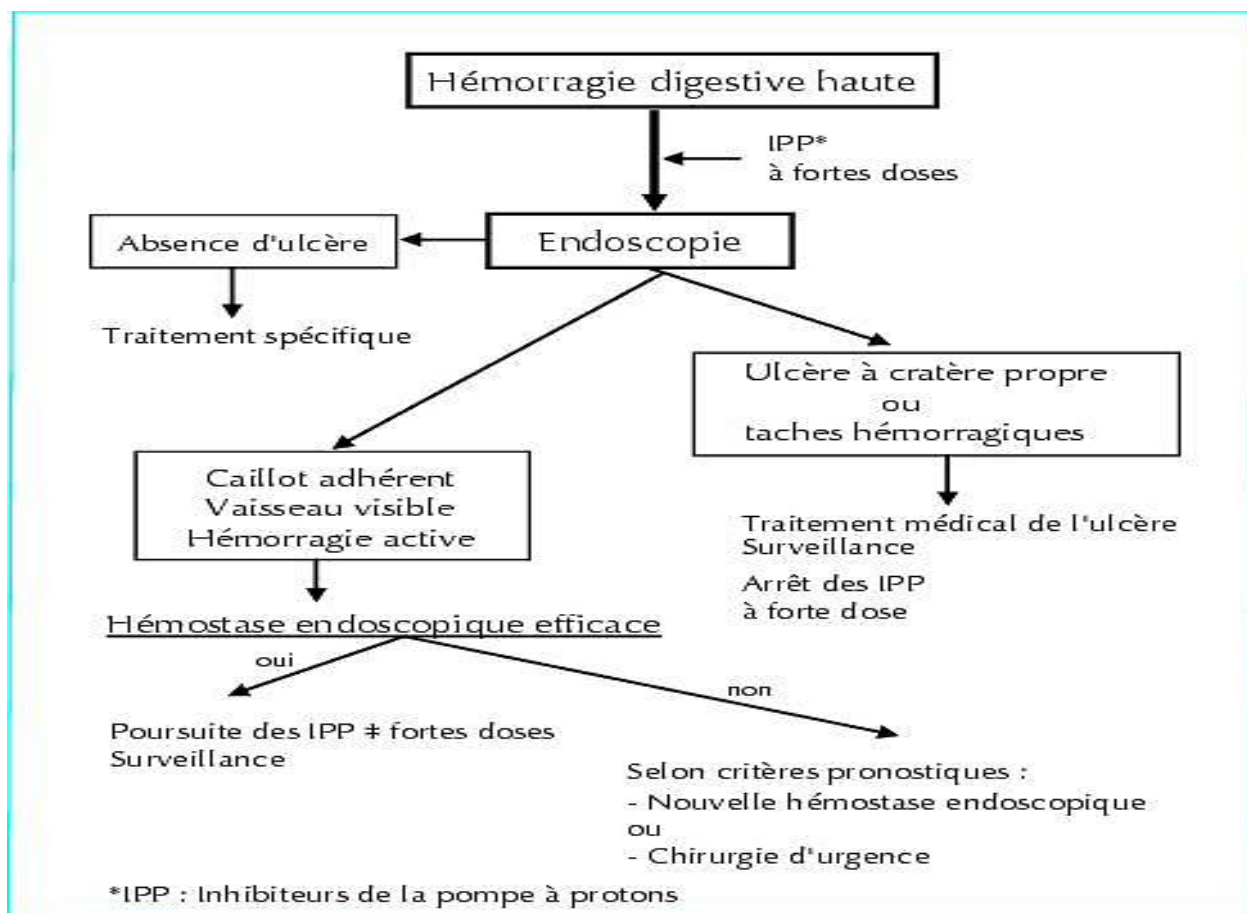
- Le syndrome de Zollinger-Ellison est une tumeur sécrétant de la gastrine provoque souvent des malabsorptions et des diarrhées. Les ulcères ont tendance à être nombreux, s'étalent jusqu'au duodénum distal ou au jéjunum proximal. Le traitement repose souvent sur les IPP à forte dose, au lieu de la gastrectomie totale. En cas d'une tumeur difficilement identifiable ou partiellement réséquée, le traitement est à long terme.

- Des anomalies pourraient être liées à une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique après l'arrêt de l'IPP.
- L'ulcère de stress, se rencontre chez les patients souffrant des brûlures graves, d'un traumatisme cérébral, d'un sepsis sévère avec défaillance des organes et la sous ventilation mécanique(238). Actuellement, La prophylaxie de l'ulcère de stress, par des anti H2 ou des IPP, est installée à chaque hospitalisation (237).

#### **2.4) Traitement de l'ulcère hémorragique :**

Les principales recommandations de la conférence internationale sur la prise en charge de l'hémorragie digestive sont : l'importance de la réanimation, l'évaluation du pronostic vital, la prise en charge pré endoscopique et endoscopique, le traitement médical et la prophylaxie secondaire(239).

Le traitement initial de l'hémorragie repose sur l'évaluation de sa gravité et une réanimation basée surtout sur la réplétion volumique. La plupart des patients pourront bénéficier d'une endoscopie, après la stabilisation de l'état hémodynamique. L'objectif principal du traitement de l'hémorragie digestive est d'arrêter le saignement et de prévenir la récurrence hémorragique(240). Il a été prouvé que l'agrégation plaquettaire peut être inhibée par l'excès d'acidité gastrique, ainsi qu'une favorisation de la destruction du caillot par l'activation de la pepsine(239). Ces données expliquent l'administration d'agents anti-sécrétoires pour stabiliser le caillot et améliorer l'état sanitaire des patients. Les IPP, souvent utilisés par voie intraveineuse à forte dose (un bolus initial de 80 mg puis une perfusion à débit continu de 8 mg/heure pendant 72 heures), entraînent une inhibition de la sécrétion d'acide, plus prolongée et plus profonde que les anti-H2. Par conséquent, ça diminue la récurrence le recours à la chirurgie et pourrait diminuer la mortalité(241)



**Figure 30:** Traitement médical des ulcères hémorragiques hauts(242).



## II-TRAITEMENT CHIRURGICALE :

Au cours des dernières décennies, le traitement de l'UGD a complètement évolué. La première évolution majeure est l'introduction des antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine, pour la suppression de l'acide gastrique en 1970, et la découverte des inhibiteurs de la pompe à protons en 1987 (AMM MOPRAL® 20 mg gélule gastrorésistante le 15/04/1987 en France) (243).

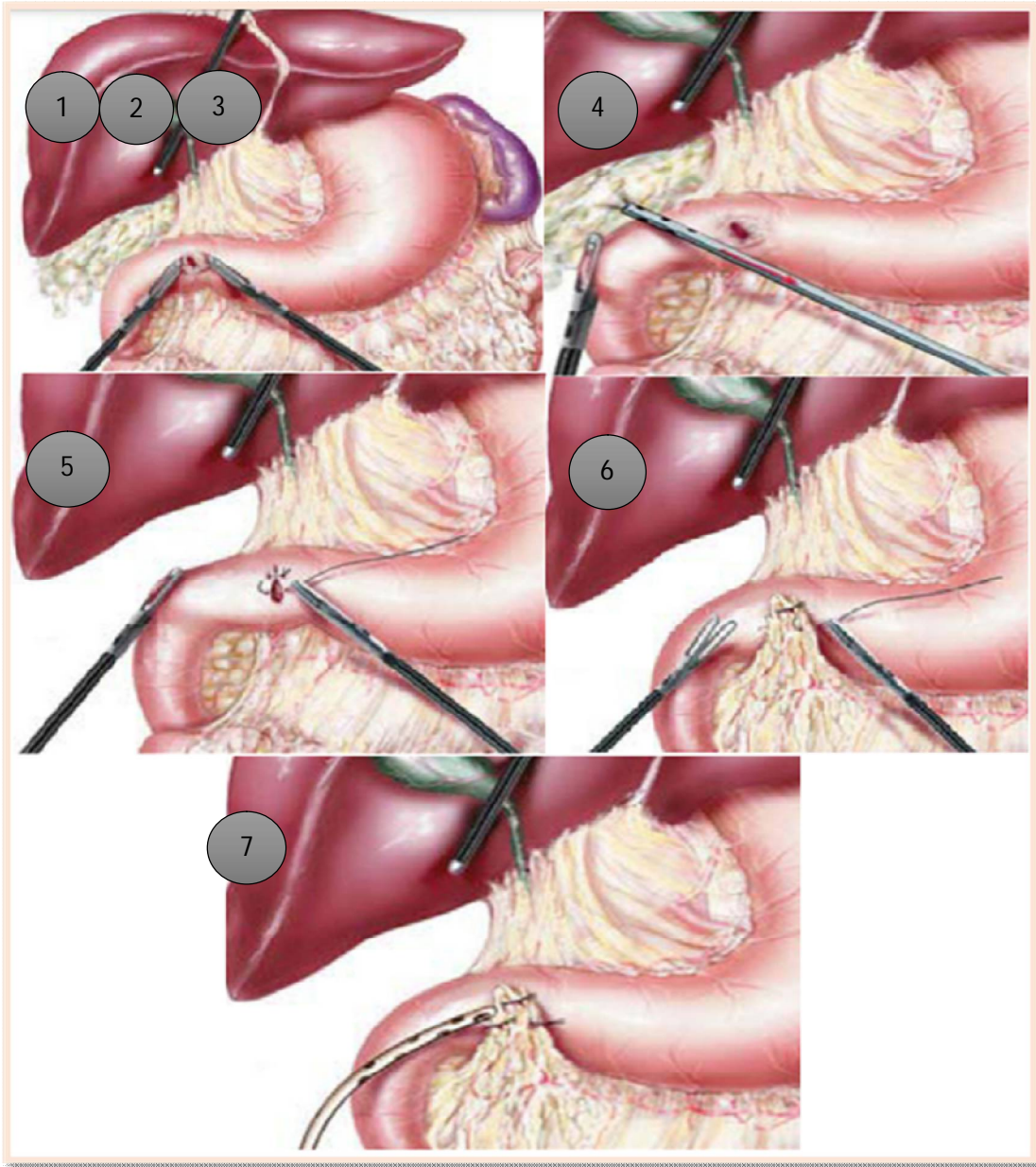
En outre, la physiopathologie de l'UG a été entièrement bouleversée par la découverte d'un agent infectieux, appelé *Helicobacter pylori*, chez 75 à 85 % des patients souffrant d'UGD (244). Il est considéré comme étiologie principale de la majorité des ulcères gastriques et duodénaux rencontrés.

De nos jours, le traitement chirurgical a été abandonné dans la pratique courante. Il n'est utile que dans la prise en charge des complications graves (perforation, ±hémorragie, sténose). La perforation est une complication fréquente de la maladie ulcéreuse, avec une incidence de 100 cas/100 000 habitants/an (243). Sa prise en charge est donc souvent chirurgicale par voie laparoscopique, pratiquée en absence de contre-indication (dilatation intestinale importante, état de choc) (245). Ses avantages sont : la diminution des douleurs postopératoires, la durée d'hospitalisation courte, la reprise précoce de l'activité physique, intérêt esthétique, mais son inconvénient majeur est : pas de guérison totale de la maladie initiale, ce qui nécessite l'administration à long terme d'un traitement médical. Cette technique est utilisée fréquemment pour les ulcères localisés à la face antérieure duodénale (1ère partie).

Cependant, les UG nécessitent un examen anatomopathologique et une résection de l'estomac emportant l'ulcère, s'il s'agit d'un cancer.

Les sept étapes opératoires sont (voir figure 31):

- 1) L'installation : position en décubitus dorsal avec les jambes écartées pour une meilleure exposition de la zone opérée.
- 2) Position de cinq trocarts.
- 3) Exploration de la cavité abdominale : confirmer le diagnostic, topographique et l'extension des lésions.
- 4) le lavage de la cavité par l'appareil d'aspiration ou par une aiguille à ponction, après le prélèvement bactériologique du liquide.
- 5) la suture de la perforation, en un ou deux points totaux, soit simples ou soit en X.
- 6) un artifice de comblement par une épiploplastie ou la colle biologique, afin de mieux souder la perforation
- 7) la mise en place d'un drain aspiratif de Redon n°14, souvent productif (si non il est enlevé après 48h).



**Figure 31 : Traitement laparoscopique de l'UGD perforé(243).**

### **III-PHYTOTHERAPIE ET REMEDES TRADITIONNELS POUR TRAITEMENT DE L'ULCERE GASTRODUODENAL:**

L'UGD est la pathologie la plus fréquente de l'estomac et du duodénum, qui est associée souvent à une infection à l'Hélicobacter pylori. Il est dû à un déséquilibre entre les facteurs protecteurs et agressifs. Un grand nombre de médicaments modernes est introduit dans le traitement tel que les IPP, les antiH2, les ATB... Malgré leur efficacité, ces molécules de synthèse présentent certains problèmes d'échec du traitement et des effets secondaires, ce qui réduit leur tolérance. C'est pour ces raisons que l'attention est aujourd'hui portée sur des thérapies alternatives : la phytothérapie et l'homéopathie(246). Les remèdes à base de plantes médicinales peuvent être administrés pendant une longue durée sans risque de complications (avec respect des doses). Ils ont un effet positif sur les maladies du tube digestif, notamment les UGD.

En effet, les plantes renferment des substances actives, avec plusieurs effets thérapeutiques : anti-inflammatoire, réparateur, couvrant, antioxydant, stabilisateur de membrane, antimicrobien(247).

L'effet anti-inflammatoire est assuré essentiellement par les astringents, en formant des films avec les protéines du mucus à la surface de la muqueuse gastrique. Ces films jouent un rôle protecteur, vasoconstricteur en réduisant l'inflammation locale. L'effet spasmolytique des plantes est largement utilisé pour lutter contre certains types de spasmes de la musculature lisse digestive ou même urinaire.

Selon la pharmacopée marocaine traditionnelle 1997, 279 plantes de 89 familles ont été identifiées comme remède des affections du tube digestif. Les études ont indiqué que la plupart des plantes médicinales étaient issues des familles Asteraceae (7,1%) et Fabaceae (6,8%), renfermant des flavonoïdes (49%), des tanins (13%), des saponines (10%) et des alcaloïdes (9%).

Les principales plantes utilisées dans le traitement et la prévention des ulcères gastroduodénaux sont :

**1) Réglisse : *Glycyrrhiza glabra* " عرق السوس "**



**Figure 31: *Glycyrrhiza glabra*(248).**

Au cours des dernières décennies, la réglisse a montré une large gamme d'activités pharmacologiques : antimicrobienne, antipyrétique, antioxydant, anticancéreuse, hypolipémiant, cardiovasculaire, respiratoire, immunologique, anti-inflammatoire, analgésique...(249).

### **Composition :**

Le diagnostic phytochimique de la racine de réglisse a montré la présence d'alcaloïdes, flavonoïdes, amidons, glycosides, glucides, composés phénoliques, protéines, pectine, mucilage, saponines, lipides, tanins, stérols et stéroïdes.

### **Effet sur les ulcères gastriques et duodénaux :**

La carbénoxolone est un stéroïde dérivé de l'acide glycyrrhétinique, analogue de l'acide glycyrrhizique. Elle est utilisée à une dose moyenne de 100 mg trois fois par jour, pour le traitement des ulcérations et des inflammations œsophagiennes, gastroduodénales et orales. Des améliorations significatives remarquables après 5 à 7 jours (250). La réglisse agit en augmentant la concentration de prostaglandines dans le système digestif, qui stimulent la sécrétion de mucus gastrique, elle a également prolongé la durée de vie des cellules superficielle de l'estomac et elle a un effet anti-pepsine(251). L'activité anti-*Helicobacter pylori* de l'acide glycyrrhizique a été testée contre 29 souches d'*Helicobacter pylori*, en inhibant 79,3% des souches à des CMI <50 mg/l(249).

Un autre essai plus large, portant sur 874 patients souffrant d'ulcères duodénaux chroniques. Les patients ont reçu la réglisse déglycyrrhizinée, des antiacides ou de la cimétidine. Tous les groupes ont été traités, mais les patients du groupe réglisse déglycyrrhizinée présentaient moins de rechutes (252).

## 2) Curcuma : Curcuma longa " الكركم "



**Figure 32: Curcuma longa(253)**

*Curcuma longa*, généralement appelé curcuma, appartient à la famille Zingiberaceae, originaire du sud-ouest de l'Inde. Ses rhizomes sont à l'origine d'une épice d'une teinte jaune vif. Sa coloration est due à la présence de trois principaux urcuminoïdes dans le rhizome : la curcumine, la déméthoxycurcumine et la bis-déméthoxycurcumine.

A part son utilisation dans l'alimentation, l'industrie alimentaire et en cosmétologie, le curcuma est une plante médicinale précieuse, qui a été couramment utilisé comme remède traditionnel de la gastrite, l'ulcère gastrique et l'inflammation.

