



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



Année: 2020

Thèse N°: 418

*Etude prospective randomisée comparant
une quadrithérapie concomitante de 14 jours,
de 10 jours et une thérapie séquentielle optimisée
dans l'Éradication de l'HELICOBACTER PYLORI*

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Alaa MASSRI

Né le 16 Mai 1993 à Arabie Saoudite

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

Mots Clés : *Helicobacter pylori; Quadrithérapie; IPP ; Eradication ; Optimisation*

Membres du Jury :

Madame Ikram ERRABIH

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Monsieur Hassan SEDDIK

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Madame Mouna SALIHOUN

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Mohamed OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحاننا لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

1. 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 Najja HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

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

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – ***Doyen de la FMPR***
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- ***Doyen de FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique ***Méd. Chef Maternité des***

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- ***Dir. du Centre National PV Rabat***
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique__

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale ***Doyen de FMPT***
Pr. BENSOUHA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Enseignants Militaires

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

FMPA

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

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

* Enseignants Militaires
Novembre 1997

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

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

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

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

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

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
*Enseignants Militaires

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie

Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI El Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

* Enseignants Militaires

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

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloiihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie ***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

* Enseignants Militaires

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

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

Marr.

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

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

Octobre 2007

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

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

* Enseignants Militaires

Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
*Enseignants Militaires

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH 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 JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. GHFIR Imade
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 *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*

* Enseignants Militaires

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique

Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

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

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

3. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

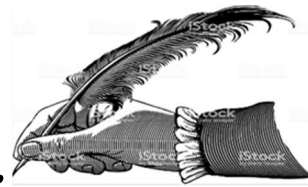
FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces

Je dédie cette thèse à ...



A ALLAH

*Le tout puissant et miséricordieux de m'avoir donné la force et le
courage d'accomplir ce modeste travail,
la patience de dépasser toutes les difficultés durant
mon long cursus et la volonté pour aller jusqu'au bout
et réaliser mes rêves.*

Au Prophète Mohamed
paix et salut sur lui.



A mes chers parents Dr. MASSRI.A et Dr. KAMILI.H

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient
montrer le degré d'amour, d'affection et ne sauraient exprimer ma
gratitude et ma reconnaissance que j'éprouve pour vous.*

*Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant
toutes les années de mes études, vous avez toujours été présente
à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

*Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection et que Dieu,
le tout puissant, vous préserve, vous accorde santé, bonheur,
et vous protège de tout mal.*

*J'espère que je serais à la hauteur de vos attentes et réaliser
le rêve de ma mere (clinique multidisciplinaire)*



A toutes mes chères amies et collègues

Je vous dédie ce travail en signe de remerciement, de respect, et de reconnaissance que je porte pour vous.

Que dieu réunisse nos chemins pour longtemps et que ce travail soit témoignage de mon amour sincère et fidèle.

Je vous souhaite un avenir plein de joie et de prospérité inshallah.



***A tous mes chers enseignants(es)
et mes chers professeurs***

*Qui m'ont enseigné tout au long de mes études
depuis la primaire jusqu'à présent*

*Je vous remercie pour m'avoir enrichi
mes connaissances,
me montré la voie du succès, et me donné confiance en moi.*

Cette graduation et ce travail est le fruit de vos efforts.





Remerciements



***A notre maitre et présidente de thèse
Madame ERRABIH IKRAM
Professeur de Hepato-gastroenterologie***

*Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de
présider le jury de ma thèse dont le sujet concorde avec le module de la nutrition
que vous nous avez enseigné en cinquième année.*

*J'ai eu de la chance d'être parmi vos étudiants et de profiter pleinement de vos
précieux cours magistraux.*

*Veillez accepter ici l'expression de sincère gratitude et de mes vifs
remerciements*



A notre maitre et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur HASSAN SADDIK

Tout d'abord vous m'avez l'honneur et le plaisir de diriger ce sujet de thèse. Des remerciements qui n'ont pas de limite et pas de mots pour les exprimer, je les adresse à vous cher Professeur, pour m'avoir fait confiance dès les premiers instants de notre collaboration qui fut riche tant au niveau scientifique qu'au niveau personnel. Je vous remercie, ainsi pour votre patience malgré les circonstances qu'on a vécues à cause de la pandémie, mais aussi votre encadrement pendant mon stage d'internat au sein de votre service. Votre compétence, votre dévouement pour le travail, votre sens de responsabilités, votre gentillesse font de vous un maître exemplaire pour tous les étudiants. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux et ma profonde reconnaissance.



À notre maitres et juges de thèse

***Monsieur le professeur OKABLI et Monsieur le professeur
SAKHSOUKH***

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur et pour l'intérêt
que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant
d'être parmi les membres de jury de cette thèse.*

*Je vous remercie cher Professeur pour votre accueil et votre encadrement
au sein de votre service durant mon stage de pharmacie clinique.*

*Vos qualités humaines et professionnelles, votre dynamisme, votre bonne humeur
ont toujours suscité la profonde admiration et le profond respect envers vous par
toute l'équipe soignante.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude
et de mes vifs remerciements.*



A notre maitre et juge de thèse
Madame MOUNA SALIHOUN

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur et pour l'intérêt
que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant d'être
parmi les membres de jury de cette thèse.*

*Je vous remercie vivement pour votre accueil chaleureux au sein
de votre service durant mon passage d'internat de pharmacie clinique.
Votre gentillesse, votre modestie, votre compétence et votre dévouement
pour le travail ont suscité la profonde admiration et le profond
respect envers vous par toute l'équipe soignante.*

*En souvenir d'une agréable collaboration, vous trouvez ici
l'expression de ma sincère gratitude.*



Remerciement spécial

*Je tiens à remercier également et plus particulièrement
une dame très chère à mon cœur et qu'avait un impact
très positif sur moi.*

*Tous les mots d'amour pour exprimer ma gratitude et ma
reconnaissance, je les adresse à vous chère maman.*

*Vous étiez à la fois une maman qui oriente, qui soutient et qui fournit
des conseils judicieux et également une encadrante compétente et
responsable sur le plan professionnel ce qui fait de vous une dame idéale
et exemplaire pour tout le personnel de l'institut.*

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ADK	: Adénocarcinome.
ADN	: Acide Désoxyribonucléique.
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
AINS	: Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché.
AMO	: Amoxicilline.
Anti H2	: Anti histaminique H2.
ARNr	: Acide Ribo Nucléique ribosomique.
CagA	: Cytotoxin associated antigen.
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
CLA	: Clarithromycine.
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice.
CO2	: Gaz carbonique.
DNA (RAPD)	: Random Amplification of Polymorphic DNA.
EC	: Enterochromaffine Cell.
ECL	: Enterochromaffine Like Cell.
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
E-test	: Epsilometer test.
FISH	: Fluorescence d'Hybridation In Situ.
IgG, IgA	: Immunoglobulines G, A.
IL8	: Interleukine 8.
IPP	: Inhibiteur de la Pompe à Protons.
ITT	: Intention de traiter.
LPS	: Lipopolysaccharide.
MALT	: Mucosae Associated Lymphoid Tissu.
MCPs	: Methyl accepting chemotaxiis proteins.
MET	: Métronidazole.

MGB	: Métaplasie Gastrique Duodéal.
OMP	: Outer Membrane Protein.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
OST	: traitement sequentiel optimisé
PCR	: Polymerase Chain-Reaction.
PGFE	: Electrophorèse en Champs Pulsés.
pH	: Potentiel d'Hydrogène.
PNN	: Polynucléaire neutrophile.
PP	: Per protocol
PTI	: Purpura Thrombopénique Idiopathique.
QT	:quadrithérapie
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism.
RGO	: Reflux Gastro-œsophagien.
RT-PCR	: Polymerase Chain Reaction en Temps Réel.
RUT	: Test à l'uréase rapide.
SOD	: Superoxyde dismutase.
TCD8+	: Lymphocytes T CD8.
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor alpha.
USA	: United States of America.
VacA	: Cytotoxine vacuolisante.



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Barry Marshall (à gauche) et Robin Warren (à droite)	7
Figure 2: Aspect morphologique de H.Pylori	13
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	13
Figure 4: Aspect d'une culture de H. pylori sur milieu de Muller-Hinton additionné de 10 % de sang de cheval : colonies punctiformes brillantes	17
Figure 5: Formule d'hydrolyse de l'urée.....	18
Figure 6: Effet de l'ilot de pathogénicité cag sur la cellule épithéliale	22
Figure 7: Prévalence de l'infection à Helicobacter pylori	36
Figure 8: 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	38
Figure 9: Inégalités géographiques de la prévalence de H.Pylori en fonction de l'âge	39
Figure 10: Prévalence de l'infection à H. pylori selon les années	40
Figure 11: Résistance aux antibiotiques dans le monde	45
Figure 12: Fiche d'information des malades	52
Figure 13: diagramme des patients de l'étude.....	56
Figure 14: Taux d'éradication d'Helicobacter pylori en intention de traiter et en perprotocole.	58

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I: Caractéristiques générales de base de la population et des groupes.....</i>	<i>57</i>
<i>Tableau II Incidence des effets indésirables parmi les groupes d'étude</i>	<i>59</i>
<i>Tableau II : Ratio coût-efficacité dans les trois protocoles (Les coûts sont exprimés en dirhams marocains).....</i>	<i>60</i>
<i>Tableau IV: analyses univariées et multivariées des facteurs prédictifs de l'éradication réussie d'Helicobacter Pylori.....</i>	<i>61</i>



Sommaire

SOMMAIRE

Introduction	1
I. Historique	4
II. Epidémiologie de l'infection a H. pylori	8
1. AGENT PATHOGENE :	9
2. RESERVOIRS :	26
4. MODES DE TRANSMISSION :	32
III. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES:	41
1. Résistance naturelle	41
2. Résistance acquise:	41
2.1. Résistances à la clarithromycine	42
2.2. Résistance au métronidazole	43
2.3. Résistance à la lévofloxacine	44
2.4. Résistance à l'amoxicilline	45
Notre étude	46
I. PATIENTS ET METHODES	47
1- Type de l'étude : Essai clinique	47
2. Les critères d'inclusion	47
3. Les critères de non inclusion	47
4. Endoscopie et étude de l'Helicobacter pylori	48
5. Schémas thérapeutiques :	48
6. Randomisation et interventions	49
7. Critère de jugement de l'efficacité	49

<i>8. La description des méthodes de recueil des données et de suivi</i>	49
<i>9. Analyse statistique</i>	53
II. RESULTATS :	56
<i>Données Générales</i>	56
1. <i>Taux d'éradication d'Helicobacter pylori:</i>	58
2. <i>SECURITE :</i>	59
3. <i>RENTABILITE:</i>	60
III. DISCUSSION:	62
<i>Conclusion</i>	66
<i>Résumés</i>	68
<i>Bibliographies</i>	72



Helicobacter pylori est une bactérie Gram négatif, spiralée, flagellée colonisant la muqueuse gastrique de l'Homme. Elle appartient à la famille des campylobacter dont elle se distingue par des caractères morphologiques, biochimiques et enzymatiques particuliers. Il s'agit de l'un des facteurs impliqués dans la pathogenèse de diverses maladies gastroduodénales et peut jouer un rôle potentiel dans certaines maladies extra-digestives. L'infection à *H. pylori* est l'une des infections chroniques les plus répandues dans le monde entier selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui a classé cette bactérie comme agent carcinogène qui peut être responsable d'ADK et de lymphome de MALT gastrique[1.] Vu tous ces implications une approche thérapeutique appropriée était toujours une priorité des organismes de santé.

Le traitement probabiliste recommandé pour l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* avant l'année 2010, était la trithérapie standard de 7 jours [2].

Les essais thérapeutiques qui se sont accumulés pendant la dernière décennie ont montré à travers le monde une diminution de l'efficacité de cette trithérapie. Cette perte d'efficacité est corrélée au taux de résistance aux antibiotiques (surtout à la clarithromycine) qui ne cesse d'augmenter dans plusieurs pays du monde. Le Maroc est considéré actuellement comme un pays à forte prévalence de résistance à la clarithromycine (29%) [3]

Le dernier consensus de Maastricht V recommande, comme traitement probabiliste, la quadrithérapie concomitante de 14 jours ou la quadrithérapie bismuthée de 10 jours pour atteindre un taux de guérison d'au moins 90% malgré un taux significatif d'effets indésirables [4] la meilleure stratégie pour augmenter le taux d'éradication de *H.Pylori* est un traitement personnalisé en

fonction de la sensibilité aux antibiotiques [5], cependant, cette stratégie n'est pas possible dans de nombreux pays en développement. Par conséquent, de nombreuses études se sont concentrées sur l'optimisation des schémas thérapeutiques recommandés [6]. Cette optimisation a été tentée de plusieurs manières : allongement de la durée du traitement [7], utilisation d'IPP à dose plus élevée et / ou de deuxième génération ou Vonoprazan [8, 9], modification de l'antibiothérapie utilisée et de sa posologie, ou association à un probiotique [15].

Optimiser la thérapie séquentielle semble être une stratégie raisonnable en termes d'efficacité, de tolérance et de coût. La thérapie séquentielle standard de 10 jours (5-5) n'est plus recommandée puisque le taux d'éradication de *H.Pylori* reste inférieur à 90%. Dans notre première étude il était de 82.8 % dans une population marocaine [10]. Dans la présente étude nous avons essayé d'optimiser la thérapie séquentielle en augmentant la durée du traitement à 14 jours et en utilisant un IPP de deuxième génération.

Le principal objectif de notre étude était de comparer l'efficacité de la thérapie séquentielle de 14 jours optimisée en utilisant le rabéprazol aux quadrithérapies concomitante de 10 et 14 jours. Les objectifs secondaires étaient de comparer la tolérance et les taux des effets indésirables entre les groupes, ainsi que leur rapport coût-efficacité.

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



I. Historique

I. 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 [**11 12**]

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 aigue sur biopsies effectuées au 10ème jour, satisfaisant comme cela trois des quatre postulats de Robert Koch. Les bactéries étaient cultivées remplissant le 4ème postulat.

Il a fallu attendre 1989 pour que le nom d' *H.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).

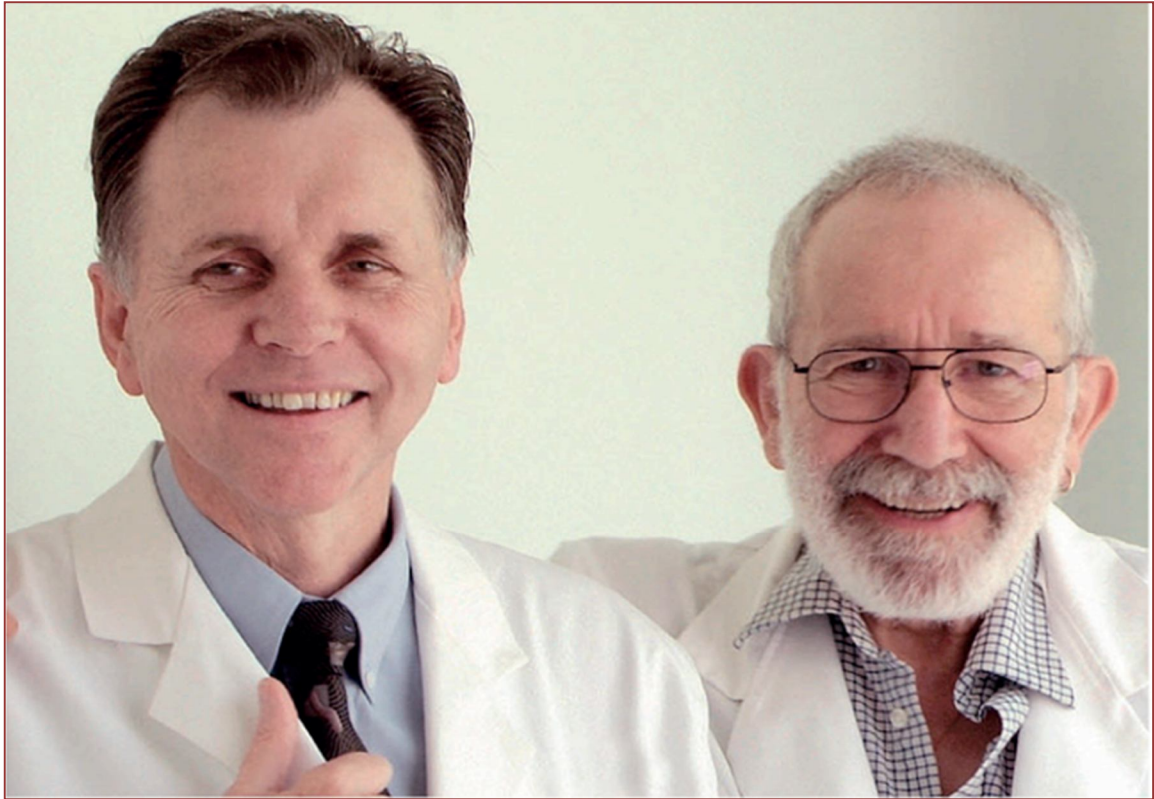
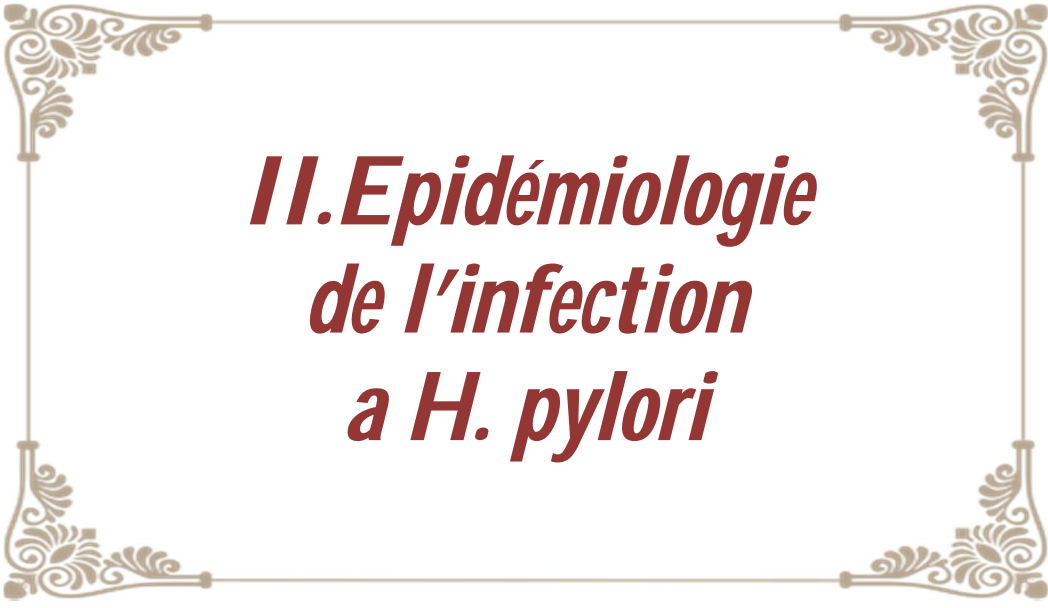


Figure 1: Barry Marshall (à gauche) et Robin Warren (à droite) [1].



