

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 364

EFFETS DE L'ASSOCIATION DU SACCHAROMYCES BOULARDII
A LA THERAPIE SEQUENTIELLE DANS L'ERADICATION
DE L'HELICOBACTER PYLORI

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Thami OUZZANI-TOUHAMI

Né le 10 Juillet 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Traitement séquentiel – Saccharomyces boulardii – Helicobacter pylori.

JURY

Mr. A. BENKIRANE

Professeur d'Hépto-gastro-entérologie

Mr. H. SEDDIK

Professeur d'Hépto-gastro-entérologie

Mme. I. ERRABIH

Professeur d'Hépto-gastro-entérologie

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

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

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie

Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

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

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie

Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie



(mise en disponibilité)

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie



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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

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

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

Ma chère maman Berrada Fatima-Zahra

Tu es un grand exemple de sacrifice et l'idéale mère de famille qui s'est dévouée continuellement. Tu m'as entouré d'une grande affection et toujours était d'un grand support dans les moments les plus difficiles. Aujourd'hui à travers ce modeste travail, je te dois une profonde et éternelle reconnaissance.

Aujourd'hui, ta réussite s'exprime à travers moi, merci pour tes conseils très pertinents. Je te remercie pour ton soutien inconditionnel et ton affection toujours renouvelée.

Tu m'as fait preuve de beaucoup de patience. Il en aura fallu pour boucler ces études de médecine. Il est temps de te dire tout mon amour, toute ma tendresse et toute mon affection.

Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposées afin d'assurer mon bien être.

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je te puisse te rendre un minimum de ce que je te dois, chère
maman.*



A

Mon cher papa Ouazzani-Touhami Mohammed

Aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur des sentiments d'affection, d'estime et de respect envers un être cher. Puisse ton existence, pleine de droiture, de franchise et de sagesse me servir d'exemple dans l'exercice de ma profession.

Je te remercie pour l'apprentissage de l'autonomie et de la liberté de choix que tu m'as accordés. Trouve ici l'expression de tout mon amour. Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire mon amour envers un père merveilleux.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois.

Ce titre de Docteur en Médecine je te le dédie tout particulièrement.



A

Ma chère sœur Ouazzani-Touhami Hiba

Même si on a grandi ensemble, on a su forger notre propre personnalité, avant de suivre notre destin. Nous ne sommes pas d'accord sur tout, mais tellement de points en commun nous unissent. La vie nous trace des chemins, parfois opposés qui espacent nos moments ensemble. Mais les joies et les peines partagées, chaque merveilleux souvenir, passé ou à venir, font que tu auras toujours une place de choix dans mon cœur. La vie m'a fait un très beau cadeau en faisant de toi Ma Sœur...

A

Toute la famille Ouazzani-Touhami, Berrada, Mes chers

Amis et collègues

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.



Remerciements



A

Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur Ahmed BENKIRANE,

Professeur d'Hépatogastroentérologie

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la
présidence du jury de notre thèse.*

Nous vous exprimons notre gratitude et notre respect profond.



A

Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur Hassan SEDDIK,

Professeur d'Hépatogastroentérologie

Merci pour m'avoir accueilli dans votre service et pour m'avoir accepté ce sujet de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée du début à la fin du travail et pour votre disponibilité. Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infailible, merci d'avoir trouvé les mots qu'il faut aux moments qu'il faut.

Je n'oublie pas enfin votre aide précieuse dans la relecture et la correction de ma thèse.

Je vous prie de trouver ici, cher Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance, de mon respect.



A

Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Ikram ERRABIH,

Professeur d'Hépatogastroentérologie

*Pour avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse et pour avoir
voulu examiner notre travail.*

Veillez trouver dans ce présent travail nos remerciements sincères.



A

Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Mohamed OUKABLI,

Professeur d'Anatomie pathologique

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

*Nous vous remercions pour le temps et l'intérêt
que vous y avez porté. Recevez ici le témoignage
de notre gratitude.*



A

Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Yassine SAKHSOKH,

Professeur de Microbiologie

Nous vous remercions pour avoir accepté d'évaluer

et de juger notre travail.

Soyez assuré de notre respect et de notre

sincère gratitude.



A

Madame le Docteur Hanae Boutallaka

Résidente en Hépatogastroentérologie

Merci pour votre soutien et pour votre aide à la réalisation de ce travail.

*Merci pour les conseils fructueux que vous nous avez prodigués et qui
ont été très précieux.*





Liste des illustrations

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien.
ARN	: Acide Ribonucléique.
¹³C	: Carbone marqué 13.
¹⁴C	: Carbone marqué 14.
Cag	: Cytotoxin associated gene.
ELISA	: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay.
<i>H. pylori</i>	: <i>Helicobacter pylori</i> .
IL-8	: Interleukine 8.
IPP	: Inhibiteur de la pompe à protons.
ITT	: Intention de traiter.
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue.
N	: Nombre.
PCR	: Polymerase Chain Reaction.
PP	: Per protocol.
TRU	: Test respiratoire à l'urée.
TS	: Traitement séquentiel.
TT	: Trithérapie standard.
Vac	: Active vacuolating cytotoxin, cytotoxine vacuolisante
SB	: <i>Sacharomyces Boulardii</i>

Liste des figures

Figure 1 : BJ Marshall et JR Warren (Prix Nobel de Médecine et de Physiologie)

Figure 2 : Helicobacter pylori vu au microscope électronique.

Figure 3 : Examen microscopique d'une culture après coloration de Gram. H. pylori apparaît sous diverses formes : bacillaire, incurvé, en U, en C ou en O.

Figure 4 : Effet de l'îlot de pathogénicité cag sur la cellule épithéliale.

Figure 5 : Interaction entre Helicobacter pylori et l'hôte : mécanisme physiopathologique de l'infection.

Figure 6 : Prévalence de l'infection à Helicobacter pylori.

Figure 7 : Courbes schématiques de la prévalence de l'H. pylori en fonction de l'âge dans les pays développés et les pays en voie de développement.

Figure 8 : Classification de Sydney.

Figure 9 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone.

Figure 10 : Fiche d'information des malades 1/2

Figure 11 : Fiche d'information des malades 2/2

Figure 12 : Diagramme des patients inclus dans l'étude

Figure 13 : Proportion des manifestations cliniques des patients

Figure 14 : Taux d'éradication de H.pylori en intention de traiter et en per protocole chez le groupe contrôle et le groupe expérimental

Figure 15 : Observance thérapeutique chez les deux groupes de patients

Figure 16 : différence de l'incidence des effets secondaires chez les deux groupes de patients

Liste des tableaux

Tableau I: Tableau comparatif entre les différents tests invasifs pour le diagnostic d'H. pylori

Tableau II : Tableau comparatif entre les différents tests non invasifs dans le diagnostic de l'H. pylori

Tableau III: données démographiques et caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude

Tableau IV : Observance thérapeutique chez les deux groupes de patients

Tableau V : Effets indésirables notés chez les 2 groupes de patients traités par TS et TS+S.Boulardii

Tableau VI : Effets du S.boulardii sur la thérapie séquentielle en analyse uni et multivariée.

Tableau VII : Le taux d'éradication avec le traitement séquentiel

Tableau VIII : Effets du S.boulardii en association à la trithérapie sur le taux d'éradication.

Tableau IX : Effets de l'association du S.boulardii sur les effets indésirables

Tableau X : récapitulatif des taux d'éradication en fonction du régime thérapeutique



Sommaire

Introduction	1
Généralités et données bibliographiques	4
I. Infection à H. pylori	5
1. Historique	5
2. Caractéristiques bactériologiques	7
2.1. Taxonomie	7
2.2. Caractéristiques morphologiques	8
2.3. Caractéristiques génotypiques	9
2.4. Caractéristiques biochimiques et culturelles.....	10
3. Pathogénie	11
3.1. Facteurs de colonisation	11
a. La mobilité.....	12
b. La sécrétion d'enzyme.....	12
c. Les facteurs d'adhérences.....	12
3.2. Facteurs de persistance	13
3.3. Facteurs de pathogénicité	13
4. Epidémiologie	16
4.1. Prévalence et incidence de l'infection.....	16
4.2. Réservoir d'H. pylori.....	19
4.3. Mode de transmission.....	20
5. Les pathologies	21
5.1. Gastrite aiguë ou chronique à H. pylori.....	21
5.2. Dyspepsie non ulcéreuse	23
5.3. L'ulcère gastroduodéal	24

5.4. Le cancer gastrique.....	25
5.5. Lymphome gastrique de MALT	25
5.6. Autres pathologies associées à une infection à H. pylori	26
II. Diagnostic	27
1. Les méthodes diagnostiques de l'infection.....	27
1.1. Les tests invasifs	27
1.2. Les tests non invasifs.....	31
2. Stratégie diagnostique	34
2.1. Dépistage avec biopsies gastriques	34
2.2. Dépistage sans biopsies gastriques.....	35
2.3. Le contrôle d'éradication.....	36
III. Généralités sur les probiotiques	37
1. Histoire	37
2. Définition.....	38
3. Apport des probiotiques	39
Notre étude	41
I. Matériel et méthodes	42
1. Les critères d'inclusion	42
2. Les critères d'exclusion.....	43
3. Endoscopie et étude de l'Helicobacter pylori.....	44
4. Randomisation et schémas thérapeutiques	44
5. Procédure de suivi et contrôle de l'éradication.....	44
6. Recueil des données et des résultats	45
7. L'analyse statistique.....	48

II. Résultats de l'étude	50
1. Données générales.....	50
2. Données démographiques et caractéristiques cliniques, endoscopiques et histologiques	51
3. Taux d'éradication d'Helicobacter pylori	53
4. Observance et effets secondaires aux traitements utilisés.....	54
5. Effets du SB CNCM I-745 sur la thérapie séquentielle	56
III. Discussion.....	58
1. Mécanismes d'action des probiotiques dans l'éradication de l'Helicobacter Pylori : ..	62
1.1. Action antibactérienne des probiotiques :	62
1.2. Rôle des probiotiques dans l'éradication de l'Helicobacter Pylori :	63
2. Comparaisons des taux d'éradication obtenus par différents protocoles thérapeutiques :	68
3. Points forts et limites de l'étude :	70
3.1. Points forts :	70
3.2. Limites de l'étude :	70
Conclusion	71
Résumés	73
Bibliographie	77



Introduction

L'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est l'agent pathogène le plus répandu dans le monde, touchant presque la moitié de la population mondiale. C'est un bacille à Gram négatif qui colonise la muqueuse gastrique, en règle générale, très tôt dans l'enfance. L'infection à HP perdure toute la vie du sujet en l'absence de traitement d'éradication. Sa prévalence reste élevée (jusqu'à 80%) dans les pays en voie de développement comme l'Afrique du Nord et l'Afrique noire mais elle diminue régulièrement dans les pays occidentaux (30%), probablement en raison de meilleures conditions d'hygiène liées au niveau socioéconomique plus élevé, qui limite les possibilités de transmission interhumaine [1]

L'HP joue un rôle important dans la pathogenèse de la gastrite chronique et de l'ulcère gastroduodéal. Il a été classé depuis 1994 par l'OMS parmi les agents carcinogènes gastriques. C'est un facteur indépendant d'apparition des lésions préneoplasiques (atrophie et métaplasie intestinale) et peut conduire au lymphome du MALT et aux carcinomes gastriques [2]. *H. pylori* est une cause majeure de maladie et de décès à travers le monde [1] nécessitant en conséquence une approche thérapeutique appropriée. Le schéma de trithérapie standard pour l'éradication de l'*H.pylori* proposé lors de la première conférence de Maastricht [2], associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) avec deux antibiotiques (clarithromycine et l'amoxicilline ou métronidazole) était universellement accepté, car il a été recommandé par toutes les conférences de concertation tenues partout dans le monde. Toutefois, durant ces dernières années, plusieurs études ont retrouvé que les taux de succès de ce schéma pour l'éradication de l'*H. pylori* sont en perpétuel déclin [3-4]. Pour pallier à ce problème plusieurs schémas thérapeutiques ont été générés depuis 2010.

Beaucoup d'études et méta-analyses ont démontré que la quadrithérapie concomitante de 14 et 10 jours est plus efficace (taux d'éradication supérieur à 90%) que la thérapie séquentielle de 10 jours mais au prix d'un coup plus élevé et probablement d'effets indésirables accentués. Les taux d'éradication d'HP en utilisant la thérapie séquentielle restent inférieurs à 90 % chez la population marocaine comme il a été démontré dans notre première étude (82,8%) [5]. Ce taux reste comparable à celui observé dans les pays à haute prévalence de résistance à la clarithromycine comme la France. L'optimisation de la thérapie séquentielle pourrait être obtenue en l'associant à un probiotique, en effet certains pro-biotiques telles que les *Saccharomyces boulardii* semblent augmenter l'efficacité et réduire les effets indésirables du traitement d'éradication d'HP [6,7,8,9].

L'Objectif de notre étude était d'étudier l'effet de l'association probiotiques (*Saccharomyces boulardii*) et thérapie séquentielle sur les taux d'éradication de l'HP et l'incidence des effets indésirables en comparant : traitement séquentiel seul versus l'association de celui-ci aux probiotiques.

Dans la première partie de notre travail, nous présenterons une revue de la littérature concernant l'*H. Pylori* puis dans un second temps, nous exposerons notre étude.

A decorative black floral border with intricate scrollwork and leaf patterns, framing the central text.

*Généralités et données
bibliographiques*

I. Infection à H. pylori

1. Historique

En 1886, Walery et Jaworski (Université de Cracovie) ont identifié des bactéries spiralées dans des lavages gastriques humains.

En 1893, Giulio Bizzozero, chercheur italien, avait observé des bactéries spiralées au niveau du tractus gastro-intestinal de chiens ; malgré cela cette découverte n'a pas donné suite à des recherches plus poussées.

En 1979, la bactérie fut redécouverte par deux chercheurs australiens Barry Marshall et Robin Warren [10,11].

En 1981, Marshall et Warren, en raison de la forme spiralée de la bactérie et de la présence de flagelles engainées définirent cet organisme comme un *Campylobacter*.

D'abord nommée *Campylobacter pyloridis*, puis *Campylobacter pylori* en 1987. Assimilant la morphologie hélicoïdale de la bactérie à celle des bactéries du genre *Campylobacter*, ils pensèrent à réaliser les cultures de biopsies gastriques sur gélose chocolat en atmosphère microaérophile. Un temps d'incubation trop court (2-3 jours) ne leur permit tout d'abord pas d'obtenir de culture.

En 1982, après 34 essais infructueux et suite à un week-end de Pâques prolongé ces deux chercheurs réussirent à cultiver ces bactéries spiralées à partir d'une biopsie gastrique.

Marshall et Warren ont observé une forte association entre la présence d'*Helicobacter pylori* et l'inflammation gastrique chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal. Malgré ces travaux la communauté scientifique réfutait ces observations.

Marshall ingéra un inoculum d'*Helicobacter pylori*, contractant ainsi un syndrome dyspeptique aigu avec apparition d'une gastrite aiguë sur biopsies effectuées au 10^{ème} jour, satisfaisant comme cela trois des quatre postulats de Robert Koch. Les bactéries étaient cultivées remplissant le 4^{ème} postulat.

Il a fallu attendre 1989 pour que le nom d'*Helicobacter pylori* soit adopté sur la base de la séquence de l'acide ribonucléique (ARN) 16S, de la composition en acide gras et de la morphologie des flagelles (Goodwin *et al.* 1989), représentant ainsi le chef de file d'un nouveau genre bactérien.

L'année 1994 a été marquée par une conférence de consensus de l'Institut National Américain de la Santé recommandant d'éradiquer *H. pylori* dans le cadre des ulcères. C'est aussi en 1994 que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) conclut que l'infection à *H. pylori* est carcinogène pour l'homme. C'est la première infection bactérienne associée à un cancer chez l'homme.

Cette découverte a valu le prix Nobel de médecine en 2005 à Barry Marshall et Robin Warren, pour leurs travaux sur *H. pylori* (*figure 1*).



Figure 1 : BJ Marshall et JR Warren (Prix Nobel de Médecine et de Physiologie)

2. Caractéristiques bactériologiques

2.1. Taxonomie

H. pylori est une bactérie de forme hélicoïdale découverte dans une zone de l'estomac proche du pylore, d'où son nom. Le genre *Helicobacter* comprend actuellement plus de 30 espèces dont *Helicobacter pylori*. La bactérie est classée dans le règne des *Bacteria*, la division est *Proteobacteria*, la classe *Epsilonproteobacteria*, l'ordre des *Campylobacterales*, la famille *Helicobacteraceae*, le genre *Helicobacter* et l'espèce *Helicobacter pylori*. La famille des *Helicobacteraceae* contient aussi les genres *Thiovolum* et *Wolinella* [12,13].

2.2. Caractéristiques morphologiques

Helicobacter pylori est un bacille à Gram négatif spiralé, incurvé, non sporulé, d'aspect polymorphe, mesurant 2 à 4 micromètres de long et 0,5 à 1 micromètre de large. Il est mobile grâce à 4 à 6 flagelles polaires engainés, permettant une mobilité dans le suc gastrique et une pénétration dans le mucus. La forme hélicoïdale lui permet de s'ancrer à la paroi par des mouvements hydrodynamiques (figure 2).

La morphologie peut prendre la forme de U, C, S ou de O (figure 2 et 3) sur des cultures âgées, mais également in vivo, la morphologie de *H. Pylori* évolue vers une forme sphérique dite « forme coccoïde » qui correspond à un état de différenciation de la bactérie en réponse à un environnement hostile (figure 3) [12, 13].