Son extrait a été administré à des rats contaminés par l'*Hélicobacter Pylori*. Il a réduit la sécrétion d'acide gastrique, en bloquant les récepteurs hismaniquesH2 de manière compétitive, ainsi qu'il prévient la formation des ulcérations de la muqueuse gastrique.

Le curcuma a montré aussi une bonne activité antibactérienne, avec des valeurs de CMI de 5 à50 µg/ml, chez 65 cas souffrant d'*Hélicobacter pylori*(253).

### 3) Camomille allemande : *Matricaria chamomilla* "البابونج"



**Figure 33:** *Matricaria chamomilla* (254).

Bien que, la camomille n'ait fait l'objet d'aucune étude scientifique, pour évaluer son efficacité sur l'UGD, elle est utilisée depuis longtemps pour soulager les troubles gastriques. Cette plante apaise les brûlures et les autres troubles digestifs induits par l'ulcère et serait très efficace pour prévenir les récurrences. Elle possède une activité anti-inflammatoire et antispasmodique. Des études chez l'animal montrent que la camomille protège contre les ulcères induits par l'alcool. Ses fleurs possèdent une action anti-inflammatoire, antispasmodique et anti-oxydante.

**La posologie :** Infusion de 4g de fleurs séchées, dans 200ml d'eau bouillante, 2 à 3 fois par jour après repas jusqu'à amélioration(255).



#### 4) Ginseng :



**Figure 34:** Racine de ginseng (256).

La racine de *Panax ginseng* est un remède traditionnel de l'infection. Des chercheurs de la faculté de médecine de l'Université Ajou en Corée, ont étudié l'effet de la variété ginseng rouge, sur les cellules gastriques infectées par l'*H.pylori*. Ils ont observé que l'extrait de ginseng rouge inhibe la croissance bactérienne et protège les cellules de la muqueuse (cytoprotecteur).

Cette plante est la base de plusieurs médicaments naturels, traitant et prévenant les ulcères gastriques, d'origine infectieuse(257).

## 5) Ail : *Allium sativum* " الثوم "



**Figure 35:** *Allium sativum*(258)

*Allium sativum*, communément appelé ail, est une plante naturelle qui appartient à la famille des liliacées. L'ail est utilisé dans différentes cultures depuis longtemps, comme épice et aliment. Jusqu'à présent, Il est utilisé dans le traitement traditionnel de nombreuses maladies, grâce à son action Antihypercholestérolémiant, anti-inflammatoire et antioxydant(259).

L'ail est très riche en composés organosulfurés solubles dans les lipides, composés organosoufrés solubles dans l'eau (par exemple, S-allylcystéineS-allylcysteine (SAC) et S-allylmercaptocysteine), flavonoïdes, et composés phénoliques qui participent dans le piégeage des radicaux libres.

L'extrait d'ail a une activité anti-inflammatoire et antioxydant, nécessaire au maintien de l'homéostasie de la muqueuse gastrique, ce qui permet de conserver l'équilibre entre les facteurs agressifs et protecteurs de la muqueuse.

L'extrait d'ail pourrait être utilisé comme remède préventif, chez les patients qui ont une prédisposition à l'ulcération gastrique. Bien que, l'oméprazole soit plus efficace que l'ail, mais ce dernier reste un produit naturel sans effets secondaires, ni coût élevé(260).

6) Souci : *Calendula officinalis* " البكورية أو الأذريون "



**Figure 36:** *Calendula officinalis*(261).

Les extraits des fleurs de *Calendula officinalis* présentent un large spectre d'actions pharmacologiques : antibactérienne, anti-inflammatoire et cicatrisante, d'où sa grande importance dans la cosmétologie moderne. D'autres propriétés sont cholagogue, hypolipémiante, anti tumorale, immunostimulante C'est un traitement naturel des ulcères gastriques, grâce à ses propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires.

**Le mode d'emploi :** infusion de 2g des fleurs séchées, dans 200ml d'eau bouillante pendant 10 minutes. Prendre 3 tasses par jour après chaque repas durant 15 jours. A renouveler en cas de besoin(261).

## 7) *Figuier de barbarie* "التين الشوكي":



**Figure 37:** Figuiers de barbarie (262).

Nopal est originaire du Mexique, il possède des propriétés antiulcéreuse, anti-inflammatoire, antioxydant, antimicrobien, antidiabétique, effet neuroprotecteur et antispasmodiques. Les fruits sont très riches en acide ascorbique (vitamine C), vitamine E, glucose, fructose, caroténoïdes, acides aminés, fibres, flavonoïdes, betaxanthines et bétacyanines(263).

Une étude a montré que l'huile des grains de figuier, permet la diminution de la taille des ulcérations, des nécroses et l'arrêt des saignements observés au niveau de la paroi gastrique de rats. Donc, le Nopal est très efficace, pour la prévention des ulcères gastrique et ses récives.

**La posologie** : l'extrait de fleur est commercialisé souvent sous forme de gélules, administrés 2 fois /j avant les principaux repas jusqu'à guérison(263).



Le pharmacien est l'un des professionnels de santé, le plus fiable, accessible, et constitue le premier point de contact avec de nombreux patients. Il joue un rôle essentiel dans la prise en charge des patients souffrant d'UGD.

Donc, Il est nécessaire qu'il connaisse les symptômes fréquents et rares d'UGD, et qu'il soit capable d'assurer un bon suivi du schéma thérapeutique, pour garantir aux patients un traitement efficace et personnalisé.

En outre, le pharmacien doit assurer l'éducation des patients, concernant les facteurs de risque possibles, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables, le rythme de prise, la posologie.

L'intervention du pharmacien doit être dirigée vers :

- La dispensation du traitement personnalisé + des conseils portant sur des règles hygiéno-diététique, pour assurer une meilleure observance du traitement.
- L'insistance sur l'importance, le délai, le but et les modalités de réalisation des examens de diagnostic (test respiratoire à l'urée marquée, fibroscopie...), avant et après le traitement.
- L'obligation du patient à suivre toutes les précautions nécessaires, afin de d'éviter les rechutes et les complications d'UGD.

## **I-ROLE DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI THERAPEUTIQUE :**

### **1) Cas du patient venant à l'officine présentant des douleurs gastriques :**

Puisque le pharmacien d'officine est l'acteur de santé le plus proche du patient. Ce dernier se présente spontanément à l'officine, sans ordonnance, pour chercher un médicament traitant ses douleurs gastriques. Le pharmacien doit être toujours vigilant, concernant la différenciation entre les douleurs gastriques, qui pourraient être liées à une gastrite ou RGO... de celles pourraient être liées à un ulcère gastrique ou duodéal.

La gastrite est une inflammation de la muqueuse gastrique (aigüe ou chronique), qui provoque des douleurs à type de crampe, surviennent à la fin des repas. Cependant, elle n'est pas caractérisée par des lésions de la muqueuse gastrique, contrairement aux UGD (les douleurs surviennent 1h30 à 2 heures après repas). Dans ce cas, le pharmacien peut conseiller au patient les antiacides à base d'hydroxyde, d'Mg ou d'Al (Maalox®, Rennie®...), les pansements gastro-intestinaux à base de silicone (Polysilane®...) ou d'argile (Bedelix®, Smecta®...), les IPP à faible dose 20mg/j et à courte durée. En cas d'un patient présentant des signes de gravité (amaigrissement, saignement sous forme de méléna, rectorragie ou hématurie, altération de l'état général...), le pharmacien doit le diriger en urgence vers le médecin spécialiste.

## 2) Cas du patient ayant déjà un ulcère gastroduodéal :

Le pharmacien participe à l'amélioration de l'observance du traitement, en expliquant au patient toutes les modalités d'emploi de son nouveau traitement. L'annonce de l'UGD, avec ou sans infection à l'*Helicobacter pylori*, peut parfois perturber le patient et l'empêcher à écouter les consignes donnés par son médecin. Puisque, le pharmacien d'officine va dispenser son traitement, il le lui réexplique en détail en précisant son mode d'emploi, ses effets indésirable etc...

Grâce à la formation théorique et pratique du pharmacien, il peut adapter son vocabulaire en fonction du niveau intellectuel du patient afin qu'il bien assimile son traitement.

### 2.1) Explication du traitement et son mode d'emploi:

En cas d'UGD causé par l'infection à l'*Helicobacter pylori*, le pharmacien explique au patient, que son traitement est composé d'une association de plusieurs ATB pour éliminer la bactérie, d'un IPP permettant de diminuer la sécrétion d'acide gastrique, afin de booster l'activité des antibiotiques.

Ainsi, Il faut insister sur l'obligation de prendre correctement son traitement et de le terminer jusqu'au bout, sans arrêt immédiat. Si non, le patient est exposé non seulement aux récives de l'ulcère gastroduodéal, mais aussi à des résistances bactériennes compliquées.

#### ❖ Le mode d'emploi :

- Si l'IPP est prescrit 1 fois par jour, on l'administre 30 à 60 minutes avant le petit déjeuner, et s'il est prescrit 2 fois par jour, on l'administre 30 minutes avant le petit déjeuner et 30 minutes avant le dîner, pour contrôler l'hyperacidité nocturne.



- Les gélules doivent être avalées entières, avec un bon verre d'eau, sans les écrasées ou les mâchées(264).
- Les antiacides ont des interactions médicamenteuses bien connues, mais elles peuvent être évitées en intercalent les horaires de prise des autres médicaments ( $\pm 2H$ ). Ainsi, ils doivent être administrés 90 minutes après le repas, et si besoin au coucher(208).
- L'antibiothérapie (*H.pylori*- positif) : l'amoxicilline est prise de préférence au début du repas, la clarithromycine et le métronidazole sont pris également au milieu du repas pour limiter leurs troubles digestifs.
- Le pharmacien conseillera de prendre ces ATB en même temps au milieu du repas, pour favoriser l'observance. Comme il peut proposer un plan de prise pour faciliter la compréhension du patient, surtout pour les sujets âgés.

**En cas d'oubli** d'une prise : le ou les médicaments oublié(s) seront administré(s) le plutôt possible, sans doubler la prise. Le traitement sera poursuivre jusqu'à la prise totale des médicaments prévue initialement.

## **2.2) Explication des effets indésirables:**

Le patient doit être au courant des fréquents effets indésirables du traitement, pour diminuer son anxiété si l'un de ces effets se manifeste. Dans ce cas, le patient doit informer immédiatement son pharmacien ou son médecin, pour décider la continuité du traitement.

- L'amoxicilline peut entraîner principalement des troubles digestifs (diarrhée, dyspepsie...) des céphalées, des réactions allergiques à la pénicilline (urticaire, œdème de Quincke, choc allergique). Avant sa délivrance, le pharmacien doit s'assurer que le malade n'est pas allergique aux pénicillines(265).
- La clarithromycine provoque généralement des troubles digestifs plus sévères que l'amoxicilline, corrigés par l'administration simultanée des probiotiques (*Saccharomyces boulardii*) et une bonne hydratation. On note également, des candidoses buccales des stomatites et la coloration de la langue. Il est important d'encourager le patient à poursuivre son traitement malgré ces effets(266).
- Le métronidazole provoque des effets indésirables essentiellement au niveau buccal: sécheresse de la bouche, goût métallique, décoloration de la langue. Ainsi que, les urines peuvent devenir de coloration foncée, à cause des pigments solubles brun-rougeâtres, provenant de la dégradation du principe actif dans l'organisme.  
  
Le pharmacien doit proscrire l'association : alcool + métronidazole pour éviter l'effet antabuse(183).
- Les antihistaminiques H2 sont souvent bien tolérés. Il est possible d'observer des troubles digestifs mineurs (diarrhée ou constipation, nausées), céphalées, éruptions cutanées, vertiges, élévation des transaminases, des troubles hématologiques, une bradycardie sinusale. Ces effets indésirables sont souvent rares.

- La cimétidine provoque généralement des syndromes confusionnels et des effets anti androgéniques, surtout chez les personnes âgées. On peut la substituer par un autre anti-H2. Pour les formes effervescentes, Il faut un apport équilibré en sodium.
- les IPP sont souvent très bien tolérés. Mais, ils présentent des troubles mineurs et transitoires: nausées, vomissements, céphalées, flatulences et vertiges.
- Sucralfate, contenant de l'aluminium, peut entraîner une constipation corrigée par une bonne hydratation, ainsi qu'une hypophosphatémie, et une intoxication à l'aluminium, observée rarement chez les patients en phase terminale du traitement(267). L'administration prolongée à dose élevée, chez des sujets souffrant d'insuffisance rénale chronique est à proscrire (risque d'encéphalopathie par accumulation).
- Misoprostol n'est pas dénué d'effets indésirables, à cause de son action systémique. On note souvent une diarrhée, suite à la stimulation de la motricité intestinale et contractilité utérine, avec des saignements chez la femme enceinte, d'où vient sa contre-indication dans ce cas. Il faut l'utiliser aussi avec prudence, chez des personnes âgées souffrant d'une hypotension(215).
- La plupart des effets indésirables des antiacides sont mineurs, lorsqu'on les utilise rationnellement et en petites quantités. Cependant, lorsqu'on les utilise à forte dose et pendant de longues périodes(208), des effets indésirables sévères peuvent survenir, tels que la mort subite par l'intoxication cardiaque avec  $Mg^{2+}$  (210).

Toutes ces informations doivent être précisées au patient par son pharmacien, afin d'éviter les rechutes et d'améliorer l'observance du traitement.

### 2.3) Explication des règles hygiéno-diététiques :

Le pharmacien accompagne la délivrance des médicaments, par un ensemble de règles hygiéno-diététiques et de conseils, à fin d'améliorer l'évolution de sa maladie et de favoriser une guérison totale.

#### a) Les conseils alimentaires :

- Fractionner l'alimentation tout au long de la journée, en plusieurs petits repas (idéalement à 4 à 6), cela provoque une augmentation du pH, et une diminution des douleurs gastriques. De plus, il faut éviter le jeûne prolongé, pour prévenir la survenue des ulcères.
- Bien mâcher les aliments.
- Eviter les aliments qui peuvent entraîner l'agression de la muqueuse du tube digestif, surtout lors des phases aiguës :
  - 1) Les aliments acides (citron, orange, pamplemousse, tomate, vinaigre, vinaigrette...).
  - 2) Les aliments trop sucrés ou trop salés entraînent une hypersécrétion d'acide de gastrique, par leur effet hypertonique.
  - 3) Les aliments piquants causent une irritation de la paroi digestive.
  - 4) Les aliments riches en matières grasses (viandes grasses, pâtisseries, crème...) demandent beaucoup de temps de digestion, ce qui entraîne une hypersécrétion d'acide gastrique(268).
  - 5) Les boissons gazeuses, alcoolisées, thé, café...retardent la cicatrisation des ulcères

- Favoriser les aliments « doux », lors des phases aiguës (les soupes à base de semoule ou légumes, les compotes, les biscottes, les tisanes de réglisse, verveine...)
- Apport du lait (2 à 2,5L du lait répartis tout au long de la journée). Il a un effet antalgique, dû à son pouvoir de baisser la sécrétion du suc gastrique.

### **b) Arrêt du tabac**

Le pharmacien doit expliquer à son patient que le tabac est une cause majeure de troubles gastro-intestinaux, et même du cancer. Donc, il faut l'arrêter immédiatement et complètement. Il doit préciser aussi que, cet arrêt contribue à l'efficacité du traitement médicamenteux et diminue le risque de récurrence, jusqu'à 50% après arrêt du traitement.

Pour éviter les conséquences du sevrage tabagique, le pharmacien peut proposer d'autres alternatives à base de nicotine, telles que le spray nicotinique, le chewing-gum à la nicotine le patch nicotinique, le comprimé à sucer, remplacent la nicotine de la cigarette(269).

### **c) Eviter l'automédication :**

Le patient doit éviter l'automédication à côté du traitement d'ulcère. Il doit prendre conseil auprès de son pharmacien ou de son médecin, avant d'ajouter un autre médicament. Par exemple, en cas de douleurs, il faut proscrire les anti-inflammatoires non stéroïdiens (type aspirine, ibuprofène...), et prescrire de préférence le paracétamol (si absence de contre-indication).

#### **d) Eviter le stress :**

Le pharmacien doit expliquer au patient l'impact du stress, pour éviter l'aggravation de sa situation. Le patient doit être conscient que, le stress cause des problèmes de santé graves, qui peuvent aller jusqu'à l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs, et il peut agir sur la muqueuse gastrique en augmentant la sécrétion acide, ce qui provoque l'ulcère de stress qui est très courant en milieu hospitalier(270).

Lors d'une crise douloureuse causée par le stress, le pharmacien peut conseiller les antiacides et les IPP en attendant l'intervention du spécialiste.