***II. Epidémiologie
de l'infection
à H. pylori***

1. AGENT PATHOGENE :

1.1 Taxonomie :

L'espèce *H. pylori* appartient aux eubactéries, règne Bacteria, à l'embranchement des Proteobacteria, à la classe des Epsilonproteobacteria, à l'ordre des Campylobacterales, à la famille des Helicobacteraceae, et enfin au genre Helicobacter.

Il appartient à la superfamille VI des bacilles à Gram négatif et regroupe 23 espèces validées [13,14].

H. Pylori a un habitat unique, elle est parfaitement adaptée et habituée à ce milieu hostile qu'est la muqueuse gastrique de l'homme [14].

1.2 Caractéristiques bactériologiques :

1.2.1 Caractéristiques génotypiques :

Le génome d' *H.Pylori* a été séquencé en 1999 [15] et est le troisième génome bactérien à être séquencé. Par conséquent, il est composé d'un seul chromosome circulaire avec le nombre de paires de bases allant de 1,5 à 1,7 million [16].

Helicobacter pylori a sept génomes entièrement séquencés, dont quatre ont été publiés: souche J99 isolée de patients atteints d'ulcère duodéal, souche 26695 isolée de patients souffrant de gastrite chronique, isolat HPAG1 de patients atteints d'atrophie gastrique et Patients avec la souche G27 isolée de l'ulcère duodéal.

Les trois premiers génomes publiés sont les souches 26695, J99 et HPAG1, avec des caractéristiques de petite taille [17], un total de 1379 gènes communs et une spécificité de 10%. Par conséquent, le génome *H. Pylori* est constitué d'une partie stable qui constitue le cœur fonctionnel du génome et est liée à la partie variable entre les souches. L'existence de gènes spécifiques à chaque souche contribue à la diversité du génome d'*Helicobacter pylori*. Ces gènes spécifiques à la souche sont situés dans des régions à faible G + C%, comme la région dite de plasticité, ou répartis de manière hétérogène dans 17 loci identifiés en dehors de cette région [17]

Par conséquent, le «cœur» fonctionnel du génome d'*Helicobacter pylori* sera suffisamment stable pour assurer l'homogénéité de l'espèce, et la partie variable du génome conduira à l'adaptation de la bactérie à son environnement, ce qui peut être lié à la capacité de la bactérie. «Une souche qui persiste dans l'infection, en particulier la souche qui fait que le sort de l'infection à *Helicobacter pylori* cible des maladies gastriques spécifiques [14].

Diverses méthodes de typage moléculaire ont également été utilisées pour analyser la diversité génétique d'*Helicobacter pylori*, telles que l'amplification aléatoire d'ADN polymorphe (RAPD), l'électrophorèse en champ pulsé (PGFE) ou le polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP). . Tous les résultats indiquent que chaque souche a son propre profil moléculaire [18].

Plusieurs mécanismes génétiques peuvent expliquer l'énorme hétérogénéité de la population d'*Helicobacter pylori* et l'évolution de la structure génétique: l'accumulation de mutations spontanées, l'existence d'échange génétique entre les souches, le taux élevé de mutation nucléotidique, et les souches co-infectées du même hôte Il peut y avoir des échanges dans le corps.

Cette hétérogénéité implique également d'autres facteurs: la maladie gastrique, la réponse immunitaire différente de l'hôte en raison des méthodes de réarrangement de l'ADN et l'introduction et la suppression de séquences de gènes étrangers [19].

L'analyse du contenu génétique des souches de référence J99 et 26695 a montré qu'*Helicobacter pylori* a intégré au cours de son évolution le matériel génétique d'autres genres bactériens, composé de zones à bas G + C% et dans le génome d'*Helicobacter pylori*. Gènes homologues aux gènes présents dans les bactéries à Gram positif [14].

Cette diversité phénotypique affecte plusieurs gènes de virulence, tels que les gènes *sabA*, *sabB*, *hopZ* et *oipA* codant pour la membrane externe et le lipopolysaccharide (LPS) [20].

La région chromosomique de base contient des gènes liés à la synthèse de l'uréase, de la cytotoxine *VacA*, de l'antigène *CagA* et de la flagelline. La plupart des souches isolées en Asie de l'Est ont l'îlot de pathogénicité *CagA* et les allèles producteurs de toxines du gène *VacA*, tandis qu'environ 50% des souches isolées en Europe ou aux États-Unis ont ces gènes [16].

1.2.2 Caractéristique morphologique :

H. 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.

Sa structure bimembranée est organisée en 3 parties, avec une membrane externe, une paroi et enfin une membrane plasmique.

Elle est de forme Hélicoïdale, cette forme lui permet de s'ancrer à la paroi par des mouvements hydrodynamiques.

Il possède entre 4 à 6 flagelles unipolaires, recouverts d'un prolongement de la membrane externe, permettant une mobilité dans le suc gastrique et une pénétration dans le mucus (Figure 8).

La morphologie peut prendre la forme de U, C, S ou de O. Sur des cultures âgées, mais également in vivo, la morphologie de l'*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 (Figure9).

Il est important de souligner qu' *H.Pylori* est une bactérie microaérophile, ce qui explique pourquoi cette bactérie a une demande constante en oxygène, mais sa quantité est inférieure à l'oxygène de l'atmosphère.

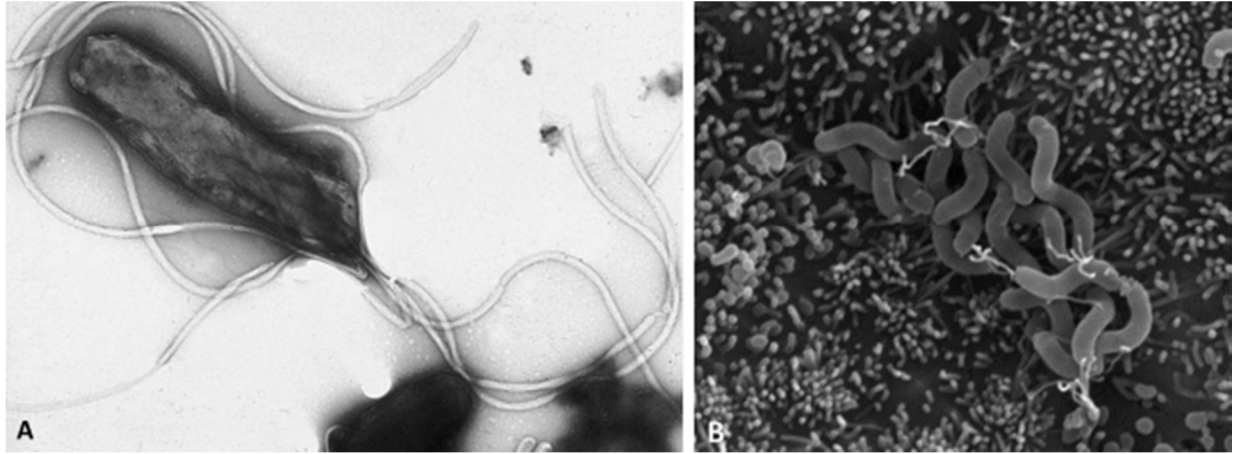


Figure 2: Aspect morphologique de H.Pylori[63]

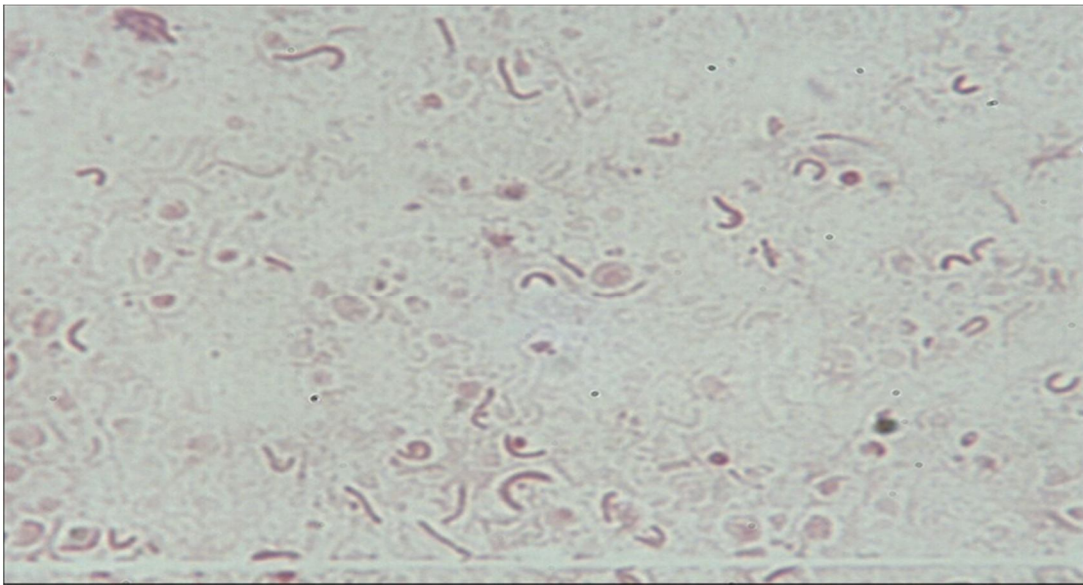


Figure 3: Examen microscopique d'une culture après coloration de Gram : H. pylori apparaît sous diverses formes : bacillaire, incurvé, en U, en C ou en O

1.2.3 Caractéristiques biochimiques et enzymatiques :

H.Pylori possède de nombreuses propriétés biochimiques qui peuvent le faire coloniser la muqueuse gastrique, exercer sa pathogénicité et peut être utilisé comme marqueur pour la détection et l'identification bactériennes:

1.2.3.1 Enzymes :

H.Pylori a la catalase, l'oxydase, l'uréase, l'amidase, la peptidase, la phosphatase, la phospholipase et la superoxyde dismutase [21].

L'uréase est une métalloenzyme cytoplasmique à nickel à haut rendement (6% à 10% de la protéine totale). Il hydrolyse l'urée présente dans l'environnement de l'estomac, produisant ainsi de l'ammoniac et du dioxyde de carbone.

L'ammoniac produit par l'uréase récupère les protons pour former de l'ammonium, permettant aux bactéries de maintenir leur pH intracellulaire proche de la neutralité.

On pense également que la production d'ammoniac est liée à la destruction de la barrière épithéliale gastrique pour restaurer les nutriments et les ions essentiels [22].

L'effet du pH acide sur la transcription des gènes reflète la dynamique de la réponse adaptative des bactéries à leur environnement [23].

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 [21].

1.2.3.2 Condition de pH et de résistance à l'acidité :

La réaction à l'acide est caractérisée par la mise en œuvre de mécanismes de protection, notamment l'augmentation de l'expression de certains gènes liés à la mobilité et au chimiotactisme, et maintenir son pH intracellulaire par transcription de gènes codant les enzymes producteurs d'ammoniac, d'uréase (UreA) et des amidases alphas (AmiE et AmiF) , et diminution de la transcription de gènes codant pour des protéines transmembranaires telles que des transporteurs, perméases ou des protéines de la membrane externe (l'OMP de la «protéine de la membrane externe») entraînant une impulsion transmembranaire (Les protons, les ions sodium) sont réduits pour éviter l'accumulation d'ions métalliques (principalement nickel et fer) (en pH acide, sa solubilité augmente).

L'expression des protéines impliquées dans le stockage est augmentée et l'expression des protéines impliquées dans l'import de nickel, NixA, et du fer, FecA, est diminuée), et v) augmentation de l'expression de la protéine VacA et de l'adhésine SabA à pH neutre, ce qui optimiserait leurs actions à proximité de la cellule gastrique.

1.2.4 Caractéristiques culturelles :

H.Pylori est une bactérie microaérophile ayant une croissance optimale entre 2% et 5% d'oxygène et 5 à 10% de dioxyde de carbone avec un besoin d'humidité assez élevé nécessaire à son développement.

La croissance d' *H.Pylori* s'effectue dans une tranche de 35 à 40 °C avec une température optimale de 37°C, expliquant ainsi sa colonisation de la muqueuse gastrique de l'Homme.

Bien que les bactéries se développent dans une plage de pH assez étroite de 5,5 à 8, il n'en demeure pas moins que la meilleure croissance est réalisée à pH neutre (pH «7») [20].

C'est une bactérie fragile qui est délicatement cultivée, nécessite des conditions de transport particulières (milieu de transport ou congélation immédiate à -80 ° C), et nécessite un milieu de croissance complexe pour la culture, tel que:

Milieux commerciaux: gélose bioMérieux Pylori, gélose Helicobacter, modifiée Becton Dickinson.

Milieu préparé au laboratoire: gélose «coeur cerveau », gélose Wilkins Chalgren2, gélose Skirrow (base Columbia, supplément Skirrow (vitamine) + 10% de sang de mouton ou de cheval) [24].

Le sang est un complément de culture idéal pour ce type de bactéries et une source de vitamines et d'oligo-éléments [14].

Ensuite, examination de ces cultures après 4 jours de culture, puis tous les 3 à 4 jours pendant 15 jours. Après environ 2 à 5 jours d'incubation, des colonies translucides apparaîtront, d'environ 1 mm de diamètre, et sans pigment [25].

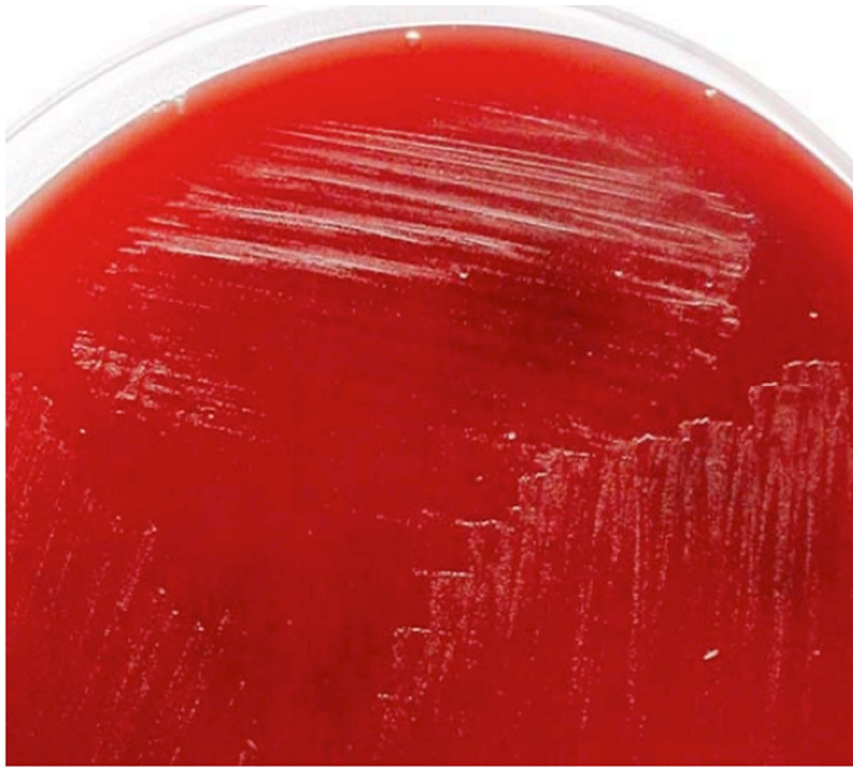


Figure 4: Aspect d'une culture de *H. pylori* sur milieu de Muller-Hinton additionné de 10 % de sang de cheval : colonies punctiformes brillantes.