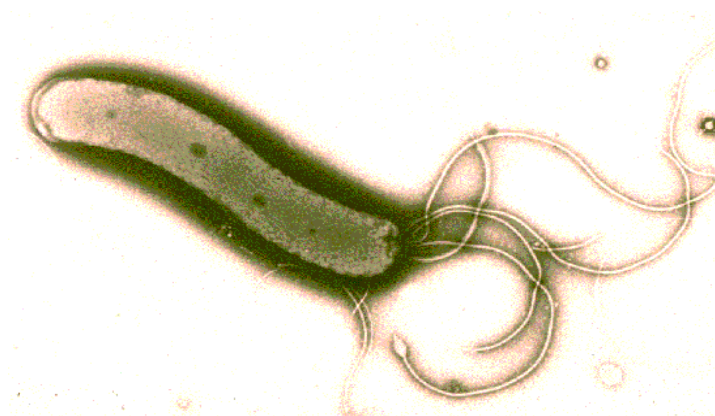


Figure 2 : *Helicobacter pylori* vu au microscope électronique [14].

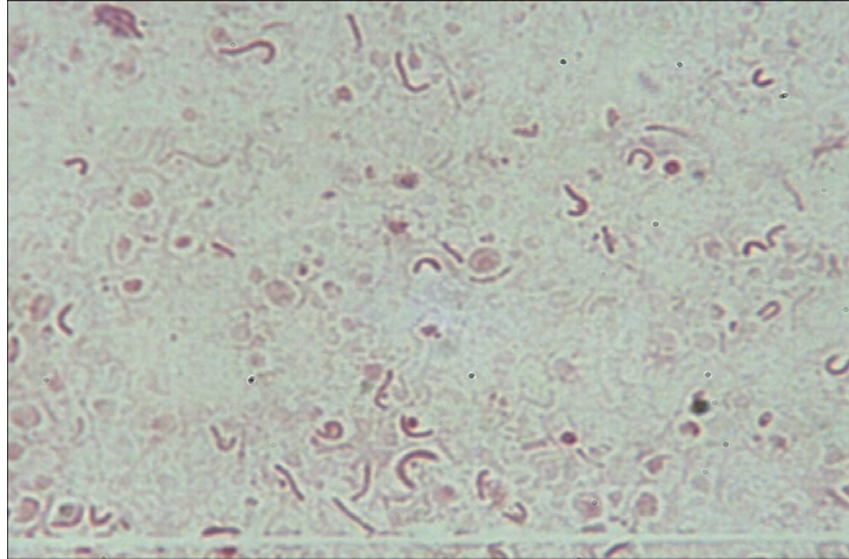


Figure 3 : Examen microscopique d'une culture après coloration de Gram. H. pylori apparaît sous diverses formes : bacillaire, incurvé, en U, en C ou en O [15].

2.3. Caractéristiques génotypiques

Le génome a été séquencé pour la première fois en 1997 chez un patient anglais présentant une gastrite chronique [16], il est ainsi composé d'un seul chromosome circulaire dont le nombre de paires de bases varie de 1,5 à 1,7 millions. Le génome contient environ 1500 gènes.

Le génome est composé d'une partie stable et d'une partie variable entre les souches d'où la diversité entre les souches. Les régions chromosomiques essentielles contiennent les gènes intervenant dans la synthèse de l'uréase, la cytotoxine VacA (vacuolisant) de l'antigène CagA (Cytotoxin associated gene A) et des flagellines. La plupart des souches isolées en Asie de l'Est possèdent l'îlot de pathogénicité CagA et des allèles toxigènes du gène VacA, alors que seuls environ 50% des souches isolées en Europe ou aux USA possèdent ces gènes.

Malgré le monomorphisme phénotypique, *H. pylori* est l'une des bactéries pathogènes présentant d'importantes variations génétiques entre les souches [17].

2.4. Caractéristiques biochimiques et culturelles

a. Mode nutritionnel

H. pylori est asaccharolytique. Elle tire son énergie d'acides aminés et d'acides organiques, elle est dite chimio-organotrophe.

Elle possède de nombreuses enzymes qui lui permettent de coloniser la muqueuse gastrique et d'exercer son pouvoir pathogène : une catalase, une oxydase, une uréase, des amidases, des peptidases, des phosphatases, des phospholipases, autant d'enzymes de détection aisée qui servent à l'identification de la bactérie [17].

b. Conditions de culture

H. pylori est une bactérie micro-aérophile exigeant 5% d'oxygène et 5 à 10% de dioxyde de carbone et ayant un optimum de croissance à 37°C. C'est une bactérie fragile, qui, pour être isolée, nécessite des conditions particulières de transport (milieu de transport ou congélation immédiate à -80°C).

On utilise une base d'agar soit la gélose « coeur-cervelle », la gélose Columbia, ou la gélose Wilkins Chalgren pour cultiver cette bactérie.

Il est nécessaire d'ajouter des facteurs de croissance, des oligoéléments et des vitamines [17].

c. Condition de pH et de résistance à l'acidité

H. pylori survit dans l'estomac à un pH situé entre 1 et 4 grâce à son activité uréasique. L'uréase provoque la libération d'ammoniac à partir de l'urée. L'ammoniac étant une base, il permet de diminuer la quantité d'ions H_3O^+ dans le milieu, augmentant ainsi le pH. De plus, les flagelles résistent à l'acidité gastrique grâce à une gaine protéique les entourant [13, 17].

3. Pathogénie

La muqueuse gastroduodénale présente des facteurs de défense et de réparation qui comprennent : la sécrétion de mucus, la sécrétion de bicarbonate, une vascularisation suffisante de façon à assurer un flux sanguin muqueux, la sécrétion de monoxyde d'azote (NO) et une capacité de régénération des cellules épithéliales. Malgré ces défenses, les facteurs de virulence de la bactérie sont tels qu'*Helicobacter pylori* arrive à s'adapter, se multiplier et être responsable de plusieurs pathologies.

On répartie ces facteurs de virulence en trois groupes :

- Facteurs de colonisation.
- Facteurs de persistance.
- Facteurs de pathogénicité.

3.1. Facteurs de colonisation

Semble être au nombre de trois, conférant ainsi à la bactérie une aptitude à survivre dans l'environnement extrêmement acide que constitue le suc gastrique.

a. La mobilité

Est un facteur indispensable à la colonisation de la muqueuse gastrique, lui permettant de pénétrer dans le mucus gastrique grâce à ses flagelles unipolaires et à la morphologie spiralée de la bactérie.

b. La sécrétion d'enzyme

La sialidase qui dégrade le mucus, la phospholipase A2 qui altère l'hydrophobicité de la muqueuse gastrique, une ATPase type P qui serait une cible potentielle des inhibiteurs de la pompe à proton, mais surtout l'uréase produite en grande quantité.

L'activité uréasique d'*H.pylori* est primordiale à la virulence de la bactérie.

L'uréase est une métalloprotéine contenant du nickel, constituée de deux sous unités peptidiques UreA et UreB au lieu de trois observées chez les autres uréases bactériennes. Sa localisation est extracellulaire. L'uréase hydrolyse l'urée présente dans le suc gastrique en ammoniac et en dioxyde de carbone ce qui a pour effet immédiat de neutraliser le micro et le macro environnement de la bactérie, favorisant ainsi l'implantation et la survie de la bactérie. Les gènes codant l'uréase sont principalement *ureA et ureB*. Les souches ne présentant pas l'activité uréolytique sont incapables de coloniser la muqueuse gastrique.

c. Les facteurs d'adhérences

Helicobacter pylori va traverser le mucus, se multiplier et adhérer à la surface des cellules épithéliales gastriques grâce à l'expression d'adhésines qui sont des protéines lectine-like. Sur le plan cellulaire, seules les cellules épithéliales possèdent des récepteurs spécifiques pour les adhésines de l'*H.Pylori*, ce qui explique leur liaison.

3.2. Facteurs de persistance

Helicobacter pylori est capable de persister et de survivre des dizaines d'années au niveau de la muqueuse gastrique malgré un système immunitaire constitué d'une réponse humorale spécifique.

H. pylori peut échapper à la réponse de l'hôte par mimétisme moléculaire ; le lipo-polysaccharide de la bactérie présente une analogie de structure entre la chaîne O de *H. pylori* et les déterminants Lewis X et Y exprimés par les globules rouges et à la surface des cellules épithéliales gastriques. Cela permet ainsi à de nombreuses bactéries d'échapper à la réponse humorale.

Enfin la résistance à la phagocytose est un autre mécanisme de défense à la réponse immunitaire élaboré par *H. pylori*.

3.3. Facteurs de pathogénicité

H. pylori présente de nombreux facteurs conférant à la bactérie des propriétés pro-inflammatoires, responsables de l'inflammation et des lésions tissulaires pouvant être rencontrées.

Les principaux facteurs sont : l'îlot de pathogénicité *cag*, la protéine Cag A et la cytotoxine vacuolisante (VacA).

Les souches de *H. pylori* ont été classées en deux catégories : celles qui possèdent un îlot de pathogénicité *cag* complet et fonctionnel et celles qui en sont totalement ou partiellement dépourvues. Cet îlot de pathogénicité est un locus d'une trentaine de gènes ; il code pour un système de sécrétion de type IV, une sorte de « seringue » qui relie le cytoplasme bactérien aux cellules épithéliales gastriques.

Cette interaction provoque :

- La sécrétion et la translocation de la protéine CagA dans la cellule. La CagA provoque un réarrangement du cytosquelette aboutissant à des cellules ayant une forme allongée dite « colibri ».

- L'activation de la voie de signalisation mitogénique qui peut aboutir à une prolifération incontrôlée et/ou à la mort cellulaire

- L'injection d'un composant soluble du peptidoglycane bactérien (acide D-glutamyl-méso-diaminopimélique) dans la cellule. Sa reconnaissance par le récepteur intracellulaire de l'immunité innée (Nod1) entraîne une activation d'une série de gènes y compris ceux de certaines cytokines pro-inflammatoires notamment l'interleukine 8 (IL-8) mais aussi IL-10 et IL-12. Ce qui entraîne une inflammation de la muqueuse gastrique (Figure 4).

La cytotoxine vacuolisante vacA, induit la formation de larges vacuoles dans la membrane des cellules épithéliales, une diminution de la production de mucine et l'apoptose des cellules en agissant au niveau des mitochondries. De plus cette toxine altère les connections entre les cellules épithéliales, inhibe les effets et la prolifération des lymphocytes T arrivant au site d'infection favorisant la persistance de la bactérie (figure 4).

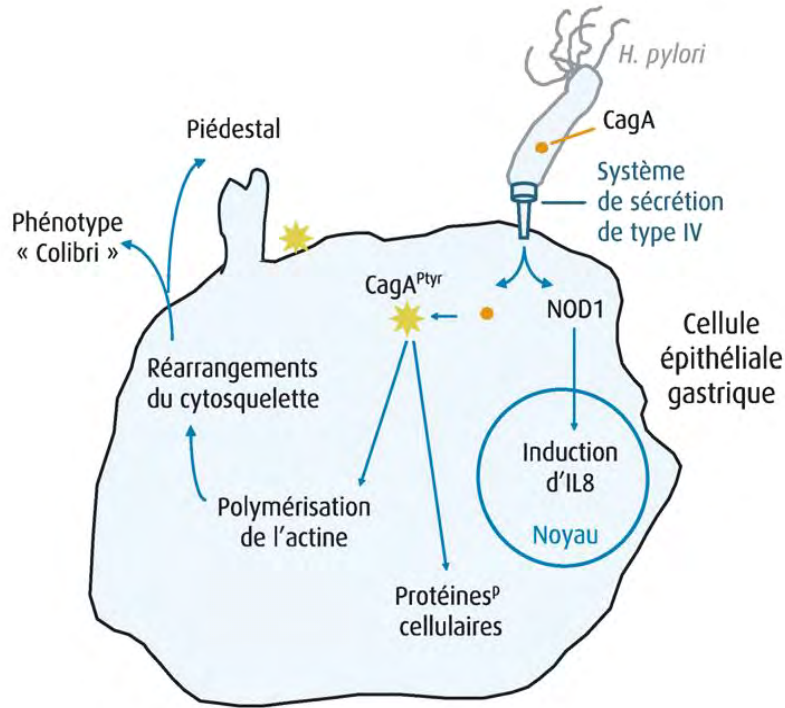


Figure 4 : Effet de l'îlot de pathogénicité cag sur la cellule épithéliale [13].

En résumé, la muqueuse gastroduodénale va répondre à l'infection par *H. pylori* en sécrétant des IL surtout l'IL-8 provoquant l'influx, l'activation et la migration des polynucléaires neutrophiles qui vont infiltrer la muqueuse. Des radicaux libres et le monoxyde d'azote (NO) en forte quantité vont être libérés ; tous ces facteurs aboutissent à un état de chronicité qui est caractérisé par une infiltration par des lymphocytes T, avec initiation d'une réponse humorale locale par sécrétion d'Immunoglobulines (IgA) et systémique (IgG et IgA). Ces anticorps sont dirigés contre les antigènes d'*Helicobacter pylori*. Malgré cette réponse cellulaire et humorale la bactérie persiste (figure 5) [13, 16, 18, 19, 20].

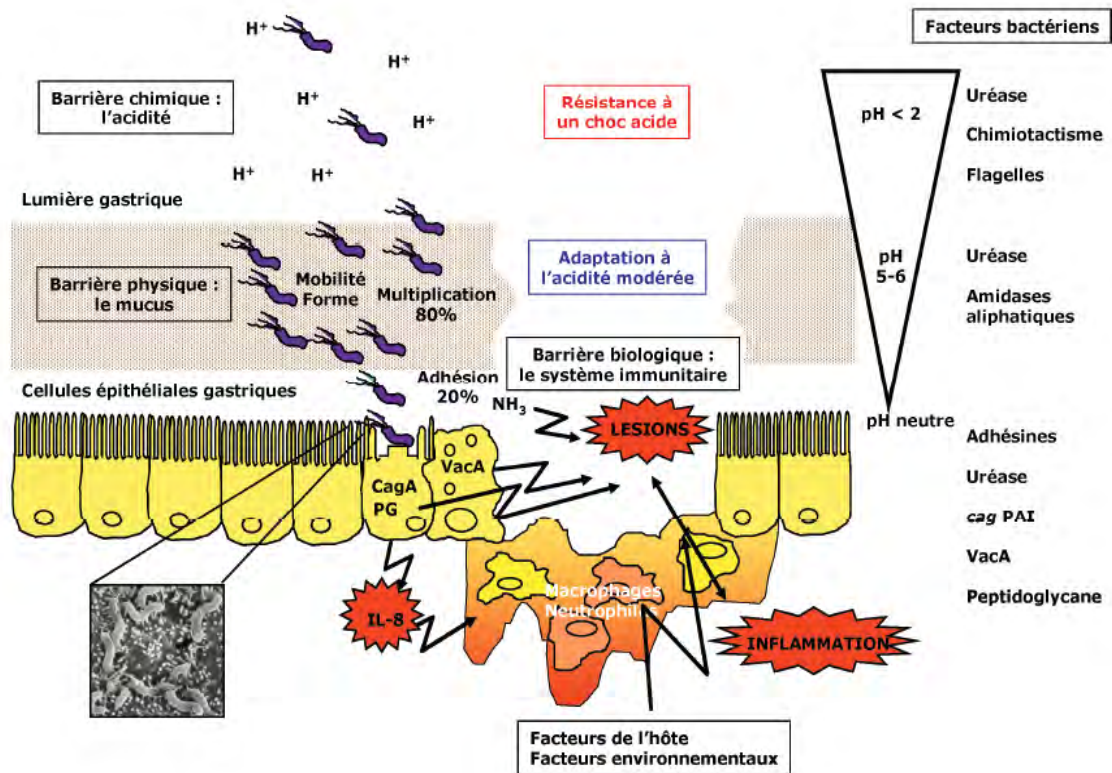


Figure 5 : Interaction entre *Helicobacter pylori* et l'hôte : mécanisme physiopathologique de l'infection [21]

4. Epidémiologie

4.1. Prévalence et incidence de l'infection

L'infection à *H. pylori* est l'infection la plus répandue dans le monde. Elle touche plus de la moitié de la population mondiale. Sa prévalence en Asie, en Amérique latine et dans les pays en voies de développement est supérieure à 90%. En Europe de l'Est la prévalence est de 50 à 70% et dans les pays occidentaux elle est de 30%.

Cette différence de prévalence entre les pays en voie de développement et ceux développés s'explique par, les conditions sanitaires défavorables, promiscuité et la vie en collectivité qui augmentent le risque de l'infection (Figure 6).