Normalement, les patients stressés sont déjà sous un traitement, pour prévenir l'apparition d'ulcère ou la complication d'un ulcère préexistant.

#### **e) Amélioration de l'observance :**

En cas des difficultés de déglutition des comprimés et des gélules, le pharmacien peut adapter la forme galénique, à fin de faciliter l'administration du médicament, d'éviter les sauts de prise, et par conséquent améliorer l'observance.

- l'amoxicilline existe en comprimé dispersible, qui peut être avalé avec un bon verre ou dissout dans un demi- verre d'eau.
- La clarithromycine : Aucune étude n'a été faite pour connaître la cinétique du principe actif, après changement de la forme galénique. L'écrasement du comprimé constitue une utilisation hors-AMM. Alternative : Clarithromycine 25 mg/ml ou 50mg/ml granulés pour suspension buvable : ZECLAR®, CLAZEN®(271).

- Les gélules d'oméprazole ne doivent être ni croquées ni mâchées. Mais, elles peuvent être ouvertes, dispersées et avalées immédiatement leurs contenus avec un aliment légèrement acide (jus de fruit, eau non gazeuse ou compote de pomme), surtout chez les enfants et Chez les patients ayant des difficultés de déglutition des aliments semi-liquides(271).
- L'ésoméprazole peut être administré, chez cette catégorie de patients, en ouvrant et dispersant le contenu des gélules gastrorésistantes dans un demi-verre d'eau non gazeuse, et peut être administré par sonde gastrique en cas de besoins(271).
- Possibilité d'ouverture des gélules de Lansoprasole, mais ne pas mâcher leur contenu (271).

**f) Autres :**

- Favoriser le repos total et diminuer les activités physiques intenses, surtout lors des crises
- Respecter le délai les tests biologiques ou cliniques définis par le médecin.
- conseiller le patient de consulter en urgence le médecin spécialiste, en cas de signes de gravité (amaigrissement non expliqué, hématurie, hématochézie, hématoxémie...)

## II-ROLE DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI BIOLOGIQUE :

A part le rôle du pharmacien dans le suivi thérapeutique des patients souffrant d'UDG à *Helicobacter pylori* positif ou négatif. Il joue aussi un rôle important dans le suivi biologique en collaboration avec d'autres praticiens de santé, pour améliorer la sensibilisation des patients.

Le pharmacien doit insister sur l'importance de réalisation des tests prescrits, dans des délais exacts, pour ne pas affecter la précision du test. Par exemple, l'utilisation récente d'ATB ou d'IPP qui coïncide avec la réalisation du test respiratoire à l'urée marquée, peut entraîner des résultats faussement négatifs chez 40 % des patients, et le contrôle d'éradication qui doit s'effectuer 3 mois après la fin du traitement(272).

Le pharmacien doit expliquer le but de ces tests, les modalités, les précautions à prendre pour éviter la transmission du germe à son entourage, puisque l'*Helicobacter pylori* est transmissible soit par voie féco-orale, orale ou gastro-orale.

Malheureusement, le pharmacien au MAROC n'est pas totalement impliqué dans le suivi biologique, par rapport à d'autres pays européens. Il ne peut pas participer au dépistage primaire d'*Helicobacter pylori*, qui aura plusieurs avantages par la suite. Parce que, ce dépistage peut réduire le taux des consommateurs des antiacides sans détermination de la cause des troubles gastriques...



### **III-ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION DE L'ULCERE GASTRODUODENAL ET SES COMPLICATIONS :**

Le pharmacien joue un rôle important dans la prévention des UGD, et ceci, en dirigeant le patient à prendre les mesures nécessaires pour prévenir les complications. Les actions les plus efficaces, concernent surtout la prévention des ulcères gastroduodénaux et leurs complications induites par les AINS et aussi la prévention des récurrences(273).

#### **1) La prévention primaire chez sujet recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens:**

##### **1.1) Sujet n'ayant jamais eu d'ulcère :**

Le pharmacien doit expliquer au patient en cas de prise chronique des AINS, leurs effets indésirables sur le tractus digestifs, à fin de minimiser leurs prises. Il peut également proposer d'autres alternatives.

Le risque d'ulcère augmente aussi en cas de prise d'AINS, associé à une infection à *Helicobacter pylori*. L'éradication de cet agent pathogène est donc recommandée, chez ces malades sous AINS. La prévention de la récurrence, chez ces patients, nécessite un traitement d'entretien par IPP(274).

Il existe bien évidemment des ulcères liés à la prise d'AINS en l'absence de contamination par *H.pylori*. On note une augmentation du risque d'ulcère hémorragique plus marquée lorsque les deux facteurs sont présents. Les effets de l'éradication se différencient, d'un utilisateur chronique à un autre utilisateur débutant d'AINS. Pour le premier cas, l'éradication n'apporte pas de bénéfice sur le maintien de la rémission après cicatrisation par IPP, elle est moins efficace que le traitement d'entretien sur la prévention de la récurrence hémorragique.

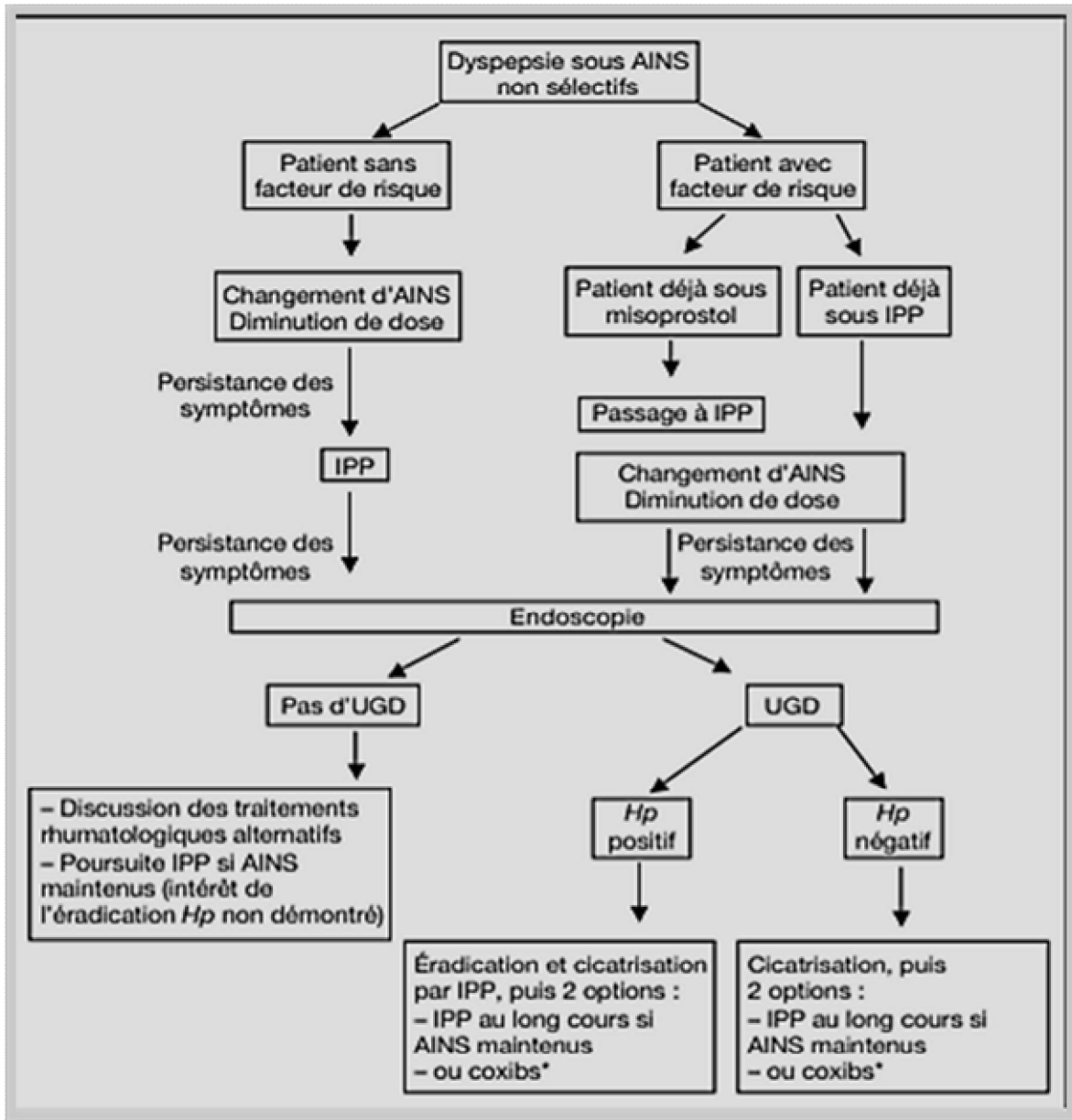
En revanche, les malades développant un ulcère hémorragique, sous traitement par aspirine à faible dose, l'éradication de la bactérie diminue le taux de récurrence hémorragique.

### **1.2) Sujet ulcéreux ou ayant déjà un antécédent d'ulcère :**

Chez les patients atteints d'UGD ou aient déjà un antécédent d'ulcère, le changement de la molécule d'AINS et l'adaptation posologique, sont les premières mesures à mettre en œuvre. Les essais ont montré que la tolérance digestive se différencie d'un AINS à l'autre chez le même sujet. Les AINS de type coxibs sont mieux tolérés que les AINS conventionnels(274).

Le traitement curatif des patients atteints d'ulcères gastroduodénaux sous AINS est obligatoire, à fin d'éviter les complications digestives (hémorragies, perforations...) (275). Il repose en premier lieu sur l'administration des IPP ; Si les troubles dyspeptiques persistent, il faut un dépistage et une éradication systématique de l'*Helicobacter pylori* chez ces patients.

La mise en place d'une gastro-protection par IPP en association avec un coxib est obligatoirement proposée, chez les patients aient des antécédents d'UGD compliqué. De plus, il est nécessaire de bien expliquer au patient de façons à optimiser la compliance, c'est-à-dire prenant la totalité du traitement prescrit, pour bien protéger sa muqueuse gastrique contre les agressions, dues aux AINS et éviter par les récurrences(275).



**Figure 38:** Conduite à tenir devant des troubles dyspeptiques et un UGD non compliqué chez des patients sous AINS non sélectifs.

\*L'association coxib-gastro-protection est indiquée chez des patients à haut risque, notamment ceux ayant un antécédent d'hémorragie ulcéreuse(274).

## **2) La prévention des accidents graves induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

La prévention vise à prévenir les troubles digestifs induits par les AINS, les ulcérations de la muqueuse gastrique et leurs complications. Elle doit être préconisée chez les malades porteurs de facteurs de risque (sujet âgé, infection à H. pylori, consommation d'alcool, tabac...). Sur le plan éthique, tout patient traité par AINS doit être informé par son médecin ou son pharmacien, sur les effets indésirables de ce traitement et les possibilités de prévention des complications digestives. Le traitement préventif repose essentiellement sur les anti-H2 et les IPP.

### **2.1) La famotidine :**

Le traitement par famotidine à forte dose 40 mg, deux fois par jour, réduit significativement l'incidence des UGD, chez les patients atteints d'arthrite, recevant un traitement d'AINS à long terme. Ainsi qu'il offre une protection contre les ulcérations gastriques chez les sujets sains, recevant une faible dose d'aspirine(198).

### **2.2) Le misoprostol :**

le misoprostol a prouvé sa capacité à prévenir la survenue des complications ulcéreuses : les hémorragies et les perforations(276). Son association avec les AINS non sélectifs permet une réduction d'environ 40% du risque de complications ulcéreuses. Les principaux inconvénients du misoprostol sont sa mauvaise tolérance digestive et ses modalités d'administration (quatre prises par jour). Les laboratoires Searle ont mis sur le marché une combinaison de diclofénac et du misoprostol dans le même

comprimé, elle est commercialisée sous le nom ARTOTEC®50mg/0.2mg ou ARTOTEC®75mg/0.2mg. Elle a été une alternative chez les patients souffrant de problèmes articulaires ou rhumatismaux et présentant un haut risque aux accidents induits par AINS. Mais malheureusement, le ministère de santé a retiré son AMM le 18/07/2018, car elle a été utilisée dans d'autres visées illégales (avortement)(277).

### **2.3) Les AINS sélectifs : anti-COX-2 :**

L'inhibition de la COX-2 par certains AINS est responsable en grande partie d'apparition des effets anti inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques, alors que l'inhibition de la COX-1 est responsable surtout des effets indésirables gastro-intestinaux. La puissance inhibitrice des différents AINS sur les COX est variable, par exemple, l'AAS inhibe les COX de manière irréversible(118)(278).

Les AINS anti-COX2, appelé également les coxibs, diminuent le risque de complications des ulcères gastroduodénaux d'environ 50 à 60 % par rapport aux AINS conventionnels (non sélectifs). Leur niveau de sécurité pour le risque gastroduodéal est similaire à celui de l'association AINS conventionnels-IPP. Les coxibs ont à la fois l'avantage d'une meilleure tolérance sur la muqueuse gastrique et duodéal, contrairement aux IPP qui n'ont aucun effet protecteur de la muqueuse duodéal, chez les patients sous AINS non sélectifs(278).

Pour résumé, la prévention du risque digestif lié aux AINS repose, soit sur l'addition d'un traitement protecteur, soit sur le développement de nouvelles molécules moins toxiques pour la muqueuse digestive.

#### IV-LA VACCINATION ANTI H.PYLORI :

L'infection à l'*Helicobacter pylori* entraîne une gastrite chronique, un UGD ou même un adénocarcinome gastrique, qui est la 3<sup>ème</sup> cause de décès par tumeur maligne. L'éradication thérapeutique de cet agent pathogène est assurée à travers différents schémas d'antibiothérapie. Mais, il faut assurer aussi une stratégie de vaccination prophylactique comme toute maladie menaçante de la société mondiale(279).

En outre, le développement d'un vaccin anti *H. pylori*, n'est pas une priorité stratégique actuelle des grandes industries pharmaceutiques, malgré la dangerosité de la maladie et son importance dans le monde. Puisque l'implication de ces sociétés est susceptible d'être cruciale pour le développement avancée, il est donc nécessaire d'établir une collaboration entre les industries(279).

Un vaccin prophylactique contre l'*Helicobacter pylori*, serait donc un outil puissant pour prévenir le cancer gastrique. Cependant, des essais de production d'un modèle vaccinal avancé, exploitant les propriétés antigéniques de certaines protéines, n'ont pas réussi à prévenir l'infection chez l'homme. Ils sont arrêtés à la première phase d'essai clinique.

La stratégie de développement de vaccins a été réalisée sur plusieurs modèles animaux : souris, singes(280). Ces études ont montré que l'immunisation est toujours possible en utilisant l'uréase comme antigène chez l'animal. D'après ce résultat, des essais cliniques actuels ont utilisé aussi l'uréase comme antigène, qui est administré par voie orale, avec les LT naïfs (entérotoxine thermolabile d'*E. coli*). Mais, ils n'ont observé qu'une modeste réduction de colonisation gastrique par l'*H. pylori* (280).

Une autre étude clinique vise à tester l'innocuité chez des adultes en bonne santé, en les administrant par voie orale un vaccin à base de cellules entières d'*H.pylori*, inactivé par le formol, administré avec ou sans LT naïfs (entérotoxine thermolabile d'*E. coli*) comme adjuvant muqueux(281). Jusqu'à présent, pas d'observation d'efficacité chez l'homme.

Donc, la mise sur le marché d'un vaccin contre l'*H.pylori* efficace chez l'homme apparaît encore lointaine.





La découverte d'*H.pylori* par les deux chercheurs australiens, Robin Warren et Barry Marshall, a changé radicalement les concepts épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques et la prise en charge thérapeutique de l'UGD. Cependant, le concept physiopathologique classique a été conservé, qui associe l'apparition de l'ulcère à un déséquilibre entre les facteurs agressifs et protectifs de la muqueuse gastrique. Ainsi qu'à l'implication d'autres facteurs génétiques, iatrogènes, alimentaires...(43)

L'ulcère iatrogène, constitue la deuxième cause majeure après la cause infectieuse. Puisque les médicaments ulcérogènes, surtout les AINS, les AIS, sont les plus prescrit pour plusieurs visés thérapeutiques(118).

La prise en charge médicamenteuse, a connu également un grand changement ces dernières années. Elle se base sur 3 grandes classes pharmacologiques de médicament :

- ✚ Les antibiotiques, puisque la cause majeur de l'UGD est un agent infectieux.
- ✚ Les anti-sécrétoires et les anti- acides : qui diminuent ou neutralisent l'acidité gastrique.
- ✚ les cytoprotecteurs ou gastro-protecteurs : à visée préventive.