1.2.5 Facteurs de virulence :

➤ Colonisation et survie :

▪ Mobilité :

Pour échapper rapidement à l'acide gastrique, les bactéries devront quitter la cavité gastrique et traverser la couche de mucus, où elles se multiplieront.

Par conséquent, la mobilité d'*Helicobacter pylori* est un facteur important de colonisation de la muqueuse gastrique. Cette mobilité est assurée par la forme spirale des bactéries et des flagelles qu'elle possède

Adhérence :

Après avoir traversé la cavité gastrique, *Helicobacter pylori* pénètre dans le mucus, où les bactéries se multiplient. Dans le même temps, certaines bactéries interagissent avec les cellules épithéliales par l'expression d'adhésifs. Ces sont des protéines (lectine like). Par conséquent, la colonisation reste extracellulaire. Grâce à cet ancrage, les bactéries peuvent donc être retenues dans l'estomac en résistant au péristaltisme gastrique et au renouvellement cellulaire.

Environ sept génomes séquencés [26].

46 OMP sont prévus. Ce type d'OMP comprend plusieurs adhésines, dont quelques-unes ont été caractérisées: AlpA, AlpB, BabA, BabB, HopZ, HopQ, SabA.

Bien que l'on ait longtemps cru que l'adhésion était un facteur nécessaire à l'implantation d'*Helicobacter pylori* dans la muqueuse gastrique.

Uréase :

L'uréase (enzyme) est un déterminant important de la virulence d'*Helicobacter pylori* [27]. Il a également été observé que les bactéries dépourvues d'uréase ne peuvent survivre dans l'environnement gastrique [28]. Il est produit en de nombreuses quantités, représentant 6 à 10% de la protéine totale produite par les bactéries. Il s'agit principalement d'un emplacement cytoplasmique. Son rôle est d'hydrolyser l'urée présente dans le suc gastrique, produisant ainsi de l'ammoniaque et du carbonate, augmentant ainsi le pH de l'estomac et permettant aux bactéries de survivre.

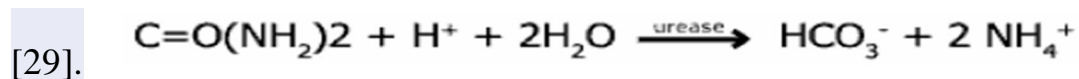


Figure 5: Formule d'hydrolyse de l'urée[44]

L'activité uréase est régulée par les pores d'urée présents dans la membrane plasmique cellulaire. Lorsque les bactéries sont dans un environnement acide, le pore s'ouvre afin que l'urée puisse être transportée efficacement.

L'uréase est codée par deux opérons ureAB et ureIEFGH. Les gènes ureA et ureB codent pour la structure de l'enzyme et les cinq autres gènes codent pour des protéines qui activent l'enzyme [30].

Le gène ure I code pour un canal urée situé sur la membrane plasmique de la cellule, qui peut être ouvert ou fermé selon les conditions acides de l'environnement de l'estomac. Ceci est essentiel pour la survie des bactéries [31].

L'ammoniac produit par l'hydrolyse de l'urée endommage l'épithélium gastrique en inhibant le renouvellement et la réparation des cellules. De plus, l'uréase provoque des lésions tissulaires en recrutant des neutrophiles et des monocytes dans la muqueuse et en induisant la production de cytokines pro-inflammatoires.

Autres activités enzymatiques :

En plus de l'uréase, *Helicobacter pylori* implique également d'autres enzymes qui affectent l'intégrité du mucus et des cellules épithéliales:

-Mucinase, son rôle est de décomposer les glycoprotéines dans le mucus, réduisant ainsi l'effet protecteur des cellules épithéliales gastriques contre l'acide gastrique [32].

-La phospholipase et l'hémolysine sont des protéines exprimées par certaines souches d'*Helicobacter pylori*. Ils ont participé à la transformation de la structure phospholipidique de l'épithélium gastrique [33].

Helicobacter pylori possède également des facteurs enzymatiques qui lui permettent d'échapper aux mécanismes de défense de l'hôte, de survivre dans l'acide gastrique et de se multiplier dans la muqueuse gastrique.

En fait, trois enzymes peuvent amener *Helicobacter pylori* à résister au stress oxydatif produit par les phagocytes [30].

- Superoxyde dismutase (SOD), qui peut décomposer le superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en oxygène.
- Alkyl peroxydoréductase.
- Catalase décompose le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène.

Ce dernier est de localisation cytoplasmique et extracellulaire. Son activité semble être importante pour la survie des bactéries au contact des phagocytes.

Par conséquent, il a été proposé que la catalase et l'uréase peuvent saturer les anticorps locaux et invalider les réponses immunitaires locales [34].

Des études ont montré qu'une enzyme appelée arginase (rarement produite par *Helicobacter pylori*) a un effet régulateur sur la production de monoxyde d'azote par les cellules hôtes et peut assurer la protection des bactéries contre le monoxyde d'azote produit par les macrophages [35].

•Chimiotactisme :

H. pylori présente une réponse chimiotactique positive (attraction à l'urée, au bicarbonate de sodium et à certains acides aminés présents au niveau de l'estomac) [36]. Ce chimiotactisme se fait par le biais des protéines dites < MCPs methyl accepting chemotaxis proteins > qui interagissent avec le moteur de l'appareil flagellaire par un processus de signalisation.

➤ **Induction de lésions tissulaires :**

▪ **V Îlots de la pathogénicité:**

Îlots de la pathogénicité Cag PAI (îlot de pathogénicité des gènes associés à la cytotoxicité) L'îlot de pathogénicité est une région génomique de 40 kb contenant environ 30 gènes. Toutes les souches d'*Helicobacter pylori* ne l'ont pas. Par conséquent, deux types sont distingués: les souches de type I ont des îlots pathogènes dans leur génome et les souches de type II n'en ont pas [37].

Ces îlots codent pour le système de sécrétion de type IV (SSTIV) et pour les protéines de la famille Cag, en particulier CagA.

SSTIV est une «seringue» qui relie le cytoplasme bactérien aux cellules épithéliales gastriques

Le caractère pro-inflammatoire accrue de cet îlot est due particulièrement à son action inductrice de la sécrétion d'une cytotoxine dite Il8 (interleukine 8) par les cellules épithéliales qui sont mises en contact avec des souches de l'*H.pylori* portant cette région<cag> fonctionnelle.

L'interleukine 8 est un polypeptide responsable de la chimiotaxie des neutrophiles et leucocytes multinucléés et de leur activation. C'est un puissant médiateur de l'inflammation.

L'interaction de la souche fonctionnelle *Helicobacter pylori* de l'îlot cag avec des cellules gastriques humaines conduit à la sécrétion et le transport de la protéine CagA dans les cellules. CagA provoque un réarrangement du cytosquelette, ce qui donne des cellules de forme allongée appelée «colibri».

- L'activation de la voie de signalisation mitotique peut conduire à une prolifération incontrôlée et / ou à la mort cellulaire.
- Le composant soluble du peptidoglycane bactérien (D-glutamyl-méta-diaminoadipate) est injecté dans les cellules. Sa reconnaissance par les récepteurs intracellulaires de l'immunité innée (Nod1) conduit à l'activation d'une série de gènes, dont certains gènes de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine 8 (IL-8) et l'IL-10 et l'IL-12 Provoque une inflammation de la muqueuse gastrique.

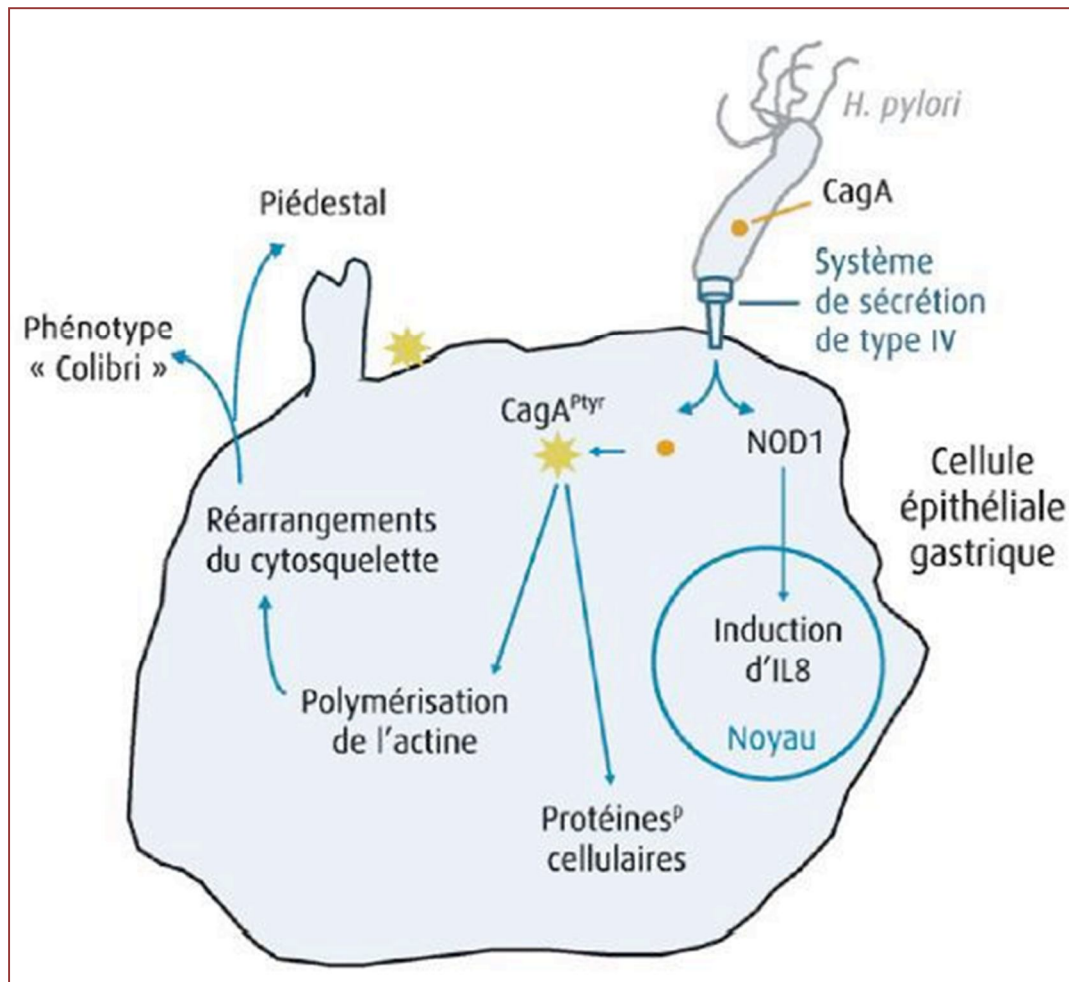


Figure 6: Effet de l'îlot de pathogénicité cag sur la cellule épithéliale [38].

❖ **Cytotoxines vacuolisantes :**

En 1988, Leunk a prouvé cette protéine (exotoxine). Les propriétés de cette toxine d'*Helicobacter pylori* permettent d'optimiser son effet cytotoxique sur l'épithélium gastrique en milieu gastrique.

Selon les caractéristiques fonctionnelles observées *in vivo* et *in vitro*, l'activité biologique de cette protéine peut être mise en évidence.

In vivo : [30].

Le rôle direct de Vac dans les blessures *in vivo* est controversé. Actuellement, le rôle des cytotoxines dans l'organisme repose sur l'étude de la distribution des différents allèles du gène *vacA* dans des souches isolées.

Cliniquement, deux allèles dans la région centrale *vacA* m1 m2 et deux allèles dans la région codant pour la séquence signal s1 s2 ont été identifiés.

Plusieurs études ont montré que les souches d'*Helicobacter pylori* avec l'allèle *vacA* S1 ont un risque plus élevé de maladie ulcéreuse que celles avec l'allèle S2.

In vitro :

In vitro l'activité cytotoxique de cette protéine se traduit par : [39].

1-La formation des vacuoles acides dans le cytoplasme des cellules épithéliales.

2- La formation d'un pore d'anions dans des bicouches lipidiques et sur des membranes plasmiques :

Des monomères de VacA sont activés à pH acide, et insérés dans une bicouche lipidique et se réassocient au niveau membranaire pour former un pore hexamérique impliqué dans un transport d'anions (HCO_3^-) [30,35].

3-La perméabilisation des monocouches cellulaires, ce qui pourrait favoriser l'apport nutritionnelle nécessaire à la croissance d'*H.pylori* au niveau de la muqueuse gastrique.

4- En fin elle entraîne une réduction de cytochrome de la membrane mitochondriale induisant ainsi l'apoptose cellulaire [40] (Mort cellulaire programmée).

❖ Lipopolysaccharides :

Le LPS est un constituant de la paroi ancré dans la membrane externe par sa partie lipidique, appelée lipide A. A ce lipide A, est greffée une partie centrale courte composée de sucres. Cette partie centrale fait elle-même le lien entre le lipide A et de longues chaînes glycosidiques formant l'antigène O.

Il a été proposé que le LPS de *H. pylori* puisse jouer un rôle dans l'échappement de la bactérie au système immunitaire [41].

Les lipopolysaccharide, exprimées par certaines souches d'*H. pylori*, ont une faible activité biologique comparée à celle des bactéries gram négatif de la famille des enterobacteriaceae [42] ; mais elles peuvent modifier la structure de mucus tout en :

-Inhibant la glycosylation et la sulfatation de mucus entraînant ainsi une modification de la structure macromoléculaire en forme de faible poids moléculaire, et par conséquent, Les cellules gastriques deviennent beaucoup plus vulnérables à l'acidité de l'estomac.

-Stimulant la sécrétion du pepsinogène [40].

Les LPS sont constituées d'une région polysaccharidique attachée à une région lipidique ancrée dans la membrane externe. La longueur de la chaîne polysaccharidique synthétisée chez l'H.pylori est variable.

Ces LPS existent sous deux formes : une forme de bas poids moléculaire appelée R- LPS (ROUGH- LPS) ; la deuxième de haut poids moléculaire appelée S-LPS (Smooth-LPS)

❖ **Peptidoglycanes : [18]**

Le SSTIV peut délivrer à la cellule épithéliale des composants du PG appartenant à H. pylori induisant ainsi une réponse inflammatoire.

❖ **Autres protéines pro-inflammatoires :**

Il existe chez l'H.Pylori d'autres protéines qui sont impliquées dans le processus inflammatoire de la muqueuse gastrique :

- " La protéine OipA (Outer inflammatory protein A) [42].
- " HP-NAP (H. pylori Neutrophil Activating Protein) [43].
- " DupA (Duodenal ulcer promoting gene).

2. RESERVOIRS :

La connaissance de la source de l'infection est une étape nécessaire vers la prévention [16].

2.1 Réservoir environnemental (eau) :

Bien que l'estomac humain soit le seul réservoir important d'*Helicobacter pylori* à ce jour, de nombreuses études, notamment moléculaires, indiquent que l'eau contaminée peut être une source de pollution [37], en particulier dans les pays en voie de développement. Face au développement de difficultés sociales et de mauvaises conditions sanitaires, en particulier les problèmes liés à l'allocation de l'eau sanitaire

2.2 Réservoir animal :

Mentionné le rôle des animaux dans la transmission d'*Helicobacter pylori*. À l'exception de certains primates [38], il n'y a pas de réservoir évident d'*Helicobacter pylori*. Les mouches et les cafards peuvent transporter de petites quantités de bactéries par contact fécal / alimentaire [44].

Les animaux domestiques (chats, chiens) peuvent être une autre source de pollution humaine causée par *Helibacter heilmannii* (appelées zoonoses) [39].

2.3 Réservoir alimentaire :

Le réservoir alimentaire reste encore aujourd'hui peu probable ;*H. Pylori* peut entrer dans l'état de survie, mais ne cultivera pas [45].

Cependant, une étude menée par Goodman et d'autres dans les Andes dans le sud de la Colombie a montré que la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* a augmenté en raison de la nourriture consommée par les vendeurs

ambulants avec un mauvais assainissement. strict. Les aliments touchés sont les légumes crus, plus particulièrement la laitue, qui a été considérée comme un facteur important de l'infection à *Helicobacter pylori* (13).

Une cuisson appropriée et un lavage minutieux des légumes crus contaminés par des excréments humains peuvent réduire le risque d'infection à *Helicobacter pylori* (17).

2.4 Réservoir humain :

Le principal réservoir d'*Helicobacter pylori* est toujours la muqueuse gastrique humaine, qui est directement transmise par le vomi, la salive ou les matières fécales.

Des études ont montré que la salive et la plaque dentaire peuvent être des réservoirs d'*Helicobacter pylori*. Ces réservoirs entraînent des maladies bucco-dentaires, une transmission orale et une réinfection gastrique.

3. FACTEURS FAVORISANTS LA SURVENUE DE L'INFECTION:

3.1 Age :

Un grand nombre d'études ont montré qu'il existe une corrélation positive entre l'infection à *Helicobacter pylori* et l'âge [46]. L'infection à *Helicobacter pylori* survient dans l'enfance[47], Surtout dans les cinq premières années de la vie [14]. Ce fait peut s'expliquer par l'immaturation de l'épithélium de l'estomac et le fait que les bébés et les enfants ont souvent tendance à mettre leurs mains et tout autre chose dans leur bouche. [48]. Elle est d'autant plus rapide dans les pays en voie de développement là où la prévalence de l'infection est très élevée [14].