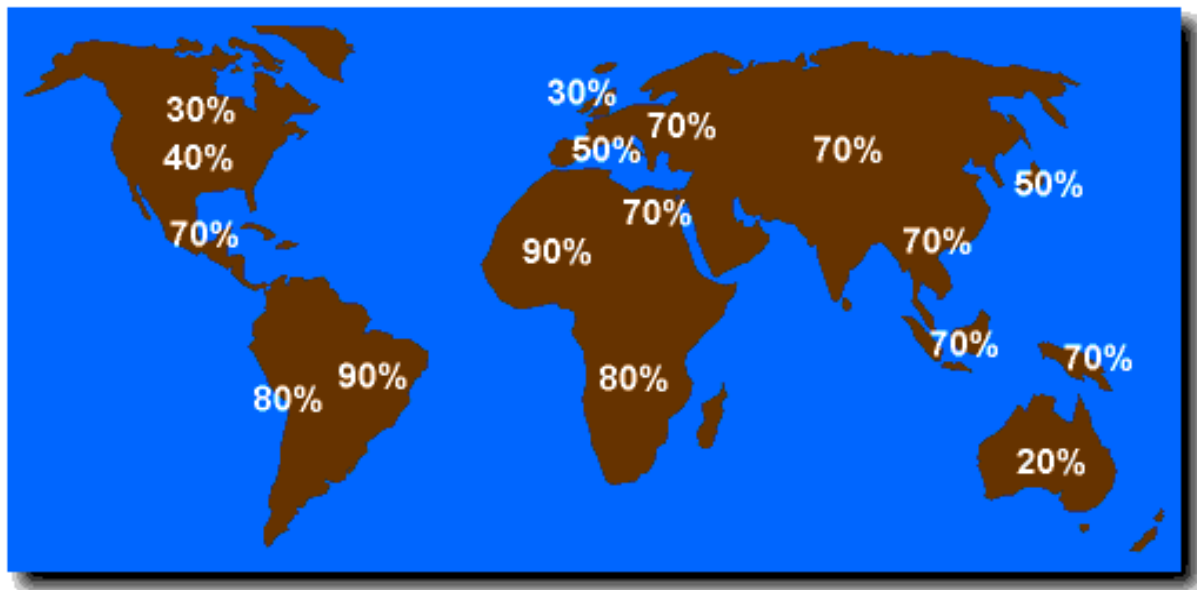


Figure 6 : Prévalence de l'infection à Helicobacter pylori [22].

Son incidence qui augmente avec l'âge permet de différencier la situation des pays industrialisés de celle des pays en développement. Dans les pays en développement, l'infection se contracte dans la petite enfance avec une forte progression, puisque 70 % à 80 % des enfants de 10 ans sont atteints. Dans les pays développés, l'incidence de l'infection est nettement inférieure durant l'enfance puisque seulement 10% des enfants de 10 ans sont atteints (Figure 7) [22, 23].

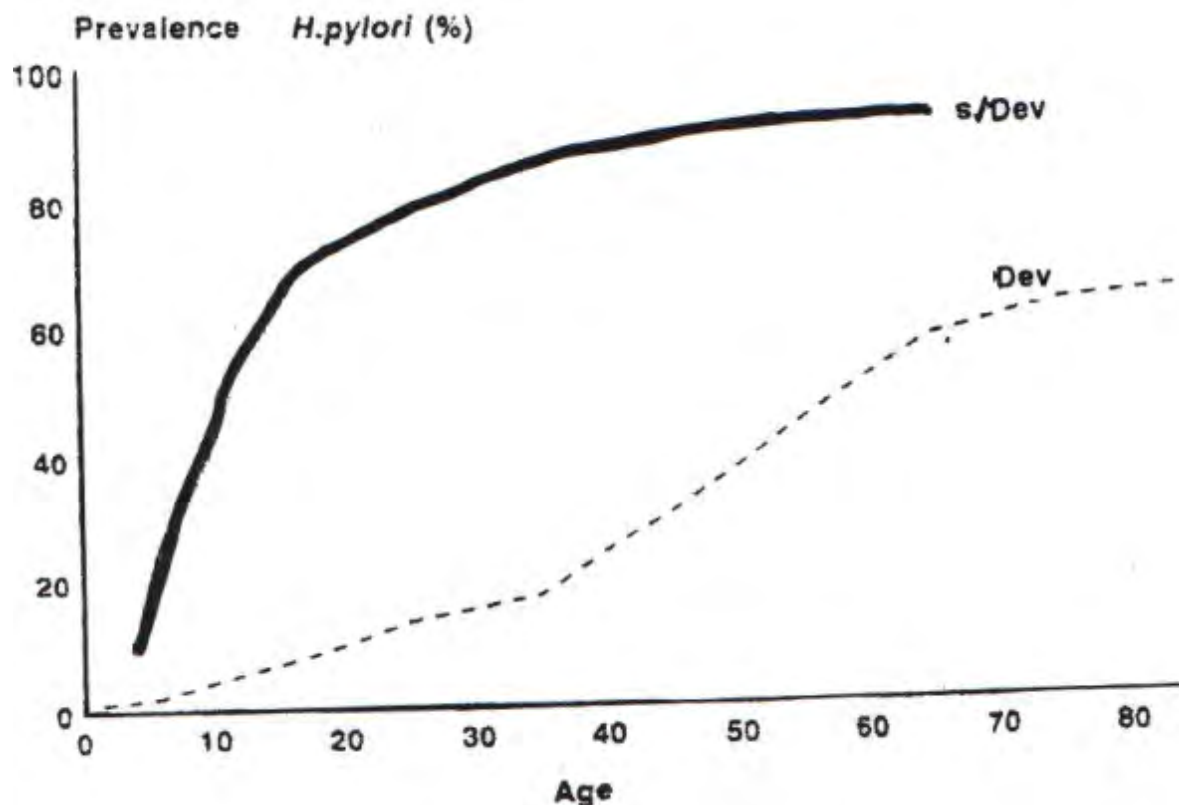


Figure 7 : Courbes schématisées de la prévalence de l'H. Pylori en fonction de l'âge dans les pays développés et les pays en voie de développement [24].

Le Maroc est un pays de haute prévalence, néanmoins des limites sont à l'encontre de l'étude de cette bactérie, ceci est dû à l'absence d'études sérologiques, cependant les études sont basées sur des séries d'endoscopie et de biopsies [25].

Les progrès socioéconomiques et l'utilisation d'antibiotiques s'accompagnent d'une baisse progressive de la prévalence de l'infection aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voies de développement [17].

4.2. Réservoir d'*H. pylori*

a. L'Homme

L'Homme est le réservoir exclusif d'*H. pylori*. Il est retrouvé essentiellement dans l'estomac (l'antrum et le fundus) et dans le liquide gastrique. On peut le retrouver également dans les métaplasies gastriques péri-ulcéreuses du duodénum [26].

b. Les animaux

Les animaux possèdent leur propre espèce d'*Helicobacter* comme *Helicobacter suis* chez le porc, *Helicobacter bovis* chez le bœuf et *Helicobacter equorum* chez le cheval [13].

Les animaux de compagnie (chats, chiens) peuvent être à l'origine de contamination humaine (on parle alors de zoonose) par une autre espèce *Helicobacter heilmannii* [17].

c. L'environnement

Depuis longtemps on a pensé que l'*Helicobacter* ne pouvait survivre dans l'environnement mais des études montrent que dans certaines conditions *H. pylori* peut persister dans l'eau et être isolée. En effet, il s'agit de réservoir de formes coccoides, cette dernière est capable de survivre un an dans l'eau à 4°, placée ensuite dans un milieu favorable, elle peut reverser en une forme viable productrice d'uréase. Les *H. pylori* retrouvés dans l'eau semblent provenir des selles humaines [27, 28].

4.3. Mode de transmission

La transmission de *H. pylori* est essentiellement interhumaine, avec la possibilité de transmission indirecte compte tenu de la survie limitée de cette bactérie dans l'environnement.

Les modalités de transmission semblent différentes entre les pays développés et les pays en développement. Les principaux modes de transmission sont féco-orale et oro-orale [26, 27].

a. La voie féco-orale

La transmission de l'*H. pylori* à un autre hôte à partir des selles pourrait se faire directement par les mains en cas d'hygiène déficiente. Ce mode de transmission est présent dans les pays en voie de développement où les systèmes d'assainissement ne sont pas toujours présents et où les conditions d'hygiène et le bas niveau de vie favorisent cette voie d'infestation [17, 26].

b. La voie oro-orale

H. pylori peut être éliminé par voie orale, *via* le liquide gastrique ou la salive lors de vomissement ou de régurgitation.

Cette voie nécessite un contact étroit et elle est donc essentiellement intra-familiale. C'est une voie de transmission qui semble être la plus fréquente dans les pays en développement et dans les pays développés. Certains comportements favorisent ce mode de transmission, par exemple les mères qui pré-mastiquent les aliments avant de les donner à leurs enfants.

c. La voie iatrogène

Il s'agit de la voie de transmission la moins fréquente ; elle se fait à partir des appareils médicaux (endoscopes, instruments d'hygiène dentaire) qui ne sont pas désinfectés entre deux patients. Plusieurs études ont en effet décrit un risque plus élevé d'infection à *H. pylori* chez les patients réalisant des endoscopies gastriques. Mais les procédures recommandant de désinfecter les appareils font que cette voie de transmission est minime [17].

5. Les pathologies

L'évolution de l'infection dépend de facteurs de l'hôte (sécrétion acide, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, réponse inflammatoire et immunitaire) de facteurs de virulence de la souche infectante et de facteurs environnementaux soit protecteurs ou aggravants.

5.1. Gastrite aiguë ou chronique à *H. pylori*

L'expression universelle de l'infection à *H. pylori* est une gastrite chronique retrouvée chez tous les sujets infectés. Cette infection est contractée essentiellement pendant l'enfance.

La colonisation de l'estomac par *H. pylori* provoque d'abord une gastrite aiguë, caractérisée par une infiltration de la *lamina propria* par de nombreuses PNN, et une dégénérescence épithéliale qui peut être responsable d'une phase d'achlorhydrie transitoire. Après, cette gastrite aiguë et en cas de persistance de l'infection, survient une gastrite chronique active.

La gastrite aiguë se caractérise par un infiltrat inflammatoire constitué de polynucléaires neutrophiles, l'inflammation est quelquefois accompagnée d'une hémorragie muqueuse ou d'une érosion muqueuse superficielle.

Elle se traduit cliniquement par une douleur épigastrique à type de brûlures devenant plus intenses après le repas. Des nausées, des vomissements et pertes d'appétit peuvent survenir mais la gastrite peut cependant être asymptomatique [29].

La gastrite chronique se caractérise par un infiltrat de lymphocytes et/ou de plasmocytes.

Elle est généralement asymptomatique, cependant elle peut être associée à des nausées, vomissements et gênes épigastriques ou des douleurs à type de brûlure. De petites hémorragies régulières peuvent entraîner une anémie ferriprive avec asthénie, pâleur et dyspnée.

La gastrite chronique peut être associée à une atrophie épithéliale et à une métaplasie intestinale qui sont considérées comme des états pré-cancéreux [10].

Une classification appelée « système de Sydney » permet de définir la gravité de la gastrite. Elle tient compte des données histo-pathologiques, topographiques et étiologiques. C'est une classification semi-quantitative de l'atrophie au niveau de l'antrum et du fundus (figure 8) [30].

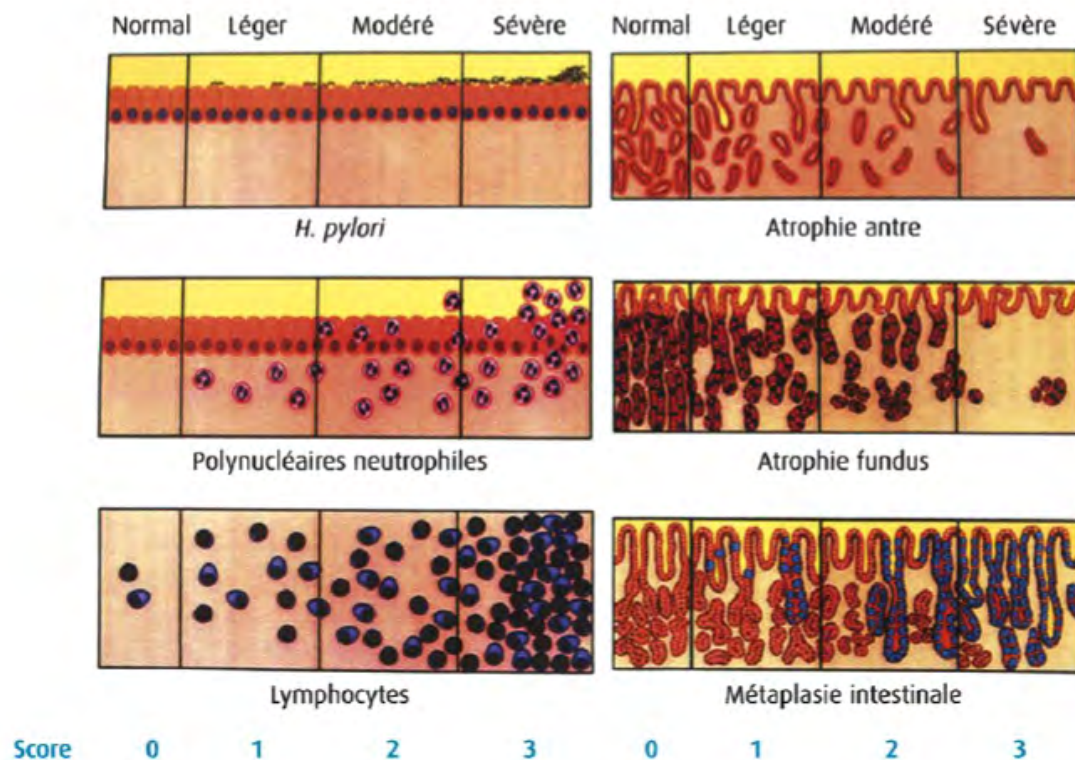


Figure 8 : Classification de Sydney [30].

5.2. Dyspepsie non ulcéreuse

La dyspepsie est la digestion difficile, qui correspond selon les critères de Rome III à tous les symptômes digestifs hauts à type de douleur ou d'inconfort siégeant dans la région épigastrique, ces symptômes ayant débuté depuis plus de 6mois, et étant présents au moment du diagnostic pendant les 3mois précédents. L'inconfort peut correspondre à une sensation de plénitude épigastrique, de satiété précoce, à un ballonnement ou à des nausées, éructations, douleurs ou brûlures épigastriques.

La relation entre dyspepsie non ulcéreuse et *H. pylori* est très discutée actuellement. Cependant l'éradication de la bactérie est bénéfique en cas de symptômes dyspeptiques lorsque la prévalence de l'infection est élevée (>20%), ce qui plaide en faveur de sa causalité dans l'apparition de ces troubles [17, 14].

5.3. L'ulcère gastroduodéal

La lésion observée dans le cadre de l'ulcère gastroduodéal est une altération de la couche muqueuse de l'estomac ou du duodénum. L'ulcère gastroduodéal est la conséquence d'un déséquilibre entre les mécanismes de défense de la muqueuse et des facteurs d'agression [31].

Le lien entre *H. pylori* et les ulcères gastro-duodénaux a été clairement établi ; on retrouve *Helicobacter pylori* dans 90% des cas d'ulcères duodénaux et 70% des ulcères gastriques.

En fonction de la topographie de la gastrite chronique, cette dernière évoluera différemment, soit en ulcère duodéal, soit en ulcère gastrique.

L'ulcération duodénale survient plus fréquemment en cas d'infection à *H. pylori* localisé de façon prédominante au niveau de l'antre [32].

L'infection par *H. pylori* est plus susceptible d'entraîner une ulcération gastrique si l'infection s'étend de manière plus diffuse au niveau de l'estomac. La pangastrite (ou gastrite multifocale) qui en résulte cause une inflammation des cellules pariétales et une réduction de la sécrétion d'acide gastrique. L'inflammation va aussi altérer la défense muqueuse ce qui peut entraîner une ulcération gastrique [31].

5.4. Le cancer gastrique

Le cancer gastrique au niveau mondial représente le 2ème cancer par le nombre de mortalité. Il présente une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1 sur 2.

On estime que 80% des cancers gastriques distaux sont liés à l'infection à *H. pylori*.

En 1994, l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) conclut que l'infection à *H. pylori* est carcinogène de type I pour l'homme. C'est la première infection bactérienne associée à un cancer chez l'homme.

Le cancer gastrique est une pathologie plurifactorielle, dont les facteurs de risque sont multiples, liés d'une part à l'environnement et à l'hôte et d'autre part à l'*H. pylori*. En effet, il existe une hétérogénéité pathogénique des bactéries selon les souches. D'après plusieurs travaux, les souches Cag A des *H. pylori* provoqueraient un risque majoré d'atrophie, de métaplasie, et de cancer gastrique. Le gène vacA code pour une cytotoxine vacuolisante constituée de 3 régions présentant une diversité allélique ; la région signal (s), la région médiane (m), la zone intermédiaire (i). Il a été ainsi démontré que les variants alléliques s1m1 présentent une toxicité plus élevée que les autres variants [33].

L'ancienneté de l'infection par *Helicobacter pylori* est un déterminisme important, quant à la formation du cancer. Ainsi le risque relatif du cancer gastrique est multiplié par neuf si l'infection remonte à plus de quinze ans.

5.5. Lymphome gastrique de MALT

Le lymphome gastrique de MALT est un lymphome de faible malignité de la zone marginale.

Environ 80% des lymphomes de MALT sont associés à *H. pylori*, il existe donc une prévalence supérieure dans les pays où l'infection présente une prévalence élevée.

Parsonnet et al. ont montré que le risque d'avoir un lymphome gastrique de MALT était six fois plus important en présence d'*H. pylori*. De plus ils ont montré que 88% des patients suivis pour ce type de lymphome possédaient des anticorps anti-HP, associant ainsi l'étroite relation entre ce lymphome et la bactérie [34].

5.6. Autres pathologies associées à une infection à *H. pylori*

- Le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI).
- L'anémie ferriprive.
- Déficit en vitamine B12.

II. Diagnostic

1. Les méthodes diagnostiques de l'infection

1.1. Les tests invasifs

Il s'agit de tests effectués sur biopsies gastriques à l'aide de la fibroscopie, ce sont des tests coûteux qui n'explorent qu'une partie de la muqueuse gastrique d'où le possible biais d'échantillonnage avec une répartition de la bactérie qui peut ne pas être homogène. Leurs avantages et inconvénients sont regroupés dans le tableau I.

a. L'examen anatomo-pathologique

Il s'agit de la technique de diagnostic la plus fréquemment utilisée.