L'éradication de l'*Hélicobacter pylori*, permet la cicatrisation totale et rapide de la lésion, la prévention des rechutes, et donc la diminution du coût et durée du traitement. Ce dernier est constitué généralement, d'un IPP et une antibiothérapie adaptée pendant 7 jours, puis une poursuite de prise d'IPP pendant un mois(273).

La surveillance thérapeutique et biologique du patient, doit être assurée par les différents acteurs de santé publique, notamment le pharmacien d'officine, qui à travers son éducation thérapeutique personnalisé du patient ulcéreux, permet d'éviter les récurrences et les complications d'ulcère gastroduodénal.

De nos jours, la plupart des gens sont devenus stressés, et donc prédisposés à la révélation ou l'aggravation de la maladie. Sans négliger, l'impact du tabac, alcool, régime alimentaire et médicaments ulcérogènes sur la formation d'ulcère.

Le développement d'un vaccin constitue un enjeu sanitaire mondial. Mais, ce n'est pas une priorité stratégique actuelle des industries pharmaceutiques, malgré la dangerosité de la maladie, à cause de plusieurs obstacles scientifiques et économiques.



## RESUME

**Titre :** L'ulcère gastroduodéal : la prise en charge et l'accompagnement à l'officine.

**Auteur :** Zaineb EL ASSASSI

**Mots clés :** ulcère gastroduodéale – ulcère gastrique- ulcère duodéal- anti inflammatoire non stéroïdiens - *Helicobacter pylori* - antibiotique – antisécrétoire

### **Résumé :**

Avant la découverte d'*Helicobacter pylori*, l'UGD était considérée comme résultant du déséquilibre entre les facteurs de protection, et celles d'agression de la muqueuse gastroduodéale. En 1982, la découverte de *Helicobacter pylori* par Warren et Marshall a bouleversé tous les concepts, en considérant l'ulcère gastroduodéal comme une maladie essentiellement infectieuse. L'éradication de l'agent pathogène repose sur l'association des ATB et un IPP, administré pendant une durée limitée, qui permet une réduction des taux de récurrences des ulcères gastriques et duodéaux respectivement, de 59% à 4% et 67% à 6%. Le traitement chirurgical de l'ulcère est dépassé dans la pratique courante, sauf, dans la prise en charge des complications graves (perforation, ±hémorragie, sténose). Le rôle pathogène de *H. pylori* dépasse largement le cadre de la maladie ulcéreuse, puisqu'il est impliqué aussi dans la dyspepsie, les ulcères dus à la prise d'AINS, l'adénocarcinome gastrique, le lymphome de MALT, ainsi que d'autres maladies extradigestives, telles que les affections cardiovasculaires. L'éducation thérapeutique du patient ulcéreux, est assurée par le pharmacien d'officine à fin d'améliorer l'observance du traitement et diminuer par la suite le risque de récurrence et des complications. La prévention vaccinale apparaît encore lointaine, à cause de plusieurs obstacles.

## SUMMARY :

**Title** : L'ulcère gastroduodéal : la prise en charge et l'accompagnement à l'officine.

**Author** : Zaineb EL ASSASSI

**Keywords** : Pepticulcer-Gastric ulcer- duodenal ulcer- Helicobacter pylori- Non-steroidal anti- inflammatory- antibiotic- Antisecretory.

Prior to the discovery of *Helicobacter pylori*, PUD was considered to be the result of an imbalance between protective and aggressive factors of the gastroduodenal mucosa. In 1982, the discovery of *Helicobacter pylori* by Warren and Marshall overturned all concepts, considering peptic ulcer disease to be essentially infectious. Eradication of the pathogen is based on a combination of antibiotics and a PPI, given for a limited period of time, which reduces the recurrence rates of peptic and duodenal ulcers from 59% to 4% and 67% to 6% respectively. Surgical treatment of ulcers is outdated in current practice, except for the management of severe complications (perforation, ±bleeding, stenosis). The pathogenic role of *H. pylori* goes far beyond ulcer disease, as it is also implicated in dyspepsia, NSAID-induced ulcers, gastric adenocarcinoma, MALT lymphoma, as well as other extra-intestinal diseases, such as cardiovascular disease. Therapeutic education of the ulcer patient is provided by the pharmacist in order to improve compliance with the treatment and subsequently reduce the risk of recurrence and complications. Vaccine prevention still appears to be a long way off, due to several obstacles.

## ملخص

**العنوان** القرحة الهضمية الرعاية والدعم العلاجي في الصيدلية

**الاسم الكامل** زينب العسائي

**الكلمات الأساسية** قرحة هضمية-قرحة معدية-قرحة معوية-هيليكوباكتر بيلوري-مضاد التهاب غير

ستيرويدي-مضاد حيوي-مضاد الإفراز

كان ينظر إلى القرحة الهضمية على أنها ناتجة عن اختلال التوازن بين ، *Helicobacter*

*pylori* قبل اكتشاف جرثومة

عوامل حماية الغشاء المخاطي الهضمي والعوامل المتسببة في الإضرار به. في عام 1982، أدى اكتشاف هيليكوباكتر بيلوري من طرف وارين ومارشال إلى تغيير جذري في جميع المفاهيم، معتبرين القرحة الهضمية مرضا معديا بشكل أساسي. للقضاء على الجرثومة والعلاج التام للمرض، تعتمد توليفة مكونة من عدة مضادات حيوية، ومضاد للإفراز المعدي (مثبط مضخة البروتون) لمدة محدد من الزمن، مما يمكن من تخفيض معدلات تكرار الإصابة بقرحة المعدة من 59% إلى 4% وكذا قرحة الإثني عشر من 67% إلى 6%. بالنسبة للعلاج الجراحي فهو مستغنى عنه في الممارسة الطبية الحالية، باستثناء علاج المضاعفات الخطيرة (ثقب، نزيف، تضيق أو التواء).

إضافة إلى القرحة الهضمية ومضاعفاتها، تتسبب هيليكوباكتر بيلوري أيضا في عسر الهضم، والقرحة الناتجة عن تناول مضادات الالتهاب الغير الستيرويدية، والسرطان الغدي المعدي، وورم الغدد اللعابية، وكذلك أمراض أخرى، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية... يتم توفير الدعم والتثقيف العلاجي لمرضى القرحة من قبل الصيدلاني من أجل تحسين الامتثال للعلاج وبالتالي تقليل مخاطر الانتكاس والمضاعفات.

لا يزال التطعيم يبدو بعيد المنال، بسبب عدة عقبات.



- [1] Bommelaer, G., & Stef, A. (2009). Ulcère gastroduodéal: avant et après *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33(8-9), 626–634. doi:10.1016/j.gcb.2009.07.004 10.1016/j.gcb.2009.07.004.
- [2] ougere, É. (2019). Ulcère gastro-duodéal à *Helicobacter pylori*. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(584), 14–17. doi:10.1016/j.actpha.2019.01.012 10.1016/j.actpha.2019.01.012 downloaded on 2019-03-26.
- [3] Asali AM, Alghamdi MA, Fallatah SA, Alholaily WA, Aldandan RG, Alnosair AH, et al. Risk factors leading to peptic ulcer disease: systematic review in literature. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*. 24 sept 2018;5(10):4617-24.
- [4] Dine T, Chekroud H. Traitement de l'ulcère gastroduodéal. :1.
- [5] Walsh JH, Peterson WL. The Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in the Management of Peptic Ulcer Disease. *New England Journal of Medicine*. 12 oct 1995;333(15):984-91.
- [6] L'ulcère de l'estomac, ou ulcère gastrique, touche environ de la population [Internet]. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacie-des-halles.fr/fr/ulcere-estomac.html>
- [7] Ulcères de l'estomac et du duodénum | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/ulceres-de-lestomac-et-du-duodenum>
- [8] Ulcère gastro-duodenal: diagnostic des ulcères [Internet]. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: [http://hepatoweb.com/ulcere\\_diagnostic.php](http://hepatoweb.com/ulcere_diagnostic.php)
- [9] Lee S. Anatomie et physiologie de l'estomac [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/what-is-stomach-cancer/the-stomach>



- [10] Ulcère gastro-duodénal : Anatomie de l'estomac [Internet]. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: [http://hepatoweb.com/Estomac\\_anatomie.php](http://hepatoweb.com/Estomac_anatomie.php)
- [11] Sirtin » Les épiluchures surprenants de l'estomac [Internet]. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sirtin.fr/2011/01/20/les-epiluchures-surprenants-de-lestomac/>
- [12] Ulcère gastro-duodénal : Les fonctions de l'estomac [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: [http://hepatoweb.com/Estomac\\_fonction.php](http://hepatoweb.com/Estomac_fonction.php)
- [13] Shammash JB, Rubesin SE, Levine MS. Massive gastric distention due to duodenal involvement by retroperitoneal tumors. *Gastrointest Radiol* 1992;17:214–6.
- [14] Futura. Définition | Duodénum | Futura Santé [Internet]. Futura. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-duodenum-6861/>
- [15] Schmutz G, Valette PJ. Échographie et endosonographie du tube digestif et de la cavité abdominale. Paris: Vigot; 1994 240p.
- [16] Op den Orth JO. Radiologic visualization of the normal duodenal minor papilla. *Fortschr Röntgenstr* 1978;128: 572–6.
- [17] Blain F, Le Guyader J, Brousse A, Saliou J, Bellet M. Exploration radiologique de la grande caroncule duodénale en double contraste. *J Radiol* 1980;61:483–93.
- [18] L'ulcère de l'estomac : une histoire de bactérie [Internet]. Planet-Vie. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/l-ulcere-de-l-estomac-une-histoire-de-bacterie>
- [19] <https://doi.org/10.48408/IMIST.PRSM/mm-v24i4.880>. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection and Related Gastric Pathologies in Moroccan Population

- [20] 21. J.-D. de Korwin, P. Lehours. *Helicobacter pylori*: notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. EMC (Elsevier Masson SAS), Gastro-entérologie, 9-000-B-60, 2010.
- [21] Raymond J., Thiberge J.M., Kalach N., Bergeret M., Dupont C., Labigne A. , et al. Using macro-arrays to study routes of infection of *Helicobacter pylori* in three families PLoS One 2008 ; 3 : e2259.
- [22] Yáñez, M. A., Barberá, V. M., Soria, E., & Catalán, V. (2009). Quantitative detection of *Helicobacter pylori* in water samples by real-time PCR amplification of the *cag* pathogenicity island gene, *cagE*. *Journal of Applied Microbiology*, 107(2), 416–424. doi:10.1111/j.1365-2672.2009.04219.x.
- [23] Ghanbari, F., Vaez, H., Taheri, R. A., Sahebkar, A., Behshod, P., & Khademi, F. (2020). *Helicobacter pylori* in water, vegetables and foods of animal origin: A systematic review and meta-analysis on the prevalence, antibiotic resistance and genotype status in Iran. *Gene Reports*, 100913. doi:10.1016/j.genrep.2020.100913.
- [24] Bürgers R, Schneider-Brachert W, Reischl U, Behr A, Hiller K-A, Lehn N, et al. *Helicobacter pylori* in human oral cavity and stomach. *Eur J Oral Sci*. août 2008;116(4):297-304.
- [25] Stefano K, Marco M, Federica G, Laura B, Barbara B, Gioacchino L, et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(Suppl 8):72-6.
- [26] Oderda, G. (2000). Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. *BMJ*, 320(7231), 347–348. doi:10.1136/bmj.320.7231.347 10.1136/bmj.320.7231.347.
- [27] Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Gastrointestinal Physiology Working Group. Lancet*. 22 juin 1991;337(8756):1503-6.

- [28] Oderda G, Rapa A, Ronchi B, Lerro P, Pastore M, Staiano A, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. *BMJ*. 5 févr 2000;320(7231):347-8.
- [29] Vale, F. F., & Vítor, J. M. B. (2010). Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: Does food play a role in rural and urban areas? *International Journal of Food Microbiology*, 138(1-2), 1–12. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2010.01.
- [30] Hopkins, R. J., Vial, P. A., Ferreccio, C., Ovalle, J., Prado, P., Sotomayor, V., ... Morris, J. G. (1993). Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: Vegetables May Serve as One Route of Transmission. *The Journal of Infectious Diseases*, 168(1), 222–226. doi:10.1093/infdis/168.1.222.
- [31] Bizri, A. R. N., Nuwayhid, I. A., Hamadeh, G. N., Steitieh, S. W., Choukair, A. M., & Musharrafieh, U. M. (2006). Association between hepatitis A virus and *Helicobacter pylori* in a developing country: The saga continues. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 21(10), 1615–1621. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04268.x.
- [32] Moreira Jr, E. D. (2005). Association of *Helicobacter pylori* infection and giardiasis: Results from a study of surrogate markers for fecal exposure among children. *World Journal of Gastroenterology*, 11(18), 2759. doi:10.3748/wjg.v11.i18.2759.
- [33] ZHANG, Y.-Y., XIA, H. H.-X., ZHUANG, Z.-H., & ZHONG, J. (2009). Review article: “true” re-infection of *Helicobacter pylori* after successful eradication - worldwide annual rates, risk factors and clinical implications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 29(2), 145–160. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03873.x.
- [34] Table 2 Prevalence of *H. pylori* in different types of raw milk samples [Internet]. ResearchGate. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Prevalence-of-H-pylori-in-different-types-of-raw-milk-samples\\_tbl2\\_327967439](https://www.researchgate.net/figure/Prevalence-of-H-pylori-in-different-types-of-raw-milk-samples_tbl2_327967439)

- [35] STEVENSON, T. H., BAUER, N., LUCIA, L. M., & ACUFF, G. R. (2000). Attempts to Isolate *Helicobacter* from Cattle and Survival of *Helicobacter pylori* in Beef Products. *Journal of Food Protection*, 63(2), 174–178. doi:10.4315/0362-028x-63.2.174.
- [36] JIANG, X., & DOYLE, M. P. (2002). Optimizing Enrichment Culture Conditions for Detecting *Helicobacter pylori* in Foods. *Journal of Food Protection*, 65(12), 1949–1954. doi:10.4315/0362-028x-65.12.1949. Disponible sur: <https://sci-hub.se/10.4315/0362-028x-65.12.1949>
- [37] Poms, R. E., & Tatini, S. R. (2001). Survival of *Helicobacter pylori* in ready-to-eat foods at 4°C. *International Journal of Food Microbiology*, 63(3), 281–286. doi:10.1016/s0168-1605(00)00441-4 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/s0168-1605\(00\)00441-4](https://sci-hub.se/10.1016/s0168-1605(00)00441-4). Disponible sur: [hub.se/10.1016/s0168-1605\(00\)00441-4](https://sci-hub.se/10.1016/s0168-1605(00)00441-4)
- [38] GUNER, A., KAV, K., TEKINSEN, K. K., DOGRUER, Y., & TELLI, N. (2011). Survival of *Helicobacter pylori* in Turkish Fermented Sucuk and Heat-Treated Sucuk during Production. *Journal of Food Protection*, 74(12), 2055–2061. doi:10.4315/0362-028x.jfp-11-019. Disponible sur: [sci-hub.se/10.4315/0362-028x.jfp-11-019](https://sci-hub.se/10.4315/0362-028x.jfp-11-019)
- [39] West, A. P., Millar, M. R., & Tompkins, D. S. (1992). Effect of physical environment on survival of *Helicobacter pylori*. *Journal of Clinical Pathology*, 45(3), 228–231. doi:10.1136/jcp.45.3.228. Disponible sur: <https://sci-hub.se/10.1136/jcp.45.3.228>
- [40] Midolo, P. D., Lambert, J. R., Hull, R., Luo, F., & Grayson, M. L. (1995). In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *Journal of Applied Bacteriology*, 79(4), 475–479. doi:10.1111/j.1365-2672.1995.tb03164.x. Disponible sur: [sci-hub.se/10.1111/j.1365-2672.1995.tb03164.x](https://sci-hub.se/10.1111/j.1365-2672.1995.tb03164.x)

- [41] <https://doi.org/10.1590/S1517-83822004000100024>. Fate of *Helicobacter pylori* artificially inoculated in lettuce and carrot samples
- [42] Ng, C. G., Loke, M. F., Goh, K. L., Vadivelu, J., & Ho, B. (2017). Biofilm formation enhances *Helicobacter pylori* survivability in vegetables. *Food Microbiology*, 62, 68–76. doi:10.1016/j.fm.2016.10.010. Disponible sur: <https://sci-hub.se/10.1016/j.fm.2016.10.010>
- [43] Ulcère gastro-duodenal : Physiopathologie des ulcères [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [http://hepatoweb.com/ulcere\\_physiopathologie.php](http://hepatoweb.com/ulcere_physiopathologie.php)
- [44] Zatorski, H. (2017). Pathophysiology and Risk Factors in Peptic Ulcer Disease. *Introduction to Gastrointestinal Diseases Vol. 2*, 7–20. doi:10.1007/978-3-319-59885-7\_2. Disponible sur: [sci-hub.se/10.1007/978-3-319-59885-7\\_2](https://sci-hub.se/10.1007/978-3-319-59885-7_2)
- [45] Allen, A., & Flemström, G. (2005). Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 288(1), C1–C19. doi:10.1152/ajpcell.00102.2004.
- [46] Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56(Suppl. 5):33–55.
- [47] Laine, L., Takeuchi, K., & Tarnawski, A. (2008). Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. *Gastroenterology*, 135(1), 41–60. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.030. Disponible sur: <https://sci-hub.se/10.1053/j.gastro.2008.05.030>
- [48] Pai, R., Soreghan, B., Szabo, I. L., Pavelka, M., Baatar, D., & Tarnawski, A. S. (2002). Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: A novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nature Medicine*, 8(3), 289–293. doi:10.1038/nm0302-289.
- [49] Zatorski, H. (2017). Pathophysiology and Risk Factors in Peptic Ulcer Disease. *Introduction to Gastrointestinal Diseases Vol. 2*, 7–20. doi:10.1007/978-3-319-59885-7\_2.