Dans les pays en voie de développement, la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est initialement élevée à la naissance et augmente légèrement avec l'âge, atteignant 80 à 90% à l'âge de 20 ans. À l'instar du Maroc, une étude de cohorte [49] a montré que les personnes de tous âges étaient touchées, avec le taux d'infection le plus élevé parmi les personnes de 20 à 39 ans. Dans les pays développés: cette prévalence est très faible à la naissance et augmente progressivement avec l'âge.

3.2 Sexe :

Dans les pays en développement, la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est initialement élevée à la naissance et augmente légèrement avec l'âge, atteignant 80 à 90% à l'âge de 20 ans.

À l'instar du Maroc, une étude de cohorte [49] a montré que les personnes de tous âges étaient touchées, avec le taux d'infection le plus élevé parmi les

personnes de 20 à 39 ans. Dans les pays développés: cette prévalence est très faible à la naissance et augmente progressivement avec l'âge.

3.3 Ethnie :

Les paramètres de race sont étroitement liés au niveau socio-économique des sujets touchés, ce qui signifie que toutes les études sur cette variable (race) doivent être menées avec des sujets du même milieu et du même niveau socio-économique, de la naissance à l'étude. . Dans une étude menée aux États-Unis, après contrôle de l'âge et du statut socio-économique, l'étude a montré que l'infection était plus fréquente chez les jeunes sujets noirs [48]. Cette étude a été publiée par Grimmet et Fischbach en 2003. Le rapport Pour évaluer le taux d'infection chez 540 personnes âgées de 7 à 9 ans, nous avons également constaté que le taux d'infection chez les enfants allemands était d'environ 7,1% et celui des enfants étrangers de 28,2%.

3.4 Niveau socio-économique :

Après l'âge .le niveau socio-économique joue un rôle déterminant: plus la population est pauvre, plus elle sera infectée tôt par les jeunes. L'association entre le statut socio-économique et l'infection à *Helicobacter pylori* a été prouvée par plusieurs études [50].

3.5 Distribution géographique :

Le taux d'infection à *H. pylori* suit la distribution géographique de la population, elle même fortement influencée par l'état du développement économique. Ainsi les fortes prévalences sont toujours observées dans les pays en voies de développement dont les populations sont défavorisées, et vivent dans

des conditions défavorables. Cet un fait qui est particulièrement prononcé chez l'enfant et le jeune adulte [51].

3.6 Autres facteurs :

- **Prédisposition génétique :**

- Le taux d'infection par *Helicobacter pylori* suit la répartition géographique de la population est fortement influencée par le développement économique. Par conséquent, des taux de prévalence élevés sont encore généralement observés dans les pays en voie de développement où la population est désavantagée et vit dans des conditions défavorables. Ce fait est particulièrement évident chez les enfants et les jeunes [51]

- **Prise des AINS :**

- Certains auteurs suggèrent que la prise d'AINS (en particulier l'aspirine) est liée à l'apparition d'ulcères gastriques chez les patients atteints d'*Helicobacter pylori*. Cependant, l'histologie des ulcères gastriques positifs à *Helicobacter pylori* est complètement différente de celle des ulcères gastriques causés par les AINS [53].

- **Qualité d'eau :**

- Certains auteurs pensent que la source d'eau peut être liée à l'incidence d'*Helicobacter pylori*.

- **Consommation du lait :**

- Certains chercheurs ont découvert que la consommation de lait peut être un facteur de risque possible d'infection à *Helicobacter pylori*. Cela peut s'expliquer par l'effet tampon du lait sur l'acide gastrique à travers l'alcalinisation de suc gastrique , favorisant ainsi l'apparition d'une infection à *Helicobacter pylori* [48].
- Il existe d'autres facteurs de risque d'infection liés au mode de vie, tels que l'alimentation, le tabagisme, l'éthique, la profession, l'éducation, mais on pense qu'ils sont principalement liés aux toutes infections chez les adultes.

4. MODES DE TRANSMISSION :

Même si toutes les voies de transmission ne sont certainement pas identifiées, la transmission de l'infection à *H. pylori* est principalement interhumaine par voie féco-orale et/ou oro-orale [54] Cependant, la transmission indirecte reste possible malgré la survie limitée de cette bactérie dans l'environnement.

Même si toutes les voies de transmission ne sont pas déterminées, la transmission de l'infection à *Helicobacter pylori* se transmet principalement interhumaine par les voies fécale-orale et / ou orale-orale [54]. Cependant, malgré la survie, la transmission indirecte est toujours possible. Cette bactérie est dans l'environnement.

Par conséquent, la propagation de l'infection nécessite un contact étroit entre les individus. Par exemple, la transmission intra-familiale a été démontrée par certaines études moléculaires. En comparant le contenu génétique des souches trouvées chez les enfants et les parents, il est clairement prouvé que la transmission intra-familiale. Logiquement parlant, est faisable surtout chez les nourissons , période à laquelle une certaine immaturité épithéliale gastrique se combine à une tendance à porter tout élément à la bouche. La fratrie jouerait également un rôle dans la transmission de l'infection, des aînés vers les plus jeunes [54], En dehors de la famille, la fréquentation d'une crèche ou la vie en institution constituerait également des facteurs de risque d'infection.

4.1 Transmission oro-orale :

La salive ou les vomissements contaminés sont des sources de transmission.. Cette méthode de transmission nécessite des contacts étroits entre les individus parce que *Helicobacter pylori* ne peut pas survivre à long terme en dehors de l'estomac ; la transmission oro-orale est la méthode préférée de transmission dans les pays en voie de développement et les pays développés.

Par conséquent, la transmission se fait essentiellement au sein de la famille. La transmission de personne à personne au sein d'un même ménage est susceptible d'être causée par des contacts fréquents ou une exposition à la même source d'infection [55].

Dans la méthode de transmission orale-orale, les bactéries sont transmises d'une personne à une autre par la salive contaminée pendant le reflux et le suc gastrique pendant les vomissements.

En fait, la présence d'*Helicobacter pylori* a été détectée par (PCR) dans la salive [56]. Comme comportement à risque, nous avons cité les habitudes alimentaires de certaines mères d'origine africaine, c'est-à-dire prémâcher les aliments avant de les donner à leurs enfants, ce qui peut être un mode de transmission.

4.2 Transmission féco-orale :

En raison des changements de pH et de la présence de sels biliaires, *Helicobacter pylori* est en fait incapable de passer dans les selles. Cependant, si le transit est accéléré lors de diarrhées, une petite quantité de bactéries peut être éliminée et constituer un facteur de risque de transmission féco-orale [57]. En raison du mauvais assainissement, ce modèle de pollution est particulièrement vrai pour les pays en voie de développement.

Cependant, bien que l'antigène *H.Pylori* puisse être détecté dans les matières fécales des patients infectés, cette bactérie est rarement cultivée à partir des matières fécales, principalement chez les bébés africains avec des selles accélérées après être infectés par *H.Pylori* qui a provoqué la diarrhée.

4.3 Autres modes de transmission :

✓ **Transmission iatrogène :**

La fréquence de cette transmission est bien moindre, mais c'est toujours possible. Une infection à *H.Pylori* peut survenir dans des équipements médicaux qui ne sont pas correctement désinfectés. Des études ont en effet montré une augmentation de l'infection à *Helicobacter pylori* après que les médecins aient effectué une gastroendoscopie.

Les dentistes sont également concernés par ce mode de transmission, comme les équipements d'hygiène dentaire. Mais comme la salive est un réservoir temporaire d' *H.Pylori*, les dentistes n'ont pas à s'en soucier que les médecins [50].

✓ **Transmission environnementale (eau et aliments) :**

Certaines études ont montré que le taux d'infection à *H.Pylori* est plus élevé dans les pays en développement, où les infrastructures sont souvent médiocres et où l'eau potable ou les ressources en eau destinées à la consommation humaine sont mal gérées.

Ces études montrent que l'eau est une source importante de propagation de l'infection à *H.Pylori*.

En termes de nourriture, le risque est de manger des légumes souillés par des matières fécales humaines contaminées. Par conséquent, les légumes crus doivent être soigneusement lavés. Cependant, ce mode de propagation est hypothétique[46].

5. ACQUISITION DE L'INFECTION DANS L'ENFANCE

Des études ont montré que l'infection à *Helicobacter pylori* chez les enfants survient principalement au cours des cinq premières années de vie, et le taux de séroconversion annuel des adultes est faible (0,3 à 0,5), ce qui le prouve [46]. Si un frère ou une sœur est infecté, la même souche est généralement trouvée, mais elle peut également être trouvée chez l'un des parents.

En effet, de plus en plus de controverses indiquent que l'infection à *Helicobacter pylori* se propage au sein de la famille. Deux études séroépidémiologiques ont été menées dans deux pays (Suède (un Suède) et un autre pays en développement (Bénin)), et les résultats ont montré que la plupart des familles étudiées étaient infectées par la même souche d' *H.Pylori*. Dans les deux études, l'infection maternelle était le déterminant [55].

6. DISTRIBUTION DE L'INFECTION A H. PYLORI:

6.1 Distribution de l'infection dans le monde :

L'infection à *H.Pylori* est l'infection la plus courante dans le monde. Elle affecte plus de la moitié de la population mondiale. Sa prévalence en Asie, en Amérique latine et dans les pays en voie de développement dépasse 90%. En Europe de l'Est, le taux de prévalence est de 50% à 70%, et dans les pays occidentaux, il est de 30%.

Cette différence de prévalence entre les pays en voie de développement et les pays développés est due à un mauvais assainissement, à la surpopulation et à une vie communautaire défavorable, ce qui augmente le risque d'infection.

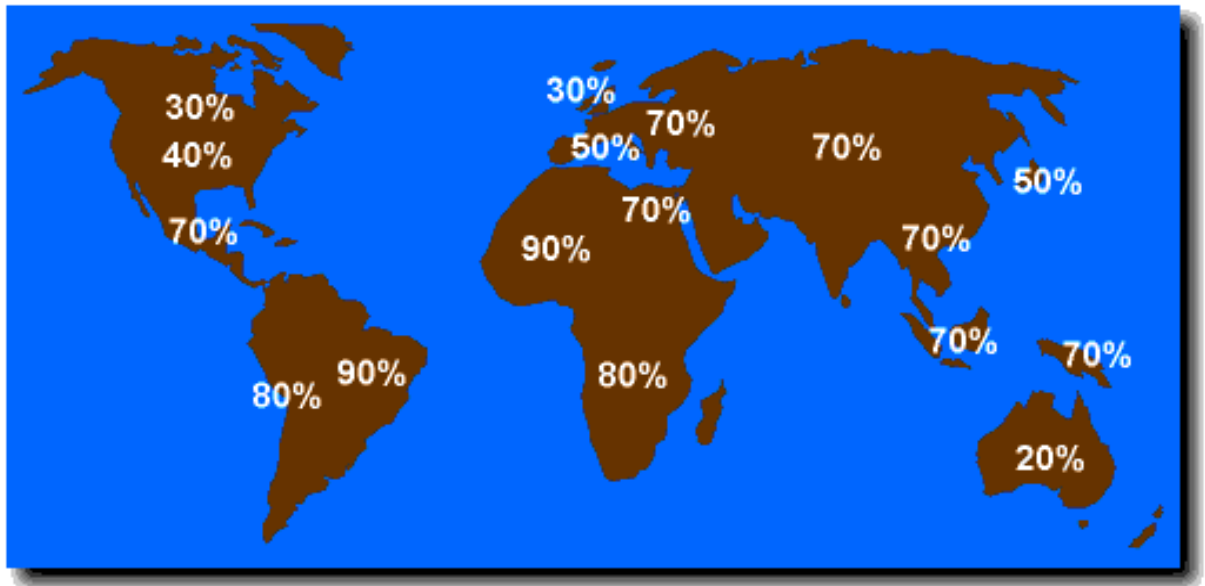


Figure 7: Prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* [58].

À l'heure actuelle, la prévalence dans les pays industrialisés est en baisse [59], d'une part en raison de l'amélioration continue des conditions de vie, d'autre part en raison de l'accès accru aux antibiotiques dans l'enfance.

En Norvège, une étude de 1624 patients a évalué l'infection à *H.Pylori* en évaluant les antigènes dans les selles. Le taux d'infection à *Helicobacter pylori* chez les enfants est relativement faible (0,6%), contre 20% chez les adolescents et 45% chez les adultes [60].

En Islande, le statut sérologique d' *H.Pylori* chez les enfants âgés de 7 à 9 ans (n = 125) et les adolescents âgés de 16 à 18 ans a été déterminé par dosage immunoenzymatique (ELISA). (n= 80).

Des études ont montré que 3,4% seulement des enfants sont infectés [60].

En Chine, une étude de la prévalence de l'infection à *H.Pylori*, détectée par le test respiratoire à l'urée 13C (13C-TRU), rapporte une prévalence globale de l'infection de 18,6 %, augmentant significativement avec l'âge (14,8 %, 20,2 % et 25,8 % dans le groupe d'âge 3–6, 7–11 et 12 à 17 ans respectivement) et une diminution significative de 21,6 % à 17,2 % entre 2007 et 2014 [60].

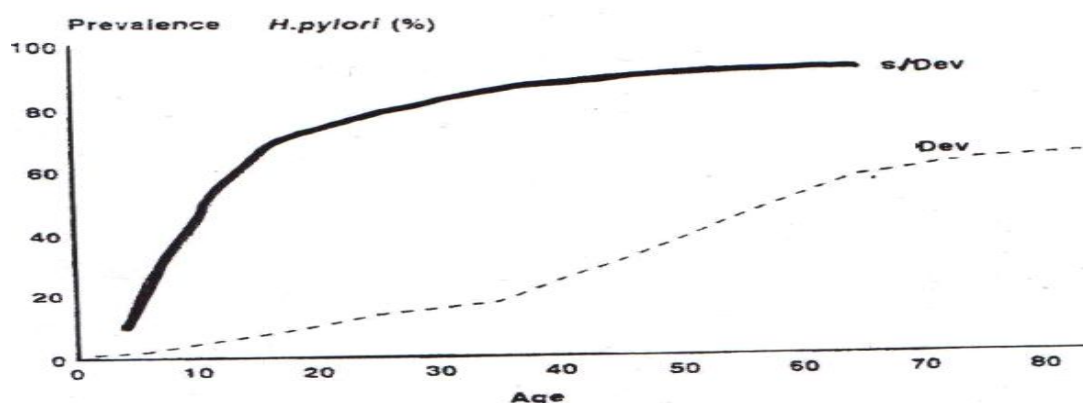


Figure 8: Courbes schématiques de la prévalence de l'*H. Pylori* en fonction de l'âge dans les pays développés et les pays en voie de développement [61].

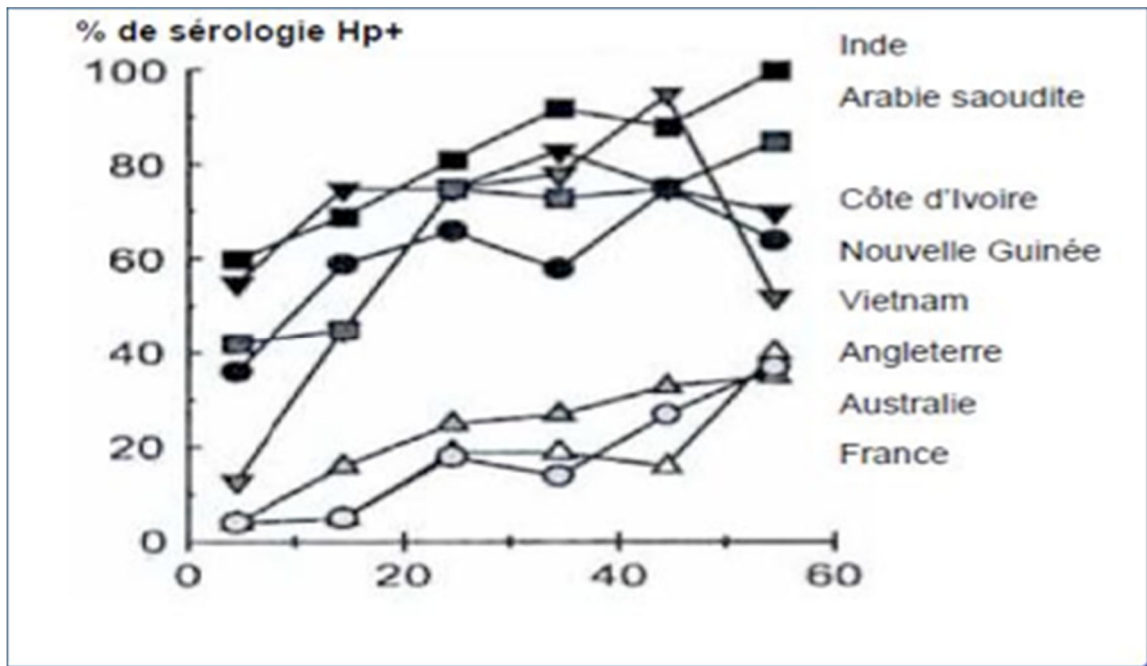


Figure 9: Inégalités géographiques de la prévalence de H.Pylori en fonction de l'âge [62]

6.2 Distribution de l'infection au Maroc :

Au Maroc une cohorte rétrospective formée de 3619 cas présentant tous des signes d'appel gastroduodénaux [49] colligés sur une période de 5 ans, a retrouvé une prévalence globale autour de 67.4%. Cette prévalence a connu une régression progressive depuis 1996 (figure 10).