Il est nécessaire de faire plusieurs biopsies : deux biopsies fundiques et antrales et une biopsie au niveau de l'angulus de façon à éviter le biais d'échantillonnage.

On recommande de pratiquer les biopsies après 4 semaines d'arrêt des antibiotiques et 2 semaines d'arrêt des anti-sécrétoires [29].

L'utilisation de colorants permet de révéler la présence de la bactérie ; divers colorants sont utilisés mais en pratique, l'association hématoxyline plus le Giemsa permet d'obtenir d'excellents résultats.

b. Test rapide à l'uréase

Son principe repose sur la forte activité uréasique de l'*H.pylori* qui hydrolyse l'urée en ammoniac. L'ammoniac libérée accroît le pH du milieu de réaction et fait virer la couleur de l'indicateur de pH. Les tests sur gélose (Clotest) ou sur membrane (Pyloritek) sont les plus pratiques d'emploi. La lecture est effectuée après un délai d'une heure pendant lequel le kit doit être maintenu à 37°C pour augmenter la sensibilité du test [35].

c. Diagnostic bactériologique

La culture est la méthode diagnostique la plus spécifique (100%), sa sensibilité est variable et dépend des conditions de transport, des performances du laboratoire et du biais d'échantillonnage lors du prélèvement [29].

La bactérie est fragile et l'usage d'un milieu de transport adapté est indispensable.

Le diagnostic bactériologique se fait en plusieurs étapes qui incluent l'examen direct, la culture et l'identification.

• L'examen direct :

L'examen direct se fait par écrasement sur une lame (type frottis) de la biopsie.

Après séchage et coloration au Gram, la lame est observée à l'objectif 100X à immersion. On repère ainsi des bacilles à Gram négatif, spiralés ou incurvés répartis de manière hétérogène, le plus souvent regroupés au niveau des cellules épithéliales.

• Culture :

Un ou des milieux de culture spécifique sontensemencés par de 4 gouttes du broyat préparé à partir de la biopsie. Les géloses sont incubées en atmosphère micro-aérobie à 37°C. Les géloses ne seront regardées qu'au bout de 3 à 4 jours d'incubation. Les colonies sont petites, brillantes et non hémolytiques sur gélose au sang. En l'absence de culture positive, il faut ré-incuber les géloses pendant au minimum 10 jours (tout en les regardant tous les jours ou tous les 2 jours).

• Identification et antibiogramme :

L'identification se fera sur les caractères morphologiques (aspect des colonies, coloration Gram) et enzymatiques (recherche d'oxydase, de catalase et d'une activité uréasique).

On retrouve ainsi une bactérie qui est un bacille mobile, incurvé, oxydase et catalase positifs et avec une très forte activité uréasique [35].

d. Amplification génique

L'amplification génique par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) peut être réalisée à partir de différentes matrices : biopsie fraîche, liquide gastrique, selles, urines, salive, plaque dentaire [29].

Une technique a permis de faire d'importantes avancées dans la recherche d'*Helicobacter pylori*, la PCR en temps réel, qui est une méthode permettant d'amplifier spécifiquement une séquence d'ADN à partir d'une faible quantité ; une mesure en temps réel de l'amplification de l'ADN de départ est possible grâce à un marqueur fluorescent dont la fluorescence est proportionnelle à la quantité d'amplicon.

Tableau I: Tableau comparatif entres les différents tests invasifs pour le diagnostic d'H. pylori.

Méthodes invasives	Avantages	Inconvénients
Anatomie pathologique	<p>Bonne sensibilité, spécificité et disponibilité.</p> <p>Typage de la gastrite, recherche des complications.</p> <p>Prélèvements facilement conservables.</p>	<p>Opérateur dépendante.</p> <p>Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotique, hémorragie...</p>
Test rapide à l'uréase	<p>Excellente spécificité : 99%.</p> <p>Rapidité des résultats et facilité d'exécution.</p> <p>Coût faible.</p>	<p>Sensibilité insuffisante surtout en post-éradication et si : IPP, antibiotique, hémorragie...</p>
Culture	<p>Test de référence (spécificité à 100%).</p> <p>Possibilité d'antibiogramme et de recherche génotypique.</p>	<p>Transport difficile.</p> <p>Délai lent : 12 jours.</p> <p>Coûteux, laboratoire spécialisé.</p> <p>Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotique, hémorragie...</p>
Amplification génique	<p>Sensibilité et spécificité élevées.</p> <p>Pas de milieu de transport particulier.</p> <p>Détection mutations de résistance macrolides et quinolones.</p> <p>Résultats rapides.</p>	<p>Risque de contamination.</p> <p>Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotique, hémorragie...</p> <p>Coût élevé.</p> <p>Disponibilité restreinte.</p>

1.2. Les tests non invasifs

Ces méthodes ont pour principal avantage d'éviter l'endoscopie, surtout lorsqu'elle n'est pas indispensable (dépistage, contrôle d'éradication, absence de risque de pathologie sévère). De plus, contrairement aux tests invasifs elles ne présentent pas de biais d'échantillonnage. Les avantages et les inconvénients de ces différents moyens diagnostiques sont classés dans le tableau II.

a. La sérologie

Les méthodes immunoenzymatiques ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) permettent la détection des anticorps IgG anti-*Helicobacter pylori* dans le sérum. Il existe de nombreux kits sur le marché.

Les IgG vont apparaître au bout de 2 à 3 semaines après le début de l'infection et tant que l'infection persiste, les anticorps vont perdurer.

D'autres techniques sérologiques que l'ELISA peuvent être utilisées, telle que le Western-Blot, agglutination au latex, hémagglutination, immunochromatographie, immunofluorescence [36].

b. Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13

Le test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 (^{13}C), isotope non radioactif repose sur l'activité uréasique d'*H.pylori*. Sa sensibilité dépasse 90 % s'il est pratiqué 15 jours après l'arrêt d'un traitement antibiotique ou anti-sécrétoire.

Après un jeûne de 12 heures, l'urée marquée au ^{13}C est donnée au patient, associée soit à un repas riche en graisse ou plus simplement à une solution de l'acide citrique afin de retarder la vidange gastrique. S'il y a présence d'*H.pylori*, l'urée est métabolisée en ammoniac et en dioxyde de carbone (CO_2) qui

sera lui-même marqué et absorbé au niveau sanguin puis expiré et ensuite détecté dans l'air expiré. L'échantillon est détecté par spectrométrie de masse, spectrométrie laser ou infrarouge pour le ^{13}C (figure 9). On réalise deux recueils de l'air expiré avant puis 30 minutes après la prise de l'urée marquée au ^{13}C et une mesure du ratio $^{13}\text{C} / ^{12}\text{C}$ est effectuée. Le seuil de positivité se situe entre 4 à 5 pour mille.

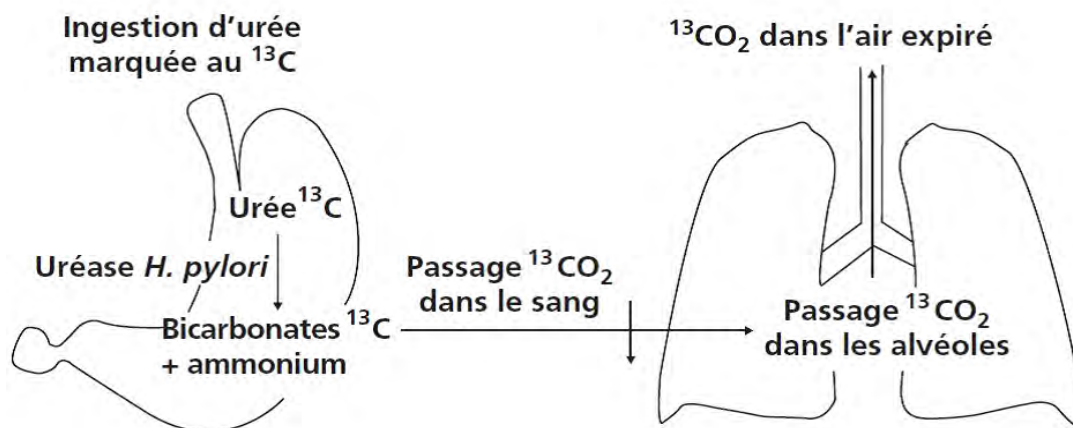


Figure 9 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13.

c. Détection antigénique dans les selles

Ce test est basé sur la mise en évidence des antigènes solubles (polyclonal ou monoclonal) de l'*H. Pylori* dans les selles par des techniques immunoenzymatiques type ELISA.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux a permis d'améliorer la sensibilité et la spécificité de ce test.

Tableau II : Tableau comparatif entre les différents tests non invasifs dans le diagnostic de l'H. Pylori.

Méthodes non invasives	Avantages	Inconvénients
Sérologie	<p>Simple, peu couteuse et disponible.</p> <p>Très bonne valeur prédictive négative.</p> <p>Sensibilité conservée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...</p>	<p>Sensibilité et spécificité faibles.</p> <p>Risque de faux positifs.</p>
Test respiratoire à l'urée C 13	<p>Excellente valeur prédictive négative et positive.</p> <p>Identifie infection active.</p> <p>Examen disponible, facile à réaliser et reproductible.</p>	<p>Faux positifs : autres bactéries à activité uréasique.</p> <p>Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotique, hémorragie.</p>
Détection antigénique dans les selles	<p>Excellente valeur prédictive négative et positive, si les anticorps monoclonaux sont utilisés.</p> <p>Simple et permet un contrôle précoce de l'éradication.</p>	<p>Spécificité diminuée par autres Helicobacters.</p> <p>Sensibilité diminuée par prise d'IPP, antibiotiques.</p> <p>Difficultés de recueil des selles.</p>

2. Stratégie diagnostique

Le choix de la méthode diagnostique dépend de plusieurs facteurs : la prévalence de l'infection par *H. pylori* dans la population étudiée, les avantages et inconvénients de chaque méthode, leur coût et leur disponibilité, les différents facteurs interférant avec les résultats et l'indication de la recherche d'*H.pylori* (soit en diagnostic de l'infection, soit en contrôle d'éradication). Des caractéristiques cliniques interviennent aussi, telles que l'âge du patient, ses antécédents et ses symptômes digestifs, les traitements médicamenteux tels que les antibiotiques et les anti-sécrétoires [20].

2.1. Dépistage avec biopsies gastriques

Les méthodes de diagnostic basées sur les biopsies sont les plus appropriées. La forte prévalence de la résistance de la bactérie aux antibiotiques justifie la pratique de biopsies pour culture avec antibiogramme ou PCR avec étude des résistances. Les techniques histologiques sont les plus utilisées dans la majorité des cas, le test rapide à l'uréase peut aussi être pratiqué sur un morceau de biopsie.

La sensibilité de ces techniques est diminuée par la prise d'antibiotiques et d'anti-sécrétoires. Dans ce cas l'absence de bactérie détectable n'exclut pas l'infection mais la présence d'une gastrite chronique active (présence de polynucléaires dans la muqueuse) justifie la réalisation d'une sérologie qui n'est pas biaisée par la prise de la thérapie, ou après arrêt de plus de 4 semaines des antibiotiques et de 2 semaines des anti-sécrétoires, d'un test indirect, test respiratoire ou recherche d'antigènes dans les selles.

2.2. Dépistage sans biopsies gastriques

Ce dépistage d'*H. pylori* ne permet pas de diagnostiquer une lésion endoscopique associée à l'infection : il n'est donc indiqué que dans certaines circonstances, mises au point lors de Maastricht 4 [37] :

- Prévention avant la mise en place d'un traitement par AINS ou aspirine à faible dose.
- Apparentés de cancers gastriques de moins de 45 ans asymptomatiques.
- Dyspepsie non ulcéreuse chez le patient de moins de 45 ans.
- Stratégie du « Test and Treat ».

La sérologie ELISA ou le Test Respiratoire à l'Urée marquée (TRU) sont les méthodes indiquées dans ces cas là.

La sérologie a été remise en avant dans certaines indications, qui correspondent aux risques de faux négatifs des autres tests [37] :

- Traitement par IPP récent ou en cours.
- Traitement par antibiotiques récent ou en cours.
- Hémorragie digestive.
- Lymphome de MALT.

2.3. Le contrôle d'éradication

Il est indispensable de vérifier l'efficacité du traitement d'éradication d'*H. pylori*.

Le test respiratoire qui est non invasif est adapté à ce type d'indication.

Si une endoscopie doit être faite pour diverses raisons (contrôler la cicatrisation des ulcères gastroduodénaux compliqués ou s'assurer de l'absence de cancer gastrique...), la recherche d'*H.pylori* peut se faire par histologie et/ou par PCR et/ou par culture à partir de biopsie, ces deux dernières méthodes seront intéressantes en cas d'échec thérapeutique antérieur [38].

III. Généralités sur les probiotiques

1. Histoire

Il y un siècle, Elie Metchnikoff (scientifique russe, lauréat du Nobel et professeur à l'Institut Pasteur à Paris) a postulé que les bactéries lactiques (LAB) offraient des bénéfices pour la santé conduisant à une plus grande longévité. Il a suggéré que « l'auto intoxication intestinale » et le vieillissement qui en résultait pouvait être supprimé en modifiant la flore microbienne de l'intestin et en remplaçant les microbes protéolytiques tels que *Clostridium* qui produisent des substances toxiques comme les phénols, les indoles et l'ammonium à partir des protéines de la digestion par des microbes utiles. Il développa un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il appela « Bacille bulgare ».

En 1917, avant la découverte de la pénicilline par Sir Alexander Fleming, le Professeur allemand Alfred Nissle isola une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir des selles d'un soldat de la première Guerre mondiale qui n'avait pas développé d'entérocologie lors d'une épidémie sévère de shigellose. Les troubles du tractus intestinal étaient fréquemment traités par des bactéries vivantes non pathogènes pour modifier ou remplacer la flore microbienne intestinale. La souche d'*Escherichia coli* isolé par Nissle en 1917 est un des rares exemples de probiotique qui ne soit pas une bactérie lactique. Une Bifidobactérie a été isolée par Henry Tissier (de l'Institut Pasteur) à partir d'un enfant nourri au sein. Il l'appela *Bacillus bifidus communis*. Tissier affirma que la bifidobactérie remplacerait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée et il recommanda l'administration de bifidobactéries aux enfants souffrant de diarrhée.

Le terme “probiotique” fut introduit pour la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell ; par opposition aux antibiotiques les probiotiques furent définis comme des facteurs dérivés des microorganismes et stimulant la croissance des autres organismes. En 1989, Roy Fuller a mis l’accent sur la nécessité de viabilité des probiotiques et a introduit l’idée qu’ils avaient un effet bénéfique sur l’hôte.

2. Définition

Les probiotiques sont des microbes vivants qui peuvent être intégrés dans différents types de produits, y compris les aliments, les médicaments et les suppléments alimentaires. Les espèces de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus communément utilisées comme probiotiques, mais la levure *Saccharomyces cerevisiae* et quelques espèces de *E. coli* et de *Bacillus* sont également utilisées comme probiotiques. Les bactéries lactiques, y compris des espèces de *Lactobacillus*, utilisées pour la conservation de la nourriture par fermentation depuis des milliers d’années, peuvent jouer un double rôle comme agents de la fermentation alimentaire et comme agents bénéfiques pour la santé. Stricto sensu, cependant, le terme « probiotique » devrait être réservé aux microbes vivants pour lesquels un bénéfice pour la santé a été démontré dans des études contrôlées.

Les probiotiques ont pour but d’aider la flore microbienne naturelle de l’intestin, quelques préparations de probiotiques ont été utilisées pour prévenir la diarrhée due aux antibiotiques, ou comme part d’un traitement contre une dysbiose (déséquilibre au niveau de la flore bactérienne) liée aux antibiotiques. Des études ont documenté les effets des probiotiques sur un grand nombre de troubles gastro-intestinaux et extraintestinaux, y compris les maladies

inflammatoires de l'intestin (IBD/MICI), le syndrome de l'intestin irritable (IBS), les infections vaginales et sur une stimulation du système immunitaire. Quelques probiotiques ont montré un effet positif sur la survie des nouveau-nés prématurés. On a aussi cherché à connaître les effets des probiotiques sur l'eczéma atopique et les complications liées à la cirrhose du foie. Bien qu'il y ait quelques évidences cliniques du rôle des probiotiques sur la diminution du taux de cholestérol, cela reste encore controversé [39].

3. Apport des probiotiques :

Plusieurs méta-analyses faites sur les probiotiques ont montré leur effet bénéfique sur le corps humain, notamment certaines espèces de Lactobacilles qui sont des bactéries résistantes à l'acide et normalement présents dans le microbiote gastrique sain dont certaines souches peuvent même adhérer aux cellules épithéliales gastriques et y rester plus longtemps que les autres bactéries dans l'estomac. Ces résultats ont été confirmés par une étude réalisée par Elliott et al. qui ont remarqué que la souche *L. reuteri*55730 adhérait à l'estomac des cellules épithéliales de volontaires sains quelques heures après administration par voie orale. Ils ont également observé que chez un rat avec un ulcère gastrique actif, le microbiote local change et devient des bactéries Gram-négatives, y compris *E. coli* tandis que les espèces de Lactobacilles disparaissent. En revanche on a remarqué que ces espèces réapparaissent lors du processus de guérison de la muqueuse gastrique et que ce processus s'accélère par l'administration orale de lactulose. Cette étude suggère que le microbiote gastrique normal participe au maintien d'une muqueuse saine. En outre, l'apport oral de probiotiques peut renforcer la protection des fonctions de l'estomac.