- [50] estomac [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/estomac/estomac.htm>
- [51] PHYSIOLOGIE DE LESTOMAC Aude FERRAN 1 Plan n [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://slidetodoc.com/physiologie-de-lestomac-aude-ferran-1-plan-n/>
- [52] GASTRINE.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/GASTRINE.pdf>
- [53] Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2007). Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue Du Rhumatisme*, 74(7), 636–643. doi:10.1016/j.rhum.2006.12.009 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/j.rhum.2006.12.009](https://sci-hub.se/10.1016/j.rhum.2006.12.009).
- [54] GIS. Nobel Prize for H. pylori Discovery [Internet]. Gastrointestinal Society. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://badgut.org/information-centre/a-z-digestive-topics/nobel-prize-for-h-pylori-discovery/>
- [55] L'équipe. Helicobacter Pylori [Internet]. GREPHH. 2020 [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://grephh.fr/helicobacter-pylori/>
- [56] The Doctor Who Drank Infectious Broth, Gave Himself an Ulcer, and Solved a Medical Mystery | Discover Magazine [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.discovermagazine.com/health/the-doctor-who-drank-infectious-broth-gave-himself-an-ulcer-and-solved-a-medical-mystery>
- [57] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/prize-announcement/>
- [58] Helicobacter pylori (for Parents) - Nemours KidsHealth [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://kidshealth.org/en/parents/h-pylori.html>

- [59] *Helicobacter pylori*. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur:  
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Helicobacter\\_pylori&oldid=187937923](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Helicobacter_pylori&oldid=187937923)
- [60] Matysiak T. Matysiak, T. (1999). Facteurs pathogènes de *Helicobacter pylori*. *Revue Française Des Laboratoires*, 1999(316), 33–40. doi:10.1016/s0338-9898(99)80092-4  
url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/S0338-9898\(99\)80092-4](https://sci-hub.se/10.1016/S0338-9898(99)80092-4). *Revue Française des Laboratoires*. oct 1999;1999(316):33-40.
- [61] Durée de vie utile de pylores de hélicobacter [Internet]. News-Medical.net. 2018 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/life-sciences/Helicobacter-pylori-Life-Cycle-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Helicobacter-pylori-Life-Cycle-(French).aspx)
- [62] Yamada T. *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA*. 6 juill 1994;272(1):65.
- [63] *Helicobacter Pylori* - Actualités Médicales Quotidienne - Actualité Santé [Internet]. Medical Actu - Actualités Médicales Quotidienne - Actualité Santé. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.medical-actu.com/cours/bacteriologie/helicobacter/>
- [64] Lee, A.-Y., Kao, C.-Y., Wang, Y.-K., Lin, S.-Y., Lai, T.-Y., Sheu, B.-S., ... Wu, J.-J. (2017). Inactivation of ferric uptake regulator (Fur) attenuates *Helicobacter pylori* J99 motility by disturbing the flagellar motor switch and autoinducer-2 production. *Helicobacter*, 22(4), e12388. doi:10.1111/hel.12388 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1111/hel.12388](https://sci-hub.se/10.1111/hel.12388).
- [65] Abedrabbo, S., Castellon, J., Collins, K. D., Johnson, K. S., & Ottemann, K. M. (2017). Cooperation of two distinct coupling proteins creates chemosensory network connections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(11), 2970–2975. doi:10.1073/pnas.1618227114 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1073/pnas.1618227114](https://sci-hub.se/10.1073/pnas.1618227114).

- [66] Álvarez, A., & Toledo, H. (2017). The histone-like protein HU has a role in gene expression during the acid adaptation response in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 22(4), e12381. doi:10.1111/hel.12381 url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/hel.12381.
- [67] Huang JY, Sweeney EG, Guillemin K, Amieva MR. Multiple Acid Sensors Control *Helicobacter pylori* Colonization of the Stomach. *PLOS Pathogens*. 19 janv 2017;13(1):e1006118.
- [68] Dossumbekova A, Prinz C, Gerhard M, Brenner L, Backert S, Kusters JG, et al. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastric inflammation. *Gut*. sept 2006;55(9):1360-1.
- [69] Bugaytsova, J. A., Björnham, O., Chernov, Y. A., Gideonsson, P., Henriksson, S., Mendez, M., ... Ilver, D. (2017). *Helicobacter pylori* Adapts to Chronic Infection and Gastric Disease via pH-Responsive BabA-Mediated Adherence. *Cell Host & Microbe*, 21(3), 376–389. doi:10.1016/j.chom.2017.02.013 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/j.chom.2017.02.013 Sci-Hub.
- [70] Mahdavi, J. (2002). *Helicobacter pylori* SabA Adhesin in Persistent Infection and Chronic Inflammation. *Science*, 297(5581), 573–578. doi:10.1126/science.1069076 url to share this paper: sci-hub.se/10.1126/science.1069076.
- [71] Yamaoka, Y. (2006). *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut*, 55(6), 775–781. doi:10.1136/gut.2005.083014 url to share this paper: sci-hub.se/10.1136/gut.2005.083014.
- [72] Sugimoto, M., T. Ohno, et al. (2009). « Gastric mucosal interleukin-17 and -18 mRNA expression in *Helicobacter pylori*-induced Mongolian gerbils. » *Cancer Sci* 100(11): 2152-2159.
- [73] Wu, J. Y., H. Lu, et al. (2006). « Balance between polyoma enhancing activator 3 and activator protein 1 regulates *Helicobacter pylori*-stimulated matrix metalloproteinase 1 expression. » *Cancer Res* 66(10): 5111-5120.



- [74] Wroblewski, L. E., Peek, R. M., & Wilson, K. T. (2010). *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(4), 713–739. doi:10.1128/cmr.00011-10 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/cmr.00011-10.
- [75] Rietschel ET. Brade L. Lindner B. Zihringer U. Biochemistry of Lipopolysaccharides. In: Morrison DC. Ryan JL. eds. *Bacterial Endotoxic Lipopolysaccharides. Vol. 1: Molecular Biochemistry and Cellular Biology*. Boca Raton . FI : CRC Press. 1992: 3-41.
- [76] Moran, A. P. (1995). Structure-Bioactivity Relationships of Bacterial Endotoxins. *Journal of Toxicology: Toxin Reviews*, 14(1), 47–83. doi:10.3109/15569549509089968 url to share this paper: sci-hub.se/10.3109/15569549509089968.
- [77] Raetz, C. R. (1993). Bacterial endotoxins: extraordinary lipids that activate eucaryotic signal transduction. *Journal of Bacteriology*, 175(18), 5745–5753. doi:10.1128/jb.175.18.5745-5753.1993 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/jb.175.18.5745-5753.1993.
- [78] Schaechter, M., & The View From Here Group. (2001). *Escherichia coli* and *Salmonella* 2000: the View From Here. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(1), 119–130. doi:10.1128/mnbr.65.1.119-130.2001 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/MMBR.65.1.119-130.2001.
- [79] Liang-Takasaki CJ, Mäkelä PH, Leive L. Phagocytosis of bacteria by macrophages: changing the carbohydrate of lipopolysaccharide alters interaction with complement and macrophages. *J Immunol. mars 1982;128(3):1229-35.*
- [80] Covacci, A. (1999). *Helicobacter pylori* Virulence and Genetic Geography. *Science*, 284(5418), 1328–1333. doi:10.1126/science.284.5418.1328 url to share this paper: sci-hub.se/10.1126/science.284.5418.1328.

- [81] Occhialini A, Megraud F. Les îlots de pathogénicité: un nouveau concept en pathologie microbienne, l'exemple de *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro- & Oncologie Digestive*. 3 oct 2002;9(5):377-86.
- [82] Figure 7: Architecture proposée du système de sécrétion de type IV de... [Internet]. ResearchGate. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Architecture-proposee-du-systeme-de-secretion-de-type-IV-de-H-pylori\\_fig4\\_340477338](https://www.researchgate.net/figure/Architecture-proposee-du-systeme-de-secretion-de-type-IV-de-H-pylori_fig4_340477338)
- [83] Covacci, A., Censini, S., Bugnoli, M., Petracca, R., Burroni, D., Macchia, G., ... Figura, N. (1993). Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(12), 5791–5795. doi:10.1073/pnas.90.12.5791 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1073/pnas.90.12.5791](https://sci-hub.se/10.1073/pnas.90.12.5791).
- [84] Chu Y-T, Wang Y-H, Wu J-J, Lei H-Y. Invasion and Multiplication of *Helicobacter pylori* in Gastric Epithelial Cells and Implications for Antibiotic Resistance. *Infect Immun*. oct 2010;78(10):4157-65.
- [85] Higashi, H. (2001). SHP-2 Tyrosine Phosphatase as an Intracellular Target of *Helicobacter pylori* CagA Protein. *Science*, 295(5555), 683–686. doi:10.1126/science.1067147 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1126/science.1067147](https://sci-hub.se/10.1126/science.1067147) Sci-H.
- [86] Tsutsumi, R., H. Higashi, et al. (2003). « Attenuation of *Helicobacter pylori* CagA x SHP-2 signaling by interaction between CagA and C-terminal Src kinase. » *J Biol Chem* 278(6): 3664-3670.
- [87] Naumann, M., Wessler, S., Bartsch, C., Wieland, B., Covacci, A., Haas, R., & Meyer, T. F. (1999). Activation of Activator Protein 1 and Stress Response Kinases in Epithelial Cells Colonized by *Helicobacter pylori* Encoding the cag Pathogenicity Island. *Journal of Biological Chemistry*, 274(44), 31655–31662. doi:10.1074/jbc.274.44.31655 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1074/jbc.274.44.31655](https://sci-hub.se/10.1074/jbc.274.44.31655) Sci-Hub is.

- [88] Meyer F, Ramanujam KS, Gobert AP, James SP, Wilson KT. Cutting Edge: Cyclooxygenase-2 Activation Suppresses Th1 Polarization in Response to *Helicobacter pylori*. *The Journal of Immunology*. 15 oct 2003;171(8):3913-7.
- [89] Kusters, J. G., van Vliet, A. H. M., & Kuipers, E. J. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 449–490. doi:10.1128/cmr.00054-05 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/cmr.00054-05.
- [90] <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1074/jbc.270.30.17771#:~:text=Atherton%2C%20J.%20C.%20Cao,se/10.1074/jbc.270.30.17771>.
- [91] Marchetti, M., Arico, B., Burroni, D., Figura, N., Rappuoli, R., & Ghiara, P. (1995). Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. *Science*, 267(5204), 1655–1658. doi:10.1126/science.7886456 url to share this paper: sci-hub.se/10.1126/science.7886456 Sci-Hub is.
- [92] Salama, N. R., Otto, G., Tompkins, L., & Falkow, S. (2001). Vacuolating Cytotoxin of *Helicobacter pylori* Plays a Role during Colonization in a Mouse Model of Infection. *Infection and Immunity*, 69(2), 730–736. doi:10.1128/iai.69.2.730-736.2001 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/iai.69.2.730-736.2001.
- [93] Cover, T. L. (1996). The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Molecular Microbiology*, 20(2), 241–246. doi:10.1111/j.1365-2958.1996.tb02612.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/j.1365-2958.1996.tb02612.x Sci-.
- [94] Cover, T. L., & Blanke, S. R. (2005). *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nature Reviews Microbiology*, 3(4), 320–332. doi:10.1038/nrmicro1095 url to share this paper: sci-hub.se/10.1038/nrmicro1095.
- [95] De Bernard, M., Arico', B., Papini, E., Rizzuto, R., Grandi, G., Rappuoli, R., & Montecucco, C. (1997). *Helicobacter pylori* toxin VacA induces vacuole formation by acting in the cell cytosol. *Molecular Microbiology*, 26(04), 665–674. doi:10.1046/j.1365-2958.1997.5881952.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1046/j.1365-2958.1997.5881952.x.

- [96] Baker, L. M. S., Raudonikiene, A., Hoffman, P. S., & Poole, L. B. (2001). Essential Thioredoxin-Dependent Peroxiredoxin System from *Helicobacter pylori*: Genetic and Kinetic Characterization. *Journal of Bacteriology*, 183(6), 1961–1973. doi:10.1128/jb.183.6.1961-1973.2001 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/jb.183.6.1961-1973.2001.
- [97] Van Doorn, L.-J., Figueiredo, C., Sanna, R., Pena, S., Midolo, P., Ng, E. K. W., ... Quint, W. G. V. (1998). Expanding Allelic Diversity of *Helicobacter pylori vacA*. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(9), 2597–2603. doi:10.1128/jcm.36.9.2597-2603.1998 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/jcm.36.9.2597-2603.1998.
- [98] Atherton, J. C., Cao, P., Peek, R. M., Tummuru, M. K. R., Blaser, M. J., & Cover, T. L. (1995). Mosaicism in Vacuolating Cytotoxin Alleles of *Helicobacter pylori*. *Journal of Biological Chemistry*, 270(30), 17771–17777. doi:10.1074/jbc.270.30.17771 url to share this paper: sci-hub.se/10.1074/jbc.270.30.17771.
- [99] Azuma, T., Yamakawa, A., Yamazaki, S., Fukuta, K., Ohtani, M., Ito, Y., ... Kuriyama, M. (2002). Correlation between Variation of the 3' Region of the *cagA* Gene in *Helicobacter pylori* and Disease Outcome in Japan. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(11), 1621–1630. doi:10.1086/345374 url to share this paper: sci-hub.se/10.1086/345374.
- [100] Falush, D., Kraft, C., Taylor, N. S., Correa, P., Fox, J. G., Achtman, M., & Suerbaum, S. (2001). Recombination and mutation during long-term gastric colonization by *Helicobacter pylori*: Estimates of clock rates, recombination size, and minimal age. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(26), 15056–15061. doi:10.1073/pnas.251396098 url to share this paper: sci-hub.se/10.1073/pnas.251396098.

- [101] Kuipers, E. J., Israel, D. A., Kusters, J. G., Gerrits, M. M., Weel, J., van der Ende, A., ... Blaser, M. J. (2000). Quasispecies Development of *Helicobacter pylori* Observed in Paired Isolates Obtained Years Apart from the Same Host. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(1), 273–282. doi:10.1086/315173 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1086/315173](http://sci-hub.se/10.1086/315173).
- [102] Aviles-Jimenez, F., Letley, D. P., Gonzalez-Valencia, G., Salama, N., Torres, J., & Atherton, J. C. (2004). Evolution of the *Helicobacter pylori* Vacuolating Cytotoxin in a Human Stomach. *Journal of Bacteriology*, 186(15), 5182–5185. doi:10.1128/jb.186.15.5182-5185.2004 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1128/JB.186.15.5182-5185.2004](http://sci-hub.se/10.1128/JB.186.15.5182-5185.2004).
- [103] Montecucco, C., & de Bernard, M. (2003). Molecular and cellular mechanisms of action of the vacuolating cytotoxin (VacA) and neutrophil-activating protein (HP-NAP) virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Microbes and Infection*, 5(8), 715–721. doi:10.1016/s1286-4579(03)00124-2 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/s1286-4579\(03\)00124-2](http://sci-hub.se/10.1016/s1286-4579(03)00124-2).
- [104] Iver, D., Barone, S., Mercati, D., Lupetti, P., & Telford, J. L. (2004). *Helicobacter pylori* toxin VacA is transferred to host cells via a novel contact-dependent mechanism. *Cellular Microbiology*, 6(2), 167–174. doi:10.1046/j.1462-5822.2003.00349.x url to share this paper: [sci-hub.se/10.1046/j.1462-5822.2003.00349.x](http://sci-hub.se/10.1046/j.1462-5822.2003.00349.x).
- [105] Ji, X., Fernandez, T., Burroni, D., Pagliaccia, C., Atherton, J. C., Reyrat, J.-M., ... Telford, J. L. (2000). Cell Specificity of *Helicobacter pylori* Cytotoxin Is Determined by a Short Region in the Polymorphic Midregion. *Infection and Immunity*, 68(6), 3754–3757. doi:10.1128/iai.68.6.3754-3757.2000 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1128/IAI.68.6.3754-3757.2000](http://sci-hub.se/10.1128/IAI.68.6.3754-3757.2000).
- [106] Kim, S., Chamberlain, A. K., & Bowie, J. U. (2004). Membrane channel structure of *Helicobacter pylori* vacuolating toxin: Role of multiple GXXXG motifs in cylindrical channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(16), 5988–5991. doi:10.1073/pnas.0308694101 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1073/pnas.0308694101](http://sci-hub.se/10.1073/pnas.0308694101).