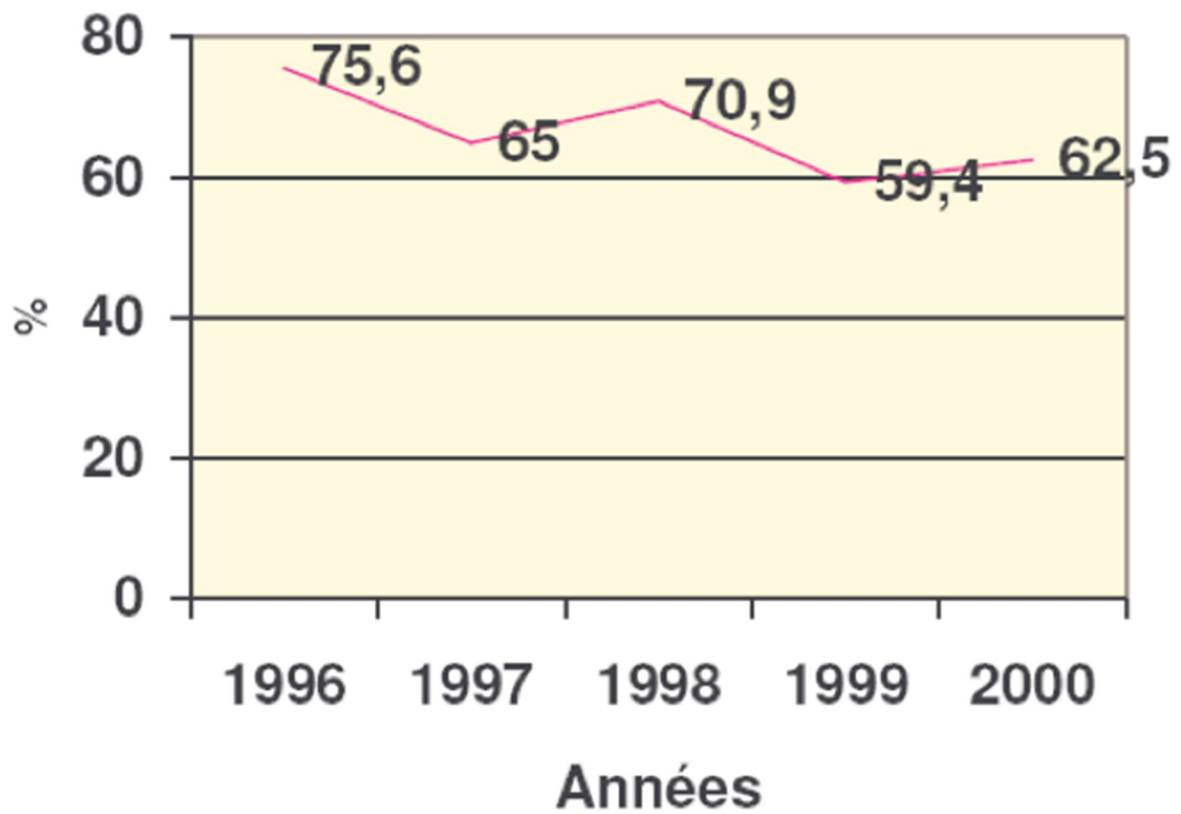


Figure 10: Prévalence de l'infection à *H. pylori* selon les années[44].

En fait, la plupart des études publiées dans la littérature indiquent que la différence de prévalence entre les pays développés et en développement est principalement due au niveau socio-économique..

III.. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES:

1. Résistance naturelle

: *H.Pylori* est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques : glycopeptides, sulfamides, trimethoprim, polymixines, acide nalidixique, streptogramines, cefsulodine et anti-fongiques : nystatine, amphotéricine B et cycloheximide (64).

Ceux-ci peuvent d'ailleurs être utilisés, afin de créer des milieux sélectifs. Du fait de son grand polymorphisme, *H.Pylori* également des résistances acquises qui relèvent majoritairement de mutations ponctuelles.

2. Résistance acquise:

Cette résistance concerne essentiellement les antibiotiques utilisés dans les protocoles d'éradication de la bactérie à savoir, la clarithromycine, le métronidazole, la ciprofloxacine, la rifabutine et la tétracycline. Les données varient d'un pays à l'autre en raison de politiques de prescription et de consommation d'antibiotiques différentes.

Il semble que cette résistance soit liée essentiellement à l'utilisation de ces antibiotiques dans d'autres indications que l'éradication d' *H.Pylori* et à une mauvaise compliance. Par exemple, pour la clarithromycine, elle serait en rapport avec sa prescription dans les infections respiratoires lorsqu'un germe atypique est suspecté (65, 66).

En ce qui concerne le métronidazole, la résistance chez l'enfant ne semble pas être en rapport avec la prise de cet antibiotique prescrit dans les infections digestives, gynécologiques à germes anaérobies ou parasitaires comme c'est le cas pour l'adulte.

Il semble que ces enfants soient porteurs de souches acquises auprès de leurs parents, ayant déjà le phénotype résistant (65). Il existe un lien entre résistance au métronidazole et origine géographique : la prévalence étant plus élevée chez les enfants d'origine africaine (67) ou les patients immigrés (66). Néanmoins, la tendance globale est à l'augmentation de la résistance primaire et secondaire de *H. Pylori* aux antibiotiques.

2.1. Résistances à la clarithromycine

La résistance à la clarithromycine est la cause majeure des échecs d'éradication (68). Elle a un impact négatif dans la stratégie thérapeutique.

En fonction de l'augmentation des taux de résistance au fil du temps, nous pouvons classer la résistance selon trois catégories. «Primaire», dans laquelle la résistance est liée à une exposition antérieure à l'antibiotique pour le traitement d'autres infections non liées à *H. Pylori*, telles que les infections des voies respiratoires; "secondaire", résultant d'une infection antérieure à *H. Pylori*, et résistance "tertiaire", qui est liée à plus d'un épisode. On parle d'un taux de haute prévalence de résistance à la clarithromycine à partir de 15 %.

En Europe, une augmentation de la résistance à ce macrolide a été observée. Entre 2005 et 2012 en Allemagne, les taux de résistance primaire, a été enregistrés à 7,5% [69]. Alors qu'en France, les taux de résistance primaire

varient entre 20 et 30 %.[70] Au maroc la prévalence de résistance primaire à la clarithromycine était de 29%, [3].

Le mécanisme de résistance aux macrolides est bien connu se caractérisant par des mutations ponctuelles au niveau des gènes codant pour l'ARN ribosomal 23 S. ces mutations, en modifiant la structure des ribosomes, diminuent l'affinité des antibiotiques pour leur cible ribosomale et confèrent à la bactérie une résistance croisée pour les différents macrolides. Une seule mutation est donc suffisante pour obtenir un haut degré de résistance. Les trois mutations les plus fréquentes A 2142G, A 2143G, A 2142 C sont responsables de plus de 90% des cas de résistance à la clarithromycine (71.72).

2.2. Résistance au métronidazole

La résistance au métronidazole concerne plusieurs gènes. La plus représentée est la mutation du gène *rdxA* codant pour une nitroréductase indispensable à l'activation de l'antibiotique dans le cytoplasme bactérien. Des mutations sur d'autres gènes (*frxA* et *fdxB*) sont également impliquées dans les résistances aux nitro-imidazolés (73). Le grand nombre de mutations n'a pas permis d'établir des tests moléculaires pour leur détection (74).

En Europe, les taux de résistance primaire au métronidazole dans les isolats de *H. pylori* varient de 14,0% à 59,0% en Italie, en Norvège et en Pologne [75., 76., 77., 78.]. En Asie et en Afrique, des taux élevés de résistance ont été observés autour de 70% -85% [79. 80. , 81.]. Au maroc la taux de résistance primaire au métronidazole est de 40 % [3]

2.3. Résistance à la lévofloxacin

La cible des fluoroquinolones est l'ADN gyrase. Elle est constituée de deux sous-unités A et B codées par les gènes *gyrA* et *gyrB*. La résistance est liée à la survenue de mutations ponctuelles dans une région particulière du *gyrA* : la Quinolone Resistance Determining Region (QRDR) (74, 82). Comme pour la clarithromycine, cette résistance est associée à des taux d'échecs d'éradication importants. Elle ne peut être surmontée par une augmentation des doses ou de la durée traitement (83).

Les rapports de résistance de *H.Pylori* à ce médicament sont restés constants en Europe, à environ 22,0% -29,0% [78. , 84]. Cependant, les taux en Asie sont plus variables et vont de 4,9% à 19,5% [8,89]. De plus, la résistance primaire à Taiwan est passée au fil du temps de 4,9% entre 2000 et 2007, à 8,3% entre 2008 et 2010 et 13,4% entre 2011 et 2012. Cela a conduit à des appels à de nouvelles stratégies pour limiter la consommation de fluoroquinolones[85.]. Dernièrement au maroc la prévalence a été évaluée à 11% [3]

Cette croissance est en corrélation avec l'utilisation accrue des fluoroquinolones dans le traitement de certaines infections (ORL, urinaire). Cette augmentation est particulièrement inquiétante puisque la lévofloxacin est utilisée lors des traitements de recours dans les stratégies d'éradication (74)

2.4. Résistance à l'amoxicilline

Dans le monde entier, la résistance générale à l'amoxicilline est faible [86]. Les études menées en Europe et en Afrique n'ont pas identifié de résistance à l'amoxicilline dans les isolats cliniques de *H.Pylori* [75, 79 87,81, 88.]. En revanche, dans les pays d'Amérique latine comme le Chili, le Paraguay et le Venezuela, le taux de résistance varie entre 0 et 2% [89., 90. 91..]

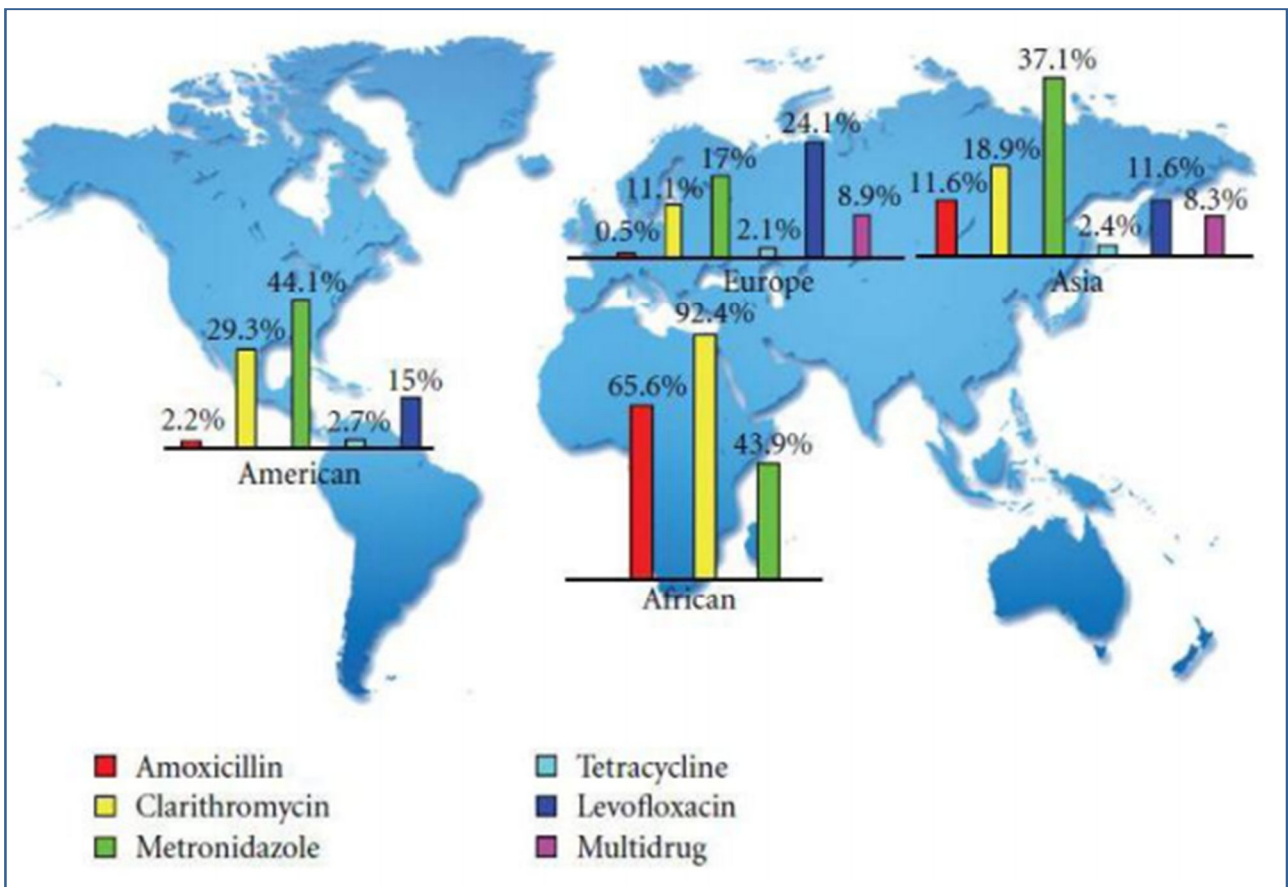


Figure 11: Résistance aux antibiotiques dans le monde (92)



Notre étude

I. PATIENTS ET METHODES

1- Type de l'étude : Essai clinique

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, ouverte, monocentrique, menée entre janvier 2016 et mars 2019 au sein du service de gastro-entérologie II de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

2. 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.

3. Les critères de non inclusion

- 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 ou des composés contenant du bismuth 4 semaines avant 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 de troubles psychiatriques sévères
- La grossesse ou l'allaitement, ainsi qu'une allergie connue à l'un des antibiotiques prescrits.

4.Endoscopie et étude de l'Helicobacter pylori

Au terme de la réalisation de la fibroscopie, cinq biopsies gastriques (deux fundiques, deux antrales et une au niveau de l'angulus) ont été réalisées pour une étude histologique, recherche d' *H.Pylori* (Hématoxyline- éosine) et évaluation de sa densité (coloration de Giemsa). Les caractéristiques histologiques ont été classées selon le Sydney système mis à jour.

L'intensité, le degré d'activité inflammatoire et l'atrophie ont été évaluées en utilisant une échelle semi-quantitative (0 : absent; 1 : faible, 2 : modérée, 3: sévère). La densité bactérienne a été évaluée selon une deuxième échelle semi-quantitative (0 : absence d'HP, (+) : faible, (++) : modérée, (+++) : marquée). La présence ou non d'une métaplasie intestinale ou d'une dysplasie a été également précisée.

5.Schémas thérapeutiques :

Les patients inclus ont été randomisés en trois groupes : Le 1^{er} groupe (QT-14) a reçu une quadrithérapie concomitante de 14 jours comprenant une double prise journalière d'oméprazole 20 mg, d'amoxicilline 1 g, de clarithromycine 500 mg et de métronidazol 500 mg; Le 2^{ième} groupe (QT-10) a reçu une quadrithérapie concomitante de 10 jours associant les mêmes produits sus cité aux mêmes doses mais pendant une durée de 10 jours. Le 3^{ième} groupe (OTS-14) a reçu une thérapie séquentielle optimisée de 14 jours associant une double prise journalière de rabéprazol 20 mg, et d'amoxicilline 1 g pour les sept premiers jours, suivie d'une double prise journalière de rabéprazol 20 mg, de clarithromycine 500 mg et de métronidazol 500 mg pour les sept jours restants.

Pour chaque schéma thérapeutique, l'inhibiteur de la pompe à protons a été pris une demi-heure avant les repas matin et soir, alors que les antibiotiques ont été administrés après les repas.

6. Randomisation et interventions

Une table de randomisation générée par ordinateur a été utilisée pour déterminer la succession d'allocation du traitement. L'allocation de ce dernier a été dissimulée dans une enveloppe opaque, qui contient le type de traitement. L'enveloppe a été ouverte lorsque le patient a répondu aux critères d'inclusion et a donné son consentement éclairé.

7. Critère de jugement de l'efficacité

L'éradication de *H. Pylori* a été déterminée, au moins 4 semaines après le dernier jour du traitement, à l'aide du test respiratoire à l'urée 13C (UBT), qui a été réalisé à l'aveugle dans le même laboratoire pour tous les patients. La valeur seuil de l'UBT était de 2,5 pour mille. Les patients n'ont pas subi de traitement supplémentaire par IPP après la fin du traitement d'éradication.