Certaines souches de Lactobacilles et de Bifidobacterium sont même capables d'inhiber la croissance de l'H. Pylori par la libération d'agents bactéricides ou d'acides organiques, et peuvent également diminuer son adhésion aux cellules épithéliales, En outre, les probiotiques ont un rôle possible dans la stabilisation de la fonction de la barrière gastrique et la diminution de l'inflammation des muqueuses. D'autres aspects sont pris en considération comme la contribution des probiotiques dans la guérison de la muqueuse gastrique liés à leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires [40].



I. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, ouverte, monocentrique, menée entre Mai 2013 et Mai 2016 au sein du service de gastro-entérologie II de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

199 patients présentant une infection à HP documentée sur étude histologique des biopsies gastriques ont été inclus, dans une étude prospective ouverte contrôlée monocentrique randomisée en deux groupes : un groupe contrôle recevant une thérapie séquentielle standard comprenant une double prise journalière d'Oméprazole 20mg, et d'Amoxicilline 1g pour les cinq premiers jours, suivie d'une double prise journalière d'Oméprazole 20mg, de Clarithromycine 500mg, et de Métronidazole 500mg pour les 5 jours qui suivent, et un groupe expérimental recevant ce même protocole associé à une double prise journalière de 250mg de *Saccharomyces Boulardii* (*Ultralevures**) pendant les 10 jours du traitement. Tous les patients ont été revus à la fin du traitement pour évaluer l'observance et l'incidence des effets secondaires. L'éradication bactérienne a ensuite été vérifiée 4 à 6 semaines après la fin du traitement grâce au test respiratoire à l'Urée marquée. L'analyse statistique des données a été réalisée avec le logiciel SPSS 20.0 (SPSS 20.0, Chicago, IL, USA), le modèle de régression logistique a été utilisé pour l'analyse de l'effet du *Saccharomyces Boulardii* sur les effets indésirables.

1. Les critères d'inclusion

Les patients des deux sexes consentants dont l'âge est supérieur à 16 ans, ayant bénéficiés d'une endoscopie haute et présentant une infection à HP

documentée sur étude histologique des biopsies gastriques. Ces patients étaient naïfs à tout traitement d'éradication d'H. pylori antérieur.

2. Les critères d'exclusion

- Les patients d'âge inférieur à 16 ans.
- Les patients ayant reçu un traitement à base d'antibiotique ou d'inhibiteurs de la pompe à proton ou d'antihistaminiques H2 dans les 2 mois précédant l'étude.
- Les patients ayant une prise concomitante d'anticoagulants ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Les patients ayant un antécédent de chirurgie gastrique
- Les insuffisants cardiaques, hépatiques ou rénaux
- Les patients présentant une maladie hématologique, un trouble neurologique ou psychiatrique
- La grossesse ou l'allaitement, ainsi qu'une allergie connue à l'un des antibiotiques prescrits.

Les patients remplissant ces critères ont été inclus dans l'étude après avoir fourni un consentement éclairé.

3. Endoscopie et étude de l'*Helicobacter pylori*

Tous les patients ont eu des biopsies gastriques pour l'étude de l'*H. pylori*. Deux biopsies au niveau de l'antrum, une biopsie au niveau de l'angulus et deux biopsies au niveau du fundus ont été recueillies. Ces prélèvements biopsiques ont été histologiquement étudiés pour la recherche d'*H. pylori* (coloration à l'Hématoxiline éosine) et pour la densité bactérienne (coloration de Giemsa) les données histologiques ont été classées selon le système Sydney modifié [41].

4. Randomisation et schémas thérapeutiques

Les patients ont été randomisés selon une liste générée par ordinateur pour recevoir l'un des traitements suivants : thérapie séquentielle standard comprenant une double prise journalière d'Oméprazole 20mg, et d'Amoxicilline 1g pour les cinq premiers jours, suivie d'une double prise journalière d'Oméprazole 20mg, de Clarithromycine 500mg, et de Métronidazole 500mg pour les 5 jours qui suivent, et ce même protocole associé à une double prise journalière de 250mg de SB (Ultralevures*) pendant les 10 jours du traitement. Pour les deux régimes thérapeutiques, l'oméprazole était pris avant les repas, et les antibiotiques après les repas.

5. Procédure de suivi et contrôle de l'éradication

Les patients ont été appelés à revenir en consultation à la fin du traitement pour vérifier l'observance du traitement et la survenue ou non d'effets secondaires. L'observance a été définie par la consommation de plus de 90% des médicaments prescrits et était vérifiée par un décompte des comprimés restants à la fin du traitement. L'évaluation des effets secondaires était faite en utilisant un questionnaire préétabli. Le lien de causalité était établi en se basant sur la

relation temporelle entre le début du traitement et l'apparition du symptôme. Le recueil des informations concernant l'observance et les effets secondaires était fait par un médecin ignorant le régime thérapeutique suivi par le patient. Le contrôle de l'éradication bactérienne était réalisé 4 à 6 semaines après la fin du traitement en utilisant le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C . Cette technique de diagnostic non invasif est basée sur la mesure du CO_2 marqué au ^{13}C dans l'air expiré avant et après la prise d'un repas contenant 100mg d'urée marquée ^{13}C . Le test est considéré positif quand il y'a une différence de cinq $\delta/1,000$ entre la valeur de référence et la valeur obtenue 30 minutes après le repas. Ce test est actuellement validé et considéré comme un excellent moyen pour le contrôle de l'éradication de l'*H. pylori* [42]. Ce test a été réalisé chez tous nos patients dans le même laboratoire, par des techniciens qui ignoraient le protocole thérapeutique suivi par le patient.

6. Recueil des données et des résultats

Le recueil des données et des résultats a été effectué pour chaque malade sur une fiche : « Fiche d'information du malade » voir (figure 10, 11).

Fiche d'information du malade

• N° Classement : _____ Date de consultation : ____/____/____

1. Données sociodémographiques :

• N° de téléphone (obligatoire): _____

• Nom : ____/____/____ (trois lettres) prénom : ____/____/____ (trois lettres)

• Age : _____ Sexe : M F

2. Antécédents :

- *Tabac* : Oui : si oui > à 5 cigarette/j < à 5 cigarette/j :
Non :

- *Autres, (précisez)* : _____

3. Signes Cliniques :

- *Epigastralgies atypiques* -----

- *Dyspepsie* -----

- *Sd ulcéreux* -----

- *Vomissements /nausées* -----

- *Pyrosis* -----

- *Hémorragie digestive haute*

- *Anémie* -----

- *Autres, (précisez)* : _____

4. Résultats FOGD :

4.1 - Antrite : Antrite : Oui : Non :

Érythémateuse Erosive Ulcérée
Hémorragique Nodulaire

- *Ulcère* : Oui : , Non :
- *Autres, (précisez)* : _____

4.2 - Fundus :

- *Fundite* : Oui : Non :

Erythémateuse Erosive ulcérée nodulaire
Hémorragique Varioliforme atrophique

- *Ulcère* : Oui : Non :

Figure 10 : Fiche d'information des malades 1/2.

4.3 - Bulbe :
 Bullbite : Oui , Non érythémateuse érosive ulcérée
 Ulcère : Oui , Non :

5. Résultats étude anatomopathologique

Intensité, activité, atrophie classées en : absence= 0, légère=1, modérée=2, sévère=3

<p>- Antre : Antrite : Oui : <input type="checkbox"/> , Non : <input type="checkbox"/> - Intensité : <input type="checkbox"/> - Activité : <input type="checkbox"/> - Atrophie : <input type="checkbox"/></p>	<p>- Fundus Fundite : Oui : <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/> - Intensité : <input type="checkbox"/> - Activité : <input type="checkbox"/> - Atrophie : <input type="checkbox"/></p>
<p>- Métaplasie: Oui : <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/> - Dysplasie : Oui : <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/> Bas grade : <input type="checkbox"/> Haut grade : <input type="checkbox"/></p> <p>- HP: Absent: <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (++) <input type="checkbox"/> (+++) <input type="checkbox"/> Autres : _____</p>	<p>- Métaplasie : Oui : <input type="checkbox"/> , Non : <input type="checkbox"/> - Dysplasie : Oui : <input type="checkbox"/> , Non : <input type="checkbox"/> Bas grade : <input type="checkbox"/> Haut grade : <input type="checkbox"/></p> <p>Absent: <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (++) <input type="checkbox"/> (+++) <input type="checkbox"/> Autres : _____</p>

6. Type de traitement :

Traitement (A) : Traitement (B) :

Effet secondaires : Oui Non :

- Diarrhée : - Vomissements/nausée: - Gastralgie: - Gout métallique:
 - Réaction allergique : - Candidose cut/muqueuse Céphalées :
 - Neuropathie périph: - Vertige: - Asthénie:

Autres (Précisez) : _____

Observance : Oui Non: causes d'arrêt, :

8. Test respiratoire 1 mois après arrêt du traitement

<p>Positif : <input type="checkbox"/></p> <p>Traitement de 2^{ème} ligne : Oui : <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/> Test respiratoire 1 mois après arrêt ttt Positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/></p>	<p>Négatif : <input type="checkbox"/></p> <p>Evolution Récidive clinique à 3 mois Oui : <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/></p>
--	---

Figure 11 : Fiche d'information des malades 2/2.

7. L'analyse statistique

La taille de l'échantillon a été calculée avant le début de l'étude sur la base des données disponibles dans la littérature par l'hypothèse d'un taux d'éradication de 93% pour le traitement séquentiel. On a calculé la taille nécessaire dans chaque groupe pour trouver une différence statistiquement significative $p < 0,05$ avec une puissance de 0,80. Les hypothèses sur les taux d'éradication étaient fondées sur l'étude de Vaira et al. [43].

Les résultats thérapeutiques ont été exprimés dans les deux groupes en intention de traiter ITT (patients qui avaient pris au moins une dose de médicament) et en per-protocole PP (patients qui ont pris plus de 90% des médicaments et qui ont complété le suivi).

L'activité de la gastrite a été aussi évaluée comme étant une variable qualitative divisant ainsi les différents grades en : faible activité (grades 0 et 1), et forte activité (grades 2 et 3).

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type pour celles de distribution normale, et en médiane et intervalles interquartiles pour celles de distribution non normale.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentages.

L'étude comparative des deux groupes a été réalisée en utilisant le test t de student pour les variables quantitatives de distribution normale, et par le test de Khi 2 pour les variables qualitatives. Des tests non paramétriques ont par ailleurs été utilisés pour la comparaison des variables de distribution non gaussienne.

Une régression logistique binaire en analyses univariée et multivariée a été utilisée pour l'étude des effets du *Saccharomyces Boulardii* sur le taux d'éradication de l'*Helicobacter Pylori* et sur l'incidence des effets indésirables.

Le seuil de significativité a été fixé à un $p < 0,05$.

L'étude statistique était réalisée en utilisant le logiciel Statistical Package for the Social Sciences SPSS pour Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

II. Résultats de l'étude

1. Données générales

Un total de 199 patients [hommes : 102 (51.3 %) ; femmes : 97 (48.7 %)] était inclus dans cette étude. L'âge moyen de nos patients était de 44,6+/- 13,6ans.

Le groupe contrôle était composé de 99 patients, le groupe expérimental de 100 patients, au total 12 ont été retirés (patients perdus de vue).

En conséquence, l'effectif de la population étudiée en per-protocole était de 187 patients. (Figure 12)

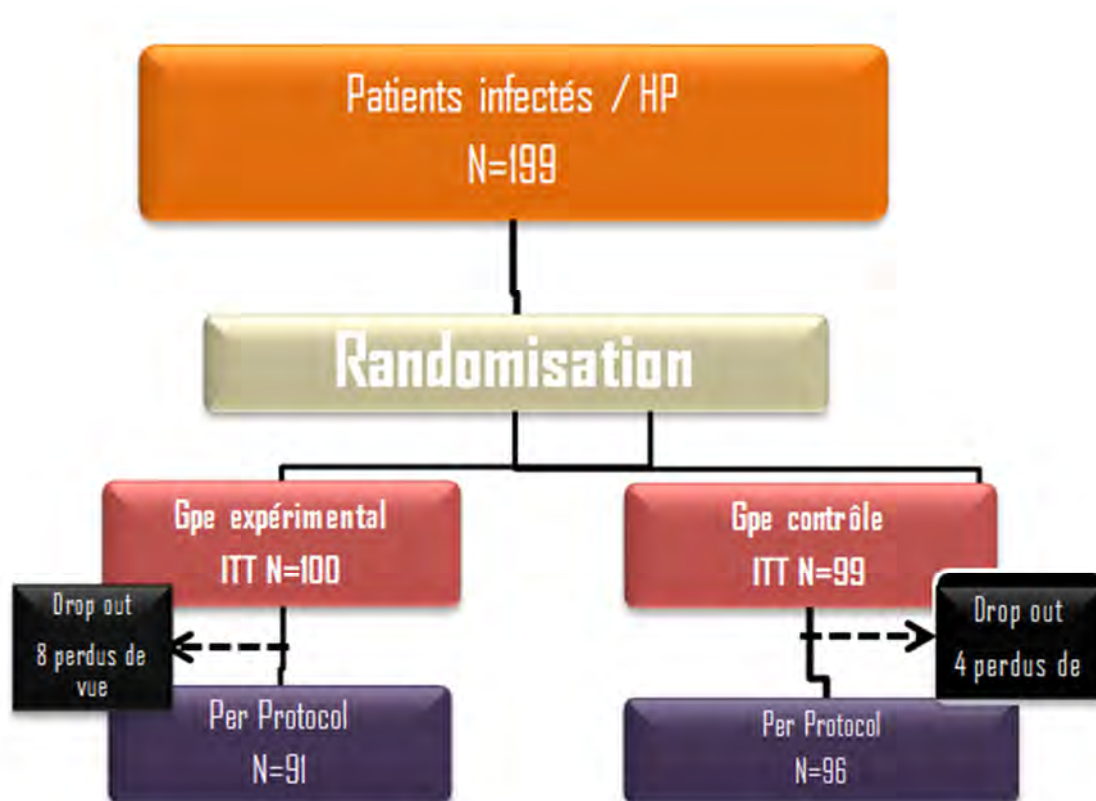


Figure 12 : Diagramme des patients inclus dans l'étude

2. Données démographiques et caractéristiques cliniques, endoscopiques et histologiques

Les données démographiques et les caractéristiques cliniques des patients des deux groupes sont représentées dans le tableau III et la figure 13. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre nos deux groupes de patients concernant l'âge, le sexe, le tabagisme, les données endoscopiques et les résultats histologiques. Dans l'ensemble, à l'endoscopie, 180 patients (90,45%) ont été diagnostiqués comme porteurs de dyspepsie non ulcéreuse et 19 patients comme porteurs de maladie ulcéreuse (9,55%). L'étude histologique a révélé que 25 patients avaient une atrophie gastrique (12,56%) et (2,52) avaient une métaplasie intestinale.

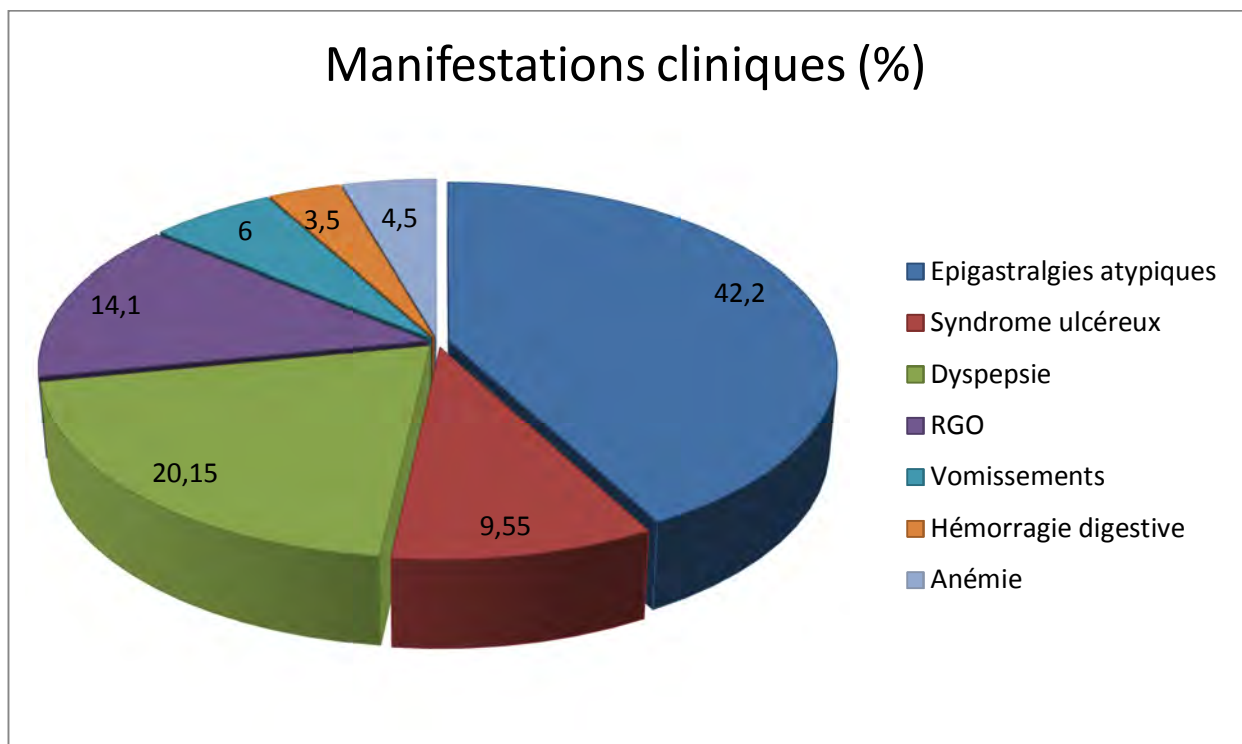


Figure 13 : Proportion des manifestations cliniques des patients.