- [107] Pagliaccia, C., Wang, X.-M., Tardy, F., Telford, J. L., Ruyschaert, J.-M., & Cabiaux, V. (2000). Structure and interaction of VacA of *Helicobacter pylori* with a lipid membrane. *European Journal of Biochemistry*, 267(1), 104–109. doi:10.1046/j.1432-1327.2000.00970.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1046/j.1432-1327.2000.00970.x.
- [108] Torres, V. J., Ivie, S. E., McClain, M. S., & Cover, T. L. (2005). Functional Properties of the p33 and p55 Domains of the *Helicobacter pylori* Vacuolating Cytotoxin. *Journal of Biological Chemistry*, 280(22), 21107–21114. doi:10.1074/jbc.m501042200 url to share this paper: sci-hub.se/10.1074/jbc.m501042200 Sci-Hub is.
- [109] Telford, J. L. (1994). Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *Journal of Experimental Medicine*, 179(5), 1653–1658. doi:10.1084/jem.179.5.1653 url to share this paper: sci-hub.se/10.1084/jem.179.5.1653.
- [110] Höltje, J.-V. (1998). Growth of the Stress-Bearing and Shape-Maintaining Murein Sacculus of *Escherichia coli*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 62(1), 181–203. doi:10.1128/membr.62.1.181-203.1998 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/membr.62.1.181-203.1998.
- [111] Pabst, M. J., Beranova-Giorgianni, S., & Krueger, J. M. (1999). Effects of Muramyl Peptides on Macrophages, Monokines, and Sleep. *Neuroimmunomodulation*, 6(4), 261–283. doi:10.1159/000026384 url to share this paper: sci-hub.se/10.1159/000026384 Sci-Hub is.
- [112] Miller-Graziano, C. L. (1988). Mechanisms of Altered Monocyte Prostaglandin E2 Production in Severely Injured Patients. *Archives of Surgery*, 123(3), 293. doi:10.1001/archsurg.1988.01400270027003 url to share this paper: sci-hub.se/10.1001/archsurg.1988.01400270027003.

- [113] Viala, J., Chaput, C., Boneca, I. G., Cardona, A., Girardin, S. E., Moran, A. P., ... Ferrero, R. L. (2004). Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nature Immunology*, 5(11), 1166–1174. doi:10.1038/ni1131 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1038/ni1131](https://sci-hub.se/10.1038/ni1131) Sci-Hub is.
- [114] Boughan, P. K., Argent, R. H., Body-Malapel, M., Park, J.-H., Ewings, K. E., Bowie, A. G., ... Bajaj-Elliott, M. (2006). Nucleotide-binding Oligomerization Domain-1 and Epidermal Growth Factor Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 281(17), 11637–11648. doi:10.1074/jbc.m510275200 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1074/jbc.m510275200](https://sci-hub.se/10.1074/jbc.m510275200).
- [115] Hunt, R. H., & Bazzoli, F. (2004). Should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 19(s1), 9–16. doi:10.1111/j.0953-0673.2004.01830.x url to share this paper: [sci-hub.se/10.1111/j.0953-0673.2004.01830.x](https://sci-hub.se/10.1111/j.0953-0673.2004.01830.x).
- [116] AALYKKE, C., LAURITSEN, J., HALLAS, J., REINHOLDT, S., KROGFELT, K., & LAURITSEN, K. (1999). *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A case-control study☆, ☆☆. *Gastroenterology*, 116(6), 1305–1309. doi:10.1016/s0016-5085(99)70494-4 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/s0016-5085\(99\)70494-4](https://sci-hub.se/10.1016/s0016-5085(99)70494-4).
- [117] Voutilainen, M., Mäntynen, T., Färkkilä, M., Juhola, M., & Sipponen, P. (2001). Impact of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin Use on the Prevalence of Dyspepsia and Uncomplicated Peptic Ulcer Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 36(8), 817–821. doi:10.1080/003655201750313333 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1080/003655201750313333](https://sci-hub.se/10.1080/003655201750313333).
- [118] Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout | Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e | AccessBiomedical Science | McGraw Hill Medical [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://accessbiomedicalscience.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1613&sectionid=102161048>

- [119] Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of Gastric Cancer and Peptic Ulcers in Relation to ABO Blood Type: A Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 1 déc 2010;172(11):1280-5.
- [120] Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pedersen NL. Are Genetic Influences on Peptic Ulcer Dependent or Independent of Genetic Influences for *Helicobacter pylori* Infection? *Arch Intern Med*. 10 janv 2000;160(1):105.
- [121] Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J, Bolling-Sternevald E, Engstrand L, Vieth M, et al. Peptic Ulcer Disease in a General Adult Population. *American Journal of Epidemiology*. 1 juin 2006;163(11):1025-34.
- [122] Steinberg KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: Risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit: *Critical Care Medicine*. juin 2002;30(Supplement):S362-4.
- [123] Ryan-Harshman M, Aldoori W. How diet and lifestyle affect duodenal ulcers. Review of the evidence. *Can Fam Physician*. mai 2004;50:727-32.
- [124] LI, L. F., CHAN, R. L. Y., LU, L., SHEN, J., ZHANG, L., WU, W. K. K., ... CHO, C. H. (2014). Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: The causal relationship and underlying molecular mechanisms (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 34(2), 372–380. doi:10.3892/ijmm.2014.1786 url to share this paper: [sci-hub.se/10.3892/ijmm.2014.1786](http://sci-hub.se/10.3892/ijmm.2014.1786).
- [125] Zhang, L., W. Ren, J., C.M. Wong, C., K.K. Wu, W., X. Ren, S., Shen, J., ... H. Cho, C. (2012). Effects of Cigarette Smoke and its Active Components on Ulcer Formation and Healing in the Gastrointestinal Mucosa. *Current Medicinal Chemistry*, 19(1), 63–69. doi:10.2174/092986712803413926 url to share this paper: [sci-hub.se/10.2174/092986712803413926](http://sci-hub.se/10.2174/092986712803413926).
- [126] Hecht, S. S. (2003). Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 733–744. doi:10.1038/nrc1190 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1038/nrc1190](http://sci-hub.se/10.1038/nrc1190).



- [127] Garrow, D., & Delege, M. H. (2009). Risk Factors for Gastrointestinal Ulcer Disease in the US Population. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(1), 66–72. doi:10.1007/s10620-008-0708-x url to share this paper: sci-hub.se/10.1007/s10620-008-0708-x downloaded on 2019-01-23.
- [128] Parasher, G., & Eastwood, G. L. (2000). Smoking and peptic ulcer in the *Helicobacter pylori* era. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 12(8), 843–853. doi:10.1097/00042737-200012080-00003 url to share this paper: sci-hub.se/10.1097/00042737-200012080-00003.
- [129] Maity, P., Biswas, K., Roy, S., Banerjee, R. K., & Bandyopadhyay, U. (2003). Molecular and Cellular Biochemistry, 253(1/2), 329–338. doi:10.1023/a:1026040723669 url to share this paper: sci-hub.se/10.1023/a:1026040723669.
- [130] Papatheodoridis, G. V., Sougioultzis, S., & Archimandritis, A. J. (2006). Effects of *Helicobacter pylori* and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Peptic Ulcer Disease: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(2), 130–142. doi:10.1016/j.cgh.2005.10.006 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/j.cgh.2005.10.006.
- [131] Morgan, D. R., & Shaheen, N. J. (2011). Ulcère gastroduodéal. *Médecine Interne de Netter*, 407–412. doi:10.1016/b978-2-294-70951-7.00051-7 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/B978-2-294-70951-7.00051-7.
- [132] Morgan, D. R., & Shaheen, N. J. (2011). Ulcère gastroduodéal. *Médecine Interne de Netter*, 407–412. doi:10.1016/b978-2-294-70951-7.00051-7 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/B978-2-294-70951-7.00051-7.
- [133] Talley, N. J., Vakil, N. B., & Moayyedi, P. (2005). American Gastroenterological Association Technical Review on the Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology*, 129(5), 1756–1780. doi:10.1053/j.gastro.2005.09.020 url to share this paper: sci-hub.se/10.1053/j.gastro.2005.09.020 Sci-Hub in social media facebook youtube twitter.

- [134] abrege\_d\_hge\_2012-chap31\_item290.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2021]. Disponible sur:  
[https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique\\_Professionnels/abrege\\_hepato\\_gastro/abrege\\_d\\_hge\\_2012-chap31\\_item290.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_Professionnels/abrege_hepato_gastro/abrege_d_hge_2012-chap31_item290.pdf)
- [135] Silen, W. (1980). The Prevention and Management of Stress Ulcers. *Hospital Practice*, 15(3), 93–100. doi:10.1080/21548331.1980.11946571 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1080/21548331.1980.11946571](https://sci-hub.se/10.1080/21548331.1980.11946571).
- [136] Rosen, C., Czuzoj-Shulman, N., Mishkin, D. S., & Abenhaim, H. A. (2019). Management and outcomes of peptic ulcer disease in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–221. doi:10.1080/14767058.2019.1637410 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1080/14767058.2019.1637410](https://sci-hub.se/10.1080/14767058.2019.1637410).
- [137] Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic Ulcer Disease. *AFP*. 1 oct 2007;76(7):1005-12.
- [138] Cappell, M. S. (2003). Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America*, 32(1), 263–308. doi:10.1016/s0889-8553(02)00063-8 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/s0889-8553\(02\)00063-8](https://sci-hub.se/10.1016/s0889-8553(02)00063-8).
- [139] Elitsur, Y., & Lawrence, Z. (2001). Non-Helicobacter pylori Related Duodenal Ulcer Disease in Children. *Helicobacter*, 6(3), 239–243. doi:10.1046/j.1523-5378.2001.00034.x url to share this paper: [sci-hub.se/10.1046/j.1523-5378.2001.00034.x](https://sci-hub.se/10.1046/j.1523-5378.2001.00034.x).
- [140] Dohil, R., & Hassall, E. (2000). Peptic ulcer disease in children. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 14(1), 53–73. doi:10.1053/bega.1999.0059 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1053/bega.1999.0059](https://sci-hub.se/10.1053/bega.1999.0059).
- [141] Epelboym, I., & Mazeh, H. (2013). Zollinger-Ellison Syndrome: Classical Considerations and Current Controversies. *The Oncologist*, 19(1), 44–50. doi:10.1634/theoncologist.2013-0369 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1634/theoncologist.2013-0369](https://sci-hub.se/10.1634/theoncologist.2013-0369).

- [142] Gastrinome - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/tumeurs-du-tractus-gastro-intestinal/gastrinome>
- [143] Cormier, C. (2012). Hyperparathyroïdie primitive. *Revue Du Rhumatisme Monographies*, 79(4), 233–238. doi:10.1016/j.monrhu.2012.07.002 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/j.monrhu.2012.07.002](https://sci-hub.se/10.1016/j.monrhu.2012.07.002).
- [144] Benoit, A., Hoyeau, N., & Fléjou, J.-F. (2018). Diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori* sur biopsies gastriques: coloration standard, coloration spéciale ou immunohistochimie ? *Annales de Pathologie*. doi:10.1016/j.annpat.2018.03.009 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/j.annpat.2018.03.009](https://sci-hub.se/10.1016/j.annpat.2018.03.009).
- [145] Dixon, M. F., Genta, R. M., Yardley, J. H., Correa, P., & For The International Workshop on t. (1997). Histological Classification of Gastritis and *Helicobacter pylori* Infection: An Agreement at Last? *Helicobacter*, 2, 17–24. doi:10.1111/j.1523-5378.1997.06b09.x url to share this paper: [sci-hub.se/10.1111/j.1523-5378.1997.06b09.x](https://sci-hub.se/10.1111/j.1523-5378.1997.06b09.x).
- [146] aine, L., Lewin, D. N., Naritoku, W., & Cohen, H. (1997). Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointestinal Endoscopy*, 45(6), 463–467. doi:10.1016/s0016-5107(97)70174-3 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/s0016-5107\(97\)70174-3](https://sci-hub.se/10.1016/s0016-5107(97)70174-3).
- [147] Diagnostics of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Peptic Ulcer Bleeding. (2004). *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, 42(02), 141–144. doi:10.1055/s-2004-812836 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1055/s-2004-812836](https://sci-hub.se/10.1055/s-2004-812836) Sci-Hub in social media.
- [148] Midolo, P., & Marshall, B. J. (2000). Accurate Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America*, 29(4), 871–878. doi:10.1016/s0889-8553(05)70154-0.

- [149] Vaira, D., Gatta, L., Ricci, C., & Miglioli, M. (2002). Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16, 16–23. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.0160s1016.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1046/j.1365-2036.2002.0160s1016.x Sci-Hub in social media.
- [150] Rotimi, O. (2000). Histological identification of *Helicobacter pylori*: comparison of staining methods. *Journal of Clinical Pathology*, 53(10), 756–759. doi:10.1136/jcp.53.10.756 url to share this paper: sci-hub.se/10.1136/jcp.53.10.756.
- [151] Li, C., Ha, T., Ferguson, D. A., Chi, D. S., Zhao, R., Patel, N. R., ... Thomas, E. (1996). A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. *Digestive Diseases and Sciences*, 41(11), 2142–2149. doi:10.1007/bf02071393 url to share this paper: sci-hub.se/10.1007/bf02071393.
- [152] LIN, S.-Y., JENG, Y.-S., WANG, C.-K., KO, F.-T., LIN, K.-Y., WANG, C.-S., ... CHANG, J.-G. (1996). Polymerase chain reaction diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal diseases: Comparison with culture and histopathological examinations. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 11(3), 286–289. doi:10.1111/j.1440-1746.1996.tb00077.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/j.1440-1746.1996.tb00077.x.
- [153] Peters, T. M. (2001). Genetic diversity in the *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island and effect on expression of anti-CagA serum antibody in UK patients with dyspepsia. *Journal of Clinical Pathology*, 54(3), 219–223. doi:10.1136/jcp.54.3.219 url to share this paper: sci-hub.se/10.1136/jcp.54.3.219.
- [154] Laine, L. (1998). Effect of Proton-Pump Inhibitor Therapy on Diagnostic Testing for *Helicobacter pylori*. *Annals of Internal Medicine*, 129(7), 547. doi:10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00007 url to share this paper: sci-hub.se/10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00007.

- [155] Chey, W. D., Chathadi, K. V., Montague, J., Ahmed, F., & Murthy, U. (2001). Intra-gastric acidification reduces the occurrence of false-negative urea breath test results in patients taking a proton pump inhibitor. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(4), 1028–1032. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03687.x url to share this paper: [sci-hub.se/10.1111/j.1572-0241.2001.03687.x](https://sci-hub.se/10.1111/j.1572-0241.2001.03687.x).
- [156] Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, C. A., Atherton, J., Axon, A. T. R., ... Bazzoli, F. (2012). Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 61(5), 646–664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1136/gutjnl-2012-302084](https://sci-hub.se/10.1136/gutjnl-2012-302084).
- [157] Maroye, P. (1999). Diagnostic biologique de l’infection à *Helicobacter pylori*. *Revue Française Des Laboratoires*, 1999(316), 47–54. doi:10.1016/S0338-9898(99)80094-8 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/S0338-9898\(99\)80094-8](https://sci-hub.se/10.1016/S0338-9898(99)80094-8).
- [158] Kasmi H, Doukani K, Ali A, Tabak S, Bouhenni H. Epidemiological Profile of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Digestive Symptoms in Algeria. *J Epidemiol Glob Health*. déc 2020;10(4):293-7.
- [159] Diallo S, Bassène ML, Fall MP, Issa A, Thioubou MA. Evaluation of Three *Helicobacter pylori* Eradication Protocols in a Digestive Endoscopy Center in Dakar. *Open Journal of Gastroenterology*. 3 nov 2021;11(11):244-54.
- [160] Brullet, E., Campo, R., Bedos, G., Barcons, S., Gubern, J. M., & Bordas, J. M. (1991). Site and Size of Bleeding Peptic Ulcer. Is there any Relation to the Efficacy of Hemostatic Sclerotherapy? *Endoscopy*, 23(02), 73–75. doi:10.1055/s-2007-1010616 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1055/s-2007-1010616](https://sci-hub.se/10.1055/s-2007-1010616).
- [161] Swain, C. P., Storey, D. W., Bown, S. G., Heath, J., Mills, T. N., Salmon, P. R., ... O’Sullivan, J. P. (1986). Nature of the Bleeding Vessel in Recurrently Bleeding Gastric Ulcers. *Gastroenterology*, 90(3), 595–608. doi:10.1016/0016-5085(86)91113-3 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/0016-5085\(86\)91113-3](https://sci-hub.se/10.1016/0016-5085(86)91113-3).