8. La description des méthodes de recueil des données et de suivi

Les données concernant les malades ont été portés sur le CRF ou fiche d'information du patient (figure 10) par chaque médecin participant à l'étude lors des visites qui se sont déroulées comme suit :

- la 1^{ère} visite : visite d'inclusion du patient ;
- 2^{ème} visite : (deux semaines pour le 1^{ier} et le 3^{ième} groupe et dix jours le 2^{ième} groupe) pour l'évaluation de la tolérance et l'observance du traitement ;

- la 3^{ème} visite (quatre semaines après l'arrêt du traitement) pour l'évaluation de l'efficacité du traitement (résultat du test respiratoire) ;
- La conformité aux médicaments, définie par la consommation d'au moins 90% des médicaments prescrits, a été évaluée à la fin de chaque protocole

Les effets indésirables (EI) ont été évalués à l'aide d'un questionnaire structuré préétabli. Le questionnaire consistait en des questions dichotomiques sur la survenue et l'intensité des EI, y compris la diarrhée, les nausées et / ou les vomissements, la gastralgie, le goût métallique, la dysgueusie, les symptômes liés à une réaction allergique, les maux de tête, les étourdissements, l'asthénie ou tout autre EI.

L'étude a été réalisée selon les bonnes pratiques cliniques et de la Déclaration d'Helsinki. Aucun surcoût pour les patients n'a été généré par l'étude. Les explorations réalisées au cours de l'étude ont été celles de routine

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 :
- ÉrythémateuseErosive.... Ulcérée*
Hémorragique Nodulaire
- Ulcère : Oui :, Non :
 - Autres, (précisez) :-----

- 4.2 - Fundus :**
- Fundite : Oui :, Non :

Erythémateuse ... Erosive ulcérée nodulaire
 Hémorragique Varioliforme atrophique
 - Ulcère: Oui :.... , Non :.....
 Autres, (précisez) : -----

4.3 - Bulbe :

Bulbite :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

- **Antre : - Fundus**

Antrite : Oui :.. , Non ...:

- Intensité:

- Activité :

- Atrophie :

Fundite : Oui.. : Non...

- Intensité :

- Activité :

- Atrophie :

- Métaplasie: Oui :..... , Non :.....

- Dysplasie : Oui :... , Non :.....

Bas grade :

Haut grade :

- **HP :**

Absent: (+)(++)..... (+++)......

Autres :

- Métaplasie : Oui :..... , Non.....

- Dysplasie : Oui :..... , Non :.....

Bas grade :

Haut grade :

Absent: (+)... ,(++)..... , (+++)......

Autres :

6. Type de traitement :

Traitement (A) : Traitement (B) : Traitement [c].....

Effet secondaires : Oui :Non :.....

- Diarrhée :..... - Vomissements/nausée:.....- Gastralgie:-Gou métallique:.....

- Réaction allergique :- Candidose cut/muqueuse Céphalées :.....

- Neuropathie périph:- Vertige:..... - Asthénie:

Autres (Précisez) : -----

Observance : Oui , Non: causes d'arrêt :

8. Test respiratoire 1mois après arrêt du traitement

Positif : **Négatif** :.....

Traitement de 2^{ème} ligne : Evolution

Oui : Non :..... Récidive clinique à 3 mois

Test respiratoire 1 mois après arrêt ttt Oui: Non :.....

Postif..... **Négatif**.....

Figure12: Fiche d'information des malades

9. Analyse statistique

Le taux d'éradication du QT-10 était supposé être de 83,3% d'après une méta-analyse précédente [17]. Nous avons supposé que d'autres groupes montreraient une non-infériorité avec une marge de 15%, un niveau attendu pour le critère de jugement principal de 85% avec une force de 0,8 et un niveau de signification bilatérale de 0,05.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux d'éradication de *H.Pylori*, qui a été évalué par des analyses en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP). La population de tolérance comprenait tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude, la population en ITT comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude et qui ont été examinés lors de la première visite, tandis que la population PP ne comprenait que les patients qui avaient terminé l'étude. L'échec thérapeutique a été enregistré comme résultat pour les patients dont les données étaient manquantes en raison d'un traitement incomplet. Les critères de jugement secondaires étaient l'incidence des EI, l'observance thérapeutique et la rentabilité des protocoles.

Des analyses statistiques descriptives et inférentielles ont été effectuées à l'aide du « software package Social Science » SPSS pour mac (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Pour toutes les analyses statistiques, une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test du chi carré et le test de Fisher. Les variables continues ont été comparées dans les trois groupes en utilisant un test ANOVA à un facteur. Une régression logistique binaire a été réalisée pour évaluer les facteurs influençant le taux de guérison de *H.Pylori*.

L'analyse coût-efficacité a été évaluée en comparant le coût global de chaque protocole. Le coût de chaque médicament a été calculé à l'aide d'un site Web national : www.medicament.ma. Le rapport coût-efficacité pour chaque régime a été calculé en divisant le coût total de 100 patients traités par le pourcentage de patients traités.



Résultats de l'étude

II.RESULTATS :

Donnees Generales

Au total, 360 patients répondaient aux critères d'inclusion étaient éligible à l'étude.

Trente-deux patients ont refusé de participer à l'étude. Nous avons donc inclus 328 patients dans l'analyse en ITT qui ont été répartis au hasard dans les 3 groupes. Après avoir éliminé les patients non inclus de l'étude, l'analyse en PP a inclus 317 patients. Le diagramme des patients de différents groupes est représenté sur la [figure 13].

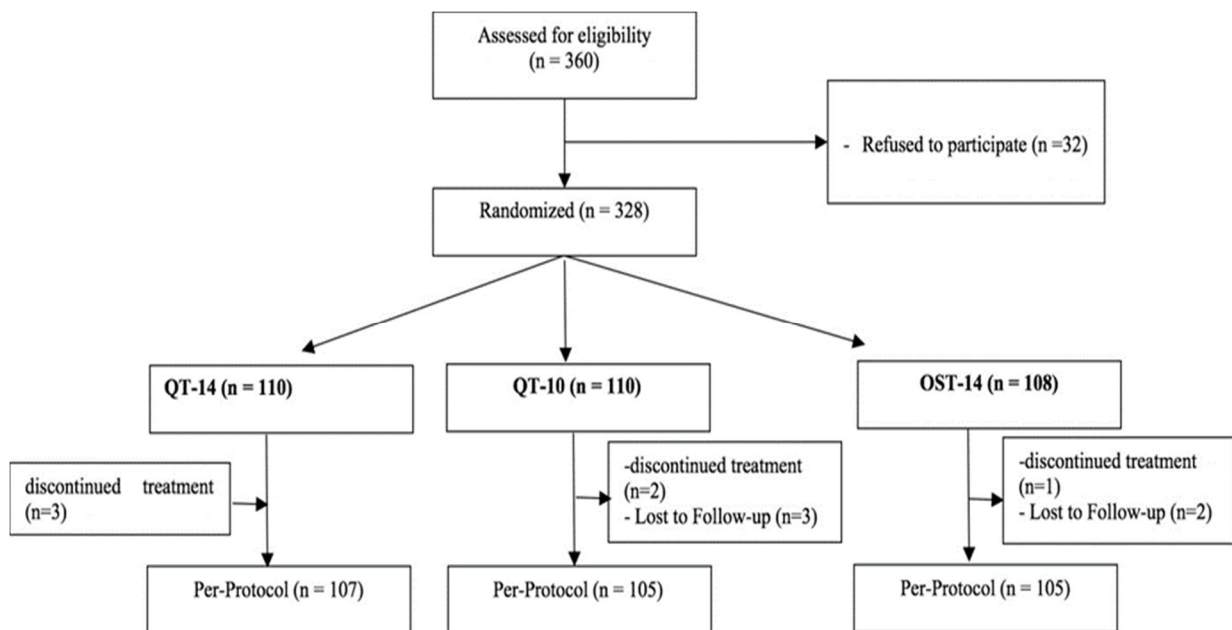


Figure 12: diagramme des patients de l'étude

Données démographiques et caractéristiques cliniques, endoscopiques et histologiques :

Les caractéristiques générales de base de la population sont représentées dans le tableau III. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes concernant l'âge, le sexe, le tabagisme, les données endoscopiques et les résultats histologiques. Dans l'ensemble, à l'endoscopie, 47 patients étaient porteurs d'ulcères gastro-duodénaux (14.3%) alors que l'étude histologique a montré que 51 (15.5%) patients avaient une atrophie gastrique et 18 (5.5%) avaient une métaplasie intestinale gastrique.

Tableau I: Caractéristiques générales de base de la population et des groupes

	Overall (n=317)	QT-14 (n=107)	QT-10 (n=105)	OST-14 (n=105)	p value
Age	44,13+/-15,30	43,37+/-14,40	43,36+/-15,9	45,67+/-15,53	0,46
Sexe ratio H/F	0,98	1,03	1	0,92	0,91
Tabagisme	49(14,9)	18(16,4)	14(12,7)	17(15,7)	0,62
Ulceres gastro duodenale	47(14,3)	22(20)	13(11,8)	12(11,1)	0,16
Atrophie gastrique	51(15,5)	14(12,7)	18(16,4)	19(17,6)	0,58
Metaplasie gastrique	18(5,5)	7(6,4)	8(7,3)	3(2,8)	0,26
<i>Densité H.Pylori Antrale:</i>					0,30
+	114(34,9)	37(33,9)	37(33,6)	40(37)	
++	170(52)	58(53,2)	56(50,9)	56(51,9)	
+++	35(10,7)	11(10,1)	12(10,9)	12(11,1)	
<i>Densité H.Pylori Fundus:</i>					0,74
+	147(44,8)	54(49,1)	46(41,8)	47(43,5)	
++	62(18,9)	20(18,2)	22(20)	20(18,5)	
+++	7(2,1)	1(0,9)	2(1,8)	4(3,7)	

(Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (n) et pourcentage (%), les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart type. +:

dentisté faible ; ++ : densité modéré; +++: forte densité. HP: *Helicobacter Pylori*)

1. Taux d'éradication d'*Helicobacter pylori*:

Le taux d'éradication était relativement plus élevé dans le groupe QST-14. En effet, en ITT, il était de 85,5% dans le groupe QT-10, de 91,8% dans le groupe QT-14 et de 95,4% dans le groupe QST-14 ($p = 0,03$). En PP il était de 89,5% (94/105), 94,4% (101/107) et 98,1% (103/105) dans les groupes QT-10, QT-14 et QST-14, respectivement ($p = 0,02$). (Figure 14.)

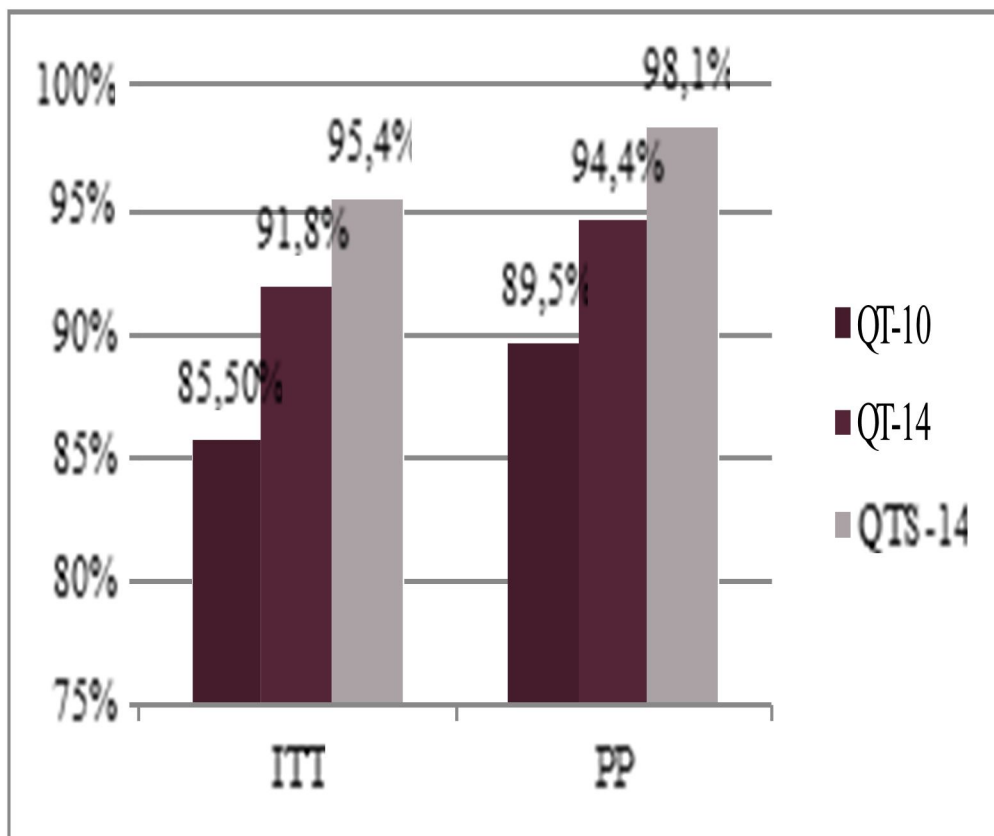


Figure 13: Taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* en intention de traiter et en perprotocole.

2. SECURITE :

La tolérance au traitement était meilleure dans le groupe QST-14, avec une incidence d'EI de 24,7% contre 42,7% et 39% respectivement dans le QT-14 et le QT-10 ($p = 0,03$). (Tableau 2)

Cependant, le traitement a été globalement bien toléré dans les trois groupes et les effets indésirables ont été légers à modérés chez tous les patients.

La compliance des médicaments était excellente dans les trois groupes: 97%, 95% et 98,9% dans les QT-10, QT-14 et QST-14 respectivement ($p = 0,48$).

Tableau II Incidence des effets indésirables parmi les groupes d'étude

	QT-10	QT-14	QST-14	<i>p value</i>
Analyse de ITT	39%	42,7%	24,7%	0,03
Analyse de PP	45,1%	49,5%	31,3%	0,01

3. RENTABILITE:

Le coût global était plus bas dans le groupe QST-14 (427,10dhs), comparé aux groupes QT-14 et QT-10 (691,90dhs et 587,10dhs respectivement). Compte tenu de l'efficacité des différents schémas thérapeutiques, le rapport coût-efficacité était plus faible dans le groupe OST-14, comme indiqué dans le tableau 3.

*Tableau III : Ratio coût-efficacité dans les trois protocoles
(Les coûts sont exprimés en dirhams marocains).*

<i>Protocol thérapeutique</i>	<i>Cout total de 100 patients</i>	<i>efficacité</i>	<i>Cout-efficacité ratio</i>
QT-10	58710	89,5%	655
QT-14	69190	94,4%	732
QST-14	42710	98,1%	435

Les facteurs prédictifs de succès thérapeutique:

Dans l'analyse de régression logistique multivariée, l'utilisation d'un traitement séquentiel par rapport à un traitement concomitant (OR = 8,21; IC à 95% (1,01-66,66); $p = 0,04$) et l'absence d'effets indésirables des médicaments (OR = 2,84; IC à 95% (1,09-7,38); $p = 0,03$) ont été associés à une éradication réussie d' *H.Pylori* dans l'analyse PP. L'âge, le sexe, le tabagisme, l'ulcère gastroduodéal, l'atrophie gastrique, la métaplasie gastrique, les schémas 10 jours vs 14 jours ont été inclus dans l'analyse multivariée mais n'ont pas été associés à une éradication réussie. (TableauIV)

Tableau IV: analyses univariées et multivariées des facteurs prédictifs de l'éradication réussie d' H.Pylori

	OR	p	95% CI	OR	p	95%CI
<i>Age</i>	1	0,60	0,82-1,03			
<i>Sexe</i>	0,59	0,20	0,27-1,31			
<i>tabagisme</i>	2,66	0,19	0,61-11,61			
<i>ulcère gastroduodéal</i>	1,68	0,29	0,64-4,42			
<i>atrophie gastrique</i>	2,44	0,23	0,55-10,68			
<i>métaplasie gastrique</i>	1,83	0,56	0,23-14,37			
<i>effets adverse</i>	3,49	0,008	1,39-8,74	2,48	0,03	1,09-7,38
<i>Protocoles de14 vs 10j</i>	1,89	0,10	0,87-4,11			
<i>Traitement sequentiel vs traitement concomitant</i>	6,86	0,01	1,59-29,54	8,21	0,04	1,01-66,66

OR: Odds-Ratio; IC: intervalle de confiance

III.DISCUSSION:

Selon le consensus Maastricht V, les schémas thérapeutiques les plus recommandés pour l'infection à *H.Pylori* sont la quadrithérapie concomitante sans Bismuth et la quadrithérapie avec Bismuth [93]. Cependant, les taux d'éradication varient considérablement selon la zone géographique, en raison de la variation de la résistance aux antimicrobiens, en particulier à la clarithromycine et au métronidazole [94]. Par conséquent, plusieurs régimes ont été testés pour améliorer la gestion de l'infection à *H.Pylori* [95,96]. L'un d'eux est la thérapie séquentielle modifiée [97]. Dans la présente étude, nous avons cherché à comparer les résultats des quadrithérapies standard sans bismuth de 10 et 14 jours à une thérapie séquentielle modifiée en augmentant sa durée à 14 jours et en utilisant un IPP de deuxième génération.

Dans l'ensemble, nous avons constaté que **le régime séquentiel optimisé de 14 jours utilisant le rabéprazole permet d'obtenir un taux de guérison plus élevé par rapport à la quadrithérapie standard sans bismuth pendant 10 ou 14 jours (95,4%, 85,5% et 91,8% dans le QST-14, QT-10 et QT-14 respectivement, $p = 0,03$)**. La thérapie séquentielle optimisée a permis une meilleure tolérance avec un taux d'effets indésirables plus faible par rapport aux quadrithérapies concomitantes ($p = 0,01$), et il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme d'observance entre les trois groupes. De plus, le rapport coût-efficacité était plus faible dans le groupe QST-14.