Tableau III : données démographiques et caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude.

	Groupe expérimental N(%)	Groupe contrôle N (%)	p
Age	43+/-13,2	46,3+/-13,8	0,07
Sexe ratio H/F	1,01	1,15	0,3
Tabagisme	19(19%)	25 (25,3%)	0,2
Sx fonctionnels:			
- Sd ulcéreux	10 (10%)	9 (9,1%)	
- Dlr type gastrite	43(43%)	41(41,4%)	
- Dyspepsie	15 (15%)	25(25,3%)	0,3
- Autre	32 (32%)	24(24,2%)	
Atrophie gastrique	6(6%)	19 (19,2%)	0,5
Métaplasie gastrique	3 (3%)	8(8,1)	0,1
Densité HP Antrale			
+	29 (29%)	37(37,4%)	0,3
++	50(50%)	40(40,4%)	
+++	21(21%)	22(22,2%)	
Densité HP Fundus			
+	48(48%)	37(37,4%)	0,19
++	29(29%)	29(29,3%)	
+++	2(2%)	7(7,1%)	

3. Taux d'éradication d'*Helicobacter pylori*

L.H. pylori a été éradiquée chez 77 patients du groupe TS contre 87 patients du groupe TS associé au probiotiques. Les taux d'éradication en intention de traiter et en per-protocole étaient respectivement de 74.70% et 78.20% dans le groupe TS, et de 86,6% et 87,5% dans le groupe TS associé au probiotiques (Figure 14). Ces taux d'éradication sont significativement supérieurs pour le groupe TS associé à *SB* en comparaison au groupe TS seul ($P < 0,001$).

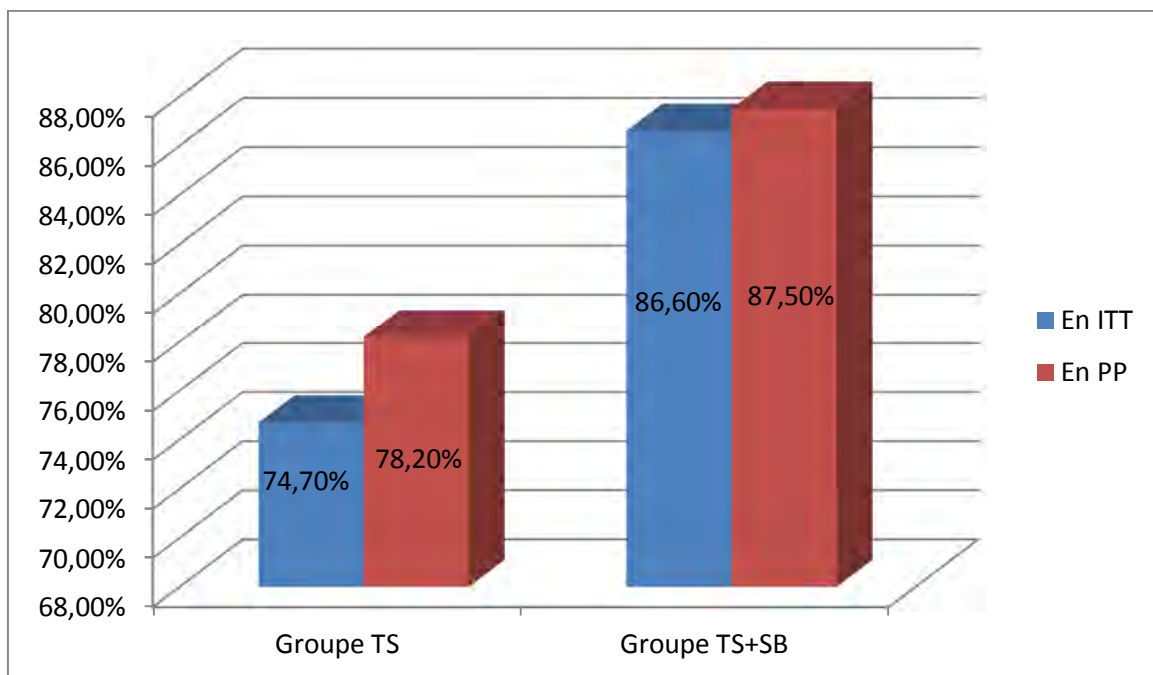


Figure 14 : Taux d'éradication de *H. pylori* en intention de traiter et en per-protocole chez le groupe contrôle et le groupe expérimental.

4. Observance et effets secondaires aux traitements utilisés

L'observance thérapeutique globale était bonne. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement. Elle était de 91.2% vs 95% dans les groupes TS et TS associé à *SB* respectivement (figure 14). Un ou plusieurs effets secondaires ont été observés chez 54 patients (54,5%) du groupe TS et 17 patients (17%) du groupe TS associé au probiotiques ($p < 0.001$). La diarrhée et les gastralgies étaient les effets secondaires les plus rapportés par les patients des deux groupes (tableau V).

Tableau IV : Observance thérapeutique chez les deux groupes de patients.

	Gpe. expérimental N(%)	Gpe. contrôle N(%)	P value
Observance thérapeutique	95 (95%)	91 (91,2%)	= 0.06

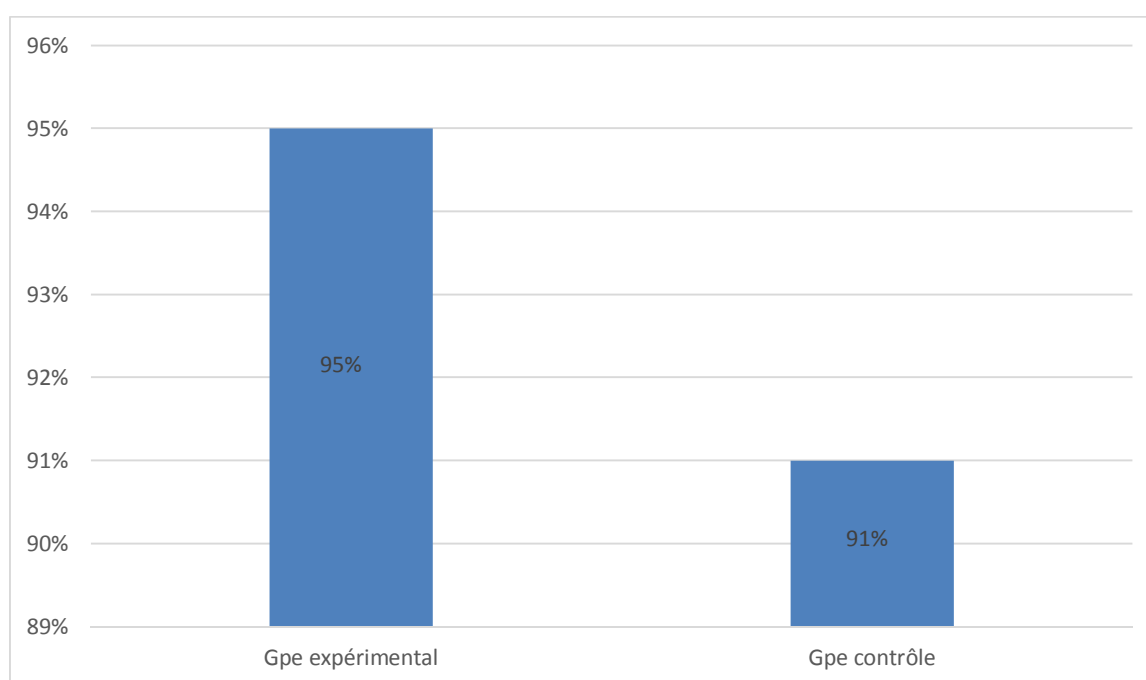


Figure 15 : Observance thérapeutique chez les deux groupes de patients.

Par ailleurs une différence statistiquement significative de l'incidence des effets secondaires a été objectivée entre les deux régimes de traitement.

Tous les effets secondaires guérissaient spontanément à la fin du traitement, les détails des effets secondaires sont résumés dans le tableau V.

Tableau V : Effets indésirables notés chez les 2 groupes de patients traité par TS et TS+SB

	Gpe. expérimental	Gpe. contrôle	<i>P value</i>
	N(%)	N(%)	
Diarrhée	2(2%)	45(46,4%)	0,2
Gastralgies	2(2%)	4(4,1%)	0,1
Dysgueusie	10(10%)	1(1%)	0,3
Vertiges	2(2%)	1(1%)	0,4
Nausées/Vomissements	2(2%)	2(2,1%)	0,8
Total	17 (17%)	54(55,7%)	<0,001

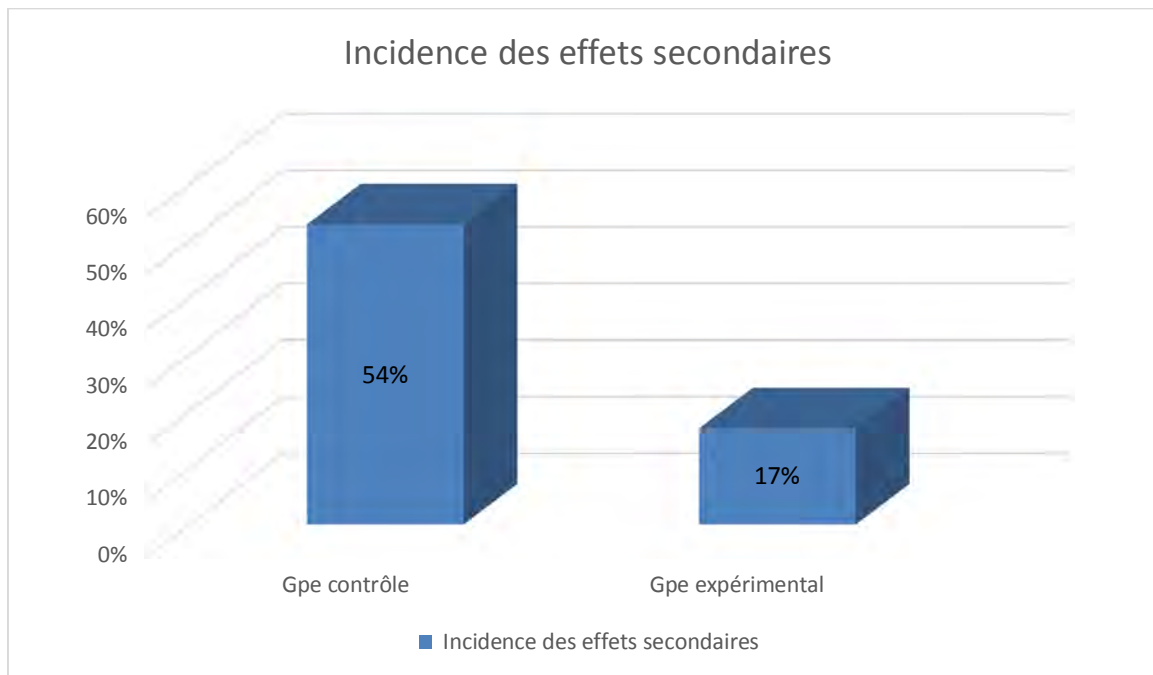


Figure 16 : Différence de l'incidence des effets secondaires chez les deux groupes de patients.

5. Effets du SB CNCM I-745 sur la thérapie séquentielle

Pour résumer les effets du SB sur la thérapie séquentielle nous avons réalisé une régression logistique binaire (tableau VI). En analyse multi variée, le SB est associé à une optimisation du taux d'éradication (RR=2,4, IC95%=[0,19-1,09], p=0,02), à une réduction des effets secondaires et surtout à une baisse du taux de la diarrhée associée aux antibiotiques (RR=0,07, IC95%=[0,02-0,26], p<0,001).

Tableau VI : effets du SB sur la thérapie séquentielle en analyse uni et multivariée

	Analyse uni variée			Analyse multi variée		
	RR	p	IC (95%)	RR	p	IC (95%)
Taux d'éradication	1,4	0,03	[0,19-0,91]	2,4	0,02	[0,19-1,09]
EI	0,26	<0,001	[0,14-0,47]	0,4	<0,001	[0,21-0,35]
Observance	5,3	0,13	[0,61-46,4]	2,08	0,5	[0,19-22,2]
Diarrhée	0,07	<0,001	[0,028-0,2]	0,07	<0,001	[0,02-0,26]
Dysgueusie	0,4	0,7	[0,03-0,9]			
Gastralgies	0,9	0,9	[0,05-1,3]			

III. Discussion

Depuis 1996, le groupe européen des études de l'hélicobacter pylori réunit régulièrement les experts en la matière pour sortir avec des recommandations pour le traitement de l'infection à hélicobacter Pylori [44].

En 2014, le Mastricht IV est venu recommander, la thérapie séquentielle avec des taux d'éradication atteignant l'objectif qui était de 80%. [45,46].

Cependant, le Mastricht V en 2016, avec le développement des différentes thérapies d'éradication, et avec le grand nombre d'études réalisées dans ce sens, et en raison de l'émergence des résistances à la clarithromycine, recommande un taux d'éradication dépassant les 90%, atteint par la quadrithérapie concomitante de 10 à 14 jours et la quadrithérapie bismuthée.

Au Maroc, l'utilisation du traitement séquentiel est très répandue jusqu'à nos jours, avec des résultats satisfaisants, mais ces taux d'éradication restent inférieurs au seuil recommandé par le Mastricht V qui est de 90%.

Plusieurs études associant les probiotiques à la trithérapie ont été publiées dans la littérature. Certains ont associé la Lactoferrine et ont objectivé une nette optimisation du taux d'éradication de l'HP, [6,7]. Une métaanalyse publiée en 2007, a démontré l'effet bénéfique des lactobacilli sur la trithérapie [8]. Une autre métaanalyse publiée par l'équipe de Szajewska H a objectivé l'effet majeur que peut jouer le SB sur la trithérapie [9]

Pour toutes ces raisons, nous avons mené cette étude associant le SB à la thérapie séquentielle pour en évaluer les différents effets sur le taux d'éradication de l'hélicobacter pylori et sur l'incidence et l'importance des effets secondaires.

Plusieurs questions se posent, sur lesquelles nous essaierons de répondre au fur et à mesure de ce chapitre :

- Quels sont les résultats de l'utilisation de la thérapie séquentielle en termes de taux d'éradication de HP ?
- Par quels mécanismes agissent les probiotiques en général dans l'éradication de l'hélicobacter Pylori, et comment agit le SB en particulier ?
- Quel est le taux d'éradication obtenu par cette association SB - traitement séquentiel, et quel est le bénéfice du SB dans la littérature ?
- Quels effets a le SB sur l'observance thérapeutique, et quels effets sur les effets indésirables ?

A travers le monde, plusieurs équipes se sont intéressées, entre 2013 et 2017, au taux d'éradication de l'hélicobacter Pylori obtenu par le traitement séquentiel. Celui-ci varie dans la littérature de 69% pour Haider RB [47], à 94,2% comme pour l'étude menée en 2016 par l'équipe de Tepes de la Slovénie. [50] (Tableau VII)

Tableau VII : Taux d'éradication avec le traitement séquentiel :

Auteur	Année	Pays	Nombre de patients	Taux d'éradication
H.Seddik et al. [5]	2013	Maroc	140	82,8%
Haider RB [47]	2015	Irlande	42	69%
Chen Ky [48]	2015	Taiwan	83	78,2%
Jung Sn [49]	2016	Corée du sud	194	85,5%
Tepes B [50]	2016	Slovénie	120	94,2%
Apostolopoulos P [51]	2016	Grèce	182	70,9%
Nyssen OP [52]	2016	Espagne	6042	82%
Kim JS [53]	2016	Corée		82,4%
Lee JY [54]	2016	Corée	195	74,6%
Warrington E[55]	2016	Puerto Rico	85	80%
Abuhammour A [56]	2016	Emirates unies	254	84,6%
Ayhan Hilmi C [57]	2017	Turquie	54	70,8%
J Young Chang [58]	2017	Corée du sud	302	81,9%
Harmandar F [59]	2017	Turquie	40	92,5%
Park SM [60]	2017	Corée du sud	85	77,6%
Notre étude	2017	Maroc	99	74,7%

En effet, notre équipe a mené en 2013, une étude prospective comparant la thérapie séquentielle à la trithérapie [5], incluant 140 patients dans le bras recevant la thérapie séquentielle, avec un taux d'éradication de 82,8%.

Notre étude actuelle, en incluant 99 patients dans le bras thérapie séquentielle, a retrouvé en ITT un taux d'éradication d'HP de 74,7%.

Cette grande variabilité du taux d'éradication obtenu par le traitement séquentiel dans la littérature peut être expliquée d'une part par la différence du taux des résistances aux antibiotiques, et notamment à la Clarithromycine, et d'une autre part par le type des inhibiteurs des pompes à protons utilisé par les différentes équipes (l'équipe de Jung SN a utilisé le Rabéprazole et a obtenu un taux d'éradication de 85,5%, l'équipe de Tepes ayant obtenu un taux d'éradication de 94,2% a utilisé plutôt l'ésoméprazole). Le Maroc est considéré actuellement comme un pays de haute résistance à la Clarythromycine, en effet dans une étude multicentrique [61] qui a inclus notre service cette résistance était de 29%.