- [162] Hémorragie digestive haute : hématémèse et méléna [Internet]. thoracotomie. 2015 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://thoracotomie.com/2015/02/04/hemorragie-digestive-haute-hematemese-melena/>
- [163] Johnston JH, Jensen DM, Auth D. Experimental comparison of endoscopic yttrium-aluminum-garnet laser, electrosurgery, and heater probe for canine gut arterial coagulation: importance of compression and avoidance of erosion. *Gastroenterology* 1987;92:1101-1108.
- [164] Hernández-Díaz, S., & Rodríguez, L. A. G. (2002). Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: *Journal of Clinical Epidemiology*, 55(2), 157–163. doi:10.1016/s0895-4356(01)00461-9 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/s0895-4356\(01\)00461-9](https://sci-hub.se/10.1016/s0895-4356(01)00461-9).
- [165] Ray, W. A., Chung, C. P., Stein, C. M., Smalley, W. E., Hall, K., Arbogast, P. G., & Griffin, M. R. (2007). Risk of Peptic Ulcer Hospitalizations in Users of NSAIDs With Gastroprotective Cotherapy Versus Coxibs. *Gastroenterology*, 133(3), 790–798. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.058 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1053/j.gastro.2007.06.058](https://sci-hub.se/10.1053/j.gastro.2007.06.058).
- [166] Sténose pylorique illustration de vecteur. Illustration du douleur - 124505009 [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/st%C3%A9nose-pylorique-image124505009>
- [167] Hamzaoui, L., Bouassida, M., Ben Mansour, I., Medhioub, M., Ezzine, H., Touinsi, H., & Azouz, M. M. (2015). Balloon dilatation in patients with gastric outlet obstruction related to peptic ulcer disease. *Arab Journal of Gastroenterology*, 16(3-4), 121–124. doi:10.1016/j.ajg.2015.07.004 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/j.ajg.2015.07.004](https://sci-hub.se/10.1016/j.ajg.2015.07.004).
- [168] Pollard, S. G., Friend, P. J., Dunn, D. C., & Hunter, J. O. (1990). Highly selective vagotomy with duodenal dilatation in patients with duodenal ulceration and gastric outlet obstruction. *British Journal of Surgery*, 77(12), 1365–1366. doi:10.1002/bjs.1800771215 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1002/bjs.1800771215](https://sci-hub.se/10.1002/bjs.1800771215).

- [169] Malfertheiner, P., Chan, F. K., & McColl, K. E. (2009). Peptic ulcer disease. *The Lancet*, 374(9699), 1449–1461. doi:10.1016/s0140-6736(09)60938-7 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/S0140-6736(09)60938-7.
- [170] Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., ... Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49(6), 1374–1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- [171] Cancer de l'estomac (cancer gastrique) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cancer-de-lestomac-cancer-gastrique>
- [172] Bornschein, J., Selgrad, M., Warnecke, M., Kuester, D., Wex, T., & Malfertheiner, P. (2010). H. pylori Infection Is a Key Risk Factor for Proximal Gastric Cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(11), 3124–3131. doi:10.1007/s10620-010-1351-x url to share this paper: sci-hub.se/10.1007/s10620-010-1351-x.
- [173] Wang, F., Meng, W., Wang, B., & Qiao, L. (2014). Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Letters*, 345(2), 196–202. doi:10.1016/j.canlet.2013.08.016 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/j.canlet.2013.08.016.
- [174] Mocellin, S., & Pasquali, S. (2015). Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd009944.pub2 url to share this paper: sci-hub.se/10.1002/14651858.cd009944.pub2.

- [175] IPENSTON, J. G. (2007). Review article: *Helicobacter pylori* eradication-understandable caution but no excuse for inertia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 8(4), 369–389. doi:10.1111/j.1365-2036.1994.tb00304.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/j.1365-2036.1994.tb00304.x.
- [176] Monteiro, L. (1999). Principe du traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* et rôle du biologiste dans sa surveillance. *Revue Française Des Laboratoires*, 1999(316), 55–62. doi:10.1016/S0338-9898(99)80095-X url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/S0338-9898(99)80095-X.
- [177] Der Hulst, R. W. M., Keller, J. J., Rauws, E. A. J., & Tytgat, G. N. J. (1996). Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Review of the World Literature. *Helicobacter*, 1(1), 6–19. doi:10.1111/j.1523-5378.1996.tb00003.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/j.1523-5378.1996.tb00003.x.
- [178] Graham, D. Y., Lew, G. M., Malaty, H. M., Evans, D. G., Evans, D. J., Klein, P. D., Genta, R. M. (1992). Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*, 102(2), 493–496. doi:10.1016/0016-5085(92)90095-g url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/0016-5085(92)90095-g.
- [179] Megraud E, Trimoulet P., Lamouliatte H. et al., Bactericidal effect of amoxicillin on *Helicobacter pylori* in an in vitro model using epithelial cells, *Antimicrob. Agents. Chemother.* 35 (1992) 869- 872.
- [180] Kamoda, O., Anzai, K., Mizoguchi, J. -i., Shiojiri, M., Yanagi, T., Nishino, T., & Kamiya, S. (2006). In Vitro Activity of a Novel Antimicrobial Agent, TG44, for Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(9), 3062–3069. doi:10.1128/aac.00036-06 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/AAC.00036-06.
- [181] Van Zanten, S. J., Goldie, J., Hollingsworth, J., Silletti, C., Richardson, H., & Hunt, R. H. (1992). Secretion of intravenously administered antibiotics in gastric juice: implications for management of *Helicobacter pylori*. *Journal of Clinical Pathology*, 45(3), 225–227. doi:10.1136/jcp.45.3.225 url to share this paper: sci-hub.se/10.1136/jcp.45.3.225.



- [182] Smoot, D. T., Hinds, T., Ashktorab, H., Jagtap, J., Kim, K. S., & Scott, V. F. (1999). Effectiveness of ranitidine bismuth citrate, clarithromycin, and metronidazole therapy for treating *Helicobacter pylori*. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(4), 955–958. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.993\_p.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/j.1572-0241.1999.993\_p.x.
- [183] Van Zanten, S. J., Goldie, J., Hollingsworth, J., Silletti, C., Richardson, H., & Hunt, R. H. (1992). Secretion of intravenously administered antibiotics in gastric juice: implications for management of *Helicobacter pylori*. *Journal of Clinical Pathology*, 45(3), 225–227. doi:10.1136/jcp.45.3.225 url to share this paper: sci-hub.se/10.1136/jcp.45.3.22.
- [184] Walsh JH, Peterson WL. The Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in the Management of Peptic Ulcer Disease. *New England Journal of Medicine*. 12 oct 1995;333(15):984-91.
- [185] Goodwin, C. S., Marshall, B. J., Blincow, E. D., Wilson, D. H., Blackbourn, S., & Phillips, M. (1988). Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and in vitro studies. *Journal of Clinical Pathology*, 41(2), 207–210. doi:10.1136/jcp.41.2.207.
- [186] Rautelin, H., Seppala, K., Renkonen, O. V., Vainio, U., & Kosunen, T. U. (1992). Role of metronidazole resistance in therapy of *Helicobacter pylori* infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36(1), 163–166. doi:10.1128/aac.36.1.163 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/aac.36.1.163.
- [187] Kuriyama, A., Jackson, J. L., Doi, A., & Kamiya, T. (2011). Metronidazole-Induced Central Nervous System Toxicity. *Clinical Neuropharmacology*, 34(6), 241–247. doi:10.1097/wnf.0b013e3182334b35 10.1097/WNF.0b013e3182334b35.
- [188] TYTGAT, G. N. J. (2007). Review article: treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 8(4), 359–368. doi:10.1111/j.1365-2036.1994.tb00303.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/j.1365-2036.1994.tb00303.x.

- [189] Nguyen, F., Starosta, A. L., Arenz, S., Sohmen, D., Dönhöfer, A., & Wilson, D. N. (2014). Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biological Chemistry*, 395(5). doi:10.1515/hsz-2013-0292 10.1515/hsz-2013-0292.
- [190] Rifabutine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rifabutine-3059.html>
- [191] Gisbert, J. P., & Pajares, J. M. (2001). Helicobacter pylori Therapy: First-Line Options and Rescue Regimen. *Digestive Diseases*, 19(2), 134–143. doi:10.1159/000050668 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1159/000050668](http://sci-hub.se/10.1159/000050668).
- [192] Labenz, J. (2001). Current role of acid suppressants in Helicobacter pylori eradication therapy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 15(3), 413–431. doi:10.1053/bega.2001.0188 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1053/bega.2001.0188](http://sci-hub.se/10.1053/bega.2001.0188).
- [193] Canani, R. B. (2006). Therapy With Gastric Acidity Inhibitors Increases the Risk of Acute Gastroenteritis and Community-Acquired Pneumonia in Children. *PEDIATRICS*, 117(5), e817–e820. doi:10.1542/peds.2005-1655 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1542/peds.2005-1655](http://sci-hub.se/10.1542/peds.2005-1655).
- [194] Cimétidine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cimetidine-974.html>
- [195] Gagarella, T. S., & Bauman, J. H. (1983). Ranitidine Hydrochloride. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*, 17(12), 873–885. doi:10.1177/106002808301701201 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1177/106002808301701201](http://sci-hub.se/10.1177/106002808301701201).
- [196] AZANTAC formes orales et injectable : arrêt de commercialisation définitif [Internet]. VIDAL. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26047-azantac-formes-orales-et-injectable-arret-de-commercialisation-definitif.html>

- [197] Santé: La DMP retire les médicaments avec de la RANITIDINE [Internet]. L'Economiste. 2019 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.leconomiste.com/flash-infos/sante-la-dmp-retire-les-medicaments-avec-de-la-ranitidine>
- [198] Barbara, L., Corinaldesi, R., Bianchi Porro, G., Lazzaroni, M., Blasi, A., Mangiameli, A., ... Vagni, V. (1985). Famotidine in the Management of Duodenal Ulcer: Experience in Italy. *Digestion*, 32(1), 24–31. doi:10.1159/000199258 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1159/000199258](https://sci-hub.se/10.1159/000199258) downloaded on 2020-03-02.
- [199] Campoli-Richards DM, Clissold SP. Famotidine. *Drugs*. 1 sept 1986;32(3):197-221.
- [200] Price AH, Brogden RN. Nizatidine. *Drugs*. 1 nov 1988;36(5):521-39.
- [201] Barradell, L. B., Faulds, D., & McTavish, D. (1992). Lansoprazole. *Drugs*, 44(2), 225–250. doi:10.2165/00003495-199244020-00007 url to share this paper: [sci-hub.se/10.2165/00003495-199244020-00007](https://sci-hub.se/10.2165/00003495-199244020-00007).
- [202] Labenz, J., Gyenes, E., Ruhl, G. H., & Borsch, G. (1993). Amoxicillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a prospective, randomized, and controlled study. *Gut*, 34(9), 1167–1170. doi:10.1136/gut.34.9.1167 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1136/gut.34.9.1167](https://sci-hub.se/10.1136/gut.34.9.1167).
- [203] Wilde, M. I., & McTavish, D. (1994). Omeprazole. *Drugs*, 48(1), 91–132. doi:10.2165/00003495-199448010-00008 url to share this paper: [sci-hub.se/10.2165/00003495-199448010-00008](https://sci-hub.se/10.2165/00003495-199448010-00008).
- [204] Neithercut, W. D., Greig, M. A., Hossack, M., & McColl, K. E. (1991). Suicidal destruction of *Helicobacter pylori*: metabolic consequence of intracellular accumulation of ammonia. *Journal of Clinical Pathology*, 44(5), 380–384. doi:10.1136/jcp.44.5.380 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1136/jcp.44.5.380](https://sci-hub.se/10.1136/jcp.44.5.380).
- [205] Barradell, L. B., Faulds, D., & McTavish, D. (1992). Lansoprazole. *Drugs*, 44(2), 225–250. doi:10.2165/00003495-199244020-00007 url to share this paper: [sci-hub.se/10.2165/00003495-199244020-00007](https://sci-hub.se/10.2165/00003495-199244020-00007).

- [206] Maton, P. N., & Burton, M. E. (1999). Antacids Revisited. *Drugs*, 57(6), 855–870. doi:10.2165/00003495-199957060-00003 url to share this paper: sci-hub.se/10.2165/00003495-199957060-00003.
- [207] Morrissey, J. F., & Barreras, R. F. (1974). Antacid Therapy. *New England Journal of Medicine*, 290(10), 550–554. doi:10.1056/nejm197403072901007 url to share this paper: sci-hub.se/10.1056/nejm197403072901007.
- [208] Porro, G. B., Lazzaroni, M., Pace, F., & Petrillo, M. (1986). Long-Term Low-Dose Antacid versus Cimetidine Therapy in the Treatment of Duodenal Ulcer Recurrence. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 21(9), 1144–1146. doi:10.3109/00365528608996435 url to share this paper: sci-hub.se/10.3109/00365528608996435.
- [209] Cholin L, Ashour T, Mehdi A, Taliercio JJ, Daou R, Arrigain S, et al. Proton-pump inhibitor vs. H2-receptor blocker use and overall risk of CKD progression. *BMC Nephrol*. 15 juill 2021;22(1):264.
- [210] Whitman, Z., & O’Neil, D. H. R. (2018). Gastric disorders: modifications of gastric content, antacids and drugs influencing gastric secretions and motility. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 19(1), 25–29. doi:10.1016/j.mpaic.2017.10.011 10.1016/j.mpaic.2017.10.011.
- [211] Sucralfate : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sucralfate-3372.html>
- [212] Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M., & Avery, G. S. (1984). Sucralfate. *Drugs*, 27(3), 194–209. doi:10.2165/00003495-198427030-00002 url to share this paper: sci-hub.se/10.2165/00003495-198427030-00002.
- [213] Burgess, E. (1991). Aluminum Toxicity from Oral Sucralfate Therapy. *Nephron*, 59(3), 523–524. doi:10.1159/000186631 url to share this paper: sci-hub.se/10.1159/000186631 downloaded on 2019-01-15.

- [214] Monk, J. P., & Clissold, S. P. (1987). Misoprostol. *Drugs*, 33(1), 1–30. doi:10.2165/00003495-198733010-00001 url to share this paper: sci-hub.se/10.2165/00003495-198733010-00001.
- [215] Schoenhard, G., Oppermann, J., & Kohn, F. E. (1985). Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. *Digestive Diseases and Sciences*, 30(S11), 126S–128S. doi:10.1007/bf01309397 url to share this paper: sci-hub.se/10.1007/bf01309397.
- [216] Van Caekenberghe, D. L., & Breysens, J. (1987). In vitro synergistic activity between bismuth subcitrate and various antimicrobial agents against *Campylobacter pyloridis* (*C. pylori*). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 31(9), 1429–1430. doi:10.1128/aac.31.9.1429 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/aac.31.9.1429.
- [217] Sox, T. E., & Olson, C. A. (1989). Binding and killing of bacteria by bismuth subsalicylate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33(12), 2075–2082. doi:10.1128/aac.33.12.2075 url to share this paper: sci-hub.se/10.1128/aac.33.12.2075.
- [218] Graham, D. Y. (1991). Effect of Triple Therapy (Antibiotics plus Bismuth) on Duodenal Ulcer Healing. *Annals of Internal Medicine*, 115(4), 266. doi:10.7326/0003-4819-115-4-266 url to share this paper: sci-hub.se/10.7326/0003-4819-115-4-266.
- [219] Graham, D. Y., & Fischbach, L. (2010). *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*, 59(8), 1143–1153. doi:10.1136/gut.2009.192757 url to share this paper: sci-hub.se/10.1136/gut.2009.192757.
- [220] Analogues PGE1 (misoprostol) [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/analogues-pge1-misoprostol>

- [221] Berning, M., Krasz, S., & Miehke, S. (2010). Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 4(2), 103–114. doi:10.1177/1756283x10384171 url to share this paper: sci-hub.se/10.1177/1756283x10384171.
- [222] Gisbert, J. P., Khorrami, S., Carballo, F., Calvet, X., Gené, E., & Dominguez-Muñoz, E. (2004). *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd004062.pub2 url to share this paper: sci-hub.se/10.1002/14651858.cd004062.pub2.
- [223] Yuan, Y., Ford, A. C., Khan, K. J., Gisbert, J. P., Forman, D., Leontiadis, G. I., ... Moayyedi, P. (2013). Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd008337.pub2 url to share this paper: sci-hub.se/10.1002/14651858.cd008337.pub2.
- [224] Houben, Beek, D. V. D., Hensen, Craen, A. J. M. D., Rauws, & Tytgat. (1999). A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy-the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 13(8), 1047–1055. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00555.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1046/j.1365-2036.1999.00555.x.
- [225] Szajewska, H., Horvath, A., & Piwowarczyk, A. (2010). Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 32(9), 1069–1079. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x.
- [226] Gisbert, J. P., & Calvet, X. (2011). Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(6), 604–617. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04770.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/j.1365-2036.2011.04770.x.

- [227] Lanza, F. L., Chan, F. K. L., & Quigley, E. M. M. (2009). Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(3), 728–738. doi:10.1038/ajg.2009.115 url to share this paper: sci-hub.se/10.1038/ajg.2009.115.
- [228] Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, C. A., Atherton, J., Axon, A. T. R., ... Bazzoli, F. (2012). Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*, 61(5), 646–664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084 url to share this paper: sci-hub.se/10.1136/gutjnl-2012-302084.
- [229] Louw, J. A., Rensburg, C. J. V., Moola, S., Kotze, D., & Marks, I. N. (1998). *Helicobacter pylori* eradication and ulcer healing with daily lansoprazole, plus 1 or 2 weeks co-therapy with amoxicillin and clarithromycin. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 12(9), 881–885. doi:10.1046/j.1365-2036.1998.00382.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1046/j.1365-2036.1998.00382.x.
- [230] Vallve, M., Vergara, M., Gisbert, J. P., & Calvet, X. (2002). Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 16(6), 1149–1156. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01270.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1046/j.1365-2036.2002.01270.x.
- [231] <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-patients-infectes-par-helicobacter-pylori/>.
- [232] Poon, S. K., Chang, C. S., Su, J., Lai, C. H., Yang, C. C., Chen, G. H., & Wang, W. C. (2002). Primary resistance to antibiotics and its clinical impact on the efficacy of *Helicobacter pylori* lansoprazole-based triple therapies. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 16(2), 291–296. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01184.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1046/j.1365-2036.2002.01184.x.

- [233] Courillon-Mallet, A. (2008). Traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. *La Presse Médicale*, 37(3), 535–538. doi:10.1016/j.lpm.2007.07.030 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/j.lpm.2007.07.030.
- [234] Dupas, J.-L., & Grigy, C. (2004). Traitements curatif et préventif des ulcères gastro-duodénaux induits par les AINS. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28, 77–83. doi:10.1016/s0399-8320(04)95282-7 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/S0399-8320(04)95282-7.
- [235] 235. Campbell, D. R., Haber, M. M., Sheldon, E., Collis, C., Lukasik, N., Huang, B., & Goldstein, J. L. (2002). Effect of *H. pylori* status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(9), 2208–2214. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05774.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/j.1572-0241.2002.05774.x.
- [236] Wolfe, M. M., Lichtenstein, D. R., & Singh, G. (1999). Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *New England Journal of Medicine*, 340(24), 1888–1899. doi:10.1056/nejm199906173402407 url to share this paper: sci-hub.se/10.1056/nejm199906173402407.
- [237] Xia, H. H.-X., Wong, B. C. Y., Wong, K. W., Wong, S. Y., Wong, W. M., Lai, K. C., ... Lam, S. K. (2001). Clinical and endoscopic characteristics of non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 15(12), 1875–1882. doi:10.1046/j.1365-2036.2001.01115.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1046/j.1365-2036.2001.01115.x.
- [238] Biteghe-bi-Nzeng, A., & Wang, Y. (2008). Cushing's ulcer in traumatic brain injury. *Chinese Journal of Traumatology (English Edition)*, 11(2), 114–119. doi:10.1016/s1008-1275(08)60024-3 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/s1008-1275(08)60024-3.



- [239] Patchett, S. E., Enright, H., Afdhal, N., O'Connell, W., & O'Donoghue, D. P. (1989). Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut*, 30(12), 1704–1707. doi:10.1136/gut.30.12.1704 url to share this paper: sci-hub.se/10.1136/gut.30.12.1704.
- [240] Levine, J. E., Leontiadis, G. I., Sharma, V. K., & Howden, C. W. (2002). Meta-analysis: the efficacy of intravenous H<sub>2</sub>-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 16(6), 1137–1142. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01274.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1046/j.1365-2036.2002.01274.x.
- [241] Bardou, M., Toubouti, Y., Benhaberou-Brun, D., Rahme, E., & Barkun, A. N. (2005). Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 21(6), 677–686. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02391.x url to share this paper: sci-hub.se/10.1111/j.1365-2036.2005.02391.x.
- [242] Pateron D. Traitement hémostatique des hémorragies digestives hautes aiguës d'origine ulcéreuse. *Médecine thérapeutique*. 1 sept 2003;9(3):117-22.
- [243] Zittel, T. T., Jehle, E. C., & Becker, H. D. (2000). Surgical management of peptic ulcer disease today - indication, technique and outcome. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 385(2), 84–96. doi:10.1007/s004230050250 url to share this paper: sci-hub.se/10.1007/s004230050250.
- [244] Mouret, P., François, Y., Vignal, J., Bartht, X., & Lombard-Platet, R. (1990). Laparoscopic treatment of perforated peptic ulcer. *British Journal of Surgery*, 77(9), 1006–1006. doi:10.1002/bjs.1800770916 url to share this paper: sci-hub.se/10.1002/bjs.1800770916.
- [245] Siu, W. T., Chau, C. H., Law, B. K. B., Tang, C. N., Ha, P. Y., & Li, M. K. W. (2004). Routine use of laparoscopic repair for perforated peptic ulcer. *British Journal of Surgery*, 91(4), 481–484. doi:10.1002/bjs.4452 url to share this paper: sci-hub.se/10.1002/bjs.4452.

- [246] <https://doi.org/10.2174/1389557520666191227151939>. Medicinal Plants in the Treatment of Peptic Ulcer Disease
- [247] El Hafian, M., Benlandini, N., Elyacoubi, H., Zidane, L., & Rochdi, A. (2014). Étude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales utilisées au niveau de la préfecture d'Agadir-Ida-Outanane (Maroc). *Journal of Applied Biosciences*, 81(1), 7198. doi:10.4314/jab.v81i1.8 url to share this paper: sci-hub.se/10.4314/jab.v81i1.8.
- [248] Réglisse: 10 puissants bienfaits et vertus thérapeutiques [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.selection.ca/sante/vivre-sainement/reglisse-bienfaits/>
- [249] Krausse, R. (2004). In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of *Extractum liquiritiae*, glycyrrhizin and its metabolites. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54(1), 243–246. doi:10.1093/jac/dkh287 url to share this paper: sci-hub.se/10.1093/jac/dkh287.
- [250] Larkworthy, W., Holgate, P. F., McIlmurray, M. B., & Langman, M. J. (1977). Deglycyrrhizinised liquorice in duodenal ulcer. *BMJ*, 2(6095), 1123–1123. doi:10.1136/bmj.2.6095.1123 url to share this paper: sci-hub.se/10.1136/bmj.2.6095.1123.
- [251] Doll, R., Langman, M. J., & Shawdon, H. H. (1968). Treatment of gastric ulcer with carbenoxolone: antagonistic effect of spironolactone. *Gut*, 9(1), 42–45. doi:10.1136/gut.9.1.42 url to share this paper: sci-hub.se/10.1136/gut.9.1.42.
- [252] *Glycyrrhiza glabra* L. | Licorice/Liquorice | Plant Encyclopaedia | A. Vogel [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.avogel.ch/en/plant-encyclopaedia/glycyrrhiza\\_glabra.php](https://www.avogel.ch/en/plant-encyclopaedia/glycyrrhiza_glabra.php)
- [253] Omosa, L. K., Midiwo, J. O., & Kuete, V. (2017). *Curcuma longa*. *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*, 425–435. doi:10.1016/b978-0-12-809286-6.00019-4 url to share this paper: sci-hub.se/10.1016/B978-0-12-809286-6.00019-4.

- [254] Camomille : culture, récolte, bienfaits et vertus [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.jardiner-malin.fr/fiche/camomille.html>
- [255] Mönkemüller, K. (2006). Drug treatment of functional dyspepsia. *World Journal of Gastroenterology*, 12(17), 2694. doi:10.3748/wjg.v12.i17.2694 url to share this paper: [sci-hub.se/10.3748/wjg.v12.i17.2694](https://sci-hub.se/10.3748/wjg.v12.i17.2694).
- [256] Le Ginseng - Bienfaits, Dangers, Précautions, Indications [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=ginseng\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=ginseng_ps)
- [257] La phytothérapie pour l'ulcère d'estomac [Internet]. WeMystic France. 2018 [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.wemystic.fr/phytotherapie-pour-ulcere-estomac/>
- [258] Ail (*Allium sativum*), condimentaire et médicinale : culture, récolte [Internet]. Binette & Jardin. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://jardinage.lemonde.fr/dossier-174-ail.html>
- [259] Lee, D. Y., Li, H., Lim, H. J., Lee, H. J., Jeon, R., & Ryu, J.-H. (2012). Anti-Inflammatory Activity of Sulfur-Containing Compounds from Garlic. *Journal of Medicinal Food*, 15(11), 992–999. doi:10.1089/jmf.2012.2275 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1089/jmf.2012.2275](https://sci-hub.se/10.1089/jmf.2012.2275).
- [260] El-Ashmawy, N. E., Khedr, E. G., El-Bahrawy, H. A., & Selim, H. M. (2016). Gastroprotective effect of garlic in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Nutrition*, 32(7-8), 849–854. doi:10.1016/j.nut.2016.01.010 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/j.nut.2016.01.010](https://sci-hub.se/10.1016/j.nut.2016.01.010).
- [261] KISHIMOTO, S., MAOKA, T., SUMITOMO, K., & OHMIYA, A. (2005). Analysis of Carotenoid Composition in Petals of *Calendula* (*Calendula officinalis*L.). *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 69(11), 2122–2128. doi:10.1271/bbb.69.2122 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1271/bbb.69.2122](https://sci-hub.se/10.1271/bbb.69.2122).

- [262] Figuier de Barbarie (*Opuntia ficus-indica*), le cactus raquette : plantation, entretien [Internet]. Binette & Jardin. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://jardinage.lemonde.fr/dossier-550-figuier-barbarie-opuntia-ficus-indica-cactus-raquette.html>
- [263] El-Mostafa, K., El Kharrassi, Y., Badreddine, A., Andreoletti, P., Vamecq, J., El Kebbaj, M., ... Cherkaoui-Malki, M. (2014). Nopal Cactus (*Opuntia ficus-indica*) as a Source of Bioactive Compounds for Nutrition, Health and Disease. *Molecules*, 19(9), 14879–14901. doi:10.3390/molecules190914879 url to share this paper: [sci-hub.se/10.3390/molecules190914879](https://sci-hub.se/10.3390/molecules190914879).
- [264] Wolfe, M. M., & Sachs, G. (2000). Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*, 118(2), S9–S31. doi:10.1016/s0016-5085(00)70004-7.
- [265] Gao, C., Zhang, D., Zhang, T., Wang, J., Han, S., Graham, D. Y., & Lu, H. (2020). PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. doi:10.1111/hel.12692 10.1111/hel.12692 downloaded on 2020-04-22.
- [266] Hu, Y., Zhang, M., Lu, B., & Dai, J. (2016). *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem. *Helicobacter*, 21(5), 349–363. doi:10.1111/hel.12299 10.1111/hel.12299.
- [267] Kudaravalli P, John S. Sucralfate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551527/>
- [268] Koo, L. C. (1984). The use of food to treat and prevent disease in chinese culture. *Social Science & Medicine*, 18(9), 757–766. doi:10.1016/0277-9536(84)90102-3 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/0277-9536\(84\)90102-3](https://sci-hub.se/10.1016/0277-9536(84)90102-3).

- [269] Thérapie de substitution nicotinique : 2 méthodes avec substitut nicotinique [Internet]. NICORETTE®. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nicorette.be/fr/maintenant-jarrete/substitution-nicotinique>
- [270] Steinberg, K. P. (2002). Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: Risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 30(Supplement), S362–S364. doi:10.1097/00003246-200206001-00005 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1097/00003246-200206001-00005](https://sci-hub.se/10.1097/00003246-200206001-00005).
- [271] Liste des médicaments écrasables [Internet]. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/liste-des-medicaments-ecrasables/liste-des-medicaments-ecrasables,3184,3511.html>
- [272] Benajah, D. A., Lahbabi, M., Alaoui, S., El Rhazi, K., El Abkari, M., Nejari, C., ... Ibrahim, S. A. (2013). Prevalence of *Helicobacter pylori* and its recurrence after successful eradication in a developing nation (Morocco). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 37(5), 519–526. doi:10.1016/j.clinre.2013.02.003 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/j.clinre.2013.02.003](https://sci-hub.se/10.1016/j.clinre.2013.02.003).
- [273] Bommelaer, G., & Stef, A. (2009). Ulcère gastroduodéal : avant et après *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33(8-9), 626–634. doi:10.1016/j.gcb.2009.07.004 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/j.gcb.2009.07.004](https://sci-hub.se/10.1016/j.gcb.2009.07.004).
- [274] Thiéfin, G., & Bannwarth, B. (2004). Prise en charge du risque digestif chez les patients traités par AINS. Synthèse et perspectives. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28, 96–102. doi:10.1016/s0399-8320(04)95285-2 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/S0399-8320\(04\)95285-2](https://sci-hub.se/10.1016/S0399-8320(04)95285-2).
- [275] Bardou, M., & Barkun, A. N. (2010). Prévention des complications digestives des anti-inflammatoires non stéroïdiens : de la connaissance des facteurs de risque à leur prise en compte. *Revue Du Rhumatisme*, 77(1), 7–13. doi:10.1016/j.rhum.2009.04.008 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/j.rhum.2009.04.008](https://sci-hub.se/10.1016/j.rhum.2009.04.008).

- [276] Silverstein, F. E. (1995). Misoprostol Reduces Serious Gastrointestinal Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Annals of Internal Medicine*, 123(4), 241. doi:10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001 url to share this paper: [sci-hub.se/10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001](https://sci-hub.se/10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001).
- [277] Bouhrara par I. Avortement : la CSPM alerte sur la vente illégale d'Artotec [Internet]. 2020 [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ecoactu.ma/avortement-cspm-artotec/>
- [278] Laine, L. (2003). Gastrointestinal Effects of NSAIDs and Coxibs. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25(2), 32–40. doi:10.1016/s0885-3924(02)00629-2 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/S0885-3924\(02\)00629-2](https://sci-hub.se/10.1016/S0885-3924(02)00629-2).
- [279] Sutton, P., & Boag, J. M. (2018). Status of vaccine research and development for *Helicobacter pylori*. *Vaccine*. doi:10.1016/j.vaccine.2018.01.001 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/j.vaccine.2018.01.001](https://sci-hub.se/10.1016/j.vaccine.2018.01.001).
- [280] Michetti, P., Kreiss, C., Kotloff, K. L., Porta, N., Blanco, J., Bachmann, D., ... Blum, A. L. (1999). Oral immunization with urease and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults. *Gastroenterology*, 116(4), 804–812. doi:10.1016/s0016-5085(99)70063-6 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1016/s0016-5085\(99\)70063-6](https://sci-hub.se/10.1016/s0016-5085(99)70063-6).
- [281] Kotloff, K. L., Sztein, M. B., Wasserman, S. S., Losonsky, G. A., DiLorenzo, S. C., & Walker, R. I. (2001). Safety and Immunogenicity of Oral Inactivated Whole-Cell *Helicobacter pylori* Vaccine with Adjuvant among Volunteers with or without Subclinical Infection. *Infection and Immunity*, 69(6), 3581–3590. doi:10.1128/iai.69.6.3581-3590.2001 url to share this paper: [sci-hub.se/10.1128/IAI.69.6.3581-3590.2001](https://sci-hub.se/10.1128/IAI.69.6.3581-3590.2001).



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite 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.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً 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.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.





المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 50

سنة : 2022

# القرحة الهضمية: الرعاية والدعم العلاجي في الصيدلية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة زينب العسائي

المزادة في 29 يناير 1997 بالجديدة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : قرحة هضمية؛ هيليكوباترييلوري؛ مضاد التهاب فيرستيريويدي؛

مضاد حيوي؛ مضاد الإفراز

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

مشرف

السيد رشيد الجاودي

أستاذ في علم السموم

عضو

السيد جواد الحارتي

أستاذ في علم الكيمياء العلاجية

عضو

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في علم الكيمياء التحليلية