La thérapie séquentielle a été introduite pour la première fois en 2000 en Italie par Zullo [98]. Nous avons personnellement démontré sa supériorité par rapport à la trithérapie standard dans un essai clinique précédent [99].

Une métaanalyse récente de Youhua wang et al a montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme de taux d'éradication entre un traitement séquentiel de 14 jours et un traitement concomitant de 14 jours [100]. Une autre étude a montré qu'une thérapie séquentielle de 14 jours est aussi efficace qu'une quadrithérapie bismuthée en terme de taux d'éradication (91,3% vs 91,6%) mais avec plus d'effets indésirables avec le deuxième schéma [101]. La même équipe a démontré dans une métaanalyse qu'une thérapie séquentielle de 14 jours est plus efficace qu'une trithérapie de 14 jours [102].

Dans la présente étude, le gain en terme de taux d'éradication peut être expliqué à la fois par la durée de 14 jours du régime et par l'utilisation d'un IPP de deuxième génération (Rabéprazole 20 mg) dans le groupe QST-14. En fait, le dernier consensus de Maastricht indique que le remplacement de l'oméprazole 20 mg par du rabéprazole 20 mg ou de l'esoméprazole 40 mg peut augmenter le taux d'éradication de 8 à 12% [93]. L'importance des IPP réside dans le fait que la majorité des schémas thérapeutiques proposés dépendent du pH et deviennent moins efficaces lorsque le pH intragastrique est faible [103], La nécessité de forte dose d'IPP est justifiée par le retour des souches d' *H.Pylori* à un état répliatif quand le pH gastrique s'élève au dessus de 5. Cet état qui peut être obtenu après plusieurs jours de traitement les rend sensible à la clarithromycine et à l'amoxicilline. Enfin l'augmentation du pH gastrique évite la dégradation des antibiotiques.

Une explication possible de la supériorité des IPP de deuxième génération (rabéprazole et esoméprazole) peut être leur métabolisme, moins dépendant des variations génétiques du cytochrome CYP2C19 et de leur pouvoir d'inhibition acide plus élevé [104]. En effet la réponse aux IPP dépend de la cinétique et de

la vitesse avec laquelle le patient peut métaboliser le médicament. Cette vitesse est elle-même dépendante du polymorphisme des gènes du cytochrome 2C19 et MDR-1. Chez les métaboliseurs rapides de fortes doses d'IPP sont nécessaires pour l'alcalinisation gastrique que chez les métaboliseurs lents. La prévalence des métaboliseurs rapides est plus élevée chez les caucasiens (56-81%) que chez les asiatiques [105]. Le rabeprazole semble moins affecté par le polymorphisme du CYP2C19 puisque sa dégradation dépend d'un processus non enzymatique. Une autre méta-analyse de McNichol et al a confirmé que l'ésoméprazole et le rabeprazole conduisent à des taux d'éradication plus élevés par rapport aux IPP de première génération (oméprazole, lansoprazole et pantoprazole) [106].

Tous les schémas thérapeutiques actuellement recommandés sont associés à des effets indésirables gastro-intestinaux [106]. Dans notre étude QST-14 a permis un gain en terme d'incidence des effets indésirables par rapport à la quadrithérapie concomitante. Ces résultats confirment ceux des études précédentes [107-108]. Le traitement séquentiel de 14 jours comprend les mêmes antibiotiques que le traitement concomitant de 14 jours mais pour une durée plus courte. Il devrait donc être responsable de moins d'effets secondaires. C'était le cas dans notre étude avec un bénéfice de 18% en terme de survenue d'EI (31,3% vs 49,5%; $p = 0,03$). De plus, l'absence d'effets indésirables était un facteur prédictif de succès du traitement (OR = 2,48; IC à 95% = 1,09-7,38; $p = 0,03$).

Puisque le coût du traitement est un facteur déterminant en particulier dans les pays en voie de développement, nous avons effectué une analyse coût-efficacité, celle-ci a montré que le traitement séquentiel optimisé de 14 jours était le plus rentable parmi les schémas thérapeutiques étudiés. Le même résultat a

été rapporté par Nagwan S et al qui ont constaté que la thérapie séquentielle de 14 jours est moins chère que la trithérapie de 14 jours [109]. Kate V et al ont confirmé dans une méta-analyse que les thérapies séquentielles sont moins chères que les thérapies standards [110]. D'autres études d'analyse coût / efficacité ont montré les mêmes résultats et ont trouvé que la thérapie séquentielle est l'option la plus intéressante économiquement [111,112]. Cet avantage peut s'expliquer par le fait que la clarithromycine, qui est le médicament le plus cher utilisé dans différents protocoles, ainsi que les autres antibiotiques sont utilisées pendant une durée plus courte dans la thérapie séquentielle.

L'une des limites de cette étude est que nous n'avons pas réalisé de cultures d' *H.Pylori* et que nous ne disposons pas de données sur la sensibilité aux antibiotiques. Cependant, nous nous sommes basés sur une étude multicentrique récente qui a inclus notre centre et qui a montré que la résistance primaire locale était de 29% pour la clarithromycine, de 40% pour le métronidazole et de 0% pour l'amoxicilline [3].

Une autre limite potentielle est que les traitements de deuxième ligne n'ont pas été inclus, ce qui rend difficile l'interprétation de l'analyse coût-efficacité. De plus, il est difficile de généraliser nos résultats car l'étude a été menée dans un seul centre, néanmoins, la taille de l'échantillon était raisonnable, permettant une analyse statistique correcte et les patients recrutés étaient originaires de différentes zones géographiques du Maroc.



La baisse de l'efficacité de la trithérapie classique dans l'éradication de l'*Helicobacter pylori* a généré depuis l'année 2010 de nouvelles associations d'antibiotiques. La dernière conférence de consensus « Maastricht V » recommande une quadrithérapie concomitante ou une quadrithérapie bismuthée permettant d'atteindre des taux d'éradication d'au moins 90%. Ces valeurs restent supérieures à celle obtenues avec une thérapie séquentielle standard (82%) mais au prix d'un coût plus élevés et probablement d'effets indésirables accentués.

Les résultats de notre étude ont montré que la thérapie séquentielle de 14 jours utilisant le rabéprazole est une thérapie optimale conduisant à un excellent taux de guérison, et démontrent sa supériorité par rapport aux quadrithérapies standard sans bismuth, notamment en termes de tolérance et de diminution des effets indésirables avec un bon rapport coût /efficacité.



RESUME

Titre : ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE COMPARANT UNE QUADRITHERAPIE CONCOMITANTE DE 14JOURS, DE 10 JOURS ET UNE THERAPIE SEQUENTIELLE OPTIMISEE DANS L'ERADICATION DE L'*HELICOBACTER PYLORI*

Auteur : MASSRI alaa

Rapporteur : Professeur SEDDIK Hassan.

Mots clés : Helicobacter pylori, quadrithérapie,IPP, éradication,optimisation.

OBJECTIF : Comparer le traitement séquentiel optimisé aux quadrithérapie concomitantes de 10 et 14 jours, en termes d'efficacité, d'incidence des effets secondaires et de coût.

PATIENS ET METHODES: Etude prospective contrôlée ayant randomisée 328 patients, infectés par *Helicobacter pylori* (HP), en 3 groupes : Le 1^{er} groupe (QT-10) et 2^{ème} groupe (QT-14) ont reçu une quadrithérapie concomitante de 10 et 14 jours respectivement. Le 3^{ème} groupe (QST-14) a reçu une thérapie séquentielle optimisée (de rabéprazole 20mg et d'amoxicilline 1 g pendant 7 jours suivi de double prise de : rabéprazole 20mg, clarithromycine 500mg et de métronidazole 500 mg pendant sept jours. Le Contrôle d'éradication de HP a été effectué 4 à 6 semaines après le traitement à l'aide du test respiratoire à l'urée 13C.

RÉSULTATS: le taux d'éradication était significativement plus élevé dans le groupe QST-14 par rapport aux groupes QT-14 et QT-10 respectivement en intention de traiter (95,4%, 91,8%, 85,5%, $p = 0,03$) et en per protocole (98,1%, 94,4% et 89,5%, $p = 0,02$). L'incidence globale des effets secondaires et le coût du traitement était significativement plus faible dans le groupe QST-14.

CONCLUSIONS: la thérapie séquentielle optimisée est une alternative sûre et efficace avec moins d'effets indésirables et un gain en terme de coût.

ABSTRACT

Title: PROSPECTIVE RANDOMISE STUDY COMPARING A CONCOMITANT QUADRITHERAPY OF 14 DAYS, 10 DAYS AND AN OPTIMIZED SEQUENTIAL THERAPY IN THE ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI

Author: alaa MASSRI

Director: Professor Hassan SEDDIK

Keywords: Helicobacter pylori, quadruple therapy, eradication ,IPP,optimization.

OBJECTIVE : To compare an optimized sequential treatment with the concomitant quadruple therapy of 10 and 14 days, in terms of efficiency, side effects and cost.

PATIENTS AND METHODES: Prospective controlled study randomized 328 patients infected with Helicobacter pylori (HP) in 3 groups: 1st group (QT-10) 2nd group (QT-14) received concomitant quadruple therapy for 10 and 14 days respectively. 3rd group (QST-14) received optimized sequential therapy (rabeprazole 20mg and amoxicillin 1g for 7 days followed by double intake of: rabeprazole 20mg, clarithromycin 500mg and metronidazole 500mg for seven days. HP eradication was performed 4-6 weeks after treatment using the ¹³C urea breath test.

RESULTS: The eradication rate was significantly higher in the QST-14 group compared to the QT-14 and QT-10 groups respectively by intention to treat (95.4%, 91.8%, 85.5%, $p = 0.03$) and per protocol (98.1%, 94.4% and 89.5%, $p = 0.02$). The overall incidence of side effects and the cost of treatment was significantly lower in the QST-14 group.

CONCLUSIONS: Optimized Sequence Therapy is a safe and effective alternative with fewer side effects and cost savings.

ملخص

العنوان: دراسة عشوائية استباقية تقارن بين العلاج الرباعي المتداخل من 14 يومًا و 10 أيام والعلاج المتسلسل المحسن في القضاء على جرثومة الثاقب البوابي.

الكاتب: علاء مصري

المقرر: الأستاذ حسن صديق.

الكلمات الأساسية: العلاج الرباعي--الثاقب البوابي - الإبادة-مضادات الحموضة-تحسين

الأهداف:

مقارنة العلاج المتسلسل المحسن مع العلاج الرباعي المتداخل لمدة 10 و 14 يومًا ، من حيث الفعالية ، و حدوث الآثار الجانبية والتكلفة.

مرضى وطرق:


تم اختيار 328 مريضًا مصابًا بجرثومة الثاقب البوابي (HP) عشوائيًا في دراسة مستقبلية خاضعة للرقابة في 3 مجموعات: المجموعة الأولى (QT-10) والمجموعة الثانية (QT-14) تلقت علاجًا رباعيًا متزامنًا لمدة 10 و 14 يومًا على التوالي. تلقت المجموعة الثالثة (QST-14) العلاج المتسلسل الأمثل (راببيرازول 20 مجم وأموكسيسيلين 1 جرام لمدة 7 أيام متبوعًا بتناول مزدوج: راببيرازول 20 مجم ، كلاريثروميسين 500 مجم وميترونيدازول 500 مجم لمدة سبعة أيام. تم إجراء الإبادة على HP بعد 4-6 أسابيع من العلاج باستخدام اختبار تنفس اليوريا C13.

النتائج:

كان معدل الإبادة أعلى بكثير في مجموعة QST-14 مقارنة بمجموعتي QT-14 و QT-10 على التوالي عن طريق نية العلاج (95.4% ، 91.8% ، 85.5% ، 0.03 = p) ولكل بروتوكول (98.1% ، 94.4% و 89.5% ، 0.02 = p). كان معدل حدوث الآثار الجانبية وتكلفة العلاج أقل بشكل ملحوظ في مجموعة QST-14.

الاستنتاجات:

العلاج التسلسلي المحسن هو بديل آمن وفعال مع آثار جانبية أقل وتوفير التكاليف



Bibliographies

- [1] **Parkin, D. M., F. Bray, et al.** "Global cancer statistics, 2002." *CA Cancer J Clin.* 2005.55(2): 74-108
- [2] **Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, Bretagne JF,** Courillon-Mallet A, De Korwin JD, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(8):791-7
- [3] **Najat Bouihat, Christophe Burucoa, Ahmed Benkirane, Hassan Seddik, Sara Sentissi, Abderrahmane Al Bouzidi, Mustapha Elouennas, and Amina Benouda.** Microbial Drug Resistance. Sep 2017.727-732
- [4] **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al.** Prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori* - le rapport de consensus Maastricht V / Florence. *Intestin.* 2017; 66 (1): 6–30. doi: 10.1136 / gutjnl-2016-312288
- [5] **Liou JM, Chen PY, Kuo YT, Wu MS; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium.** Vers un traitement spécifique et personnalisé de la population de l'infection à *Helicobacter pylori*. *J Biomed Sci.* 2018; 25 (1): 70. Publié le 2 octobre 2018. Doi: 10.1186 / s12929-018-0471-z
- [6] **Gisbert JP, McNicholl AG.** Stratégies d'optimisation visant à augmenter l'efficacité des Thérapies d'éradication de *H. pylori*. *Helicobacter.* 2017; 22 (4): 10.1111 / hel.12392. doi: 10.1111 / hel.12392

- [7] **Zullo A, De Francesco V, Hassan C, et al.** Modifications des schémas thérapeutiques séquentiels pour l'éradication de *Helicobacter pylori*: une revue systématique. *Creusez le foie Dis.* 2013; 45 (1): 18–22. doi: 10.1016 / j.dld.2012.08.025
- [8] **Sachs G, Shin JM, Munson K, et al.** Article de synthèse: le contrôle de l'éradication de l'acide gastrique et d'*Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14 (11): 1383-1401. doi: 10.1046 / j.1365-2036.2000.00837.x
- [9] **Li M, Oshima T, Horikawa T, et al.** Revue systématique avec méta-analyse: Vonoprazan, un puissant bloqueur d'acide, est supérieur aux inhibiteurs de la pompe à protons pour l'éradication des souches d'*Helicobacter pylori* résistantes à la clarithromycine. *Helicobacter.* 2018; 23 (4): e12495. doi: 10.1111 / hel.12495
- [10] **Seddik H, Ahid S, El Adioui T, El Hamdi FZ, Hassar M, Abouqal R, Cherrah Y, Benkirane A.** Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 1709-15
- [11] **Marshall BJ.** Histoire de la découverte de *Helicobacter pylori*. In : Mégraud F, Lamouliatte H, eds. *Helicobacter pylori*. Paris : Elsevier, 1996 : 35-43 ; (vol. 1).
- [12] **Raymond J.** Infection à *Helicobacter pylori*. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie.* 13 nov 2000; 3(5):36775.
- [13] **Dominique W.** Anatomie pathologique. Collège français des pathologistes 2013.

- [14] **De Korwin JD, Lehours P.** Helicobacter pylori : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie 2010 ; 9-000-B-60 : 1-16.
- [15] **Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al.** The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori. Nature 1997; 388(6642): 539-47.
- [16] **Malki MC.** Y'a-t-il une corrélation entre la densité bactérienne et l'apparition des lésions préneoplasiques chez les patients infectés par l'helicobacter pylori?. Rabat : Faculté de médecine et de pharmacie 2018:10-2.
- [17] **Megraud F, Lehours P.** Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. Clinical microbiology reviews 2007;20(2):280-322.
- [18] **Kansau I, Raymond J, Bingen E, et al.** Genotyping of Helicobacter pylori isolates by sequencing of PCR products and comparison with the RAPD technique. Research in microbiology 1996;147(8):661-9.
- [19] **Timothée B. Helicobacter Pylori :** Physiopathologie et Stratégies thérapeutiques,Intérêt de la quadrithérapie Bismuthée. Lille : Faculté de Pharmacie 2018:23-4.
- [20] **Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ.** Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clinical microbiology reviews 2006 ;19(3): 449-90.
- [21] **D'elios MM, Amedei A, Benagiano M, et al.** Helicobacter pylori, T cells and cytokines: the dangerous liaison. FEMS Immunology and Medical Microbiology 2005;44(2):113-9.

- [22] **Smoot DT, Mobley HL, Chippendale GR et al.** Helicobacter pylori urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. Infect Immun 1990 ; 58(6): 1992-4.
- [23] **Breurec S.** Helicobacter pylori: migrations humaines et cancer gastrique. Paris : Faculté des sciences de l'Université 2011:50-8.
- [24] **Burucoa C, Lehours P, Trombert S, Bessède E, Mégraud F, Raymond J.** Fiche Bactériologique : diagnostic par culture à partir de biopsies gastriques. GEFG 2019.Disponible sur : www.helicobacter.fr.
- [25] **Mégraud F.** Helicobacter pylori. Centre national des références des Campylobacters et Helicobacters 2017. Disponible sur : <http://www.microbesedu.org/> .
- [26] **Thiberge JM, Boursaux EC, Lehours P, et al.** From array-based hybridization of Helicobacter pylori isolates to the complete genome sequence of an isolate associated with MALT lymphoma. BMC genomics 2010;11:368.
- [27] **Tsuda M, Karita M, Morshed MG, Okita K, Nakazawa T.** A urease negative mutant of Helicobacter pylori constructed by allelic exchange mutagenesis lacks the ability to colonize the nude mouse stomach. Infect Immun 1994; 62: 3586-9.
- [28] **Eaton KA, et al.** Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by Helicobacter pylori in gnotobiotic piglets. Infect Immun 1991.

- [29] **Clyne M, Labigne A, Drumm B.** Helicobacter pylori requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect Immun* 1995; 63: 1669-73.
- [30] **Contreras M, Labigne A.** Virulence factors of Helicobacter pylori: What are they?. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:401-8.
- [31] **Weeks DL, Eskandari S, David RS, George S.** A H⁺-Gated Urea :Channel: The Link Between Helicobacter pylori Urease and Gastric Colonization.
- [32] **Labigne A.** Pouvoir pathogène de Helicobacter pylori. *Annales de l'institut de pasteur* 1995; 3: 167-78.
- [33] **Cave DR, Vargas M.** Effet of a Campylobacter pylori protein on acid secretion b9 parietal celles 1998 .
- [34] **Hawtin PR, Stacey AR, Newell DG.** Investigation of the structure and localization of the urease of Helicobacter pylori using monoclonal antibodies. *J Gen Microbiol* 1990;136 (Pt 10):1995-2000.
- [35] **Gobert AP, McGee DJ, Akhtar M, Mendz GL, Newton JC, Cheng Y et al.** Helicobacter pylori arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:13844-9.
- [36] **Nakamura H, Yoshiyama H, Takeuchi H, Mizote T, Okita K, Nakazawa T.** Urease plays an important role in the chemotactic motility of Helicobacter pylori in a viscous environment. *Infect Immun* 1998; 66: 4832-7.

- [37] **Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R.** Helicobacter pylori virulence and genetic geography. Science 1999; (284)1328-33.
- [38] **Ren Z, Pang G, Musicka M, et al.** Coccoid forms of Helicobacter pylori can be viable. Microbios 1999; 97: 153- 63.
- [39] **Iwamoto H, Czajkowsky DM, Cover TL, Szabo G, Shao Z.** Vac A from Helicobacter pylori: A hexameric chloride channel. FEBS Lett 1999;450:101-4.
- [40] **Petersen AM , Krogfelt KA.** Helicobacter pylori: an invading microorganism? A review. FEMS Immunology and Medical Microbiology 2003 ;36 (3) : 117-2.
- [41]
- [42] **Robert W, Frenck Jr, Clemens J.** Helicobacter in the developing world. Microbes and Infection 2003 ; 5 :705-13.
- [43] **Muotiala A et al.** Low biological activity of Helicobacter pylorilipopolysaccharide. Infect Immun 1992; 60: 1714-6.
- [44] **SOUAD A.** L'infection à Hélicobacter pylori en pédiatrie :Etude à propos du 60 cas au service pédiatrie C.H.U Hassan II-Fès. Université mohammed V faculte de medecine et de pharmacie de Rabat 2010:15.
- [45] **Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR.** Contaminated water as a source of Helicobacter pylori infection: A review. J Adv Res 2015; 6(4):539-47.
- [46] **Guillermo I DR, Brenner H.** Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2004 (s1):1-9.

- [47] **Patel P.** Helicobacter pylori infection in childhood. *BMJ* 2003: 47-8.
- [47] Moran AP, Prendergast MM. Molecular mimicry in *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides: contribution of gastrointestinal infections to autoimmunity. *Journal of autoimmunity* 2001;16(3): 241-56.
- [48] **Suerbaum S.** Helicobacter pylori infection : medical progress. *N Engl Med* 2002(347):1175-85.
- [49] **Attaf N, Choulli M.K, Ghazali L, Mokhtari A, Soulaymani A.** Profil épidémiologique de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la région de GharbChrarda- Beni Hssen. *Biologie et santé* 2004(4 (n0 1)):25-34.
- [50] **Malaty HM.** Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection Best practice and Research. *Clinical Gastroenterology* 2007(21):205-14.
- [51] **Vincent P, Gautrand F, Leclerc H.** Epidemiologie d'*Helicobacter pylori* : Disparité dans la distribution de l'infection . *Gastroenterol clin biol* 1996: 27-33.
- [52] **Van Z .**Treating non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* 2004.
- [53] **Krumbiegel P. H.** pylori prevalence in Leipzig's1998 school. 2002 ;(45):98-105.
- [54] **Mégraud F.** Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*?.*Gastroenterologie clinique et biologique* 2008.
- [55] **Raymond J, Chevalier C, Kalach N, Bergeret M, Labigne A, et al.** Genetic and transmission analysis of *Helicobacter pylori* strains within a family. *Emerg Infect Dis* 2004:16-21.

- [56] **Kabir S.** Detection of *Helicobacter pylori* DNA in feces and saliva by polymerase chain reaction: a review. *Helicobacter* 2004;9(2):115-23.
- [57] **Cave D.** How is *Helicobacter pylori* transmitted?. *Gastroenterology* 1997 ; 113(16):9-14.
- [58] **Raymond J.** Infection à *Helicobacter pylori*. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2000:367-75.
- [59] **Sobhani I.** Hélicobacter et cancer. *Sciences* 2004; 4(20) 431- 6
- [60] **Kalach N, Bontems P, Raymond J.** *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2017; 22: 241-4.
- [61] **Miendje D.** Contribution au management de l'infection à *Helicobacter pylori* en Belgique . CHU-Brugmann 2011.
- [62] **Lindkvist P, Asrat D, Nilsson et al.** Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: Comparison of a high and a low prevalence country. *Scand J Infect Dis* 1996 ; 28: 181- 4.
- [63] **Murugan Girija D, Kalach M, Ranga S, et al.** Transdifferentiation of human gingival mesenchymal stem cells into functional keratinocytes by *Acalypha indica* in three-dimensional microenvironment. *Journal of cellular physiology* 2018; 233(11): 8450-7.
- Megraud, F. and P. Lehours,** *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*, 2007. 20(2): p. 280-322.
- [64] **Kalach, N., et al.,** *Helicobacter pylori* primary resistant strains over 11 years in French children. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007. 59(2): p. 217-22.

- [65] **De Francesco, V., et al., Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review.**J Gastrointestin Liver Dis, 2010.19(4): p. 409-14.
- [66] **Oleastro, M., et al., Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated from Portuguese children: a prospective multicentre study over a 10 year period.**J Antimicrob Chemother, 2011.Oct;66(10):2308-11.
- [67] **Courillon-Mallet A.**[Helicobacter pylori and gastric cancer: eradication to prevent cancer?].Gastroenterol Clin Biol. 2009 Apr;33(4):301-5. Varbanova
- [68] **Selgrad M, Meissle J, Bornschein J, Kandulski A, Langner C, M, et al.** Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25:1257-60
- [69] Calvet X, Lehours P, Lario S, Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2010; 15: 7-13.
- [70] **Burucoa, C., Landron, C., Garnier, M., and Fauchere , J.L.**T2182C mutation is not associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother.2005. 49: 868.
- [71] **Giorgio F, Principi M, De Francesco V, Zullo A, Losurdo G, Di Leo A, Ierardi E.**Primary clarithromycin resistance to Helicobacter pylori: Is this the main reason for triple therapy failure?.World J Gastrointest athophysiol. 2013 Aug 15;4(3):43-6.
- [72] **De Korwin JD.** Helicobacter pylori 30 years after: What's new?. Rev Med Interne. 2014 Sep;35(9):561-4.

- [73] **Cambau, E., Allerheiligen, V., Coulon, C., Corbel, C., Lascols, C., Deforges, L., Soussy, C.J., Delchier, J.C., and Megraud, F.** Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3600-7
- [74] **Biernat MM, Poniewierka E, Blaszczyk J, Czapla L, Kempinski R, Ksiadzyna D, et al.** Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates from Lower Silesia, Poland. *Arch Med Sci.* 2014;10:505-9.,
- [75] **Larsen AL, Ragnhildstveit E, Moayeri B, Eliassen L, Melby KK.** Resistance rates of metronidazole and other antibacterials in *Helicobacter pylori* from previously untreated patients in Norway. *APMIS.* 2013;121:353-8.,
- [76] **Perri F, Villani MR, Festa V, Quitadamo M, Andriulli A.** Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard 'Maastricht triple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1023-9,
- [77] **Saracino IM, Zullo A, Holton J, Castelli V, Fiorini G, Zaccaro C, et al.** High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21:363-5.].
- [78] **Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, Ho DDQ, Hoang HH, Ta L, et al.** The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:233-8.,

- [79] **Rasheed F, Campbell BJ, Alfizah H, Varro A, Zahra R, Yamaoka Y, et al.** Analysis of Clinical Isolates of *Helicobacter pylori* in Pakistan Reveals High Degrees of Pathogenicity and High Frequencies of Antibiotic Resistance. *Helicobacter*. 2014;19:387-99. ,
- [80] **Seck A, Burucoa C, Dia D, Mbengue M, Onambele M, Raymond J, et al.** Primary antibiotic resistance and associated mechanisms in *Helicobacter pylori* isolates from Senegalese patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013;12:1-5
- [81] **Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ.** Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Dec;47(12):3942-4.
- [82] **Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, Mamone M, Santi ML, Testa R, Mansi C, Savarino V.** A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jan 15;23(2):281-7.
- [83] **Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M, Glocker EO.** High secondary resistance to quinolones in German *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1562-6.
- [84] **Liou JM, Chang CY, Chen MJ, Chen CC, Fang YJ, Lee JY, W, et al.** The Primary Resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors-A Nationwide Study. *PLoS One*. 2015;10.

- [85] **Pajares-García JM, Pajares-Villarroya R, Gisbert JP.** Helicobacter pylori infection: antibiotic resistance. Rev Esp Enferm Dig. 2007;99:63-70
- [86] **Cabrita J, Oleastro M, Matos R, Manhente A, Cabral J, Barros R, et al.** Features and trends in Helicobacter pylori antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999). J Antimicrob Chemother. 2000;46:1029-31
- [87] **Wolle K, Leodolter A, Malfertheiner P, König W.** Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000. J Med Microbiol. 2002;51:705-9
- [88] **Fariña N, Kasamatsu E, Samudio M, Morán M, Sanabria R, Laspina F.** Susceptibilidad a antibióticos de cepas paraguayas de Helicobacter pylori aisladas de pacientes con enfermedad gastro-duodenal. Rev Med Chile. 2007;135:1009-14
- [89] **Gonzalez C, Garcia A, Daroch F, Kawaguchi F, Solar H, Rivera, N, et al.** Susceptibilidad in vitro de cepas de Helicobacter pylori: aislamiento de cepas resistentes a claritromicina. Rev. Med. Chile. 2001;129:643-6
- [90] **Oth L, Wilson M, Fernández H, Oth C, Toledo C, Cárcamo V, et al.** Isolation of Helicobacter pylori in gastric mucosa and susceptibility to five antimicrobial drugs in Southern Chile. Braz J Microbiol. 2011;42:442-7

- [91] **Megraud, F.** Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointestin Liv Dis 2011;20:299-304.
- [92] **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al.** Prise en charge de l'infection à Helicobacter pylori - le rapport de consensus Maastricht V / Florence. Intestin. 2017; 66 (1): 6–30. doi: 10.1136 / gutjnl-2016-312288
- [93] **Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E.** Helicobacter pylori pharmacorésistance: changements thérapeutiques et défis. Expert Rev
- [94] **Yang JC, Lu CW, Lin CJ.** Traitement de l'infection à Helicobacter pylori: état actuel et concepts futurs. Monde J Gastroenterol. 2014; 20 (18): 5283-5293. doi: 10.3748 / wjg.v20.i18.5283
- [95] **Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S.** Traitement de l'infection à Helicobacter Pylori: stratégies d'optimisation dans une ère de haute résistance. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16 (15): 2307-2317. doi: 10.1517 / 14656566.2015.1084503
- [96] **Liao XM, Nong GH, Chen MZ et al.** Thérapie séquentielle modifiée vs thérapie quadruple en tant que traitement initial chez les patients infectés par Helicobacter. Monde J Gastroenterol. 2015; 21 (20): 6310–6316. doi: 10.3748 / wjg.v21.i20.6310
- [97] **Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al.** Un nouveau programme de traitement à court terme très efficace pour l'éradication d'Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14 (6): 715–718. doi: 10.1046 / j.1365-2036.2000.00766.x

- [98] **Seddik H, Ahid S, El Adiou T, et al.** Thérapie séquentielle par rapport à la trithérapie standard pour l'éradication de *Helicobacter pylori*: une étude prospective randomisée. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69 (9): 1709–1715. doi: 10.1007 / s00228-013-1524-6
- [99] **.Wang Y, Zhao R, Wang B et al.** Traitement séquentiel versus traitement concomitant pour le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*: une revue systématique mise à jour et une méta-analyse. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74 (1): 1–13. doi: 10.1007 / s00228-017-2347-7
- [100] **Liou JM, Chen CC, Fang YJ et al.** Thérapie séquentielle de 14 jours versus thérapie quadruple bismuth de 10 jours contenant de l'ésoméprazole à haute dose dans le traitement de première et de de non-infériorité. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (9): 2510–2518. doi: 10.1093 / jac / dky183
- [101] **Liou JM, Chen CC, Lee YC, et al.** Revue systématique avec méta-analyse: thérapie séquentielle de 10 ou 14 jours vs trithérapie de 14 jours deuxième ligne d'*Helicobacter pylori*: un essai randomisé multicentrique dans le traitement de première ligne de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43 (4): 470-481. doi: 10.1111 / apt.13495
- [102] **Graham DY, Lu H, député de Dore.** Puissance relative des inhibiteurs de la pompe à protons, taux de guérison de la thérapie *Helicobacter pylori* et signification de l'IPP à double dose. *Helicobacter.* 2019; 24 (1): e12554. doi: 10.1111 / hel.12554

- [103] **Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF, Principi M, Barone M, Leo AD.** Optimiser les inhibiteurs de la pompe à protons dans le traitement d'*Helicobacter pylori*: anciennes et nouvelles astuces pour améliorer l'efficacité. *Monde J Gastroenterol.* 2019; 25 (34): 5097-5104. doi: 10.3748 / wjg.v25.i34.5097
- [104] **.Sharara AI.** Rabeprazole: le role des inhibiteurs de la pompe à protons dans l'eradication de l'helicobacter pylori :Expert Rev Qnti infect Ther 2005; 3;863-70
- [105] **McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP.** Méta-analyse: esoméprazole ou rabéprazole vs inhibiteurs de pompe de première génération dans le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36 (5): 414–425. doi: 10.1111 / j.1365-2036.2012.05211.x
- [106] **.Eisig JN, Navarro-Rodriguez T, Teixeira AC, et al.** Triple thérapie standard versus thérapie séquentielle dans l'éradication de *Helicobacter pylori*: un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 818043. doi: 10.1155 / 2015/818043
- [107] **Kim JS, Park SM, Kim BW.** Thérapie séquentielle ou concomitante pour l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*: une revue systématique et une méta-analyse. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30 (9): 1338–1345. doi: 10.1111 / jgh.12984

- [108] **Farhoud NS, Ibrahim OM, Ezzat SE.** Comparaison de l'efficacité et du coût-efficacité des thérapies triples séquentielles de 10 jours et 14 jours contre 14 jours pour le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les patients égyptiens [publié en ligne avant impression, 3 janvier 2020]. *J Clin Gastroenterol.* 2020; 10.1097 / MCG.0000000000001278. doi: 10.1097 / MCG.0000000000001278
- [109] **Kate V, Kalayarasan R, Ananthakrishnan N.** Thérapie séquentielle par rapport à la trithérapie standard pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*: une revue systématique des preuves récentes. *Médicaments.* 2013; 73 (8): 815–824. doi: 10.1007 / s40265-013-0053-z
- [110] **Valooran GJ, Kate V, Jagdish S, Basu D.** Thérapie séquentielle versus trithérapie standard pour l'éradication de *Helicobacter pylori* chez les patients présentant un ulcère duodéal perforé après simple fermeture. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46 (9): 1045-1050. doi: 10.3109 / 00365521.2011.584894
- [111] **Zhou YQ, Xu L, Wang BF, et al.** Schéma thérapeutique séquentiel modifié par rapport à la trithérapie conventionnelle pour l'éradication de *Helicobacter Pylori* chez les patients atteints d'ulcère duodéal en Chine: une étude comparative clinique multicentrique. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 405425. doi: 10.1155 / 2012/405425

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 أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريضى هدى في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشى 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 418

سنة : 2020

دراسة عشوائية استباقية تقارن بين العلاج الرباعي المتداخل من 14 يوما و 10 أيام والعلاج المتسلسل المحسن في القضاء على جرثومة الثاقب البوابي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد علاء مصري

المزاد في 16 ماي 1993 بالمملكة العربية السعودية

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : العلاج الرباعي؛ الثاقب البوابي؛ الإبادة؛ مضادات الحموضة؛ تحسين

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيدة إكرام الرابع أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي
مشرف	السيد حسن الصديق أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي
عضو	السيدة منى صالحون أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي
عضو	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد محمد أوقبلي أستاذ في علم التشريح الدقيق