En se basant sur notre étude réalisée en 2013, et sur notre revue de la littérature, nous déduisons que le taux d'éradication obtenu par le traitement séquentiel à travers le monde reste dans la majorité des études, inférieur à l'objectif recommandé par le Maastricht V qui est de 90%.

Afin d'optimiser ce taux d'éradication, certains recommandent une augmentation des doses des IPP, d'autres préconisent une prolongation de la durée du traitement.

L'association des probiotiques, et en particulier le SB a largement démontré son efficacité pour l'optimisation du taux d'éradication à l'aire de la trithérapie.

1. Mécanismes d'action des probiotiques dans l'éradication de l'Hélicobacter Pylori :

L'Organisation Mondiale de la Santé définit les probiotiques comme étant des microorganismes vivants, qui lorsqu'ils sont administrés à des doses suffisantes, entraînent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte.

Plusieurs études se sont intéressées à l'effet de ces probiotiques sur l'Hélicobacter Pylori. Les plus utilisés étant les Bifidobactérium, Lactobacillus, Saccharomyces et Bacillus.

1.1. Action antibactérienne des probiotiques :

La réponse inflammatoire à l'hélicobacter Pylori entraîne une augmentation de la libération des cytokines proinflammatoires dont l'IL1, l'IL2, IL6, IL8, et le TNF alpha au niveau de la muqueuse gastrique [62]. Plusieurs études ont démontré que les probiotiques (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus) entraînent une réduction de la synthèse de ces cytokines proinflammatoires permettant ainsi une réduction de l'inflammation gastrique [63-65].

Un autre mécanisme non immunologique de l'action antimicrobienne des probiotiques, serait la production de substances antimicrobiennes comme l'acide lactique, les acides gras à chaînes courtes, et le peroxyde d'hydrogène. Ces

substances permettent la réduction de la concentration bactérienne gastrique. [66]

Par ailleurs, l'adhérence de l'hélicobacter Pylori à la muqueuse gastrique joue un rôle principal dans la colonisation bactérienne, plusieurs auteurs ont démontré que les probiotiques dont le Saccharomyces Boulardii libèrent la neuraminidase, qui empêche cette adhérence bactérienne. [67]

1.2. Rôle des probiotiques dans l'éradication de l'Hélicobacter Pylori :

a. Les probiotiques en monothérapie pour l'éradication de l'hélicobacter Pylori :

Selon la littérature, les probiotiques jouent un rôle important dans l'éradication de l'hélicobacter pylori, aussi bien en optimisant les taux d'éradication, qu'en réduisant le taux des effets indésirables secondaires au traitement. De ce fait certains auteurs ont utilisé certains probiotiques en monothérapie pour évaluer leurs effets sur l'éradication de la bactérie :

La première étude publiée par Bhatia et al, a démontré que le L.Acidophilus en monothérapie, permet une inhibition in vitro de la croissance de l'HP. [68]

La seconde étude menée par Michetti et al était une étude randomisée en un bras recevant le L .Acidophilus, et un bras sans traitement, et a démontré que la densité bactérienne était significativement plus basse dans le groupe recevant le probiotique, sans pour autant que l'éradication bactérienne soit obtenue. [69]

Concernant le SB, Gotteland et al a inclus dans une étude randomisée 182 enfants infectés par l'hélicobacter Pylori, avec un groupe recevant la trithérapie standard, un deuxième groupe recevant uniquement le saccharomyces Boulardii

avec l'inuline, un autre groupe recevant le *Lactobacillus acidophilus*, et enfin un groupe contrôle sans aucune thérapie. A la fin de cette étude, il s'est avéré que la négativation du test respiratoire à l'urée marquée était significativement plus élevée dans les groupes recevant la trithérapie, et celui recevant le *Saccharomyces Boulardii*. Cette même étude a montré une complète éradication de l'HP chez 12% des patients du groupe *Saccharomyces Boulardii*, ce qui renforce l'hypothèse de l'effet bénéfique du *Saccharomyces Boulardii* dans l'éradication de l'hélicobacter Pylori. [70]

Toutes ces données et études nous permettent finalement de suggérer que certains probiotiques comme le SB et le *Lactobacillus acidophilus* permettent une réduction de la densité bactérienne de l'hélicobacter pylori, et une éventuelle inhibition de sa croissance, sans permettre une éradication complète de la bactérie.

b. Les probiotiques en tant que traitement adjuvant dans l'éradication de l'hélicobacter Pylori : (Tableau VIII)

Plusieurs métaanalyses et revues systématiques étudiant l'effet de la supplémentation des probiotiques et en particulier le SB à la trithérapie dans l'éradication de l'hélicobacter Pylori. [71,72,73]

Tous les auteurs suggèrent que le SB permet une optimisation du taux d'éradication et une réduction des effets indésirables.

Dans la revue systématique publiée par Szajewska et al [73], incluant 5 essais randomisés contrôlés de bonne qualité méthodologique, incluant 1307 patients infectés par l'helicobacter pylori, avec une dose de SB variant de 500 à 1000mg/j durant 2 à 4 semaines, dose comparable à celle prescrite dans notre étude qui était d'une double prise journalière de 250mg durant les 10jours du traitement.

Szajewska et al a conclu que comparé au placebo, le SB permet une optimisation du taux d'éradication avec un risque ratio de 1,13 (RR=1,3, IC(95%)=1,05-1,21), ce qui est comparable à nos résultats associant le SB à la thérapie séquentielle (RR=2,4, IC(95%)=0,19-3,09, p=0,02).

Tableau VIII : Effets du SB en association à la trithérapie sur le taux d'éradication

Etude	Thérapie	Nbre de patients	Taux d'éradication Gpe SB	Taux d'éradication Gpe contrôle
Cindoruk et al [76]	Trithérapie	124	70,9%	59,6%
Cremonini et al [77]	Trithérapie	43	85%	80%
Duman et al[78]	Trithérapie	389		
Hurduc et al[79]	Trithérapie	90	93,7%	80,9%
Song et al [74]	Trithérapie	661	80%	71,6%
Zojaji et al [75]	Trithérapie	160	93,7%	81,2%
Notre étude (ITT)	Trt séquentiel	199	86,6%	74,7%

Le deuxième point de l'étude était d'évaluer l'effet du SB sur l'incidence des effets indésirables (Tableau IX), Szajewska et al dans sa revue systématique a montré que le taux global des effets indésirables était plus bas dans le groupe recevant le probiotique (12,9% vs 24,3%), ce qui rejoint les données de notre étude (17% vs 55,7%, $p < 0,001$). En analyse statistique, Szajewska a conclu que le *S.Boulardii* est un facteur protecteur contre les effets indésirables (RR=0,46, IC(95%)=0,3-0,7), ce qui est très proche de nos résultats en régression logistique binaire (RR=0,4, IC(95%)=0,21-0,55).

En ce qui concerne l'incidence des effets indésirables chacun pris à part (épigastralgies, nausées vomissements, vertiges, goût métallique), les données de la revue systématique et de notre étude étaient voisines sans différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe recevant le probiotique.

Par ailleurs, concernant la diarrhée associée aux antibiotiques, son incidence était statistiquement plus basse dans le groupe recevant le probiotique dans la revue systématique (5,6% vs 12,2%, RR=0,47, IC (95%)=0,32-0,69) et dans notre étude (2% vs 46,4%, RR=0,07, IC (95%)=0,02-0,26).

D'autres études associant le SB à la trithérapie n'ont pas conclu aux mêmes résultats. [74,75]

Dans l'étude de Song [74] incluant 991 patients infectés par l'HP, le taux d'éradication était significativement plus élevé dans le groupe recevant le SB uniquement en intention de traiter ($p=0,003$), alors qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative du taux d'éradication entre les deux groupes en analyse en per protocole, ce qui suggère que le SB augmentait le taux d'éradication uniquement en réduisant le taux des effets indésirables et en

améliorant l'observance et la poursuite du traitement. Il en est de même pour Zojaji [75], qui a démontré à travers une étude incluant 160 patients adultes, que le SB permet uniquement une réduction des effets indésirables sans augmentation du taux d'éradication.

Tableau IX : Effets de l'association du *S.Boulardii* sur les effets indésirables

Etude	Thérapie	Nbre de patients	Incidence EI Gpe SB	Incidence EI Gpe contrôle
Cindoruk et al [76]	Trithérapie	124	22,5%	59,6%
Cremonini et al [77]	Trithérapie	43	14,3%	60%
Duman et al [78]	Trithérapie	389	8,3%	16,7%
Hurduc et al [79]	Trithérapie	90	8,3%	30,9%
Song et al [74]	Trithérapie	661	14,5%	19,03%
Zojaji et al [75]	Trithérapie	160	17,5%	36,2%
Notre étude (ITT)	Trt séquentiel	199	17%	55,7%

2. Comparaisons des taux d'éradication obtenus par différents protocoles thérapeutiques : (Tableau X)

Entre 1993 et 2010, le traitement recommandé par les différentes sociétés savantes pour l'éradication de l'helicobacter pylori était les trithérapies associant

deux antibiotiques à un IPP avec des taux d'éradication insuffisants n'atteignant pas 80%.

En 2010, le Maastricht IV [80] recommande la thérapie séquentielle avec des taux d'éradication très différents dans la littérature, mais qui restaient inférieurs à l'objectif dans la majorité des études publiées.

Actuellement, et depuis la conférence de Florence de 2015, le Maastricht V nous recommande la quadrithérapie bismuthée et la quadrithérapie concomitante de 10 à 14 jours pour atteindre l'objectif du taux d'éradication.

Cependant, en se basant sur notre étude, l'optimisation du traitement séquentiel par l'association du SB CNCM I-745 permet une augmentation du taux d'éradication qui approche les 90%.

Tableau X : taux d'éradication de l'*H.pylori* en fonction du régime thérapeutique

Protocole thérapeutique	Auteur	Année	Taux d'éradication %
Quadrithérapie concomitante 10j	Essa et al [81]	2009	89,7%
Quadrithérapie concomitante 14j	Molina Infante et al [82]	2013	91,7%
Quadrithérapie hybride	Molina Infante et al [83]	2013	90%
Quadrithérapie bismuthée	Malfeirthener et al [84]	2011	93%
Thérapie séquentielle en PP	Notre étude	2017	78,2%
Thérapie séquentielle + SB en PP	Notre étude	2017	87,5%

Ces résultats confirment que l'association du SB à la thérapie séquentielle permet une amélioration du taux d'éradication avec des résultats comparables à ceux obtenus avec la quadrithérapie concomitante de 10 jours et la quadrithérapie hybride, ce taux reste cependant inférieur à celui obtenu avec la quadrithérapie bismuthée, mais avec un gain en termes d'effets indésirables qui sont nettement plus bas dans notre étude.

3. Points forts et limites de l'étude :

3.1. Points forts :

- Première étude associant le *Saccharomyces Boulardii* à la thérapie séquentielle : Après une revue de littérature sur Pubmed, il s'est avéré qu'aucune des études associant le *S.Boulardii* à une thérapie d'éradication de l'HP n'a été réalisée avec le traitement séquentiel.
- Il s'agit d'une étude prospective randomisée avec un groupe expérimental et un groupe contrôle, rendant les résultats plus significatifs.

3.2. Limites de l'étude :

- Etude monocentrique, réalisée au sein d'un seul service
- Etude ouverte



Notre étude a montré que l'association d'un probiotique et en particulier le SB CNCM I745 à la thérapie séquentielle permet une optimisation du taux d'éradication de 11,3% en intention de traiter ($p=0,02$) ainsi qu'une réduction de l'incidence globale des effets indésirables de 55,7% à 17% ($p<0,001$), et surtout l'incidence de la diarrhée associée aux antibiotiques.

Ces résultats ont déjà été démontrés dans plus d'une étude à l'aire de la trithérapie, mais notre étude est – en se basant sur notre revue de littérature sur Pubmed- est la première qui associe le *Saccharomyces Boulardii* à la thérapie séquentielle avec des résultats intéressants.

A la lumière des résultats obtenus dans notre étude, et de l'effet déjà démontré et confirmé du SB sur le traitement de l'éradication de l'*Hélicobacter Pylori*, on peut se poser la question sur la possibilité, dans notre contexte marocain, de continuer à prescrire le traitement séquentiel en l'associant au *Saccharomyces Boulardii* en espérant des résultats avoisinant l'objectif recommandé qui est de 90% selon la dernière conférence de consensus.

A côté de cela, en réduisant le taux des effets secondaires aux antibiotiques et en particulier l'incidence de la diarrhée, cette association garde une tolérance meilleure que celle du traitement concomitant qui associe une prise de trois antibiotiques durant dix à quatorze jours.

Pour finir, cette association permet également un bénéfice en termes de coût comparée au traitement concomitant et à la quadrithérapie bismuthée.



Résumé

Titre : Effets de l'association du *Saccharomyces Boulardii* à la thérapie séquentielle dans l'éradication de l'*Helicobacter Pylori*

Auteur : OUAZZANI-TOUHAMI Thami.

Rapporteur : Professeur SEDDIK Hassan.

Mots clés : Traitement séquentiel-*Saccharomyces Boulardii* -*Helicobacter pylori*

L'objectif de notre travail était d'étudier l'effet de l'association de *Saccharomyces Boulardii* à la thérapie séquentielle sur les taux d'éradication de l'HP et l'incidence des effets indésirables.

Cent quatre-vingt-dix-neuf patients présentant une infection à HP documentée sur étude histologique des biopsies gastriques ont été inclus, sur une période allant de Mai 2013 à Mai 2016, dans une étude prospective ouverte contrôlée monocentrique randomisée en deux groupes : un groupe contrôle recevant la thérapie séquentielle standard, et un groupe expérimental recevant ce même protocole associé à une double prise journalière de 250mg de *Saccharomyces Boulardii* (Ultralevures®) pendant les 10 jours du traitement. Tous les patients ont été revus à la fin du traitement pour évaluer l'observance et l'incidence des effets secondaires. L'éradication bactérienne a ensuite été vérifiée 4 à 6 semaines après la fin du traitement grâce au test respiratoire à l'Urée marquée.

Les deux groupes étaient appariés sur l'âge, le sexe, les antécédents médicaux, le tabagisme et les résultats endoscopiques et histologiques. En intention de traiter ITT et en per protocole PP, le taux d'éradication était significativement supérieur pour le groupe expérimental comparé au groupe contrôle. L'association du *Saccharomyces Boulardii* a permis de baisser significativement le taux des effets indésirables globalement, le taux de survenue de la diarrhée, et a permis également de baisser le taux de survenue des nausées et vomissements, des vertiges, d'asthénie et de goût métallique.

En se basant sur nos résultats, l'association du *Saccharomyces Boulardii* au traitement séquentiel permet une réduction significative des effets indésirables notamment de la diarrhée liée aux antibiotiques, et une optimisation du taux d'éradication de l'HP.

Abstract

Title: The association of *Saccharomyces Boulardii* to the sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication.

Author: Thami Ouazzani-Touhami

Director: Professor Hassan SEDDIK

Keywords: Sequential therapy – *Saccharomyces Boulardii* - *Helicobacter pylori*.

The objective of our work was to investigate the effect of the association of *Saccharomyces Boulardii* with sequential therapy on the eradication rates of HP and the incidence of adverse effects.

One hundred and ninety-nine patients with histologically-documented HP infection of gastric biopsies were included in a prospective open-label, monocentric randomized controlled study in two groups: from May 2013 to May 2016: a control group receiving the Standard sequential therapy, and an experimental group receiving this same protocol associated with a double daily intake of 250mg of *Saccharomyces Boulardii* (Ultralevures®) during the 10 days of treatment. All patients were reviewed at the end of treatment to assess adherence and incidence of side effects. The bacterial eradication was then checked 4 to 6 weeks after completion of treatment with the marked urea breath test.

The two groups were matched on age, sex, Medical history, smoking, and endoscopic and histological findings. In terms of intent to treat ITT and per PP protocol, the eradication rate was significantly higher for the experimental group compared to the control group the combination of *Saccharomyces Boulardii* significantly decreased the rate of adverse effects globally diarrhea, and also decreased nausea, vomiting, vertigo, asthenia and metallic taste.

Based on our results, the combination of *Saccharomyces Boulardii* with the sequential treatment allows a significant reduction of the side effects especially of the diarrhea linked to the antibiotics, and an optimization of the rate of eradication of the HP.

المخلص

العنوان: أثر إضافة سكرومييس بولاردي إلى العلاج المتتابع في القضاء على جرثومة الثاقب البوابي.

الكاتب: تهامي وزاني التهامي.

المقرر: الأستاذ حسن صديق.

الكلمات الأساسية : سكرومييس بولاردي - العلاج المتتابع - الثاقب البوابي.

كان الهدف من عملنا دراسة تأثير إضافة البروبيوتيك سكرومييس بولاردي إلى العلاج المتتابع على معدل القضاء على جرثومة الثاقب البوابي وحدوث الآثار السلبية.

المواد والطرق:

كانت الدراسة التي قمنا بها دراسة مفتوحة، أحادية القسم المركزي، شملت 199 مريضاً يعانون من عدوى جرثومة الثاقب البوابي موثقة عن طريق دراسة خزعات من أنسجة معدية موزعة عشوائياً إلى مجموعتين:

- مجموعة تلقت العلاج المتتابع بما في ذلك الأوميبرازول 20 ملغ، أموكسيسيلين 1غ خلال الأيام الخمسة الأولى، تليها الأوميبرازول 20 ملغ، كلاريثروميسين 500 ملغ وميترونيدازول 500 ملغ لمدة 5 أيام.
- بينما تلقت المجموعة التجريبية نفس البروتوكول مع الاستهلاك اليومي ل 250 ملغ من خميرة سكرومييس بولاردي خلال 10 أيام من العلاج. تم استعراض جميع المرضى في نهاية العلاج لتقييم الامتثال إلى العلاج وحدوث الآثار الجانبية.

تم التأكد من القضاء على الجرثومة بواسطة اختبار التنفس بمادة البولة المعلمة بالكربون 13، 4 إلى 6 أسابيع بعد انتهاء العلاج. وتم التحليل الإحصائي للبيانات عن طريق البرنامج SPSS 20، حيث تم استخدام نموذج الانحدار اللوجستيكي لتحليل تأثير خميرة سكرومييس بولاردي على فعالية العلاج وحدوث الأعراض الجانبية.

النتائج:

لقد تم الربط بين المجموعتين بالنسبة للعمر، الجنس، التاريخ الطبي، التدخين، نتائج التحليل بالمنظار والنتائج النسيجية حيث أن معدل القضاء كان أعلى بكثير في المجموعة التجريبية بالمقارنة مع المجموعة الضابطة.

إضافة سكرومييس بولاردي مكنت من الخفض الملحوظ للأعراض الجانبية على العموم ومعدل حدوث الإسهال على الخصوص وساعدت أيضاً في الخفض من معدل حدوث الغثيان، التقيؤ، الدوار، الوهن والطعم المعدني.

خلاصة:

بناءً على النتائج التي حصلنا عليها، فإن الجمع بين خميرة سكرومييس بولاردي والعلاج المتتابع يسمح بانخفاض كبير في الآثار الجانبية بما في ذلك الإسهال الناتج عن المضادات الحيوية، والزيادة من معدل القضاء على جرثومة الثاقب البوابي.

A decorative black floral border with intricate scrollwork and leaf patterns, framing the central text.

Bibliographie

- [1]. **Graham DY, Lu H, Yamaoka Y.** A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter* 2007; 12:275–278.
- [2]. **Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C et al.** Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht consensus report. The European Helicobacter pylori study group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997 9:1–2.
- [3]. **Sasaki M, Ogasawara N, Utsumi K et al.** Changes in 12-year first-line eradication rate of Helicobacter pylori based on triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *J Clin Biochem Nutr* 2010 ; 47 :53–58.
- [4]. **Iacopini F, Crispino P, Paoluzi OA et al.** One-week once daily triple therapy with esomeprazole, levofloxacin and azithromycin compared to a standard therapy for Helicobacter pylori eradication. *Dig Liver Dis* 2005 ; 37 :571–576.
- [5]. **Hassan Seddik, Samir Ahid, Tarek El Adioui, Fatim-Zohra El Hamdi, Mohammed Hassar, Redouane Abouqal, Yahia Cherrah, Ahmed Benkirane.** Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a prospective randomized study. *European Journal of clinical Pharmacology* 2013
- [6]. **Zou J, Dong J, Yu X.** Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2009;14:97e107.
- [7]. **Sachdeva A, Nagpal J.** Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:720e30.

- [8]. **Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al.** Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155e68.
- [9]. **Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A.** Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1069e79.
- [10]. **Marshall BJ.** Histoire de la découverte de *Helicobacter pylori*. In : Mégraud F, Lamouliatte H, eds. *Helicobacter pylori*. Paris : Elsevier, 1996 : 35-43 ; (vol. 1).
- [11]. **Raymond J.** Infection à *Helicobacter pylori*. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 13 nov 2000; 3(5):36775.
- [12]. **Haesebrouck F, Pasmans F, Flahou B et al.** Gastric *Helicobacters* in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clin Microbiol Rev* 2009 ; 22, 202-223.
- [13]. **Mégraud F.** *Helicobacter pylori* : caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques. La Presse Médicale. mars 2008;37(3, Part 2):507512.
- [14]. **Kelly, D. J.** 2004. The University of Sheffield. The Biology of *Helicobacter pylori*.
- [15]. **Miendje V.Y,** 2011. CHU-Brugmann. Contribution au management de l'infection à *Helicobacter pylori* en Belgique.

- [16]. Quels sont les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori*? 2008. Disponible à l'URL : <http://www.em-premium.com/data/revues/03998320/00273-C2/401/>
- [17]. **De Korwin J-D, Lehours P.** *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. EMC - Gastro-Entérologie. janv 2010;5(3):116
- [18]. **Kalali B, Mejias-Luque R, Javaheri A et al.** *H. pylori* Virulence Factors: Influence on Immune System and Pathology. Mediators of Inflammation 2014. Disponible à l'URL: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/426309/abs/>.
- [19]. **LAMARQUE D, NHIEU JTV, BREBAN M.** Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aiguë et chronique par *Helicobacter pylori*? 2008. Disponible à l'URL : <http://www.em-premium.com/data/revues/03998320/00273-C2/391/>
- [20]. **Stabile BE, Smith BR, Weeks DL.** *Helicobacter pylori* Infection and Surgical Disease-Part I. Current Problems in Surgery. 2005;42(11):756789.
- [21]. **Breurel S.** *Helicobacter pylori* : migrations humaines et cancer gastrique. Thèse de microbiologie, université Paris-Sud 11, 2012 ; N° 1142, 35p.
- [22]. **Helicobacterfoundation** : Disponible à l'URL : <http://www.helico.com>.
- [23]. **Adler-Shohet F, Pacher P, Reed G et al.** Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in normal children. *Pediatric Infect Dis J* 1996; 15: 172-174.
- [24]. **Suerbaum S, Michetti P.** *Helicobacter Pylori* Infection. *Medical progress* 2002, Vol. 347, No. 15.

- [25]. **Essadik A, Benomar H, Rafik I et al.** Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* à travers une étude marocaine. *Hegel* Vol. 3 N°3 –2013; 165-69.
- [26]. **Mégraud F.** Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*? 2008. Disponible à l'URL: <https://masson.fr/article/99468>.
- [27]. **Hsahamat M ,Mai U , Paszko-Kolva et al.** Use of autoradiography to assess the viability of *H.pylori* in water. *Appl. Environ. Microbiology*. 1993 : 1231-1235.
- [28]. **Aziz RK, Khalifa M, Charaf R et al.** Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection, *J Adv Res* (2013).
- [29]. **Nahon S, Jouannaud V, Poupardin C et al.** Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection à *Helicobacter pylori*. *EMC - Gastro-entérologie*. janv 2008;3(2):17.
- [30]. **Delchier J-C.** Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. *La Presse Médicale*. mars 2008;37(3, Part 2):519524.
- [31]. **Thomson A. B. R, Shaffer E. A, Paré P et al.** Principes fondamentaux de gastro-entérologie: États pathologiques et démarches thérapeutiques; Janssen-Ortho Inc, 5ème édition 2005. Vancouver, Canada, pp 184-187
- [32]. **Tankovi. J, Delchier J.C.** Données actuelles sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection*. *Antibiotiques* 2010; 12: 137-144.
- [33]. **Varon C, Mégraud F.** Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Revue Francophone des Laboratoires*. nov 2013;2013(456):6776.

- [34]. **Lehours P, Mégraud F.** Infections à *Helicobacter pylori* et lymphome gastrique du MALT. *Antibiotiques*. mai 2005;7(2):97105.
- [35]. **Fiche bactériologique** : diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*. Groupe d'Etudes Français des *Helicobacters*. Disponible sur l'URL :
<http://www.helicobacter.fr/images/fiche%20diagnostic%20helicobacter%20pylori%20pour%20le%20site%20internet%20du%20gefhh.pdf>.
- [36]. **Korwin J-D.** Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. <http://www.em-premium.com/data/revues/03998320/00273-C2/380/> [Internet].
- [37]. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al.** Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
- [38]. **Graham DY, Shiotani A.** New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:321–331
- [39]. **Francisco Guarner, Aamir G. Khan et al.** World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2011; (3-4-7). Disponible à l'URL :
<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-french-2011.pdf>.
- [40]. **Matjaž Homan, Rok Orel.** *World J Gastroenterol* 2015 October 7; 21(37): 10644-10653.
- [41]. **Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al.** Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston, 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20.

- [42]. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al.** European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012 ; 61(5) :646–664.
- [43]. **Vaira D, Zullo A, Vakil N et al.** Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:556–563.
- [44]. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al.** Current European concepts in the management of helicobacter pylori infection the Maastricht consensus report. The European helicobacter pylori study group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1e2.
- [45]. **Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, et al.** Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313e25
- [46]. **Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al.** Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556e63
- [47]. **Haider RB1, Brennan DE, Omorogbe J, Holleran G, Hall B, O'Morain C, Breslin N, O'Connor HJ, Smith SM, McNamara D.** A randomized-controlled study to compare the efficacy of sequential therapy with standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication in an Irish population. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;27(11):1265-9
- [48]. **Chen KY1, Lin TJ1, Lin CL1, Lee HC1, Wang CK1, Wu DC.** Hybrid vs sequential therapy for eradication of Helicobacter pylori in Taiwan: A prospective randomized trial. *World J Gastroenterol.* 2015 Sep 28;21(36):10435-42

- [49]. **Jung SM, Cheung DY, Kim JI, Kim I, Seong H.** Comparing the Efficacy of Concomitant Therapy with Sequential Therapy as the First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterol Res Pract.* 2016
- [50]. **Tepeš B1, Vujasinović M, Šeruga M, Stefanović M, Forte A, Jeverica S.** Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jun;28(6):676-83
- [51]. **Apostolopoulos P1, Koumoutsos I1, Ekmektzoglou K1, Dogantzis P1, Vlachou E1, Kalantzis C1, Tsibouris P1, Alexandrakis G1.** Concomitant versus sequential therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a Greek randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51 (2):145-51.
- [52]. **Nyssen OP1, McNicholl AG, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, Fischbach L, Bazzoli F, Gisbert JP.** Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 28;(6): *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 28;(6)
- [53]. **Kim JS et al,** Triple therapy versus sequential therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology* 2016

- [54]. **Ju Yup Lee^{1,2}, Nayoung Kim^{1*}, Kyung Sik Park², Hyun Jin Kim³, Seon Mee Park⁴, Gwang Ho Baik⁵, Ki-Nam Shim⁶, Jung Hwan Oh⁷, Suck Chei Choi⁸, Sung Eun Kim⁹, Won Hee Kim¹⁰, Seon-Young Park¹¹, Gwang Ha Kim¹², Bong Eun Lee¹², Yunju Jo¹³ and Su Jin Hong.** Comparison of sequential therapy and amoxicillin/tetracycline containing bismuth quadruple therapy for the first-line eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective, multi-center, randomized clinical trial. *BMC Gastroenterology* 2016
- [55]. **Warrington E, López-Román O, Tirado Montijo R¹, Urbina R¹, Cruz-Correa M², Toro DH.** Neither 10- nor 14-Day Sequential Treatment is better than Standard Triple Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication. *P R Health Sci J.* 2016 Dec;35(4):203-208
- [56]. **Adnan Abuhammour et al.** Standard triple therapy versus sequential therapy for eradication of *Helicobacter Pylori* in treatment naïve and retreat patients. *Arab Journal Of Gastroenterology* 2016
- [57]. **Ayhan Hilmi Çekin¹, Yasin Şahintürk², Ferda Akbay Harmandar¹, Seyit Uyar², Başak Oğuz Yolcular³, Yeşim Çekin.** Use of probiotics as an adjuvant to sequential *H. pylori* eradication therapy: impact on eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2017 ; 28 :3-11
- [58]. **Ji Young Chang, Ki-Nam Shim*, Chung Hyun Tae, Ko Eun Lee, Jihyun Lee, Kang Hoon Lee, Chang Mo Moon, Seong-Eun Kim, Hye-Kyung Jung and Sung-Ae Jung .** Triple therapy versus sequential therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *BMC Gastroenterology* 2017

- [59]. **Harmandar F1, İlikhan SU2, Üstüündağn Y3, Harmandar O4.** The efficacy of sequential therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in Turkey. *Niger J Clin Pract.* 2017 May;20(5):616-621.
- [60]. **Sung Min Park, Joon Sung Kim, Byung-Wook Kim, Jeong-Seon Ji, Hwang Choi.** A randomised clinical trial comparing 10- or 14-day sequential therapy and 10- or 14 day concomitant therapy for the first line empirical treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017
- [61]. **Bouihat N, Burucoa C, Benkirane A, Seddik H, Sentissi S, Al Bouzidi A, Elouennas M, Benouda A.** *Helicobacter pylori* Primary Antibiotic Resistance in 2015 in Morocco: A Phenotypic and Genotypic Prospective and Multicenter Study. *Microb Drug Resist.* 2016 Dec 20. doi: 10.1089/mdr.2016.0264
- [62]. **Sasaki M, Ogasawara N, Utsumi K, Kawamura N, Kamiya T, Kataoka H, Tanida S, Mizoshita T, Kasugai K, Joh T.** Changes in 12-Year First-Line Eradication Rate of *Helicobacter pylori* Based on Triple Therapy with Proton Pump Inhibitor, Amoxicillin and Clarithromycin. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 47: 53-58 [PMID: 20664731 DOI: 10.3164/jcbrn.10-10]
- [63]. **Borruel N, Casellas F, Antolín M, Llopis M, Carol M, Espiñ E, Naval J, Guarner F, Malagelada JR.** Effects of nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 865-870 [PMID: 12738469 DOI: 10.1111/ j.1572-0241.2003.07384.x]

- [64]. **Yang YJ, Chuang CC, Yang HB, Lu CC, Sheu BS.** *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFκB pathways. *BMC Microbiol* 2012; 12: 38 [PMID: 22429929 DOI: 10.1186/1471-2180-12-38]
- [65]. **Zhou C, Ma FZ, Deng XJ, Yuan H, Ma HS.** Lactobacilli inhibit interleukin-8 production induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide-activated Toll-like receptor 4. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5090-5095 [PMID: 18763295 DOI: 10.3748/wjg.14.5090]
- [66]. **Midolo PD, Lambert JR, Hull R, Luo F, Grayson ML.** In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1995; 79: 475-479 [PMID: 7592140]
- [67]. **Sakarya S, Gunay N.** *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for α 2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells. *APMIS* 2014; 122: 941-950 [PMID: 24628732 DOI: 10.1111/apm.12237]
- [68]. **Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, Nair NG, Mehta AP.** *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro. *J Clin Microbiol* 1989 ; 27 : 2328-2330 [PMID : 2511224]
- [69]. **Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, Brassart D, Verdu E, Herranz M, Felley C, Porta N, Rouvet M, Blum AL, Corthésy-Theulaz I.** Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (*johnsonii*) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999; 60: 203-209 [PMID: 10343133 DOI: 10.1159/000007660]

- [70]. **Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, Brunser O.** Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1747-1751 [PMID: 16421034 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01848.x]
- [71]. **Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD.** Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155-168 [PMID: 17229240 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x]
- [72]. **Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ, Dai WQ, Wang F, Shen M, Cheng P, Zhang Y, Wang CF, Yang J, Li JJ, Lu J, Zhou YQ, Guo CY.** Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18013-18021 [PMID: 25548501]
- [73]. **Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A.** Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1069-1079 [PMID: 21039671 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x]
- [74]. **Song MJ, Park DI, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI.** The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2010; 15: 206-213 [PMID: 20557362 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00751.x]

- [75]. **Zojaji H, Ghobakhlou M, Rajabalinia H, Ataei E, Jahani Sherafat S, Moghimi-Dehkordi B, Bahreiny R.** The efficacy and safety of adding the probiotic *Saccharomyces boulardii* to standard triple therapy for eradication of *H.pylori*: a randomized controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; 6: S99-S104 [PMID: 24834296]
- [76]. **Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S.** Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebocontrolled double-blind study. *Helicobacter* 2007; 12: 309-316 [PMID: 17669103 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00516.x]
- [77]. **Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, Nista EC, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A.** Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebocontrolled study. *Am J Gastroenterol* 2002
- [78]. **Duman DG, Bor S, Ozütemiz O, Sahin T, Oğuz D, Iştan F, Vural T, Sandkci M, Işksal F, Simşek I, Soytürk M, Arslan S, Sivri B, Soykan I, Temizkan A, Beşşk F, Kaymakoğlu S, Kalayc C.** Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacterpylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1357-1361 [PMID: 16292090]
- [79]. **Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, Sajin M, Vandenplas Y.** A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr* 2009; 98: 127-131 [PMID: 18681892 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00977.x]

- [80]. **Evdokimova AG, Zhukolenko LV, Evdokimov VV.** New approaches to therapy of *Helicobacter pylori* infection (by the materials of the Maastricht Consensus-IV, Florence, 2010. 2013;58(1-2):8-12. Russian.
- [81]. **Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G.** *Helicobacter*. 2009 Apr;14(2):109-18. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00671.x.
- [82]. **Molina-Infante J et al.** Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Participant Centres. Gut*. 2014 Feb;63(2):244-9. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304820. Epub 2013 May 11.
- [83]. **Molina-Infante J et al.** Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter*. 2013 Sep;18 Suppl 1:58-65. doi: 10.1111/hel.12075. Review.
- [84]. **Malfertheiner P et al.** Study Group. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):905-13. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2. Epub 2011 Feb 21. Erratum in: *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1778.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

أثر إضافة سكروميس بولاردي إلى العلاج المنتابح في القضاء على جرثومة الثاقب البوابي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : تهامي وزاني التهامي

المزاد في 10 يوليوز 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سكروميس بولاردي - العلاج المنتابح - الثاقب البوابي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد : أحمد بنكيران
المشرف	أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي السيد : حسن صديق
أعضاء	أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي السيدة: إكرام الرابع
	أستاذة في علم أمراض الجهاز الهضمي السيد: محمد أقبلي
	أستاذ في التشريح الدقيق السيد: ياسين سخسوخ
	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة