



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



Année: 2023

Thèse N°: 065

L'UTILISATION DES PLANTES MÉDICINALES DANS LE TRAITEMENT TRADITIONNEL DE L'ULCÈRE GASTRODUODENAL À *HELICOBACTER PYLORI* AU MAROC

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Abdelali Al Bouzidi

Né le 02 Décembre 1989

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : ulcère gastroduodénal, *Helicobacter pylori*, plantes médicinales.

Membres du Jury :

Monsieur Jaouad El Harti

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Azzedine Ibrahimi

Professeur de Biotechnologie

Monsieur Rachid El Jaoudi

Professeur de Toxicologie

Madame Samira Serragi

Professeur de Pharmacologie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge



«قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم»

صدق الله العظيم (البقرة ٣٢)



DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969:	Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974:	Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981:	Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989:	Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997:	Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003:	Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013:	Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022:	Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990

Médecine Interne

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
[Orangers Rabat](#)
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida
[Pharmacovigilance](#)

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V Rabat

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

Neurologie Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
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
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
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. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique –[Doyen de la FMPR](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilal
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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*
Marrakech
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilal*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale Directeur de l' ERPPLM

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie Directeur HM Avicenne-

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. AL Ayachi Salé
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
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. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

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. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
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. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
L'UM6SS
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. BENSNGHIR Mustapha*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

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

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de*

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Généologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

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 Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
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*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE

L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

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

Mise à jour le 20/02/2023 KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives FMPR

Le Doyen

Dédicaces

*Toutes les affections douces, à toutes les actions honnêtes et généreuses
dont je ne peux qu'être fière, à ce premier et véritable germe, que je ne trouve
que dans le cœur de ma mère et mon père,*

*Ma très chère mère, Tu représentes pour moi le symbole de la bonté
par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement.*

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer
le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec
ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours.*

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

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail
en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Que le tout puissant
te comble part sa miséricorde et son amour infini, tu es dans mon cœur
pour toujours.*

*A ceux qu'avec j'ai passé des années formidables, à ceux qui était toujours là,
présents, pour m'accompagner, pour me soutenir, et pour partager ensemble
toutes les joies et les déceptions, à mes très*

chers frères, sœurs et amis.

Je dédie ce mémoire ...

Remerciements

*A mon maître et président de thèse
Monsieur El Harti Jaouad*

Je tiens à vous exprimer, cher Professeur toute ma reconnaissance et ma gratitude pour votre disponibilité. C'est un immense plaisir et un grand honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse et en plaçant votre confiance en notre travail.

Je vous remercie également pour votre humilité et votre grande gentillesse.

Votre jugement sera d'une grande valeur pour moi dans l'appréciation de ce travail.

Cher maître, Veuillez agréer l'expression de mon immense respect et mes sincères remerciements.

*A mon Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur Ibrahimi Azzedine*

Cher Maître, c'est grand plaisir et un immense honneur de vous avoir comme rapporteur de ma thèse. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes remerciements les plus sincères envers mon encadrant professeur Azzedine Ibrahimi de m'avoir accordé de son précieux temps, et de m'avoir encadré et soutenu dans l'élaboration de ce travail. Vos encouragements et vos conseils avisés m'ont permis d'alimenter ma réflexion et ont rendu mon travail plus qualitatif.

Je tiens également à vous exprimer mes vifs remerciements pour votre disponibilité, votre accueil chaleureux, votre confiance, votre simplicité et votre grande gentillesse, qui m'ont été favorable pour l'accomplissement de ce travail dans les meilleurs des conditions.

Puisse ce travail être à la hauteur de vos attentes et de la confiance que vous m'avez accordé.

Ce fut un très grand honneur de travailler avec vous pendant cette période.

*A mon maître et juge de thèse
Madame Serragui Samira*

C'est un grand honneur que vous me faites chère professeur en acceptant de siéger parmi les membres de jury de notre thèse.

Je reste profondément touché par la gentillesse de votre accueil et par l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

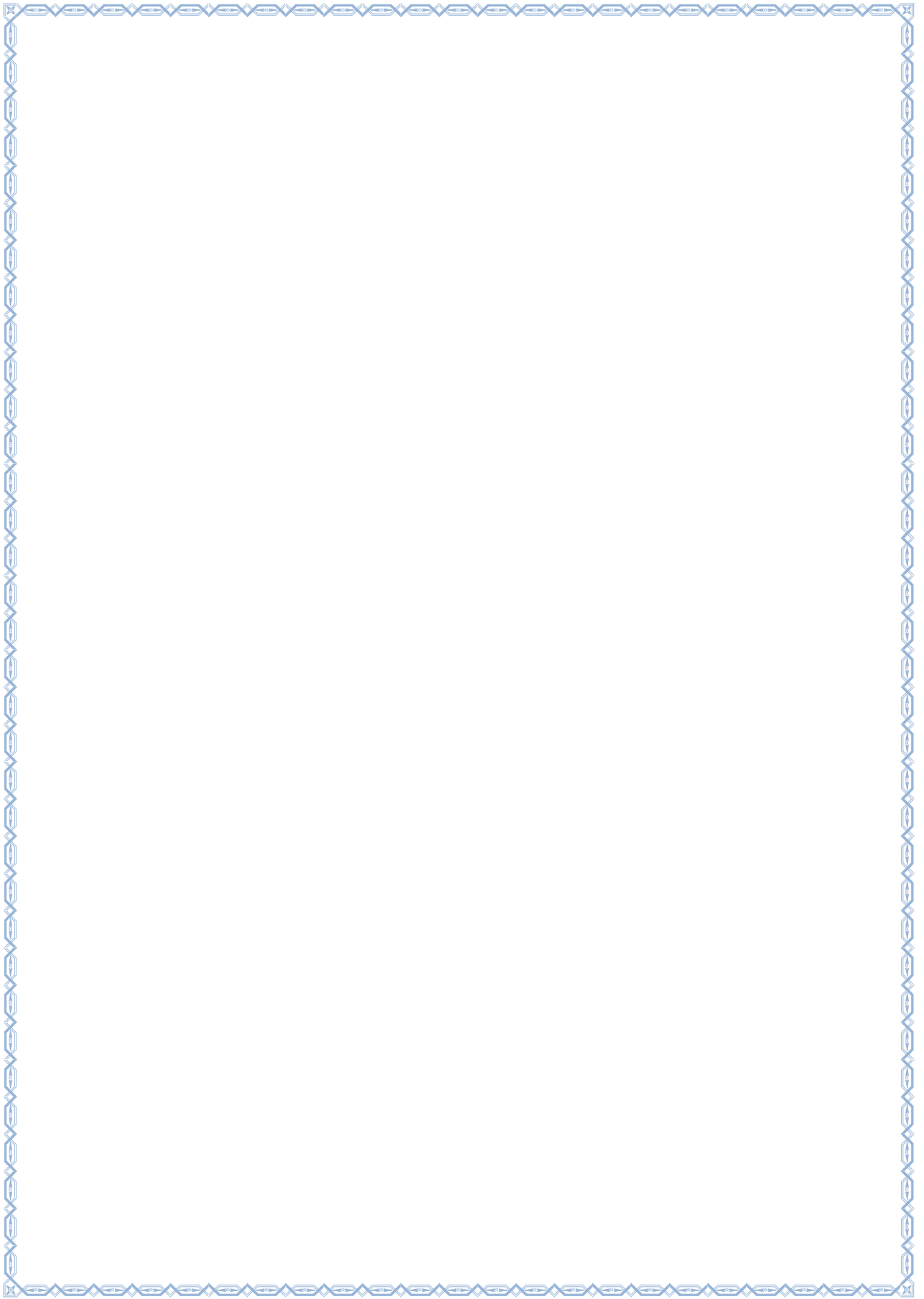
Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et ma profonde reconnaissance.

*A mon maître et juge de thèse
Monsieur El Jaoudi Rachid*

Tout d'abord, je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements et ma profonde gratitude pour votre bienveillance, votre accueil chaleureux et votre grande gentillesse.

Cher maître, vous me faites un grand plaisir et un immense honneur par l'intérêt que vous avez porté à notre travail en acceptant gracieusement d'être parmi les membres de jury de notre thèse.

Veillez accepter cher maître, l'expression de notre grand respect et notre sincère reconnaissance.



Liste des abréviations

ABREVIATIONS

A.GI	: Acide glycyrrhétinique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ARNr	: Acide ribonucléique ribosomique
ATP	: Adénosine triphosphate
Cag	: Cytotoxin-associated gene
CG	: Cancer gastrique
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
Flg	: Flagelline
HP	: <i>Helicobacter pylori</i>
HP-NAP	: Protéine activatrice des neutrophiles
HtrA	: High temperature requirement A
Ig	: Immunoglobuline
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à protons
KapA	: KatA-associated protein
KatA	: Catalase A
LPS	: Lipopolysaccharide
MALT	: Tissu Lymphoïde Associé à la Muqueuse
MI	: Métaplasie intestinale
OipA	: Outer inflammatory protein A
PAI	: Îlot de pathogénicité
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne
RM	: Rouge de méthyle
SOD	: Superoxyde dismutase
SST4	: Système de sécrétion de type IV
TLR	: Toll Like Receptor
VacA	: cytotoxine vacuolisante A
VP	: Voges-Proskauer

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique d' <i>Helicobacter pylori</i>	5
Figure 2: <i>H. pylori</i> en forme de S avec cinq à sept flagelles polaires gainés observé au Microscope électronique à balayage	8
Figure 3: Aspect des colonies de <i>H. pylori</i> sur gélose Columbia au sang frais.....	9
Figure 4: Fonctions principales associées à la synthèse d'un îlot de pathogénicité « cag » fonctionnel	17
Figure 5: Représentation schématique des effets de la protéine Vac A de <i>H. pylori</i> sur les processus cellulaires par différentes voies	19
Figure 6: Le système antioxydant de <i>H. pylori</i>	21
Figure 7: Muqueuse gastrique visible en microscopie électronique	27
Figure 8: Nombreux <i>Helicobacter pylori</i> dans le mucus, aspect histologique (coloration crésyl violet)	36
Figure 9: Test rapide de l'uréase sur biopsie en gélose : réaction négative (en jaune), réaction positive (en rouge)	37
Figure 10: Principe du test respiratoire à l'urée ¹³ C ingérée et dégradée dans l'estomac du patient expirant du ¹³ CO ₂ après passage de la muqueuse et de la circulation sanguine	40
Figure 11: Structure chimique de l'acide glycyrrhizique	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification de <i>H. pylori</i>	7
Tableau II : Classification systématique de <i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	46
Tableau III : Classification phylogénétique APG III d' <i>Allium sativum L.</i>	50
Tableau IV : Classification systématique de <i>Matricaria recutita L.</i>	52

Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. Caractères généraux de l' <i>Helicobacter pylori</i>	5
I.1. Historique de la découverte de la bactérie	6
I.2. Caractéristiques bactériologiques.....	7
I.2.1. Classification de <i>Helicobacter pylori</i>	7
I.2.2. Caractères morphologiques	7
I.2.3. Caractères biochimiques	8
I.2.4. Caractères cultureux.....	8
I.2.5. Génétique	9
I.3. Epidémiologie	10
II. Pouvoir pathogène de <i>H. pylori</i>	12
II.1. Facteurs de colonisation	12
II.1.1. Uréase.....	12
II.1.2. Mobilité et chimiotactisme.....	14
II.1.3. Les adhésines.....	15
II.2. Facteurs impliqués dans la genèse des lésions	15
II.2.1. Ilot pathogénicité cag	15
II.2.2. Cytotoxine vacuolisante A (VacA)	18
II.2.3. Auto-immunité et lipopolysaccharide (LPS).....	20
II.3. Autres facteurs.....	21
II.3.1. Systèmes antioxydants	21
II.3.2. Superoxyde Dismutase (SOD)	22
II.3.3. Catalase de <i>H. pylori</i>	23
II.3.4. Protéases.....	23
II.3.5. Lipases.....	24
II.3.6. Mucinase	25

II.4. Facteurs liés à l'hôte.....	25
L'ULCERE GASTRIQUE ET DUODENAL.....	26
III. L'ulcère gastrique et duodéal	27
III.1. Anatomopathologie	27
III.2. Physiopathologie	27
III.2.1. Pathologies associées aux infections à <i>H. pylori</i>	28
III.2.1.1. Gastrite aiguë et chronique.....	28
III.2.1.2. Ulcère gastroduodéal.....	29
III.2.1.3. Cancer gastrique (CG).....	30
III.2.1.4. Lymphome du MALT	32
IV. Diagnostic.....	35
IV.1. Méthodes invasives	35
IV.1.1. Examen anatomopathologique	35
IV.1.2. Test rapide de l'uréase	36
IV.1.3. Culture.....	37
IV.1.4. L'amplification génique de l'ADN de <i>H. pylori</i>	38
IV.2. Méthodes non invasives	38
IV.2.1. Méthodes sérologiques	38
IV.2.2. Test respiratoire.....	39
IV.2.3. Détection antigénique dans les selles.....	40
V. Traitement médicamenteux des infections à <i>H. pylori</i>	43
VI. Plantes médicinales bioactives sur l' <i>Helicobacter pylori</i>	45
VI.1. <i>Glycyrrhiza glabra</i>	46
VI.1.1. Description botanique et classification systématique.....	46
VI.1.2. Propriétés pharmacologiques et intérêts thérapeutiques	47
VI.2. <i>Allium Sativum L.</i>	49
VI.2.1. Description botanique et classification systématique.....	49
VI.2.2. Propriétés pharmacologiques et intérêts.....	50
VI.3. <i>Matricaria recutita L.</i>	51
VI.3.1. Description botanique et classification systématique.....	51

VI.3.2. Propriétés pharmacologiques et intérêts thérapeutiques	53
VI.4. Divers plantes actives sur l' <i>Helicobacter pylori</i>	54
CONCLUSION	56
RESUMES	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	62

Introduction

Depuis la découverte en 1982 par Marshall et Warren de la bactérie *Helicobacter pylori* dans l'antra gastrique, de nombreux travaux ont montré son rôle étiopathogénique dans plusieurs affections gastriques et duodénales. Elle provoque gastrites chroniques, ulcères gastroduodénaux, un cancer gastrique et même le lymphome du MALT (Tissu Lymphoïde Associé à la Muqueuse) [1, 2]. En effet, *H. pylori* est reconnu comme agent bactérien cancérogène de classe I [3]. Elle infecte plus de la moitié de la population mondiale [326]. Sa prévalence dans les pays industrialisés varie de 20 à 40 %, mais dans les pays en voie de développement, elle touche 70 à 90 % de la population si bien qu'elle constitue un véritable problème de santé publique [4].

L'infection est généralement contractée pendant l'enfance par transmission oro-fécale, oro-orale [7]. Lorsqu'elle est ingérée, la bactérie colonise la muqueuse recouvrant les cellules épithéliales de l'estomac. Cette infection longtemps asymptomatique, induit une réponse immunitaire aboutissant à des lésions gastriques allant de la gastrite chronique à l'ulcère gastroduodéal et au cancer gastrique [8, 9]. Contrairement à de nombreux autres agents infectieux, le résultat final d'une infection à *H. pylori* est différent pour chaque infection et dépend à la fois des facteurs liés à l'hôte et à la bactérie [1].

La prise en charge de l'infection par *H. pylori* représente un fardeau économique et sanitaire de plus en plus lourd dans de nombreux pays [10]. Cela découle non seulement de son implication dans diverses pathologies graves mais aussi de nombreuses contraintes. Parmi ceux, le choix des méthodes de diagnostic dont la plus avantageuse est la méthode invasive qui fait recourt à l'endoscopie avec la culture lente et coûteuse. En plus, de l'émergence des résistances et des traitements lourds par trithérapie connaissant des échecs liés à l'antibiorésistance [5, 6, 11]. En fait, la dissémination de cette antibiorésistance chez *H. pylori* et le nombre limité d'antibiotiques en cours de développement nécessitent la recherche de nouveaux agents thérapeutiques. Ainsi, pour être innovants et contourner ses mécanismes de résistance, l'exploration des activités in vitro et in vivo des ressources naturelles contre *H. pylori* apparait comme des plus prometteuses puisqu'elles constituent la plus grande réserve de substances bioactives [12, 18, 19].

En effet, le Maroc offre une végétation aussi riche que diverse avec environ 600 espèces de plantes aromatiques et médicinales [327]. L'intérêt porté à ces plantes n'a pas cessé de croître au cours de ces dernières années [20-27]. Cette biodiversité constitue un trésor en matière de molécules bioactives à exploiter pour faire face aux problèmes de résistance aux antibiotiques, aux thérapeutiques onéreux et participer ainsi au développement socio-économique dans le monde rural marocain [28]. Actuellement, grâce aux études scientifiques basées sur les méthodes analytiques et les expérimentations nouvelles, cette phytothérapie traditionnelle connaît un regain d'intérêt notable. C'est ainsi que le monde médical découvre le bien fondé des prescriptions empiriques des plantes médicinales [29]. Ceci se traduit par les différentes études ethnobotaniques marocaines qui permettent de traduire le savoir-faire populaire en savoir scientifique [20, 24, 26, 29, 30-35].

*Caractères généraux
de l'Helicobacter pylori*

I. Caractères généraux de l'*Helicobacter pylori*

C'est en 1989 que *Campylobacter pyloridis* fut reclassé parmi les *Epsilon-protéobactéries* dans un genre nouveau *Helicobacter*, sous le nom de *Helicobacter pylori*, à cause de sa forme spiralée [36]. *Helicobacter pylori* est une bactérie Gram négatif de forme hélicoïdale, d'environ 3 μm de long, flagellée et microaérophile (Fig. 1). Elle peut survivre dans le milieu très acide de la muqueuse gastrique (pH voisin de 2). Ceci parce qu'elle possède l'uréase qui transforme l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone. Cela crée un microenvironnement alcalin lui permettant de survivre. Elle possède également une catalase, un cytochrome oxydase et une gammaglutamyl transpeptidase. Elle ne fermente pas les sucres et n'hydrolyse pas l'hippurate [37-39].

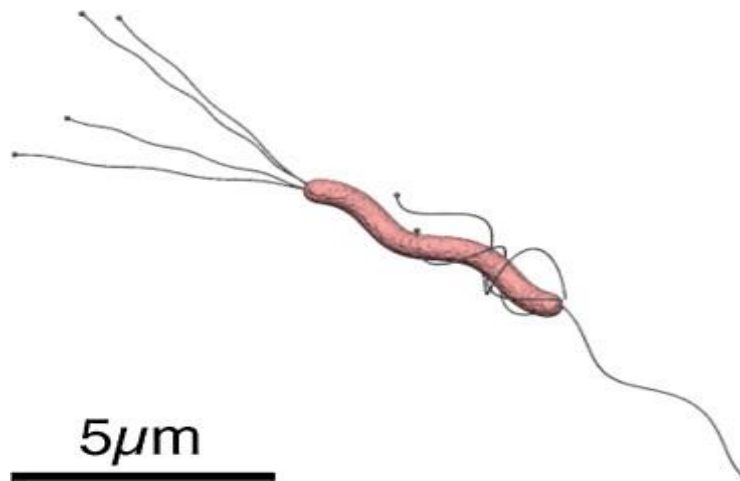


Figure 1: Représentation schématique d'*Helicobacter pylori* [43].

A l'heure actuelle, plus de 30 espèces différentes d'*H. pylori* ont été répertoriées [40]. Parmi toutes ces espèces, cinq d'entre elles, issues de différents animaux, sont aussi capables de coloniser la muqueuse gastrique de l'Homme. Il s'agit de *Helicobacter suis*, *Helicobacter felis*, *Helicobacter salomonis*, *Helicobacter bizzozeronii* et de *Helicobacter heilmannii*, espèces retrouvées normalement chez le cochon, le chat et le chien [40].

I.1. Historique de la découverte de la bactérie

En 1982, Marshall et Warren isolaient et cultivaient des organismes à partir d'estomacs humains de patients souffrant de gastrite et ulcère. Ils ont identifié une bactérie spiralée uréase (+) qui colonisait la muqueuse gastrique et qu'ils ont appelé *Campylobacter pyloridis* puis *Campylobacter pylori* [41]. Celle-ci a été cultivée en partie par hasard car les boîtes de Petri recevant la première culture d'*H. pylori* sont restées au bout de cinq jours à l'étuve du fait d'un long week-end de Pâques. La découverte ultérieure de l'uréase par Langenberg et al. [43] a permis de comprendre comment *H. pylori* pouvait survivre en milieu très acide. En réalité, les bactéries spiralées colonisant la muqueuse de l'estomac des mammifères et de l'homme ont été décrites depuis le début du XXe siècle à plusieurs reprises sans que leur importance physiopathologique ne fût reconnue [42]. À l'appui de leur théorie, Marshall a ingurgité un tube à essai d'*H. pylori*, a contracté un ulcère et s'est soigné avec des antibiotiques [44]. Dans leur publication originelle, Marshall et Warren [41] soutenaient que la plupart des ulcères duodénaux et gastriques, mais aussi la dyspepsie non ulcéreuse et le cancer gastrique étaient causés par cette bactérie et non par le "stress" ou la nourriture épicée comme on le pensait auparavant. Cette découverte leur valut le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2005. En 1989, *H. pylori* était reconnu comme le "chef de file" d'un nouveau genre bactérien. Depuis, plusieurs variétés d'*Helicobacter* ont été décrites dans différentes espèces animales, *H. pylori* n'appartenant qu'à l'espèce humaine [328]. Elle s'est révélée déjà présente dans l'estomac d'environ la moitié des Homo sapiens il y a 58000 ans dans la souche africaine [328].

Par la suite en 1994, le Centre International de Recherche sur le Cancer classe *H. pylori* comme carcinogène de type I [3]. Chez l'homme, *H. pylori* s'implante et se multiplie dans l'épaisseur de la couche de mucus et à la surface de la muqueuse gastrique. Sa spécificité pour la muqueuse gastrique explique qu'on puisse le retrouver dans les métaplasies gastriques péri-ulcéreuses du duodénum, ainsi que dans l'épithélium cylindrique de l'endobranchy-œsophage [328]. Finalement, en 1997 le séquençage génomique complet de la souche 26695 a été réalisé montrant les caractéristiques et les gènes majeurs spécifiques à *H. pylori* [42, 329].

I.2. Caractéristiques bactériologiques

I.2.1. Classification de *Helicobacter pylori*

La deuxième édition du Bergey's Manual of Systematic Bacteriology apparue en 2001 classe le genre *Helicobacter* dans la famille des *Helicobacteraceae* [45]. Il décrit dans ce genre une cinquantaine d'espèces et plus de 160 souches. Sur la base des comparaisons des séquences d'ARNr l'arbre phylogénétique est représenté sur le tableau 1.

Tableau I [45] : Classification de *H. pylori*.

Domaine	<i>Bacteria</i>
Phylum	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Epsilonproteobacteria</i>
Ordre	<i>Campylobacterales</i>
Famille	<i>Helicobacteraceae</i>
Genre	<i>Helicobacter</i>
Espèce	<i>Pylori</i>

I.2.2. Caractères morphologiques

H. pylori est un petit bacille (0,5 µm de diamètre sur 2 µm de longueur) de forme hélicoïdale, Gram négatif, mobile grâce à de multiples flagelles (5 à 7) entourés d'une gaine et disposés selon une ciliature polaire (Figure 2). La bactérie ne forme pas de spores mais peut adopter une forme coccoïde lorsqu'elle atteint la phase du plateau de croissance [46].

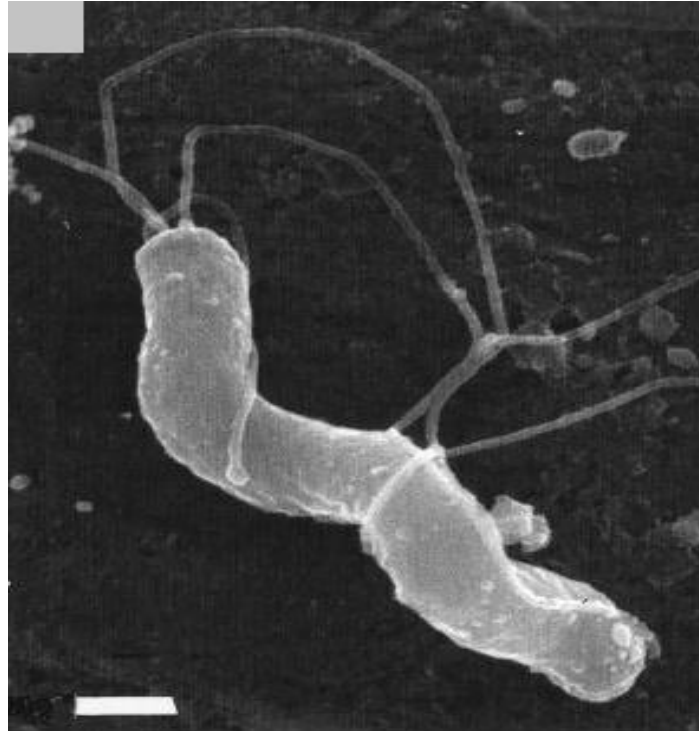


Figure 2: *H. pylori* en forme de S avec cinq à sept flagelles polaires gainés observé au Microscope électronique à balayage [46].

I.2.3. Caractères biochimiques

H. pylori est une bactérie micro-aérophile capable de croître en anaérobiose en présence de CO₂. Elle possède une catalase, une oxydase, une nitrate réductase ainsi qu'une uréase très active. Elle n'acidifie pas les sucres, c'est-à-dire qu'elle tire son énergie d'autres sources : les acides aminés et les acides organiques [358, 359, 360]. Elle est cultivée à une température comprise entre 33 et 40°C. Elle est RM et VP négatifs [47].

I.2.4. Caractères cultureux

Elle croît lentement (3 à 4 jours minimum) et exige des conditions de culture particulières, un taux d'O₂ de 2 à 5 % et un taux de CO₂ de 10 % [38] et des milieux de culture additionnés de sang, de sérum ou de suppléments d'enrichissement tels que la gélose PYL (sélective pour *H. pylori*) ou Columbia additionnée de sang. Les colonies sont petites (0.5 mm) translucides ou grisâtres et isolées ou en nappe et sont non hémolytiques [48]. (Figure 3).

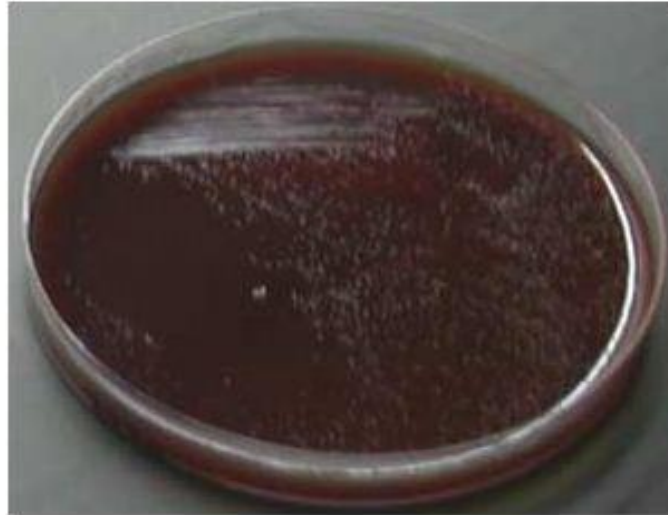


Figure 3: Aspect des colonies de *H. pylori* sur gélose Columbia au sang frais [48].

I.2.5. Génétique

Le génome d'*H. pylori* est séquencé depuis 1997 : il possède 1 667 867 paires de bases codant pour 1590 protéines essentielles [47]. Environ 30% des gènes de *H. pylori* sont spécifiques à l'espèce [47]. *H. pylori* possède environ 1200 gènes communs à toute l'espèce et 200 à 400 gènes présents de manière variable selon les souches [47]. La grande variabilité génétique entre les différentes souches est en fonction des régions géographiques et des flux migratoires humains [330, 331]. Cette hétérogénéité est due aux taux de mutation et de recombinaison importants, à l'acquisition d'ADN étranger (endogène ou exogène à l'espèce) ainsi qu'aux différences au niveau de l'organisation des gènes [330]. La majorité des différences génétiques est retrouvée dans la zone de plasticité et dans l'îlot de pathogénicité Cag [49].

L'importance des taux de mutation et de recombinaison serait due au manque d'efficacité du système de réparation d'*H. pylori* [49].

De plus, *H. pylori* possède des plasmides ou des systèmes d'import d'ADN qui lui permettent d'augmenter son adaptabilité [49]. Ainsi, les études ont montré que les gènes de ménage ou de virulence peuvent être transférés entre les différentes souches d'*H. pylori* [49].

Ces gènes peuvent provenir d'autres espèces du genre *Helicobacter* mais également d'autres genres bactériens [49]. Par ailleurs, cette grande variabilité génétique d'*H. pylori* pourrait être la conséquence de sa voie de transmission intrafamiliale et à sa grande adaptation à un hôte unique [50].

Une étude marocaine récente réalisée par Kartti,S., Ibrahimi, A. et al, sur le séquençage génomiques de six souches de *H. pylori* isolées de patients atteints de différentes affections gastriques a montrée, via le typage par séquençage multilocus que tous les isolats de *H. pylori* examinés appartenaient au groupe hspWAfrica [367].

I.3. Epidémiologie

On estime qu'environ les deux tiers de la population mondiale sont infectés par *H. pylori*. Les données épidémiologiques permettent de décrire deux grands groupes de pays et un phénomène de cohorte. Les pays en voie de développement, où la majorité des sujets est infestée dès l'enfance (80%) et reste infectée toute la vie. Tandis qu'au niveau des pays développés, on considère que 20% de la population de moins de 40 ans et 50% de celle de plus de 60 ans est colonisée par *H. pylori* [51]. La prévalence enregistrée chez les enfants augmente proportionnellement avec l'âge durant la vie adulte [51]. Ceci résulte d'une contamination progressive avec l'âge, soit plus probablement à un phénomène de cohorte. En effet, les jeunes générations sont moins touchées que les plus âgées et demeure ainsi au fil du temps [51]. Les principaux facteurs de risque sont le bas niveau socioéconomique, un environnement surpeuplé, les conditions précaires de vie dans l'enfance et la vie en communauté [51].

Le mode de transmission de *H. pylori* est principalement directe interhumain tandis que la transmission à partir de l'environnement est peu probable. La transmission de l'infection par petites épidémies survenant chez les jeunes enfants au foyer est l'hypothèse la plus vraisemblable, par voie fécale, orale (salive ou liquide gastrique par les vomissements) ou iatrogène lors des endoscopies [332].

*Pouvoir pathogène
de H. pylori*

II. Pouvoir pathogène de *H. pylori*

Le pouvoir pathogène de *H. pylori* repose sur sa capacité à adhérer, franchir et coloniser la muqueuse gastrique grâce à sa mobilité, son uréase et ces facteurs d'adhérence. Aussi pour se multiplier et assurer sa survie, elle a besoin de facteurs de persistance et d'armes permettant de s'échapper aux mécanismes de défense de l'hôte [52]. Elle est capable de nuire l'hôte à travers les lésions tissulaires qui résultent de l'effet néfaste de l'inflammation chronique à long terme. Parmi ces facteurs conférant à la bactérie des propriétés pro-inflammatoires accrues, il y a l'îlot de pathogénicité Cag, la protéine OipA ou protéine activatrice des neutrophiles (HP-NAP). Les lésions sont provoquées également sous l'action directe de certaines substances nocive comme la cytotoxine vacuolisante (VacA) en particulier [53].

II.1. Facteurs de colonisation

II.1.1. Uréase

L'un des traits frappants de *H. pylori* est qu'il est capable de coloniser l'environnement gastrique acide, même si la bactérie n'est pas acidophile. Pour se protéger de l'acidité gastrique (pH= 2 à 4) et des chocs acides occasionnels qui peuvent survenir, elle est dotée d'une uréase [54, 55, 56, 57]. L'uréase est un déterminant essentiel à la virulence de cette bactérie, des mutants non uréolytiques sont incapables de coloniser la muqueuse gastrique [68, 69]. Ce principal composant de la pathogénie de *H. pylori* est une enzyme, qui convertit l'urée en ammoniac et en carbamate, qui se décompose spontanément en une autre molécule d'ammoniac et en dioxyde de carbone [59]. L'ammoniac produit par cette réaction augmente le pH. L'activité uréasique est présente chez tous les isolats de *H. pylori*, bien que ses niveaux diffèrent de manière significative entre les souches et dépendent des conditions de croissance [60, 61]. Initialement, on pensait que *H. pylori* neutralisait le micro-environnement, car l'enzyme uréase est également associée à la membrane externe de *H. pylori* [56]. Cependant, il est peu probable que l'uréase de la membrane externe contribue de manière significative à la résistance aux acides, car cette enzyme est rapidement inactivée à ce pH bas [62, 63]. L'ammoniac et le bicarbonate produits par l'uréase ont été impliqués dans la pathogénèse de

l'infection à *H. pylori*. L'ammoniac aurait un effet cytotoxique sur les cellules épithéliales gastriques en causant différentes altérations cellulaires, notamment un gonflement des compartiments intracellulaires acides, des modifications du transport de la membrane vésiculaire, la répression de la synthèse protéique et la production d'ATP, et arrêt du cycle cellulaire [64, 65]. Tandis que le bicarbonate supprime l'effet bactéricide du peroxy-nitrite, un métabolite de l'oxyde nitrique [66]. L'uréase pourrait également aider à recruter des neutrophiles et des monocytes dans la muqueuse et à produire des cytokines proinflammatoires [67].

L'uréase est codée par un opéron bicistronique comprenant les gènes de structures de l'apoenzyme (ureA et ureB) et cinq gènes (ureIEFGH). Les produits de ces derniers participent à l'activation de l'apoenzyme par incorporation des ions nickel [70]. La résistance à l'acidité conférée par cette enzyme s'explique par les données de cristallographie qui ont élucidé sa structure. Ha et al. (2001) ont montré que l'uréase de *H. pylori* forme un complexe dodécamérique [(UreAUreB)₃]₄ contenant 12 sous-unités catalytiques (UreB). Celles-ci fixent chacune 2 ions de nickel (24 ions/molécule) et forment un complexe sphérique extrêmement compact [70]. Une des caractéristiques uniques de l'opéron uréasique de *H. pylori* est liée à la présence du gène ureI. Celui-ci code une protéine membranaire qui forme un pore à urée au niveau de la membrane cytoplasmique. Lorsque la bactérie se trouve dans un environnement à pH acide, ce canal s'ouvre tout en permettant le transport efficace de l'urée. Ainsi, UreI est primordiale pour *H. pylori* et constitue une sorte de senseur d'acidité [333]. Outre les gènes codés par la région uréasique, un certain nombre de gènes ont été identifiés comme modulant l'activité uréolytique chez *H. pylori*. En effet, des souches déficientes en protéine NixA (transporteur à haute affinité des ions nickel) ou en protéine HP548, HP511 ou HP1041 codant respectivement pour une hélicase, une lipoprotéine ou la protéine FlbA ont une activité uréolytique diminuée [71].

II.1.2. Mobilité et chimiotactisme

La mobilité d'*H. pylori* est un facteur indispensable à la colonisation de la muqueuse gastrique par la bactérie. La morphologie spiralée de *H. pylori* et ces flagelles polaires engagés lui permettent de fuir le suc gastrique et de traverser le mucus [72]. On estime qu'environ 80 % des souches se multiplient dans le mucus et que seules 20 % colonisent la surface des cellules épithéliales gastriques [72].

La gaine entourant ces flagelles a une composition similaire à celle de la membrane externe de la bactérie. Ceci permet une protection vis-à-vis de l'environnement acide dans lequel la bactérie évolue. De plus, cette gaine diminuerait le relargage d'épitopes immunogènes expliquant l'absence d'activation de la voie immunitaire innée du « Toll Like Receptor5 » (TLR) qui reconnaît normalement les flagellines [79]. Ceci pourrait donc contribuer à la persistance de la bactérie chez l'hôte infecté.

La fonctionnalité de machinerie flagellaire de *H. pylori* requiert l'expression d'une quarantaine de gènes identifiés dans son génome [73]. Parmi les protéines associées à la biogenèse de cet appareil, certaines ont été plus particulièrement étudiées chez *H. pylori* tel que : FlgE (protéine crochet) [74], FlbA [75] et FlgR [76]. Ces deux dernières sont impliquées dans la régulation transcriptionnelle des gènes codant cet appareil. Le complexe membranaire codé par toutes ces protéines permet l'ancrage des filaments flagellaires. Ceux-ci sont constitués de la polymérisation des deux sous-unités codées respectivement par les gènes flaA [77] et flaB [78] dont l'expression est modulée en fonction des conditions environnementales.

H. pylori présente une réponse chimiotactique positive qui l'attire vers l'urée, le bicarbonate de sodium et à certains acides aminés [80]. Ce chimiotactisme se fait par un processus de signalisation intervenant des protéines qui interagissent avec le moteur de l'appareil flagellaire. L'analyse de leur séquence génomique a confirmé la présence de certains des homologues bactériens (CheA, CheY, TlpA, TlpB, TlpC, CheW, CheV) [73].

II.1.3. Les adhésines

Lorsque *H. pylori* quitte la lumière gastrique, elle traverse la couche du mucus où elle se multiplie. Une faible proportion atteint la surface des cellules épithéliales et s'y fixe grâce à l'expression des adhésines [81]. Les antigènes adhésifs identifiés sont codés par le gène babA (hp1243), le gène babB (hp0896) [82], les gènes alpA (hp0912) et alpB (hp0913) [83]. Il a été montré que le récepteur cellulaire l'adhésine Bab A était l'antigène de surface fucosylé Lewis b (Leb) des cellules gastriques [82]. De plus, l'inactivation du gène alpB conduit pour chacun d'eux à une diminution de l'adhésion au tissu gastrique humain [83]. Enfin, une autre adhésine, codée par le gène sabA (hp0725) a été décrite qui reconnaît comme récepteur une forme sialylée des motifs Lewis X [84]. L'analyse du génome a révélé que tous ces gènes appartenaient à une famille de 32 gènes paralogues. La diversité des profils de surface de *H. pylori* est contrôlée par l'expression ou l'arrêt de synthèse des protéines de la membrane externe codées par ces gènes [85]. L'adhésion est depuis longtemps considérée comme un facteur essentiel à l'implantation de *H. pylori* au niveau de la muqueuse gastrique. Toutefois, son impact in vivo reste difficile à évaluer compte tenu de la multiplicité des adhésines, des faibles connaissances actuelles sur la nature des récepteurs spécifiques à chacune de ces adhésines. Leur effet est aussi lié aux propriétés très particulières associées à l'expression des gènes codant ces adhésines soumises à une variation de phase [85].

II.2. Facteurs impliqués dans la genèse des lésions

II.2.1. Ilot pathogénicité *cag*

Bien que l'infection par *H. pylori* entraîne presque toujours une gastrite chronique active, certains patients infectés peuvent développer la gastrite atrophique et le cancer gastrique [86]. En effet, l'évolution des lésions tissulaires est déterminée par la virulence des souches infectantes. Parmi les facteurs de virulence majeurs de *H. pylori* qui confèrent des propriétés proto-oncogènes et pro-inflammatoires accrues se distingue l'îlot de pathogénicité *cag* (*cag* PAI) [87]. Le *cag* PAI est constitué de 25 à 30 gènes dont le gène *cag* A codant pour une protéine hautement immunogène [88, 92, 93]. Cette protéine de masse moléculaire d'environ 140 kDa est appelée CagA (Cytotoxin associated gene A) [88]. Ce gène est présent

dans environ 50 à 70% des souches de *H. pylori* [89, 90, 91] et est un marqueur de la présence de ce PAI génomique d'environ 40 kb. Les souches portant le cag PAI sont appelées souches cagA+ car elles sont couramment identifiées chez les patients qui ont des titres d'anticorps significatifs contre cette protéine marqueur. En fait, les patients infectés dans les populations occidentales par les souches CagA ont généralement une réponse inflammatoire plus élevée et sont significativement plus susceptibles de développer une évolution symptomatique (ulcère peptique ou cancer gastrique) [94-96] contrairement aux populations asiatiques [97-100]. Ainsi, les souches de *H. pylori* ont été classées en deux catégories : celles qui possèdent un îlot de pathogénicité cag complet et fonctionnel "cag A+" et celles qui en sont totalement ou partiellement dépourvues "cag A-" [101]. Les études ont montré que 7 des 31 gènes du cag PAI codent pour les protéines formant le système de sécrétion de type IV (SST4) [102, 103]. Chez *H. pylori* le SST4 est un appareil de sécrétion capable de transloquer la protéine CagA depuis la membrane bactérienne vers les cellules épithéliales ou phagocytaires (figure 4 A-B) [101, 104-110]. En fait, plusieurs fonctions sont associées à l'îlot cag d'une souche de *H. pylori* infectant une cellule gastrique humaine et conduit à :

- L'induction de la sécrétion d'interleukines IL-8, IL-10 et IL-12 par l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-kappaB) entraînant l'inflammation de la muqueuse gastrique (figure 4 -A) [111-113] ;
- La sécrétion et la translocation de la protéine CagA dans la cellule puis sa phosphorylation sur des résidus tyrosine (figure 4 -B) [109,110, 114, 115] ;
- Un réarrangement du cytosquelette des cellules en contact associé à la formation de structures en forme de pédestales [116] et au phénotype dit de type « colibri » (forme allongée des cellules) ;
- Une signalisation cellulaire associée à l'induction de facteurs transcriptionnels comme la protéine activatrice 1 (AP-1) qui provoque l'expression des proto-oncogènes c-fos et c-jun perturbant le cycle cellulaire [117, 118].

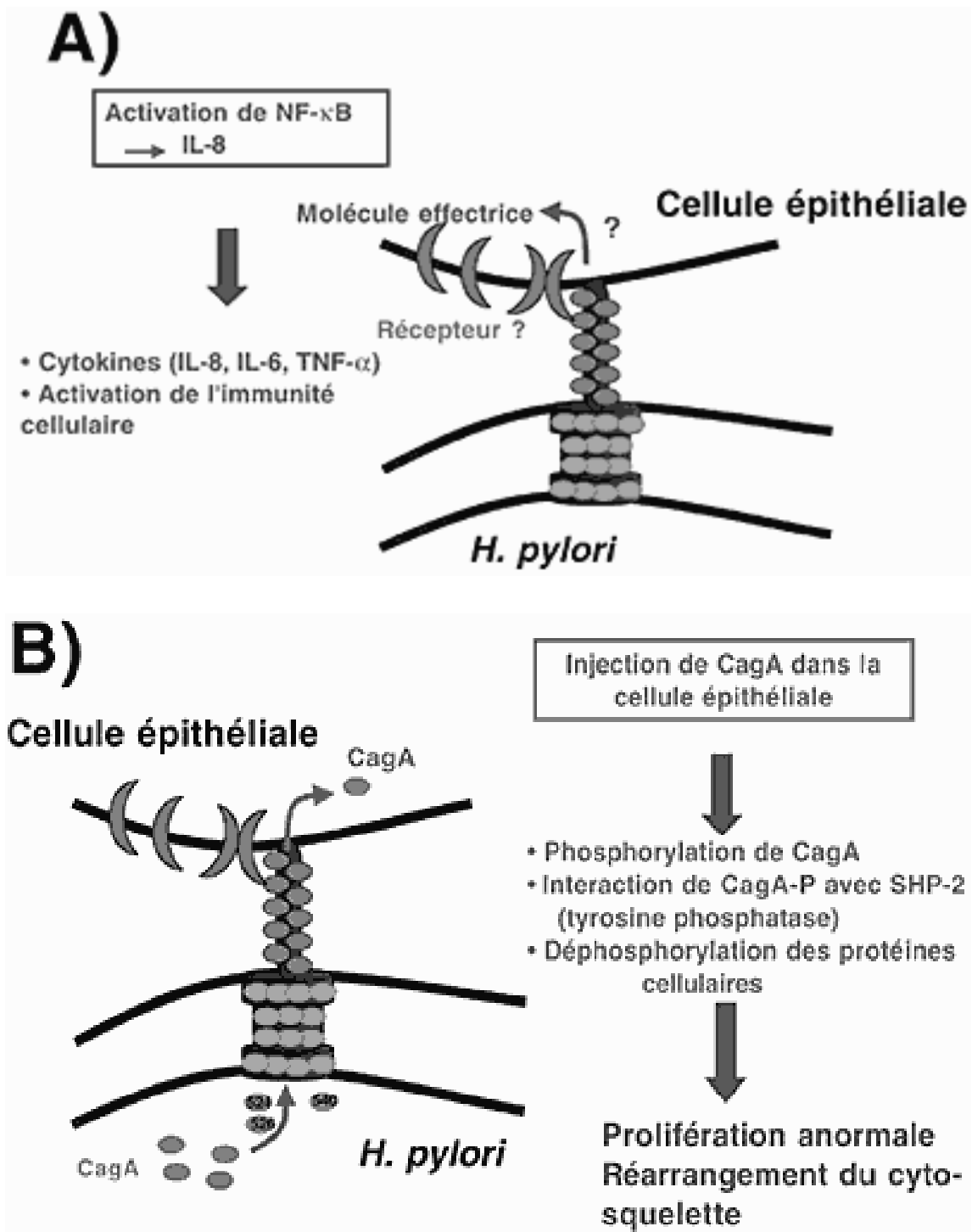


Figure 4: Fonctions principales associées à la synthèse d'un îlot de pathogénicité « cag » fonctionnel [53].

L'inactivation spécifique de 27 des gènes de l'îlot *cag* a permis de mieux comprendre certaines de ces fonctions, et d'associer certaines protéines effectrices aux effets observés [103]. Dix-sept des 27 gènes sont essentiels pour la translocation de CagA et 14 des 27 sont requis pour l'induction d'IL-8. Trois produits de gène (HP0524, HP0526, HP0540) sont essentiels pour la translocation de CagA, mais non requis pour l'induction d'IL-8. Six autres (HP0520, HP0521, HP0534, HP0535, HP0536 et HP0543) sont essentiels pour l'induction d'IL-8 et non requis pour la translocation de CagA [103]. Une fois transloquée, la protéine CagA est phosphorylée sur des résidus tyrosines par une kinase cellulaire [119]. Par la suite, elle forme un complexe avec une protéine homologue à Src qui induit une voie de signalisation impliquée dans le réarrangement de l'actine du cytosquelette. Ceci aboutit à la formation de structures en forme de pédestales sous les bactéries adhérentes et le phénotype de type « colibri » que prennent les cellules [105, 116].

II.2.2. Cytotoxine vacuolisante A (VacA)

Environ 50% de toutes les souches de *H. pylori* sécrètent la toxine VacA active qui conduit à l'apoptose [128]. C'est une protéine produite sous forme d'une protoxine de 140 kDa qui est clivée dans la forme mature de 95 kDa lorsqu'elle est sécrétée. Elle induit une vacuolisation massive dans les cellules épithéliales in vitro [129]. La protéine VacA joue un rôle important dans la pathogénie de l'ulcération peptique et du cancer gastrique et contribue de manière significative à la colonisation gastrique murine par *H. pylori* [121-125].

Les activités de VacA comprennent la formation de canaux membranaires induisant ainsi la libération d'urée et d'anions des cellules hôtes, la perturbation de l'activité endosomale et lysosomale, les effets sur la signalisation cellulaire induite par les récepteurs de l'intégrine, l'interférence avec les fonctions cellulaires dépendantes du cytosquelette, l'induction de l'apoptose et la modulation de la réponse inflammatoire (Figure 5) [126, 127]. Elle augmente également la perméabilité transcellulaire, conduisant à la libération de nutriments et de cations [138]. Bien que toutes les souches portent un gène *vacA* fonctionnel, il existe une variation considérable des activités de vacuolisation entre les souches [128, 130-132]. Cela est dû à l'hétérogénéité de la séquence dans le gène *vacA* au niveau de la région du signal (s) de la région du milieu (m) et de la région intermédiaire (i) [133, 134, 334]. La région s du gène, qui

code pour le peptide signal, se présente sous la forme d'un type s_1 ou s_2 . La région m, qui contient le domaine de liaison aux cellules p58, existe sous la forme d'un type m_1 ou m_2 . Tandis que la région i, qui est un déterminant de la toxicité de la toxine, se présente sous forme i_1 et i_2 [134, 334]. L'activité vacuolisante est élevée dans les génotypes s_1 / m_1 , intermédiaire dans les génotypes s_1 / m_2 et absente dans les génotypes s_2 / m_2 [133]. Dans cette optique, les génotypes *vacA* s_1 / m_1 sont plus fréquemment associés à l'ulcération peptique et au carcinome gastrique [133]. Même au sein d'une combinaison patient-souche spécifique, les niveaux d'expression de VacA diffèrent dans le temps en raison de l'évolution rapide de la bactérie, qui semble adapter constamment sa constitution génétique pour faciliter une infection persistante [135-137]. Cette micro-évolution entraîne également une toxicité altérée et la toxicité en constante évolution peut expliquer partiellement la croissance et la diminution constantes des ulcères [135].

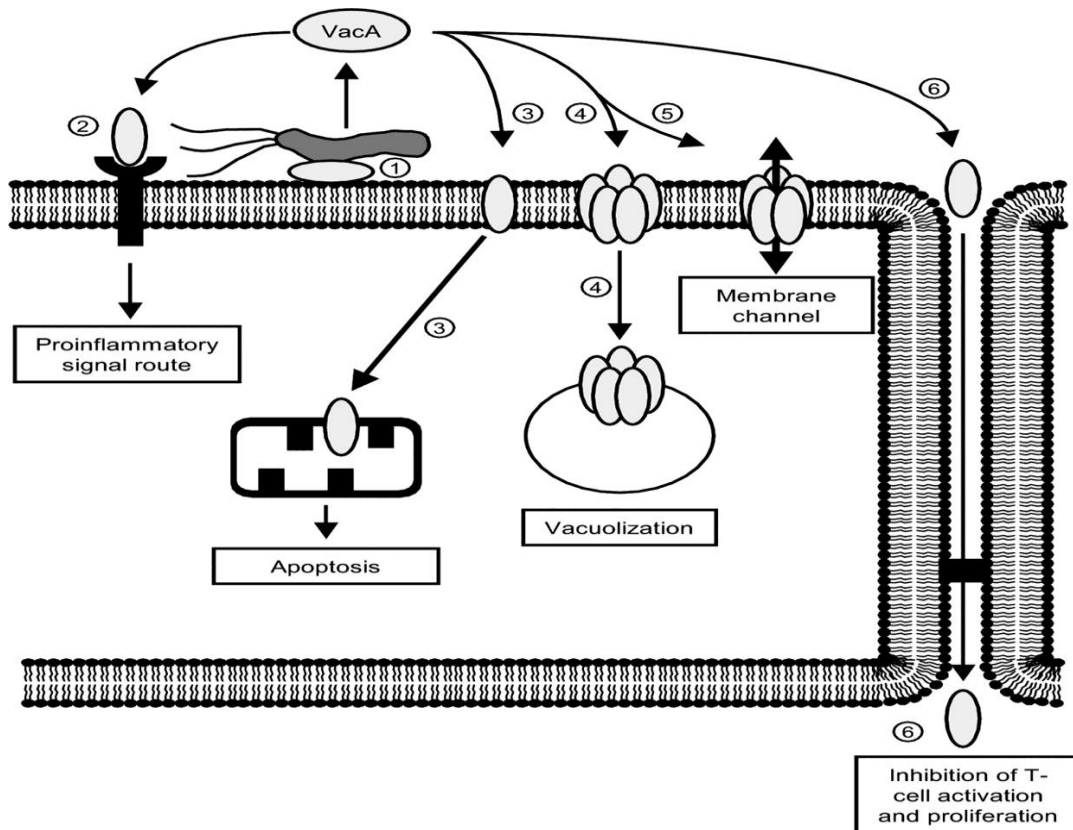


Figure 5: Représentation schématique des effets de la protéine Vac A de *H. pylori* sur les processus cellulaires par différentes voies [126].

(1) La VacA liée à la surface peut être délivré directement à la membrane cellulaire. La VacA sécrétée peut soit (2) se lier à un récepteur de la membrane cellulaire et initier une réponse pro-inflammatoire, (3) être absorbée directement par la cellule et être acheminée vers la mitochondrie et provoquer l'apoptose, (4) être absorbée par pinocytose et induire une vacuolisation, (5) forme un canal membranaire entraînant une fuite de nutriments dans l'espace extracellulaire, ou (6) traverse les jonctions serrées et inhibe l'activation et la prolifération des lymphocytes T [126].

II.2.3. Auto-immunité et lipopolysaccharide (LPS)

La particularité de la structure chimique du LPS chez *H. pylori* rend ses propriétés pathogéniques uniques dans le monde bactérien. D'abord, le lipopolysaccharide d'*H. pylori* a une faible activité biologique comparé à celui des bactéries à Gram négatif de la famille des *Enterobacteriaceae* [139]. De plus, il porte des résidus fucosylés associés à l'expression des antigènes Lewis X, ou Lewis Y ou Lewis H type I similaires à ceux que l'on rencontre au niveau des glycoprotéines des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique [140]. L'expression de ces antigènes pariétaux exprimés chez 85% des souches est variable en fonction de celles-ci, ce qui permet à *H. pylori* de s'échapper à la réponse immunitaire [141,335]. Ceci s'explique par le fait que les gènes codant les fucosyl-transférases impliquées dans la fucosylation du LPS de *H. pylori* sont soumis à une variation de phase contribuant à la diversité des antigènes Lewis [148]. Les épitopes Lewis exprimés par *H. pylori* sont moléculairement identiques à ceux des cellules gastriques et plus précisément au niveau de la pompe à protons ($H^+ - K^+$ ATPase gastrique). La sécrétion d'acide gastrique par cette pompe à protons stimule la production d'auto-anticorps qui se fixent sur les motifs Lewis de la muqueuse gastrique aboutissant à une gastrite auto-immune et à l'atrophie fundique [142]. Ceci a tout d'abord été mis en évidence chez les patients infectés par *H. pylori* ainsi que chez des souris [143].

II.3. Autres facteurs

II.3.1. Systèmes antioxydants

Au cours du processus de colonisation de l'hôte, *H. pylori* induit une forte réponse inflammatoire déclenchée par l'infiltration des neutrophiles et les macrophages [145]. Cette réponse immunitaire aboutit à la génération de grandes quantités de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et d'espèces azotées réactives auxquelles les agents pathogènes persistants sont exposés [144–147]. Malgré le stress oxydatif induit, *H. pylori* survit et persiste dans la muqueuse gastrique. Par conséquent, les mécanismes de détoxification des espèces réactives oxygénées et de réparation des composants endommagés chez *H. pylori* sont fondamentaux pour comprendre la persistance de l'infection [149]. En effet le génome *H. pylori* code pour des enzymes ayant un pouvoir antioxydant tel que la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (KatA) [152, 159]. Le système antioxydant d'*H. pylori* est discuté, en se concentrant principalement sur le rôle de ces enzymes de détoxification (figure 6).

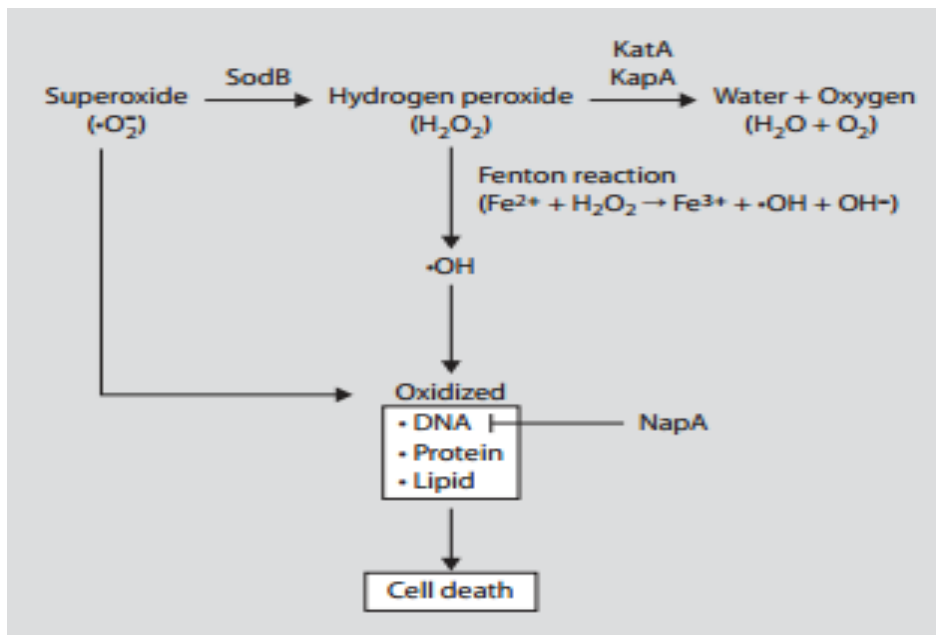


Figure 6: Le système antioxydant de *H. pylori* [150].

La SOD d'*H. pylori* (SodB) cofactorisée au fer (SodB) catalyse la dismutation du superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène puis KatA et KapA catalysent la décomposition de H₂O₂ en H₂O et O₂ afin de protéger les cellules des dommages oxydatifs [150]. De plus, NapA se lie à l'ADN pour protéger la bactérie des dommages oxydatifs [150].

II.3.2. Superoxyde Dismutase (SOD)

H. pylori ne produit qu'une seule SOD cofactorisée au fer (HpSOD) codée par le gène *sodB* (figure 6) [152, 153]. HpSOD existe sous forme de dimère composé de deux sous-unités identiques avec un monomère à ion fer [154]. La protéine possède une séquence identique à 53% avec l'enzyme correspondante d'*E. coli* [154]. HpSOD présente des différences significatives par rapport aux autres SOD, la plus caractéristique étant une queue C-terminale étendue [154]. Seyler et al. [155] ont rapporté que les mutants de délétion de HpSOD présentent une sensibilité accrue à l'O₂, en termes de croissance et de viabilité. De plus, les mutants de délétion de HpSOD présentent une capacité réduite de colonisation de souris [155]. D'après ces études, il est concevable que HpSOD soit un facteur de virulence qui affecte la capacité de colonisation de l'estomac par la bactérie. Il a été rapporté que l'expression de HpSOD est médiée par la protéine régulatrice de l'absorption ferrique (Fur) qui a comme séquence opérateur Fur-Box [156]. Celle-ci est située directement en amont du gène *sodB* aux positions -5 à -47 du site d'initiation de la transcription [156]. La protéine Fur agit comme un répresseur transcriptionnel dépendant du fer de *H. pylori* [157]. La forme de fourrure (apo-Fur) sans fer se lie au Furbox dans le promoteur *sodB*, ce qui entraîne la suppression de l'expression de *sodB*. Au contraire, Fur, qui lie le fer, se dissocie de la Fur Box tout en inhibant l'expression de *sodB* [156]. Il a été signalé que des mutations d'acides aminés de Fur (C78Y, P114S et N118H ; Fur de type mutant) induisent l'expression de l'ARNm de SodB et de l'activité de HpSOD, car l'affinité de Fur de type mutant pour la Fur-Box est significativement réduite [158]. De plus, il s'agit d'un nouveau mécanisme de développement de la résistance au métronidazole, qui exerce son activité antibactérienne via la génération de radicaux superoxydes [158].

II.3.3. Catalase de *H. pylori*

KatA est une enzyme ubiquitaire qui catalyse la décomposition de H₂O₂ en eau et en oxygène afin de protéger les cellules des effets nocifs de H₂O₂. H₂O₂ et des radicaux hydroxyles ont le potentiel de causer des dommages cellulaires étendus, y compris l'ADN [150]. Bien qu'aucune protection enzymatique n'existe contre les radicaux hydroxyles, KatA est responsable de l'élimination du H₂O₂ produit de manière exogène et endogène. KatA est exprimé à des niveaux élevés chez *H. pylori*, représentant environ 1% des protéines cellulaires totales (figure 6) [159]. Les souches mutantes de délétion KatA sont viables in vitro dans des conditions de croissance standard. Ceci indique que le H₂O₂ généré de manière endogène n'est pas significatif chez *H. pylori* [160, 161]. Cependant, KatA est importante pour sa survie en présence de DRO extracellulaires produites par les phagocytes professionnels et macrophages [145, 162]. Par ailleurs, Harris *et al.* [163, 164] ont enregistré la résistance des souches *H. pylori* de type sauvage exposées à environ 100 mM de H₂O₂. Alors que les souches à délétion katA meurent en quelques minutes dans ces conditions. Ce fait suggère que la protéine associée à KatA (KapA) codée par un gène en aval de katA est impliqué dans la résistance à H₂O₂ (figure 6) [163]. Bien que la suppression de kapA n'affecte pas l'activité de KatA, elle augmente la sensibilité à H₂O₂ [163]. D'autre part, des recherches ont suggérées le rôle de Fur dans la régulation de l'expression de katA [160, 161]. En revanche, il a été rapporté que Fur présente une faible affinité avec la Fur Box de katA. Il existe une faible différence de transcription dans l'expression de katA entre la souche sauvage *H. pylori* et les souches mutantes Fur-délétion [157]. Par conséquent, le potentiel d'influence de Fur sur l'expression de KatA chez *H. pylori* mérite une enquête plus approfondie.

II.3.4. Protéases

Les maladies induites par *H. pylori*, en particulier les ulcères gastro-duodénaux, sont associées à des lésions tissulaires importantes. Plusieurs études ont abordé le rôle des protéases et étudié leurs implications fonctionnelles dans le contexte de l'infection à *H. pylori*. L'une des protéines clés de cette bactérie est la protéine HpHtrA (high temperature requirement A) [165, 166]. Traditionnellement, ces membres de la famille HtrA rassemblent des oligomères actifs protéolytiques de manière strictement intracellulaire dans le périplasme

de nombreuses bactéries pour un contrôle crucial de qualité des protéines [173, 174]. Lorsque ces protéases perdent htrA par mutation, la sensibilité à la température s'élève chez toutes les bactéries examinées jusqu'à présent [180-185]. Chez *H. pylori*, les protéines HtrA sont activement sécrétées dans l'espace extracellulaire, où elles sont capables de détourner les protéines de la cellule hôte [186-188]. Des expériences d'infection in vitro ont montré que HpHtrA peut ouvrir les jonctions cellule à cellule dans des monocouches de cellules polarisées. Cela résulte de la séparation du domaine extracellulaire de la protéine d'adhérence de surface E-cadhérine, suivi d'une transmigration paracellulaire de la bactérie [186, 188]. Chez *H. pylori*, le séquençage différentiel des ARN a indiqué que htrA est codé dans un opéron avec deux gènes subséquents : HP1020 et HP1021 [189]. De plus, il a été démontré que la suppression de l'activité protéolytique de HtrA avec un inhibiteur récemment développé est suffisante pour tuer efficacement *H. pylori* [189,190]. Ainsi, *H. pylori* est le premier microbe dans lequel htrA est un gène indispensable. Par conséquent, HtrA peut être considéré comme une nouvelle cible prometteuse pour le traitement antibactérien.

II.3.5. Lipases

Il a été montré que La production des lipases extracellulaires joue un rôle dans la pathogénicité microbienne [191, 192]. L'examen du matériel extracellulaire élaboré par *H. pylori* a révélé son aptitude à dégrader les lipides de la muqueuse [151]. Cela a conduit à l'identification de deux enzymes lipolytiques, à savoir la triglycéride lipase et la phospholipase A2 [151]. Les deux enzymes étaient sensibles aux faibles variations de pH et de température et leur activité maximale est atteinte à 37°C à un pH de 7,0 à 7,4 [197, 198].

En effet, les activités lipolytiques de *H. pylori* présente une influence sur les lipides muqueux et les phospholipides. Elles contribuent en particulier, à l'hydrophobicité de la muqueuse [196, 200-202]. Ainsi, les modifications lipidiques causées par les lipases de *H. pylori* peuvent avoir des conséquences graves sur la défense muqueuse. De plus, une augmentation du taux de lysolécithine due à la phospholipase A2 de *H. pylori* compense la ration de ce lipide dans d'autres phospholipides. Cela entraîne une modification radicale de l'activité lytique des lysophospholipides vis-à-vis de l'épithélium gastrique et du manteau muqueux [203, 204]. L'activité lipolytique de *H. pylori* pourrait donc être préjudiciable à la fois à la couche de mucus et aux membranes cellulaires de l'épithélium gastrique.

II.3.6. Mucinase

Les mucines gastriques sont de grandes glycoprotéines riches en glucides. Elles constituent un composant majeur de la couche muqueuse, qui protège la surface de l'estomac contre les dommages chimiques, enzymatiques, mécaniques et microbiens [167]. L'épaisseur et l'hydrophobicité de la couche de gel muqueux diminuent dans la muqueuse gastrique des patients atteints d'ulcères [205]. *H. pylori* possède plusieurs activités mucinases, l'une désulfate la mucine et l'autre clive de manière protéolytique la partie protéique de la mucine [206-208]. La dégradation de la mucine permet à *H. pylori* de migrer et d'adhérer plus rapidement à la surface des cellules épithéliales gastriques.

II.4. Facteurs liés à l'hôte

De nombreuses études utilisant des polymorphismes mononucléotidiques comme marqueurs génomiques ont permis d'identifier de nouveaux liens avec la susceptibilité à *H. pylori* et le cancer gastrique [209]. Récemment, la méta-analyse de 37 études effectuées par Ying et al [210] suggère que le polymorphisme IL-1 β 31 C> T confère une susceptibilité au cancer gastrique lorsqu'il est stratifié par le statut d'infection par *H. pylori*. Ceci implique que l'IL-1 β est un puissant inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, favorisant ainsi la colonisation d'*H. pylori*. De même, les résultats de plusieurs études utilisant différentes cohortes ont montré que des polymorphismes spécifiques de TLR1 et TLR10 contribuent à la susceptibilité à *H. pylori* et au développement de maladies gastriques. [211-213].

L'ulcère gastrique et duodénal

III.L'ulcère gastrique et duodénal

III.1. Anatomopathologie

L'ulcère gastroduodénal est une maladie qui a longtemps été considérée comme chronique. Elle est définie anatomiquement par une perte de substance de la paroi de l'estomac ou du duodénum dépassant la muscularis mucosae [214] figure (7).

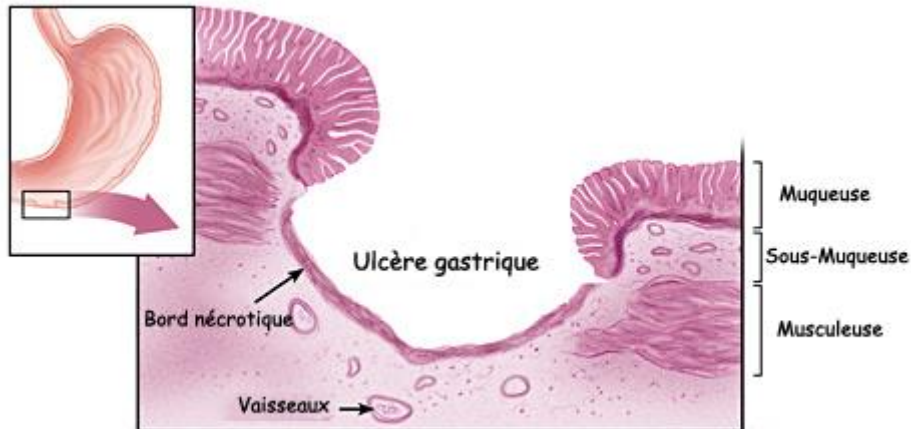


Figure 7: Muqueuse gastrique visible en microscopie électronique [326]

III.2. Physiopathologie

L'ulcère résulte d'un déséquilibre entre des facteurs d'agression (sécrétion acide, *H. pylori* et médicaments) et de défense-réparation (barrière mucus-bicarbonates, prolifération épithéliale, flux sanguin muqueux, sécrétion de prostaglandines) [215]. Le mécanisme physiopathologique qui aboutit à la formation de l'ulcère est complexe, et fait intervenir de nombreux médiateurs de l'inflammation, et des facteurs environnementaux sur un terrain génétique particulier [215].

III.2.1. Pathologies associées aux infections à *H. pylori*

III.2.1.1. Gastrite aiguë et chronique

La colonisation avec *H. pylori* conduit presque toujours à une infiltration de la muqueuse gastrique dans l'antre et le fundus par des cellules neutrophiles et mononuclées. Cette gastrite active chronique est la principale affection liée à la colonisation par *H. pylori*. Il existe d'autres troubles associés à *H. pylori* résultant en particulier de ce processus inflammatoire.

- **Gastrite aiguë :**

Les données sur la phase aiguë de l'infection sont rares et proviennent en grande partie de rapports de sujets qui ont ingéré délibérément ou par inadvertance *H. pylori* ou qui ont subi une intervention avec du matériel contaminé [216-219]. Un modèle de défi humain pour l'infection à *H. pylori* a permis des études contrôlées de la phase aiguë d'infection avec infection délibérée de volontaires en bonne santé avec une souche bien caractérisée de *H. pylori* [220]. Ensemble, ces rapports ont montré que la phase aiguë de la colonisation par *H. pylori* pouvait être associée à des symptômes dyspeptiques non spécifiques transitoires, tels que plénitude, nausées et vomissements, et à une inflammation importante des muqueuses gastrique proximale et distale, ou pangastrite [216-219]. Cette phase est souvent associée à une hypochlorhydrie, qui peut durer des mois. Il n'est pas clair si cette colonisation initiale peut être suivie d'une clairance et d'une résolution spontanées de la gastrite et, dans l'affirmative, à quelle fréquence [216-219]. Des études de suivi chez des jeunes enfants avec des sérologies ou des tests respiratoires suggèrent que l'infection peut disparaître spontanément chez certains patients de ce groupe d'âge [221-223]. Cela n'est pas observé chez l'adulte, sauf dans des circonstances particulières, telles que le développement d'une gastrite atrophique. Cependant, des études sur des jumeaux homozygotes ont montré une concordance de leur statut de *H. pylori*, qu'ils aient grandi ensemble ou séparément [224]. Une telle concordance n'a pas été observée chez les jumeaux hétérozygotes. Cela suggère que certaines personnes sont sujettes à la colonisation par *H. pylori*, tandis que d'autres pourraient être en mesure de prévenir la colonisation ou de supprimer une infection établie [224].

- **Gastrite chronique :**

Lorsque la colonisation devient persistante, il existe une corrélation étroite entre le niveau de sécrétion d'acide et la distribution de la gastrite. Cette corrélation résulte des effets opposés de l'acide sur la croissance bactérienne et de l'inflammation associée à la muqueuse sur la sécrétion et la régulation de l'acide. Cette interaction est cruciale dans la détermination des résultats de l'infection à *H. pylori* [225]. Chez les sujets présentant une sécrétion acide intacte, *H. pylori* colonise en particulier l'antra gastrique, où peu de cellules pariétales sécrétant un acide sont présentes. Ce schéma de colonisation est associé à une gastrite à prédominance de l'antra [225]. L'évaluation histologique de spécimens du corps de l'estomac révèle une inflammation inactive chronique limitée et un faible nombre de bactéries *H. pylori* à colonisation superficielle [225]. Les sujets chez lesquels la sécrétion d'acide est altérée ont une distribution plus uniforme des bactéries dans l'antra et le corps. Ces bactéries dans le corpus sont en contact plus étroit avec la muqueuse, ce qui entraîne une pangastrite à prédominance de corpus [225]. La réduction de la sécrétion d'acide peut être due à une perte de cellules pariétales à la suite d'une gastrite atrophique. Toutefois, elle peut également se produire lorsque la capacité de sécrétion d'acide est intacte mais que la fonction des cellules pariétales est inhibée par la vagotomie ou les médicaments supprimeurs d'acide, en particulier les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [225]. L'inflammation active résultante du corps muqueux augmente encore l'hypochlorhydrie, parallèlement à la phase aiguë de l'infection. Ceci en raison des facteurs inflammatoires locaux tels que les cytokines, notamment l'interleukine-1 (IL-1) qui exercent un effet supprimeur puissant sur la fonction cellulaire pariétale.

III.2.1.2. Ulcère gastroduodéal

Les ulcères gastriques ou duodénaux (communément appelés ulcères peptiques) sont définis comme des défauts de la muqueuse d'un diamètre d'au moins 0,5 cm traversant la muqueuse musculaire [335]. Les ulcères gastriques surviennent principalement le long de la petite courbure de l'estomac, en particulier au passage du corps à l'antra muqueux [168]. Les ulcères duodénaux surviennent généralement dans le bulbe duodéal, qui est la zone la plus exposée à l'acide gastrique. Dans les pays occidentaux, les ulcères duodénaux sont environ

quatre fois plus fréquents que les ulcères gastriques ; ailleurs, les ulcères gastriques sont plus fréquents [168]. Les ulcères duodénaux, en particulier, se produisent entre 20 et 50 ans, tandis que les ulcères gastriques surviennent principalement chez les sujets de plus de 40 ans. Les ulcères gastriques et duodénaux sont fortement liés à *H. pylori*. Dans les premiers cas signalés dans le monde entier au cours de la première décennie suivant la découverte de *H. pylori*, environ 95% des ulcères duodénaux et 85% des ulcères gastriques étaient survenus en présence d'une infection à *H. pylori* [220].

III.2.1.3. Cancer gastrique (CG)

H. pylori a été reconnu dès 1994 comme facteur cancérigène de l'estomac [227]. Depuis de multiples études épidémiologiques, ou expérimentales sur des modèles animaux, ont confirmé le rôle carcinogène d'*H. pylori*.

Ainsi, l'infection par *H. pylori* multiplie le risque de cancer gastrique par un facteur compris entre 2,8 et 6,0. Le risque est surtout augmenté pour les cancers de localisation distale, ceux liés à l'évolution de la gastrite chronique atrophique avec métaplasie intestinale [169-171]. Différents auteurs ont estimé la proportion des cancers distaux attribuables à *H. pylori* respectivement à 65 et 80% dans les pays développés et en voie de développement [171]. Le parallélisme habituellement observé entre la séroprévalence de l'infection à *H. pylori* et l'incidence du cancer gastrique dans un pays donné confirme le rôle cancérigène de la bactérie [172].

Le déterminisme de l'infection sur la survenue du cancer semble lié à la fois au pouvoir pathogène de la souche d'*H. pylori* concernée et à la réponse génétique de l'hôte à l'infection [228]. Les souches CagA positives semblent plus particulièrement cancérigènes [228]. Le polymorphisme génétique qui détermine le type de réponse inflammatoire de l'hôte à l'infection par *H. pylori*, notamment à travers la production de cytokines pro-inflammatoires, constitue l'autre déterminant de la survenue ou non d'un cancer gastrique [175-179,193-195]. Enfin les facteurs environnementaux, tabac, consommation élevée de sel et faible consommation de fruits et légumes sont des facteurs aggravant le risque cancérigène [228].

En raison du long délai entre l'infection à *H. pylori* et le développement du cancer, la conception d'essais cliniques visant à étudier les effets de l'éradication de *H. pylori* sur la prévention du développement des CG est compliquée [199]. Ces essais nécessiteront non seulement une durée de suivi prolongée, mais également un échantillon de grande taille dans les populations à haut risque [199]. Les résultats des essais randomisés ont montré que l'éradication de *H. pylori* entraîne une réduction de 34% de l'incidence du CG [229]. Cependant, les bénéfices peuvent être plus importants chez les patients asiatiques où le CG est plus répandu.

Malgré les avantages potentiels de l'éradication de *H. pylori* dans la prévention des CG, il reste plus controversé de savoir si la présence de lésions pré-néoplasiques exclura les avantages de l'éradication dans la prévention du cancer. Wong et al [230] ont montré que les bénéfices potentiels de l'éradication de *H. pylori* dans la prévention du CG a été limités aux patients ne présentant pas de lésions précancéreuses au stade avancé. Dans une méta-analyse réalisée en 2016, Chen et al [231] ont examiné les changements histologiques de base et le risque de CG après l'éradication de *H. pylori*. Ils ont constaté que le risque de CG a été réduit dans le groupe de traitement *anti-H. pylori*. Mais une analyse de sous-groupe chez des patients présentant une MI (Métaplasie intestinale) existante et une dysplasie n'a pas pu confirmer les bénéfices potentiels. L'éradication de *H. pylori* n'a également eu aucun effet sur la régression de ces lésions. Par conséquent, ils ont conclu que la présence de MI a été un «point de non-retour» dans la cascade du CG où l'éradication de *H. pylori* ne semble pas être bénéfique. Néanmoins, Li et al [232] ont démontré que le traitement a été toujours associé à une réduction significative de l'incidence du cancer gastrique, même chez les patients métaplasiques et dysplasiques.

Les récentes directives révisées des pays de l'Est (Chine, Japon et Corée) et de l'Europe (rapport de consensus de Maastricht IV) soutiennent toutes l'éradication de *H. pylori* afin de réduire le risque de cancer gastrique [233-236].

III.2.1.4. Lymphome du MALT

Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses avec de nombreux lymphocytes et cellules présentatrices d'antigène se développe dans le stroma sous l'épithélium de barrières muqueuses en contact avec les voies gastro-intestinale, respiratoire et génito-urinaire [237]. Au niveau de celui-ci les antigènes qui s'accumulent sont transformés et présentés aux lymphocytes dans le cadre d'une réponse immunitaire adaptative normale [237]. Comme les autres composants du système immunitaire, le MALT peut donner lieu à une maladie lymphoproliférative, le lymphome du MALT. La cellule immunitaire origine de cette prolifération maligne semble être une cellule B de la zone marginale présente à la fois dans les ganglions lymphatiques et dans le tissu extranodal, liée aux cellules plasmiques [238-240]. Malgré leur association avec le tissu lymphoïde associé aux muqueuses, les lymphomes du MALT se produisent rarement dans le MALT physiologique natif. Dans la majorité des cas, celui-ci se développent plutôt sur des infiltrats de MALT acquis extranodaux, induits par une réponse immunitaire à un stimulus antigénique chronique [241,242]. Les associations de causalité les mieux étudiées concernent les infections chroniques, les preuves les plus probantes étant obtenues pour l'inflammation gastroduodénale à *H. pylori* et le MALT gastrique [241,242].

Plusieurs arguments soutiennent le rôle central joué par *H. pylori* dans la lymphomagenèse du MALT [242,244-245]. Une infection chronique à *H. pylori* est associée de manière significative à l'induction de follicules lymphoïdes gastriques. Ceci représente la première étape proposée dans la lymphomagenèse de l'expansion lymphoïde par le MALT [243]. En outre, l'infection à *H. pylori* peut être démontrée sérologiquement chez la plupart des patients et la bactérie peut être histologiquement identifiée dans la muqueuse gastrique de la majorité des lymphomes gastriques du MALT. La densité et la détectabilité d'*H. pylori* dans certaines séries diminuent à mesure que l'histologie progresse d'une gastrite chronique à un lymphome gastrique du MALT [242,244-245]. Ces données suggèrent que la colonisation bactérienne est importante pour la lymphomagenèse précoce, mais qu'elle devient moins pertinente à mesure que la maladie progresse [245]. En fait, un clone monoclonal de Lymphocytes B peut être identifié dans la gastrite chronique, avant le développement d'un

lymphome clinique [245]. Des données *in vivo* dans un modèle murin ont montré qu'une infection par *Helicobacter spp.*, est capable de reproduire la plupart des modifications physiopathologiques qui ont lieu pendant les premiers stades de la lymphomagenèse du MALT [246].

L'éradication de *H. pylori* par antibiothérapie spécifique par trithérapie classique ou l'une de ses variations conduit à une régression du lymphome dans 75% des cas, en quelques semaines à 18 mois [242]. Les chances de succès sont associées au stade clinique. Celles-ci sont très élevées pour les lymphomes au stade précoce et plus faibles aux stades plus avancés et pratiquement nulles une fois la séreuse est brisée [242].

La relation entre l'infection chronique à *H. pylori*, le microenvironnement et la lymphomagenèse a été renforcée par le fait que les cellules tumorales ne prolifèrent qu'en réponse à des préparations de souches spécifiques de *H. pylori* en présence de cellules T infiltrant la tumeur. D'autre part, ces derniers se développent en réponse à la stimulation par *H. pylori* même lorsqu'ils sont isolés du microenvironnement tumoral [247]. L'élimination du stimulus de l'expansion des cellules T qui soutient la croissance tumorale, grâce à l'éradication d'*H. pylori*, conduit à une régression tumorale [247]. Le rôle central que jouent les cellules T du microenvironnement tumoral dans la lymphomagenèse du MALT signifie que la modulation de l'immunité des cellules T locales pourrait constituer une approche thérapeutique attrayante [248].

Il a été suggéré que la lymphomagenèse et les aberrations génétiques sont également facilitées par les dommages de l'ADN causés par des espèces réactives de l'oxygène produites par les neutrophiles suite à une infection par des souches de *H. pylori* CagA+ [242]. En fait, les souches CagA+ s'associent à des degrés plus élevés d'inflammation muqueuse, de gastrite atrophique sévère et de carcinogenèse gastrique. En fait, elles activent la voie phosphoinositide 3-kinase/AKT, une voie de survie anti-apoptotique et proliférante, contrairement aux souches négatives CagA-. [249,250].

Diagnostic

IV. Diagnostic

La recherche d'une infection par *H. pylori* est préconisée face à un ulcère gastrique ou duodénal, en cas de lymphome gastrique du MALT, de prise d'aspirine ou d'AINS chez un patient ayant un antécédent d'ulcère gastroduodénal, de dyspepsie chronique sans lésion visible à la gastroscopie, s'il y a une anémie par carence en fer ou en vitamine B12 sans cause retrouvée [251, 252]. La recherche d'une infection est également indiquée en présence de facteurs de risque de cancer de l'estomac ou pour contrôler l'éradication de *H. pylori* [251, 252,336]. Le contrôle d'éradication doit être effectué au plus tôt quatre semaines après la fin du traitement antibiotique, en respectant un délai minimal de deux semaines après traitement antisécrétoire [253,254]. Le diagnostic est recommandé avant chirurgie de l'obésité de type bypass isolant une partie de l'estomac. Enfin, la seule indication extradigestive est le purpura thrombopénique immunologique [251, 252].

Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* repose soit sur des méthodes invasives nécessitant la réalisation d'une endoscopie et de biopsies gastriques antrales et fundiques [253]. Elles comprennent l'examen anatomopathologique, le test rapide à l'uréase, moins sensible mais spécifique, la mise en culture permettant de tester la sensibilité aux antibiotiques et l'amplification génique [253]. Tandis que les méthodes non-invasives se basent sur trois techniques : le test respiratoire à l'urée ¹³C est la méthode la plus performante, la sérologie et la recherche d'antigènes de *H. pylori* dans les selles dont la simplicité et les performances sont proches de celles du test respiratoire [253].

IV.1. Méthodes invasives

IV.1.1. Examen anatomopathologique

Cet examen histologique des biopsies est le plus fréquemment utilisé en routine endoscopique [255]. La recherche histologique repose sur la détection de *H. pylori* à l'aide de colorations simples (Giemsa modifié, crésyl violet...) ou plus complexes, mais très précises (coloration de Warthin-Starry, coloration trichrome de Genta ou d'El-Zimaity) (figure 8) [255]. En effet, la coloration habituelle à l'hématéine-éosine utilisée pour le diagnostic lésionnel visualise mal les corps bactériens [256]. En pratique courante, le recours à des techniques plus sophistiquées, telles que le marquage immuno-histologique, n'est pas nécessaire [256]. Ces techniques ont un intérêt en recherche ou pour déceler la présence d'un contingent faible de bactéries ou dans des conditions particulières (formes coccoïdes...) [256].

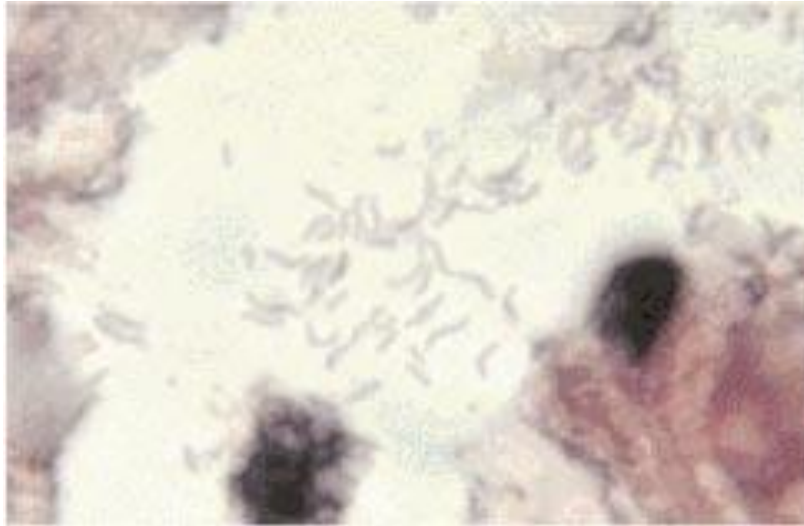


Figure 8: Nombreux *Helicobacter pylori* dans le mucus, aspect histologique (coloration crésyl violet) [253].

IV.1.2. Test rapide de l'uréase

Cette méthode dépend de l'intensité de l'activité uréasique de *H. pylori* [337]. L'ammoniaque libérée par l'hydrolyse de l'urée accroît le pH du milieu de réaction et fait virer de couleur l'indicateur de pH du jaune au rouge violacé (figure 9) [337,338]. L'uréase tests sur gélose (CLO-test) ou sur membrane (Pyloritek) sont les plus pratiques en raison de leur rapidité et facilité [338]. La lecture est effectuée après un délai d'une heure au maximum pendant lequel le kit doit être maintenu à 37 °C pour augmenter la sensibilité du test [338]. Ce test a une sensibilité moyenne de plus de 80 % et une spécificité de 95 % [257]. La prolongation du délai d'observation jusqu'à 24 h augmente la sensibilité, mais aux dépens de la spécificité [256]. Certains tests incorporent des agents bactériostatiques pour inhiber la pousse de bactéries faiblement uréasiques, tels que les *Klebsiella* ou *Proteus*.



Figure 9: Test rapide de l'uréase sur biopsie en gélose : réaction négative (en jaune), réaction positive (en rouge) [338].

IV.1.3. Culture

La culture est la méthode diagnostique la plus spécifique qui permet l'isolement, l'identification, l'étude d'antibiorésistance et le génotypage des souches *H. pylori* [256, 259]. C'est le test de référence nécessitant biopsie antrale et/ou fundique pour affirmer la présence de *H. pylori* à l'aide de milieux enrichis, mélanges sélectifs, conditions d'incubation microaérobiques et de tests biochimiques [256, 258, 259]. La sensibilité de la culture dépend des performances du laboratoire et des conditions de transport. Elle est d'au moins 80 à 95 % si l'on prend pour référence le test respiratoire ou la sérologie [257,260]. Diverses techniques ont été proposées et standardisées pour perfectionner la méthode [256, 258, 259]. En marge de la culture, figurent les examens directs sur frottis de biopsies ou empreintes de mucus qui permettent de visualiser au microscope les corps bactériens à l'aide de la coloration de Gram ou de méthodes immunohistochimiques [256]. Par ailleurs, l'antibiogramme des souches de *H. pylori* isolées permet de suivre l'évolution de l'infection traitée ou non. Les techniques les plus utilisées à cet effet est la méthode de diffusion sur gélose ou la détermination de la CMI par E-test [259].

IV.1.4. L'amplification génique de l'ADN de *H. pylori*

L'amplification génique ou la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) consiste à produire de multiples copies d'une séquence spécifique d'ADN isolée à l'aide d'amorces (primers), permettant d'identifier ainsi la présence d'une bactérie [339]. L'application de cette technique à la recherche de *H. pylori* a permis le clonage et le séquençage d'importants gènes responsables de la colonisation et de la pathogénicité de cette bactérie, ainsi que le développement de nouvelles techniques de diagnostic [340,341]. Cette méthode peut s'effectuer à partir de différents prélèvements, principalement les biopsies gastriques ou selles pour le diagnostic [256, 340]. Plusieurs types d'amorce ou de gènes spécifiques (*vacA*, *cag A*) sont utilisés pour la détection *H. pylori* sur biopsies dont la sensibilité est variable [253,256]. Sa sensibilité est de plus de 90 %, la limite de détection étant de 10 à 100 bactéries [261]. Sa spécificité est voisine de 100 % à condition de respecter des conditions de manipulation draconiennes [256, 261]. Les progrès technologiques ont fourni une nouvelle variante qui est la PCR en temps réel (QPCR) permettant une détection plus précise et rapide des souches *H. pylori* ainsi que des mutations générant les résistances à la clarithromycine et à la levofloxacine [342,343].

IV.2. Méthodes non invasives

Les méthodes non invasives ne permettent pas de déterminer la nature de la maladie qui peut être associée à l'infection. En revanche, leur principal avantage est justement d'éviter le recours à l'endoscopie, particulièrement quand cette exploration n'est pas indispensable (absence de risque de pathologie sévère, dépistage, contrôle d'éradication...) [253]. Ce sont également des méthodes globales de diagnostic éliminant le problème de prélèvement des biopsies. Parmi ces techniques se distingue : la détection antigénique des selles, les méthodes sérologiques combinées et le test respiratoire à l'urée marquée [253].

IV.2.1. Méthodes sérologiques

La méthode immunoenzymatique ELISA de type IgG est la plus couramment utilisée pour détecter les anticorps anti-*H. pylori* dans le sérum [344-346]. Des Western blots sont également à la disposition des biologistes [346]. Les antigènes globaux utilisés initialement

(sonicat, extrait glycine-acide) sont maintenant remplacés par des antigènes purifiés (uréase, protéines de haut poids moléculaire, protéines de membrane externe) [256]. Les antigènes d'origine naturelle sont plus performants que les antigènes synthétiques purifiés ou recombinants [262].

Les IgG apparaissent au bout de 2 à 3 semaines après le début de l'infection. Le taux d'anticorps reste élevé tant que l'infection persiste [253]. En cas de résultat douteux, il est préférable de renouveler le dosage au bout de 3 à 4 semaines et le cas échéant de renouveler la recherche en utilisant un ELISA utilisant des antigènes différents [253]. Après éradication d'*H. pylori*, le titre des anticorps diminue lentement pour descendre au bout de 4 à 6 mois en dessous du seuil de positivité, mais de façon inconstante [253]. La sensibilité et la spécificité de la sérologie sont jugées globalement correctes pour le diagnostic primaire, mais une variabilité importante de 60 à 95% est notée. Certaines méthodes ELISA donnent des performances équivalentes au test respiratoire et à la détection antigénique des selles, comme avec les tests Pyloriset et Helicoblot [263]. La combinaison de la détection des IgG et des IgA semble améliorer les performances [256]. Cependant, les kits commerciaux les plus performants, mesurant seulement les anticorps de type IgG paraissent suffisants pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* [256]. Les méthodes sur sang total, ne nécessitant souvent que quelques gouttes de sang, restent globalement moins bien évaluées que celles utilisant le sérum [256, 263]. Ces techniques peuvent nécessiter des adaptations par rapport aux recommandations des fabricants et manquent de sensibilité chez l'enfant [265, 264].

IV.2.2. Test respiratoire

Le test respiratoire à l'urée enrichie en urée marquée au ^{13}C , isotope naturel stable du carbone présent en faible quantité dans la nature [253]. Il est principalement indiqué chez l'enfant et pour le contrôle d'éradication [253]. Le principe de ce test repose sur la puissante activité de l'uréase de *H. pylori* dégradant dans l'estomac l'urée en $^{13}\text{CO}_2$, ensuite éliminé par voie respiratoire (figure 10) [272]. Il consiste en la mesure du ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ dans l'air expiré avant et 30 min après ingestion d'une solution d'urée marquée au ^{13}C par le patient [272]. Les performances du test respiratoire sont excellentes, avec des sensibilités et spécificité de 90-95 %, aussi bien avant qu'après traitement d'éradication d'*H. pylori* [256, 266].

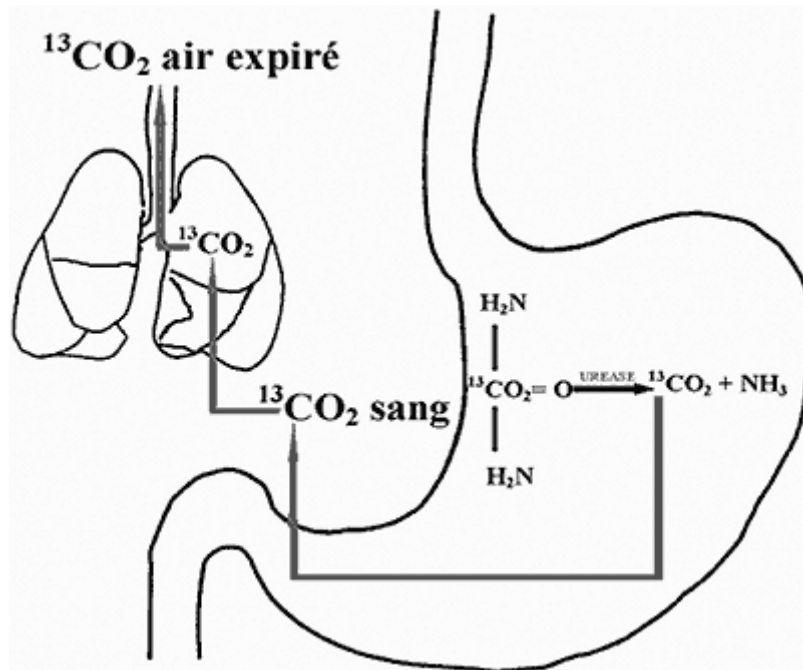


Figure 10:: Principe du test respiratoire à l'urée ^{13}C ingérée et dégradée dans l'estomac du patient expirant du $^{13}\text{CO}_2$ après passage de la muqueuse et de la circulation sanguine [272].

IV.2.3. Détection antigénique dans les selles

Jusqu'à la commercialisation du premier test ELISA pour la détection des antigènes d'*H. pylori* dans les selles, il n'existait pas de méthode directe de détection d'*H. pylori* sans réaliser d'endoscopie [256]. Ce test immunoenzymatique utilise un anticorps polyclonal anti-*H. pylori* adsorbé sur les cupules d'une microplaque afin de capturer les antigènes d'*H. pylori* présents dans un échantillon de selles diluées [256]. Un autre anticorps polyclonal marqué à la peroxydase et un substrat sont ensuite utilisés et la lecture du résultat est effectuée à 450 nm par spectrophotomètre [256]. Par la suite, d'autres tests ont été commercialisés utilisant des anticorps monoclonaux [267].

Sur le plan des performances diagnostiques, les sensibilités et spécificités respectives enregistrées dans une étude multicentrique européenne (13 études) sont comprises entre 80 et 98,2 % (moyenne 91,8 %) et entre 77,8 et 100 % (moyenne 92,6 %) [268]. Pour le contrôle de l'éradication, les résultats de cette première étude multicentrique ont été excellents avec une sensibilité de 95 % équivalente au test respiratoire (94 %) et une spécificité légèrement inférieure (91,8 % versus 97,7 %) [269]. Par ailleurs, plusieurs études ont comparé la détection antigénique dans les selles au test respiratoire [270]. Certaines ont conclu à la supériorité du test respiratoire, plus spécifique pour le contrôle d'éradication à 1 mois que le test HpSA (98,7 % versus 88,3 %) [270]. Aussi, celui-ci présente une précision diagnostique supérieure à 30 jours après le traitement, sans différence à 3 mois [271]. En prenant comme référence le test respiratoire, une autre étude italienne a trouvé après traitement d'éradication, une sensibilité égale à 100 % et une spécificité de 93,9 % [273]. Après traitement par IPP, on observe une négativation du test dans les selles (HpSA) dans 25 % des cas au bout de 3 à 4 semaines [274], avec retour à la normale au contrôle 2 semaines plus tard [274, 275]. Chez l'enfant, certaines études confirment les bonnes performances de la détection antigénique dans les selles avant traitement, en comparaison avec les tests sur biopsies (sensibilité de 90,5 % et spécificité de 97,5 % en moyenne) [276-278] ou avec le test respiratoire (sensibilité de 98 % et spécificité de 99 % en moyenne) [279-281]. Pour expliquer ses résultats, des problèmes de transport ont été évoqués par le fabricant, mais d'autres causes paraissent possibles [282]. D'autres études ont montré une spécificité de 70 % du test en contrôle d'éradication chez l'enfant [283]. Ils conseillent de modifier le seuil de détection à l'aide de courbes ROC (receiver operating characteristic) pour améliorer la spécificité [283]. Les premières études disponibles avec les nouveaux tests utilisant un anticorps monoclonal montrent chez l'enfant une meilleure discrimination des populations infectées et non infectées après traitement d'éradication et une sensibilité un peu supérieure pour le test HpStAR® par rapport à l'HpSA polyclonal (94,3 % versus 80 %) dans le contrôle d'éradication, les spécificités des 2 tests étant voisines (93,8 % versus 95,6 %) [284].

*Traitement médicamenteux
des infections à H. pylori*

V. Traitement médicamenteux des infections à *H. pylori*

Le traitement « guidé » est en fonction de l'étude de la sensibilité de *H. pylori* aux antibiotiques notamment à la clarithromycine. Celle-ci autorise une trithérapie adaptée de 10 jours (IPP + amoxicilline + clarithromycine ou lévofloxacine). Les taux d'éradication dans ce cas sont supérieurs à 90 % [285-287]. Les schémas thérapeutiques utilisent aussi le traitement séquentiel comportant IPP + amoxicilline pendant 5 j, puis IPP + clarithromycine + métronidazol pendant 5 j [251]. Également, les dernières recommandations reposent sur une quadrithérapie bismuthée (IPP + bismuth + métronidazole + cycline pendant 10 jours) en cas de double résistance clarithromycine/levofloxacine ou d'allergie à l'amoxicilline [287].

Si l'étude bactériologique n'est pas possible, une quadrithérapie « probabiliste » est nécessaire [287]. Ainsi, se distingue la quadrithérapie "concomitante" (IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole durant 14 jours), dont l'efficacité est supérieure aux trithérapies probabilistes et au traitement séquentiel [287-289]. Il y a aussi la quadrithérapie "avec bismuth" (IPP + sel de bismuth + tétracycline + métronidazole 10 jours) à privilégier en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie à l'amoxicilline [287, 290]. En cas d'échec de ces 2 quadrithérapies, la culture sur biopsies gastriques est nécessaire pour évaluer la sensibilité à tous les antibiotiques afin de guider la trithérapie de recours (IPP et 2 antibiotiques) [287].

*Plantes médicinales
bioactives sur l'Helicobacter pylori*

VI. Plantes médicinales bioactives sur l'*Helicobacter pylori*

Depuis des milliers d'années, l'humanité a utilisé les plantes afin de traiter et soigner toutes sortes de maladies [252]. Actuellement, l'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 80% des habitants de la planète ont recours aux médecines traditionnelles à base de plantes en tant que soins de santé primaire [347].

À l'origine, ces ressources étaient employées sous leur forme brute, puis au fil du temps, la préparation d'extraits et de concentrés ont permis d'en intensifier l'effet médicinal [348]. À partir du XIX^{ème} siècle, les molécules responsables des effets thérapeutiques ont été isolées et ont servi de prototypes à l'élaboration de médicaments [349, 350].

Par conséquent, les quelques 250 à 300 000 espèces inventoriées de plantes que l'on trouve sur Terre, dont seulement 5 à 15% ont fait l'objet de recherches de molécules bioactives, représentent un réservoir immense de nouveaux composés médicinaux potentiels [351-354]. Selon certains auteurs, les composés d'origine naturelle présentent l'avantage d'une très grande diversité de structures chimiques et ils possèdent aussi un très large éventail d'activités biologiques [355].

VI.1. Glycyrrhiza glabra (la réglisse)

VI.1.1. Description botanique et classification systématique

La réglisse est originaire de l'Eurasie, dans le centre et le sud-ouest de l'Asie et la région méditerranéenne [291]. La Réglisse pousse spontanément dans les prairies et dans les zones ensoleillées [291]. C'est une plante vivace de 100 à 150 cm de hauteur. Ses inflorescences sont des grappes de fleurs couleur lilas plus ou moins foncées [291]. Les parties souterraines de couleur jaune sont très développées. La racine est la partie utilisée en médecine [292].

Glycyrrhiza glabra est inscrite à la Pharmacopée européenne 3ème édition (1999) selon la classification présentée sur le tableau 2 [293].

Classification systématique de la réglisse	
Règne	<i>Archéplastides</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Embranchement	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordre	<i>Fabales</i>
Famille	<i>Fabaceae</i>
Genre	<i>Glycyrrhiza</i>
Espèce	<i>Glabra</i>

Tableau II : Classification systématique de *Glycyrrhiza glabra* L.

VI.1.2. Propriétés pharmacologiques et intérêts thérapeutiques

La réglisse est un édulcorant naturel puissant qui est 50-170 fois plus sucrée que le saccharose [294]. Les constituants chimiques des racines comprennent plusieurs composés bioactifs. Parmi ceux-ci figure la Glycyrrhizine à 16% environ et différents sucres présentant jusqu'à 18%. Ils comportent aussi des composés phénoliques, flavonoïdes, saponosides, stérols, amidons et des acides aminés [295]. Les rhizomes de réglisse sont appréciés pour ces usages en tant qu'expectorants et carminatifs, agent aromatisant, antimicrobien, hypolipidémique, anti-anthérosclérotique, antiviral, anti-ulcérogène, hépatoprotecteur, spasmolytique, antidiurétique, antimutagène, antipyrétique et anti-inflammatoire [296,297].

Il importe de signaler que la réglisse possède diverses propriétés thérapeutiques telles que le renforcement l'action du cortisol [298]. Chez les femmes, elle exerce une activité de type œstrogène-like et réduit la masse corporelle grasse [298].

La glabridine est l'un des flavonoïdes de réglisse les plus étudiés [356, 357]. La glabridine et l'extrait de réglisse ont un impact alimentaire significatif comme suppléments diététiques et cosmétiques [298].

G. glabra a été utilisée traditionnellement pour le traitement de l'ulcère peptique [299, 306]. Les racines et les stolons de cette plante ont été considérés comme un médicament de première intention contre l'ulcère peptique jusqu'à l'avènement de la cimétidine [300]. Diverses études précliniques ont montré l'efficacité de *G. glabra* dans le traitement de l'ulcère peptique [301-303]. Il a été démontré que l'acide glycyrrhétinique est capable d'inhiber l'*Helicobacter pylori* [304, 305]. Toutefois, la réglisse doit être utilisée avec modération et ne devrait pas être prescrite pour les femmes enceintes ou les personnes souffrant d'hypertension artérielle [298].

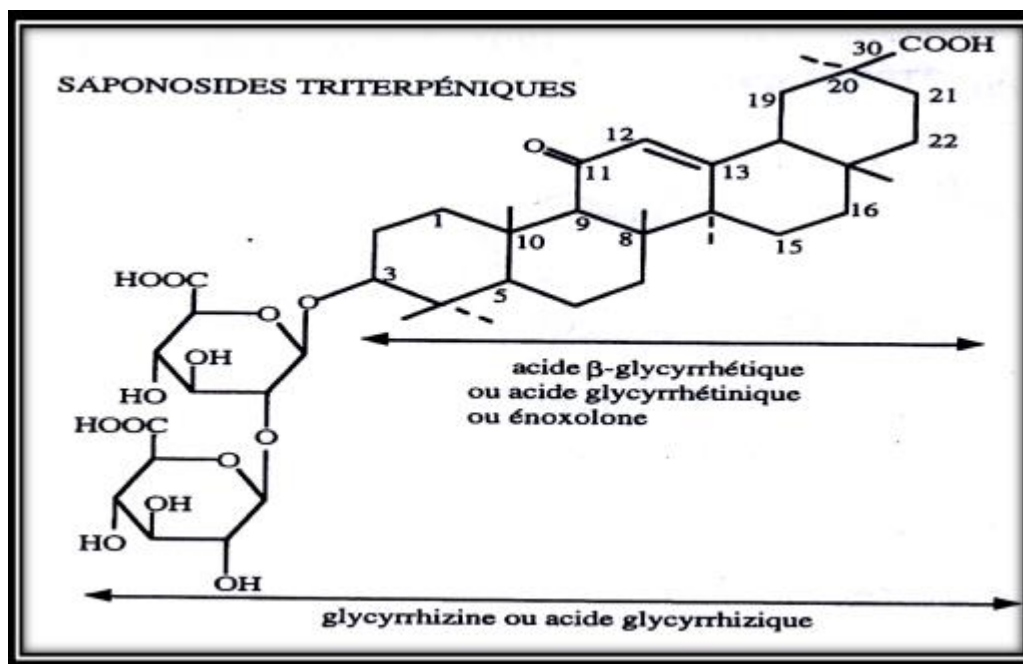


Figure 11: Structure chimique de l'acide glycyrrhizique [366].

L'acide glycyrrhizinique est le saponoside triterpénique principal de la racine de réglisse et a pu être isolé de *Glycyrrhiza glabra*, *G. uralensis*, *G. inflata*, *G. aspera*, *G. korshinskyi* et *G. eurycarpa*. Sa structure a été identifiée en 1989 par technique de résonance magnétique nucléaire (NMR) et établie comme étant l'acide 3-O- β -D glycurono-pyranosyl-(1-2)- β -D-glycurono-pyranosyl glycyrrhétinique. Il s'agit donc d'un triterpène pentacyclique de type oléanane. La glycyrrhizine est un mélange de sels de potassium et de calcium de l'acide glycyrrhizinique, qui est lui-même un diglucuronide de l'acide 18 β -glycyrrhétinique.

L'intérêt scientifique s'est porté sur l'interaction entre l'acide glycyrrhétinique et le métabolisme des prostaglandines par les déshydrogénases à chaîne courte, comme explication des effets inhibiteurs de l'inflammation et protecteurs de la muqueuse (mucoprotecteurs) [366]. Une étude *in vitro* a pu récemment montrer l'effet bactéricide sur 29 espèces d'*Helicobacter pylori* avec une CMI de chaque espèce < 50 $\mu\text{g/ml}$, plus spécifiquement de l'acide glycyrrhétinique, l'aglycone de l'acide glycyrrhizinique. L'acide glycyrrhétinique a de même montré une forte efficacité bactéricide vis-à-vis des espèces résistantes à la clarythromycine avec une CMI de 12,5 à 25 $\mu\text{g/ml}$. L'activité bactéricide de l'A.Gl. est dose-

dépendant. À une concentration de $2 \times \text{CMI}$ (100 $\mu\text{l/ml}$) et de $4 \times \text{CMI}$ (200 $\mu\text{l/ml}$), il a été possible de noter une bactéricidie comparable à $1 \times \text{CMI}$ au bout de 24 heures. Le même phénomène a eu lieu avec une autre lignée (lignée 287) d'*Helicobacter cag.A* négative. Pour cette dernière, à une concentration d'acide glycyrrhétinique du double (200 $\mu\text{l/ml}$) comme à une CMI de 100 $\mu\text{l/ml}$, aucune bactérie n'a pu être comptée. On a donc constaté un killing de 99,9 %. Par contre, une concentration faible de l'ordre de 50 $\mu\text{l/ml}$ n'a pas eu d'influence sur la croissance de *H. pylori* tout au long d'une observation de 72 heures. La dose-dépendance de l'effet antibactérien glycyrrhétinique permet d'expliquer une moindre activité de l'extrait par une teneur en principe actif de 6,4 % d'acide glycyrrhizinique [366].

VI.2. *Allium Sativum* L.

VI.2.1. Description botanique et classification systématique

Allium sativum L. communément appelé l'ail, est une espèce de plante potagère vivace monocotylédone dont les bulbes, à l'odeur et au goût fort, sont souvent employés comme condiment en cuisine. La partie consommée la tête d'ail se compose de plusieurs caïeux ou "gousses" d'ail [361]. Originaire d'Asie centrale, il aurait été utilisé depuis 5 000 ans en région méditerranéenne, en particulier en Égypte. Il est aujourd'hui toujours très apprécié dans de nombreuses régions pour ses qualités gustatives et médicinales [361, 362, 363].

C'est une plante herbacée, bulbeuse et vivace assez grande à nombreuses feuilles engainant le bas de la tige. Elle mesure 50 à 120 cm de hauteur [361]. L'inflorescence est rare chez beaucoup de cultivars et n'apparaît qu'occasionnellement en cas de stress. Elle est enveloppée d'une spathe en une seule pièce tombant assez rapidement. Les fleurs sont groupées en ombelles. Assez peu nombreuses, elles sont de couleur blanche ou rose et s'épanouissent en été [361].

Le fruit est une capsule à 3 loges, mais celle-ci est très rarement produite. La hampe florale donne plus souvent naissance à des bulbilles florales sauf pour les cultivars originaires d'Asie centrale et du Caucase qui sont proches du type sauvage [364].

La reproduction est établie par multiplication végétative par l'intermédiaire des bulbes formés à la base de la tige. Ce sont des bulbes composés de 3 à 20 bulbilles (gousses) arquées appelés caïeux dont chacun est entouré d'une tunique parcheminée [364].

La classification phylogénétique APG III (2009) de l'*Allium sativum* est représentée au niveau du tableau 3 [307].

Classification phylogénétique APG III	
Règne	<i>Archéplastides</i>
Clade	<i>Angiospermes</i>
Clade	<i>Monocotylédones</i>
Ordre	<i>Asparagales</i>
Famille	<i>Amaryllidacées</i>
Sous-famille	<i>Allioïdées</i>
Genre	<i>Allium</i>
Espèce	<i>Sativum</i>

Tableau III : Classification phylogénétique APG III d'*Allium sativum* L.

VI.2.2. Propriétés pharmacologiques et intérêts

Allium sativum L., est largement utilisé dans le monde entier depuis des siècles en raison de ses propriétés préventives dans la régulation de la pression artérielle, des maladies cardiovasculaires, de la baisse du taux de sucre dans le sang et du cholestérol [308]. Elle est efficace contre les bactéries, les champignons, les virus et les parasites tout en accroissant le système immunitaire [308]. Aussi elle possède des caractéristiques antitumorales et antioxydantes [308]. Toutes les souches et isolats testés *H. pylori* sont sensibles aux effets majeurs des matières à base d'ail comme l'huile d'ail, la poudre d'ail, l'allicine (thiosulfinate de 2-propène allylique et leurs constituants diallyliques) [308]. Les CMI du tétrasulfure de diallyle et de l'allicine ont été inférieurs à ceux de l'huile d'ail, de la poudre et du disulfure de

diallyle [308]. Les résultats d'une étude ont révélé que l'administration d'ail enrichi en sélénium inhibe le développement et la progression de la gastrite chronique induite par *H. pylori* [309]. Par contre dans une autre étude, l'administration à long terme de suppléments d'ail n'a pas réduit la prévalence de l'infection à *H. pylori* [310]. Par ailleurs, une étude *in vivo* sur 10 sujets recevant de l'ail a montré que celui-ci n'avait aucun effet *in vivo* sur *H. pylori* [311]. Allitridi (diallyl trisulfide), un dérivé exclusif de l'ail, a montré un effet inhibiteur dépendant de la dose sur la croissance d'*H. pylori* [312].

VI.3. *Matricaria recutita* L.

VI.3.1. Description botanique et classification systématique

Matricaria recutita L., communément appelé Camomille sauvage, Matricaire camomille ou Petite Camomille, est une plante herbacée de la famille des Astéracées et du genre *Matricaria*, annuelle, à tige unique, dressée (de 20 à 50 cm) et rameuse [313]. Les feuilles très découpées sont bi- à tripennatiséquées, à segments presque filiformes, aigus, larges de 0,3–0,4 mm [314]. L'inflorescence est un capitule solitaire, de 10-25 mm. Les fleurs minuscules se reconnaissent à leur odeur prononcée (l'odeur de camomille est typique) [314]. L'involucre hémisphérique, à la base du capitule, est formé de bractées imbriquées, verdâtres à marges membraneuse [314]. L'axe s'élargit en un réceptacle creux, plat au début puis conique, dépourvu de paillettes, sur lequel sont fixés deux types de fleurs :

- Sur le disque central jaune verdâtre se trouvent les fleurs tubulées, à 5 lobes
- À la périphérie, se trouvent des fleurs ligulées, à ligule blanche de 6-10 x 2-3 mm, femelles. Les ligules se retournent vers le bas, peu après l'ouverture des fleurs [314].

Elle fleurit de mai à novembre [314]. Les pétales de la corolle comportent des cellules coniques qui présentent un réseau de crêtes nanométriques donnant une iridescence. Ces stries agissent comme un réseau de diffraction qui décompose la lumière blanche (comme le spectre lumineux formé par un prisme ou les irisations à la surface d'un CD) et reflète toutes les couleurs visibles, notamment le bleu [315]. La Matricaire, comme de nombreuses plantes, n'a pas la capacité génétique et biochimique de produire des pigments dans le spectre bleu à ultraviolet [316]. Elle crée ainsi cette iridescence afin d'attirer les pollinisateurs grâce à un guide à nectar [316].

Le fruit est un akène subcylindrique, très petit, de 1-2 x 0,5 mm, à 4-5 côtes ventrales, lisse sur le dos, d'un blanc jaunâtre, à pappus nul ou réduit à une petite couronne [317].

La matricaire camomille est largement distribuée en Europe, en Asie tempérée (Moyen-Orient, Asie centrale, certaines régions de Chine), l'Afrique du Nord (Maroc, Algérie) [318]. Elle est indigène dans tous ces pays. Elle est naturalisée en Australie, Europe de l'Est, nord de l'Inde, Amérique du Nord et du Sud. En Europe, elle est particulièrement abondante en Hongrie et dans les Balkans [319].

Au Maroc, elle se trouve dans deux zones disjointes, la première entre Tanger, Ouezzane, Souk Larbaa, Moulay Bouselham et Azilah, et la seconde entre Kénitra, Sidi Slimane, Khémisset et Rabat [365].

La classification systématique de *Matricaria recutita* L. est résumée dans le tableau 4 [318].

Classification systématique de la Matricaire camomille	
Règne	<i>Plantae</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordre	<i>Asterales</i>
Famille	<i>Asteraceae</i>
Genre	<i>Matricaria</i>
Espèce	<i>Recutita</i>

Tableau IV : Classification systématique de *Matricaria recutita* L.

VI.3.2. Propriétés pharmacologiques et intérêts thérapeutiques

Un certain nombre d'activités de la matricaire camomille ont été mises en évidence par des études *in vitro* et *in vivo* [319-321]. Elle est reconnue pour ses propriétés anti-inflammatoire attribuée au chamazulène, à son précurseur la matricine, au (-) - α -bisabolol et à son oxyde [319,320]. Une bonne activité anti-inflammatoire a été clairement établie sur l'œdème induit de la patte du rat, l'arthrite induite et l'érythème radio induit [321]. Le (-) - α -bisabolol s'oppose à l'ulcération gastrique chez le rat induite par différents agents (éthanol, stress, indométacine, par voie orale) [322]. Une blessure sur la langue du rat traitée par un onguent de camomille guérit plus rapidement car elle favorise l'épithélialisation avec un meilleur pourcentage de fibres de collagène [322].

Alliée des spasmolytiques, l'extrait hydro-alcoolique des fleurs est spasmolytique [320]. Cette activité pourrait être due à l'apigénol qui est plus actif que la papavérine sur l'iléon de Cobaye isolé [320]. Elle a une activité antibactérienne et antifongique mais l'huile essentielle de la matricaire camomille est faiblement antibactérienne et antifongique [320]. Elle stimule la sécrétion biliaire chez le chat et le chien [320]. D'autre part, des observations chez l'homme ont fait état d'une action sédative de la matricaire camomille [320].

Traditionnellement *Chamomilla recutita* L. est utilisée à diverses fins médicinales pour les affections du tractus gastro-intestinal telles que les flatulences, diarrhées nerveuses, spasmes, colites, gastrites et hémorroïdes [323]. L'extrait d'huile de fleurs de *C. recutita* démontre une activité anti-*H. pylori* en inhibant la souche de référence [324]. En outre, cette étude a révélé que la production d'uréase de *H. pylori* a été inhibée par l'extrait d'huile de *C. recutita* [324]. Dans une autre étude, des extraits au méthanol aqueux à 70% de *C. recutita* ont été prouvés actifs contre une souche standard et 15 isolats cliniques de *H. pylori* [325].

VI.4. Divers plantes actives sur l'*Helicobacter pylori* :

Curcuma longa. *Curcuma longa* communément appelé curcuma, est obtenu à partir des rhizomes de la plante. Il est utilisé pour le traitement de l'ulcère peptique sous forme de médicament. Le curcuma appartient à la famille des Zingiberaceae, et il est cultivé dans toute l'Asie du Sud. Le *curcuma longa* a d'autres propriétés, antioxydants et anti-inflammatoires [368]. Le curcuma a trois constituants principaux : la bisdéméthoxycurcumine, la déméthoxycurcumine et le diferuloylméthane (curcumine) et certains autres constituants comme les résines, les protéines, l'atlantone et la tumérone [369]. Ronita De et al. ont mené un essai clinique et ont constaté que *Curcuma longa* avait un meilleur effet médicinal et était utilisé par voie orale et par voie intraveineuse. *Curcuma longa* est un remède très efficace pour l'ulcère peptique, notamment contre l'infection à *H. pylori*. *Curcuma longa* a été administré par voie intraveineuse pendant 7 jours à une dose de 50 ng/kg in vivo. Après 7 jours, *H. pylori* a été vérifié par le test à l'uréase, la curcumine élimine l'infection à *H. pylori* de la muqueuse gastrique, elle élimine également les colonies formées par les bactéries dans la muqueuse gastrique [370].

Foenicule vulgare. Le fenouil commun est une source potentielle de potassium, de sodium, de phosphore et de calcium. Il contient du néophytadiène (0–10,6 %), de l'acétate d'exofenchyle (0,3–3,8 %), du (E)-phytol (0,1–6,0 %), de l'estragole (0,1–2,5 %) et de la fenchone (0,1–3,1 %). L'extrait hydroéthanolique du fenouil a montré dans une étude l'inhibition de *H. pylori* et *C. jejuni* [371, 372].

Pistacia lentiscus L., la gomme de mastic a montré des propriétés anti-*H. pylori* contre plusieurs affections gastro-intestinales. Paraschos et ses collaborateurs [373] ont étudié les activités in vitro et in vivo des extraits de gomme de mastic de Chios et de ses constituants contre *H. pylori*. Les constituants actifs du mastic ont été obtenus par séparation de l'extrait total de mastic sans polymère en une fraction acide et une fraction neutre. Les deux fractions ont été caractérisées par résonance magnétique nucléaire et spectroscopie de masse pour élucider la structure des composants. Les principaux acides triterpéniques se trouvaient dans la fraction acide, et les alcools et aldéhydes triterpéniques composaient la fraction neutre. Les résultats in vitro utilisant l'extrait total de mastic, les fractions et les composés purs ont montré que l'extrait le plus actif était la fraction acide, présentant une concentration bactéricide

minimale de 0,139 mg/ml, tandis que l'acide isomasticadiénolique était considéré comme le composé pure le plus actif (concentration bactéricide minimale de 0,202 mg/ml). Environ 1 mois après avoir été infectées par *H. pylori*, les souris ont été traitées pendant 3 mois avec de l'extrait dilué dans de l'éthanol puis dissous dans de l'eau. Ces résultats in vivo ont montré une réduction statistiquement significative du nombre de colonies de *H. pylori* viables dans le groupe traité avec l'extrait total de mastic sans polymère. La PCR, la sérologie, la culture de *H. pylori* et l'évaluation histopathologique de la muqueuse gastrique ont confirmé ces résultats, indiquant que la gomme mastic peut être efficace pour réduire la colonisation par *H. pylori*.

Ohno et al. [374] ont rapporté l'action de 13 huiles essentielles contre des souches de *H. pylori* d'origine clinique et standard ATCC (American Type Culture Collection). L'étude a révélé une activité contre toutes les souches testées avec des huiles extraites de *Cupressus sempervirens*, *Juniperus communis*, *Melaleuca alternifolia*, *Lippia citriodora*, *Ocimum basilicum*, *Mentha piperita*, *Origanum majorana*, *Eucalyptus globulus*, *Ravensara aromatica*, *Citrus limonum*, *Cymbopogon citratus*, *Rosmarinus officinalis* et *Lavandula latifolia*. Le même profil de sensibilité a été observé par Deriu et al. [375] en 2007, qui ont étudié l'activité de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. contre dix isolats cliniques d'*Helicobacter pylori* présentant un profil résistant pour une trithérapie avec métronidazole, clarithromycine et lévofloxacine.

L'huile essentielle de citron de Sicile (*Citrus lemon* Burm. Rutaceae) est classée comme un produit potentiellement prometteur contre les maladies gastro-intestinales [376]. Une étude concernant son potentiel antimicrobien contre *Helicobacter pylori* par Rozza et al. [377] ont révélé une concentration minimale inhibitrice de 125 µg/mL. De plus, les auteurs ont effectué une analyse phytochimique pour identifier les composés présents dans l'huile. Environ 17 composés ont été identifiés, dont 13 ont été identifiés par chromatographie en phase gazeuse. Les auteurs ont caractérisé le monoterpène limonène comme constituant majeur de l'huile essentielle, équivalant à environ 70,75% du produit total. Par ailleurs, la présence de β-pinène a également été détectée à une concentration de 13,19 %. Le profil antimicrobien des deux principaux composés isolés a donné des CMI de 75 µg/mL et 500 µg/mL pour le limonène et le β-pinène, respectivement. Ainsi, les résultats ont pu attribuer le limonène comme principal composé responsable de l'activité anti-*Helicobacter pylori*.

Conclusion

En conclusion, les plantes médicinales ont montré un potentiel en tant que traitement de l'infection gastroduodénale à *H. pylori* en inhibant la croissance des bactéries et en réduisant l'inflammation. Ils peuvent constituer une alternative viable aux traitements antibiotiques traditionnels, en particulier dans les pays en développement où l'accès aux antibiotiques est limité.

Il convient de noter que la plupart des études sur l'efficacité des plantes médicinales contre *H. pylori* sont précliniques et que davantage d'essais humains sont nécessaires pour déterminer leur efficacité et leur innocuité en tant que traitement de l'infection à *H. pylori*.

Résumés

RESUMES

Titre : L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement traditionnel de l'ulcère gastroduodéal à *Helicobacter pylori* au Maroc

Auteur : Abdelali Al Bouzidi

Directeur de la thèse : Pr. Azzedine Ibrahimi

Mots clés : ulcère gastroduodéal, *Helicobacter pylori*, plantes médicinales ;

La maladie ulcéreuse gastroduodénale associée à *H. pylori* est une affection cosmopolite d'évolution chronique récidivante dont l'incidence, l'émergence des résistances et des traitements lourds par trithérapie connaissant des échecs liés à l'antibiorésistance lui confère le statut de maladie de santé publique dans de nombreux pays, notamment au Maroc.

De nos jours, l'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie a reçu un grand intérêt dans la recherche biomédicale et il a été démontré qu'elles ont un potentiel en tant que traitement de l'infection gastroduodénale à *Helicobacter pylori*. Ces plantes contiennent des composés bioactifs ayant des propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires et antioxydantes, ce qui peut aider à réduire la croissance et la colonisation de *H. pylori* dans l'estomac et le duodénum.

De nombreuses études ont été menées pour étudier l'efficacité de diverses plantes médicinales contre *H. pylori*, notamment des extraits d'ail, de gingembre, de curcuma et de réglisse, entre autres. Ces plantes se sont avérées inhiber la croissance de *H. pylori* dans des études en laboratoire et, dans certains cas, se sont avérées aussi efficaces que les traitements antibiotiques traditionnels.

L'utilisation des plantes médicinales comme traitement de l'infection à *H. pylori* présente plusieurs avantages par rapport aux traitements antibiotiques traditionnels. Par exemple, ils sont souvent plus abordables et accessibles dans les pays en développement, où l'infection à *H. pylori* est plus répandue. De plus, ils sont moins susceptibles d'entraîner une résistance aux antibiotiques, qui est une préoccupation croissante avec l'utilisation excessive des antibiotiques.

ABSTRACT

Title: The use of medicinal plants in traditional treatment of gastroduodenal ulcer due to *Helicobacter pylori* in Morocco.

Author: Abdelali Al Bouzidi

Director of the thesis: Pr. Azzedine Ibrahim

Key words: gastroduodenal ulcer, *Helicobacter pylori*, medicinal plants;

The gastroduodenal ulcer disease associated with *H. pylori* is a cosmopolitan affection of chronic relapsing evolution whose incidence, the emergence of resistances and heavy treatments by triple therapy experiencing failures related to antibiotic resistance confers the status of public health disease in many countries, particularly in Morocco.

Actually, the use of medicinal plants in herbal medicine has received great interest in biomedical research and they have been shown to have potential as a treatment for gastroduodenal *Helicobacter pylori* infection. These plants contain bioactive compounds with antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant properties, which may help to reduce the growth and colonization of *H. pylori* in the stomach and duodenum.

Many studies have been conducted to investigate the effectiveness of various herbal remedies against *H. pylori*, including extracts of garlic, ginger, turmeric, and licorice, among others. These herbs have been shown to inhibit the growth of *H. pylori* in laboratory studies and, in some cases, have been shown to be as effective as traditional antibiotic treatments.

Using herbal medicines as a treatment for *H. pylori* infection has several advantages over traditional antibiotic treatments. For example, they are often more affordable and accessible in developing countries, where *H. pylori* infection is more prevalent. Additionally, they are less likely to lead to antibiotic resistance, which is a growing preoccupation with the overuse of antibiotics.

ملخص

العنوان: استخدام النباتات الطبية في العلاج التقليدي لقرحة المعدة و الأمعاء المرتبطة ببكتيريا الملوية البوابية في المغرب.

من طرف : عبدالعالي البوزيدي

مدير الأطروحة : الأستاذ عز الدين إبراهيمي

الكلمات الأساسية : قرحة المعدية و الأمعاء، الملوية البوابية، النباتات الطبية

مرض قرحة المعدة والأمعاء المرتبط ببكتيريا الملوية البوابية هو عدوى عالمية مزمنة إنتكاسية، التي يؤدي حدوث وظهور مقاومات للمضادات الحيوية إلى فشل في العلاج ، مما يشكل مشكل في الصحة العمومية في عدة بلدان بما فيها المغرب.

في الوقت الحاضر ، حظي استخدام النباتات الطبية في طب الأعشاب باهتمام كبير في البحوث الطبية الحيوية وقد ثبت أن لها إمكانية كعلاج لعدوى المعدة والأمعاء المرتبط بالملوية البوابية. تحتوي هذه النباتات على مركبات نشطة بيولوجيًا لها خصائص مضادة للميكروبات ومضادة للالتهابات ومضادة للأكسدة ، والتي قد تساعد في تقليل نمو واستعمار الملوية البوابية في المعدة والاثني عشر.

تم إجراء العديد من الدراسات للتحقق من فعالية العلاجات العشبية المختلفة ضد بكتيريا الملوية البوابية ، بما في ذلك مستخلصات الثوم والزنجبيل والكرم وعرق السوس وغيرها. وقد ثبت أن هذه الأعشاب تمنع نمو جرثومة المعدة في الدراسات المخبرية ، وفي بعض الحالات ، ثبت أنها فعالة مثل العلاجات التقليدية بالمضادات الحيوية.

إن استخدام الأدوية العشبية كعلاج لعدوى الملوية البوابية له مزايا عديدة مقارنة بالمضادات الحيوية التقليدية. على سبيل المثال ، غالبًا ما تكون ميسورة التكلفة ويمكن الوصول إليها في البلدان النامية ، حيث تنتشر عدوى الملوية البوابية أكثر. بالإضافة إلى ذلك ، من غير المرجح أن تؤدي إلى مقاومة المضادات الحيوية ، وهو مصدر قلق متزايد مع الإفراط في استخدام المضادات الحيوية.

*Références
bibliographiques*

- [1] Zhu Y, Zhou X, Wu J, Su J, Zhang G. 2014. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* infection in persistent high incidence area of gastric carcinoma in Yangzhong city. *Gastroenterol Res Pract.* 2014: 1-10.
- [2] Buzás GM. 2010. *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* 16: 3865-3870.
- [3] IARC. 1994. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 61: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon: IARC
- [4] Malaty HM. 2007. Epidemiology of *helicobacter pylori* infection. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology.* 21(2): 205-214.
- [5] Sgouras DN, Trang TT et Yamaoka Y. 2015. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 20 (1): 8-16.
- [6] Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. 2015. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci.* 59: 1698-1709.
- [7] Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. 2004. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev:CD 00.*
- [8] Ito T, Kobayashi D, Uchida K, Takemura T, Nagaoka S, Kobayashi I, et al. 2008. *Helicobacter pylori* invades the gastric mucosa and translocates to the gastric lymph nodes. *Laboratory Investigation.* 88: 664-681.
- [9] Nicolson GL, Haier J. 2010. Role of chronic bacterial and viral infections in neurodegenerative, neurobehavioural, psychiatric, autoimmune and fatiguing illnesses: part 2. *Br J Med Pract.* 3(1): 301-310.
- [10] Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ and The European Helicobacter Study Group. 2012; Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut.* 61 : 646-664.

- [11] Roberts SE, Morrison-Rees S, Samuel DG, et al. 2016. Review article : the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 43: 334-345.
- [12] Drouin E. 1999. *Helicobacter pylori*: Novel therapies. *Can J Gastroenterol*, 13: 581-583.
- [13] Keenan JI, Salm N, Wallace AJ et Hampton MB. 2012. Using food to reduce *H.pylori* associated inflammation. *Phytother Res.* 26 (11): 1620-1625.
- [14] Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, de la Cruz-Herrera CF, Romero I. 2014. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 20(6): 1450-1469.
- [15] Takeuchi H, Trang VT, Morimoto N. 2014. Natural products and food components with anti-*Helicobacter pylori* activities. *World J Gastroenterol.* 20: 8971-8978.
- [16] Han YM, Park JM, Jeong M, Yoo JH, Kim WH, Shin SP, Ko WJ et Hahm KB. 2015. Dietary, non-microbial intervention to prevent *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *Ann Transl Med.* 3 (9): 122.
- [17] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. 2017. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/florence consensus report. *Gut.* 66: 6-30.
- [18] Almeida N, Romaozinho JM, Donato MM, et al. 2014. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal. *Clin Microbiol Infect.* 20 : 1127-1133.
- [19] Zaidi SF, Muhammad JS, Usmanghani K et Sugiyama T. 2015. Review: Pharmacological ins and outs of medicinal plants against *Helicobacter pylori*: A review. *Pak J Pharm Sci.* 28 (3) : 1171-1176.
- [20] BELLAKHDAR J. 1997. La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. *Ibis Press*, Paris.

- [21] Ennabili A, Gharnit N, & El Hamdouni M. 2000. Inventory and social interest of medicinal, aromatic and honey -plants from Mokrisset (NW of Morocco). *Stud. Bot.* 19: 57-74.
- [22] Ennabili A, Gharnit N, Maach Y, El Meskaoui A, Bousta D. 2006. Exploitation des plantes médicinales et alimentaires du bassin versant de l'oued Laou (nord-ouest du Maroc). *J. Bot. Soc. Bot. France* 36 : 71-79.
- [23] Gharnit N, El Mtili N, Ennabili A, Sayah F. 2006. Importance socio-économique du caroubier (*Ceratonia siliqua* L.) dans la Province de Chefchaouen (nord-ouest du Maroc). *J. Bot. Soc. Bot. France* 33 : 43-48.
- [24] Hseini S, et Kahouadji A. 2007. Etude ethnobotanique de la flore médicinale dans la région de Rabat (Maroc occidental). *Lazaroa.* 28 : 79-93.
- [25] Mehdioui R, & kahouadji A. 2007. Etude ethnobotanique auprès de la population riveraine de la forêt d'Amsittène : cas de la Commune d'Imi n'Tlit (Province d'Essaouira). *Bulletin de l'Institut Scientifique, Rabat, section Sciences de la Vie.* 29 : 11-20.
- [26] Salhi S, Fadli M, Zidane L, et Douira A. 2010. Etudes floristique et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Maroc). *Lazaroa.* 31: 133-146.
- [27] Ghanmi M, Satrani B, Aberchane M, Ismaili MR, Aafi A, El Abid A. 2011. Plantes Aromatiques et Médicinales du Maroc, les milles et une vertu. *Centre de Recherche Forestière.* Rabat, Maroc, pp : 130.
- [28] El-Gharbaoui A, Benitez G, Gonzalo-Tejero MR, Molero-Mesa J, Merouki A. 2017. A Comparison of Lamiaceae medicinal uses in eastern Morocco and eastern Andalusia and in Ibn al-Baytar's Compendium of Simple Medicaments (13th century CE), *J. Ethnopharma.* 18 : 208-224.
- [29] Lahsissène H, Kahouadji A, Tijane M, Hseini S. 2009. Catalogue des plantes médicinales utilisées dans la région de Zaër (Maroc Occidental) — *Lejeunia.* 186 : 1-27.

- [30] Bellakhdar J. 1987. Médecine traditionnelle et toxicologie Ouest - Saharienne, contribution à l'étude de la pharmacopée marocaine – Edition *technique Nord-africaine*. 357p.
- [31] Kahouadji MS. 1995. Contribution à une étude ethnobotanique des plantes médicinales dans le Maroc Oriental - *Thèse de 3ème cycle, Université Mohamed Ier, Fac. Sc., Oujda*. 207 pp.
- [32] Benchaâbane A, & Abbad A. 1997. Les plantes médicinales commercialisées à Marrakech. *Mem. Doc. Etat. (ined.)*. Ed. Info, Marrakech. 74 pp.
- [33] Hmamouchi M. 1999. Les plantes médicinales et aromatiques marocaines. Utilisations, biologie, écologie, chimie, pharmacologie, toxicologie. *Imprimerie de Fédala, Mohammedia (Maroc)*. 389 p.
- [34] El Rhaffari L. 2002. Etude ethnobotanique, phytochimique et pharmacologique des plantes aromatiques et médicinales du Tafilalt. Ressources végétales des oasis du Sud-Est du Maroc. Etat des lieux, valorisation gestion et préservation. *Mem. Doc. Etat. (ined.)*. Univ. My Ismâil, Fac. Sci. Meknès, Maroc.
- [35] Mehdioui R, & Kahouadji A. 2007. Etude ethnobotanique auprès de la population riveraine de la forêt d'Amsittène : cas de la Commune d'Imi n'Tlit (Province d'Essaouira). *Bulletin de l'Institut Scientifique de Rabat, Section Sciences de la Vie*. 29 : 11-20
- [36] Goodwin CS, McConnell W, McCulloch RK, McCullough C, Hill R, Bronsdon MA, and Kasper G. 1989. Cellular fatty acid composition of *Campylobacter pylori* from primates and ferrets compared with those of other Campylobacters. *J Clin Microbiol*. 27: 938-943.
- [37] Mégraud F, Bonnet F, Garnier M, and Lamouliatte H. 1985. Characterization of "*Campylobacter pyloridis*" by culture, enzymatic profile, and protein content. *J Clin Microbiol*. 22: 1007-1010.
- [38] Mégraud F, and Lehours P. 2007. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 20: 280-322.

- [39] Owen, R.J. 1995. Bacteriology of *Helicobacter pylori*. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 9: 415-446.
- [40] Haesebrouck, F, Pasmans F, Flahou B, Chiers K, Baele M, Meyns T, Decostere A, and Ducatelle R. 2009. Gastric Helicobacters indomestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clin Microbiol Rev.* 22: 202-223.
- [41] Marshall BJ, Warren JR. 1984. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1 : 1311-1315.
- [42] Marshall BJ. 1996. Histoire de la découverte d'Helicobacter pylori. In: Mégraud F, Lamouliatte H, editors. *Helicobacter pylori*, 1. Paris: Elsevier. 35-43.
- [43] Langenberg W, Tytgat GNJ, Schipper ME. 1984. Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet.*1: 1348-1349.
- [44] Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. 1985. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust.* 142: 436-439.
- [45] Bergey's Manual of systematic bacteriology. 2001. Deuxième édition.
- [46] O'Rourke J, et Bode G. 2001. Morphology and ultrastructure of *Helicobacter pylori*. In: *Pubmed*.
- [47] Ferrand J. et Ménard A. 2009. *Helicobacter pylori* dans un modèle de carcinogénèse gastrique impliquant les cellules souches mésenchymateuses. *Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat à l'Université Bordeaux 2.* 32-49.
- [48] Flandrois J.P. 1997. Bactériologie médicale. *Presse universitaire de Lyon.* 216-218.
- [49] Ferrand J. et Ménard A. 2009. *Helicobacter pylori* dans un modèle de carcinogénèse gastrique impliquant les cellules souches mésenchymateuses. *Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat à l'Université Bordeaux 2.* 50-61.
- [50] Fauconnier A. 1998. Génétique et biologie moléculaire de *Helicobacter pylori* : des approches efficaces pour aborder la pathogénicité de la bactérie. In : *Acta endoscopica.* 28 : 165-173.

- [51] Broutet N, Mégraud F. 1996. Épidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori*. In: Mégraud F, Lamouliatte H, editors. *Helicobacter pylori*, 1. Paris: Elsevier. 79-100.
- [52] Labigne A. 1996. Pouvoir pathogène de *Helicobacter pylori*. In: Mégraud F, Lamouliatte H, editors. *Helicobacter pylori*, 1. Paris. Elsevier. 119-39.
- [53] Contreras M, Labigne A. 2003. Quels sont les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori* ? *Gastroenterol Clin Biol.* 27 : 401-408.
- [54] Schade C, Flemstrom G, and Holm L. 1994. Hydrogen ion concentration in the mucus layer on top of acid-stimulated and -inhibited rat gastric mucosa. *Gastroenterology.* 107: 180-188.
- [55] Bijlsma J, Lie ALM, Nootenboom IC, Vandenbroucke-Grauls, and Kusters JG. 2000. Identification of loci essential for the growth of *Helicobacter pylori* under acidic conditions. *J. Infect. Dis.* 182: 1566-1569.
- [56] Stingl K, Altendorf K, and Bakker EP. 2002. Acid survival of *Helicobacter pylori*: how does urease activity trigger cytoplasmic pH homeostasis? *Trends Microbiol.* 10: 70-74.
- [57] Schreiber S, Bucker R, Groll C, Azevedo-Vethacke M, Garten D, Scheid P, Friedrich S, Gatermann S, Josenhans C, and Suerbaum S. 2005. Rapid loss of motility of *Helicobacter pylori* in the gastric lumen in vivo. *Infect. Immun.* 73: 1584-1589.
- [58] Schreiber S, Konradt M, Groll C, Scheid P, Hanauer G, Werling HO, Josenhans C, and Suerbaum S. 2004. The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101: 5024-5029.
- [59] Burne R A, and Chen YM. 2000. Bacterial ureases in infectious diseases. *Microbes Infect.* 2: 533-542.
- [60] Contreras M, Thiberge JM, Mandrand-Berthelot MA, and Labigne A. 2003. Characterization of the roles of NikR, a nickel-responsive pleiotropic autoregulator of *Helicobacter pylori*. *Mol. Microbiol.* 49: 947-963.

- [61] van Vliet AHM, Kuipers EJ, Waidner B, Davies BJ, de Vries N, Penn CW, Vandembroucke-Grauls CM, Kist M, Bereswill S, and Kusters JG. 2001. Nickel-responsive induction of urease expression in *Helicobacter pylori* is mediated at the transcriptional level. *Infect. Immun.* 69: 4891-4897.
- [62] Ha NC, Oh ST, Sung JY, Cha KA, Lee MH, and Oh BH. 2001. Supramolecular assembly and acid resistance of *Helicobacter pylori* urease. *Nat. Struct. Biol.* 8: 505-509.
- [63] Sachs G, Scott D, Weeks D, and Melchers K. 2002. The compartment buffered by the urease of *Helicobacter pylori*: cytoplasm or periplasm? *Trends Microbiol.* 10: 217-218.
- [64] Smoot DT, Mobley HL, Chippendale GR, Lewison JF, and Resau JH. 1990. *Helicobacter pylori* urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. *Infect. Immun.* 58: 1992-1994.
- [65] Montecucco C, Rapuolli R. 2001. Living dangerously: how *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2(6): 457-466.
- [66] Kuwahara H, Miyamoto Y, Akaike T, Kubota T, Sawa T, Okamoto S, and H. Maeda. 2000. *Helicobacter pylori* urease suppresses bactericidal activity of peroxynitrite via carbon dioxide production. *Infect. Immun.* 68: 4378-4383.
- [67] Harris PR, Mobley HL, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Smith PD. 1996. *Helicobacter pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology.* 111(2): 419-425.
- [68] Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. 1991. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun.* 59: 2470-2475.
- [69] Tsuda M, Karita M, Morshed MG, Okita K, Nakazawa T. 1994. A urease-negative mutant of *Helicobacter pylori* constructed by allelic exchange mutagenesis lacks the ability to colonize the nude mouse stomach. *Infect Immun.* 62: 3586-3589.

- [70] Ha NC, Oh ST, Sung JY, Cha KA, Lee MH, Oh BH. 2001. Supramolecular assembly and acid resistance of *Helicobacter pylori* urease. *Nat Struct Biol.* 8: 505-509.
- [71] McGee DJ, May CA, Garner RM, Himpsl JM, Mobley HL. 1999. Isolation of *Helicobacter pylori* genes that modulate urease activity. *J Bacteriol.* 181: 2477-2484.
- [72] Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W. 1986. *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis.* 153: 658-663.
- [73] Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD et al. 1997. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 388: 539-547.
- [74] O'Toole PW, Kostrzynska M, Trust TJ. 1994. non-motile mutants of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* defective in flagellar hook production. *Mol Microbiol.* 14: 691-703.
- [75] Schmitz A, Josenhans C, Suerbaum S. 1997. Cloning and characterization of the *Helicobacter pylori* flbA gene, which codes for a membrane protein involved in coordinated expression of flagellar genes. *J Bacteriol.* 179: 987-997.
- [76] Spohn G, Scarlato V. 1999. Motility of *Helicobacter pylori* is coordinately regulated by the transcriptional activator FlgR, an NtrC homolog. *J Bacteriol.* 181: 593-599.
- [77] Leying H, Suerbaum S, Geis G, Haas R. 1992. Cloning and genetic characterization of a *Helicobacter pylori* flagellin gene. *Mol Microbiol.* 6: 2863-2874.
- [78] Suerbaum S, Josenhans C, Labigne A. 1993. Cloning and genetic characterization of the *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flaB flagellin genes and construction of *H. pylori*. *J Bacteriol.* 175: 3278-3288.
- [79] Gewirtz AT, Yu Y, Krishna US, Israel DA, Lyons SL, and Peek RM Jr. 2004. *Helicobacter pylori* flagellin evades toll-like receptor 5-mediated innate immunity. *J Infect Dis.* 189: 1914-1920.

- [80] Nakamura H, Yoshiyama H, Takeuchi H, Mizote T, Okita K, Nakazawa T. 1998. Urease plays an important role in the chemotactic motility of *Helicobacter pylori* in a viscous environment. *Infect Immun.* 66: 4832-4837.
- [81] Falk PG, Syder AJ, Guruge JL, Kirschner D, Blaser MJ, Gordon JI. 2000. Theoretical and experimental approaches for studying factors defining the *Helicobacter pylori*-host relationship. *Trends Microbiol.* 8: 321-329.
- [82] Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET et al. 1998. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science.* 279: 373-377.
- [83] Odenbreit S, Till M, Hofreuter D, Faller G, Haas R. 1999. Genetic and functional characterization of the alpAB gene locus essential for the adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric tissue. *Mol Microbiol.* 31: 1537-1548.
- [84] Mahdavi J, Sonden B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N et al. 2002. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science.* 297 : 573-578.
- [85] Monica Contreras, Agnès Labigne. 2003. Quels sont les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori* ? *Gastroenterol Clin Biol.* 27 : 401-408.
- [86] Iradj Sobhani. 2004. *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Med Sci (Paris).* 20(4) : 431-436.
- [87] D. LAMARQUE. 2001. Les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori*, quelle importance ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 25, N° 12 - pp. 1079-1081.
- [88] Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, Massone A, Papini E, Xiang Z, Figura N, and Rappuoli R. 1993. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90: 5791-5795.

- [89] Ching CK, Wong BC, Kwok E, Ong L, Covacci A, and Lam SK. 1996. Prevalence of CagA-bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-CagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls. *Am. J. Gastroenterol.* 91: 949-953.
- [90] Cover T L, Glupczynski Y, Lage AP, Burette A, Tummuru MK, Perez-Perez GI, and Blaser MJ. 1995. Serologic detection of infection with cagA+ *Helicobacter pylori* strains. *J. Clin. Microbiol.* 33: 1496-1500.
- [91] Vogt K, Warrelmann M, and Hahn H. 1989. The minimum inhibitory concentrations of various bismuth salts against *Campylobacter pylori*. *Zentbl. Bakteriol.* 271: 304-308.
- [92] Akopyants N S, Clifton SW, Kersulyte D, Crabtree JE, Youree BE, Reece CA, Bukanov NO, Drazek ES, Roe BA, and Berg DE. 1998. Analyses of the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol. Microbiol.* 28: 37-53.
- [93] Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, and Covacci A. 1996. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93: 14648-14653.
- [94] Blaser MJ, and Crabtree JE. 1996. CagA and the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Clin. Pathol.* 106: 565-567.
- [95] Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SG, and Blaser MJ. 1995. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J. Natl. Cancer Inst.* 87: 1777-1780.
- [96] Scarlato V, Delany I, Spohn G, and Beier D. 2001. Regulation of transcription in *Helicobacter pylori*: simple systems or complex circuits? *Int. J. Med. Microbiol.* 291: 107-117.
- [97] Beales I LP, Crabtree JE, Scunes D, Covacci A, and Calam J. 1996. Antibodies to CagA protein are associated with gastric atrophy in *Helicobacter pylori* infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 8: 645-649.

- [98] Go MF, and Graham DY. 1996. Presence of the *cagA* gene in the majority of *Helicobacter pylori* strains is independent of whether the individual has duodenal ulcer or asymptomatic gastritis. *Helicobacter*. 1: 107-111.
- [99] Hamlet A, Thoreson AC, Nilsson O, Svennerholm AM, and Olbe L. 1999. Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in *cagA* genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology*. 116: 259-268.
- [100] Peek RM, Miller GG, Tham KT, Pérez-Pérez GI, Zhao XM, Atherton JC, and Blaser MJ. 1995. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to *cagA+* *Helicobacter pylori* strains. *Lab. Investig.* 73: 760-770.
- [101] Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. 1999. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*. 284: 1328-1333.
- [102] Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M et al. 1996. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I- specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93: 14648-14653.
- [103] Fischer W, Puls J, Buhrdorf R, Gebert B, Odenbreit S, Haas R. 2001. Systematic mutagenesis of the *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8. *Mol Microbiol*. 42: 1337-1348.
- [104] Censini S, Stein M, Covacci A. 2001. Cellular responses induced after contact with *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Microbiol*. 4: 41-46.
- [105] Covacci A, Rappuoli R. 2000. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell. *J Exp Med*. 191: 587-592.
- [106] Christie PJ, Vogel JP. 2000. Bacterial type IV secretion: conjugation systems adapted to deliver effector molecules to host cells. *Trends Microbiol*. 8 : 354-360.

- [107] Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G et al. 1993. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90: 5791-5795.
- [108] Tummuru MK, Cover TL, Blaser MJ. 1993. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect Immun*. 61: 1799-1809.
- [109] Segal ED, Cha J, Lo J, Falkow S, Tompkins LS. 1999. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96: 14559-14564.
- [110] Stein M, Rappuoli R, Covacci A. 2000. Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* CagA antigen after cag-driven host cell translocation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97: 1263-1268.
- [111] Tummuru MK, Sharma SA, Blaser MJ. 1995. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol*. 18: 867-876.
- [112] Crabtree JE, Kersulyte D, Li SD, Lindley IJ, Berg DE. 1999. Modulation of *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 synthesis in gastric epithelial cells mediated by cag PAI encoded VirD4 homologue. *J Clin Pathol*. 52 : 653-657.
- [113] Hida N, Shimoyama T, Neville P, Dixon MF, Axon AT, Shimoyama T Sr. et al. 1999. Increased expression of IL-10 and IL-12 (p40) mRNA in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa : relation to bacterial cag status and peptic ulceration. *J Clin Pathol*. 52 : 658-664.
- [114] Asahi M, Azuma T, Ito S, Ito Y, Suto H, Nagai Y et al. 2000. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J Exp Med*. 191: 593-602.

- [115] Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. 2000. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science*. 287: 1497-1500.
- [116] Segal ED, Falkow S, Tompkins LS. 1996. *Helicobacter pylori* attachment to gastric cells induces cytoskeletal rearrangements and tyrosine phosphorylation of host cell proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93: 1259-1264.
- [117] Naumann M, Wessler S, Bartsch C, Wieland B, Covacci A, Haas R et al. 1999. Activation of activator protein 1 and stress response kinases in epithelial cells colonized by *Helicobacter pylori* encoding the cag pathogenicity island. *J Biol Chem*. 274: 31655-31662.
- [118] Meyer-ter-Vehn T, Covacci A, Kist M, Pahl HL. 2000. *Helicobacter pylori* activates mitogen-activated protein kinase cascades and induces expression of the proto-oncogenes c-fos and c-jun. *J Biol Chem*. 275: 16064-16072.
- [119] Backert S, Moese S, Selbach M, Brinkmann V, Meyer TF. 2001. Phosphorylation of tyrosine 972 of the *Helicobacter pylori* CagA protein is essential for induction of a scattering phenotype in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol*. 42: 631-644.
- [120] Cover TL, and Blaser MJ. 1992. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. *J. Biol. Chem*. 267: 10570-10575.
- [121] Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, and Cover TL. 1995. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J. Biol. Chem*. 270: 17771-17777.
- [122] Marchetti M, Arico B, Burrioni D, Figura N, Rappuoli R, and P Ghiara. 1995. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. *Science*. 267: 1655-1658.
- [123] Ogura K, Maeda S, Nakao M, Watanabe T, Tada M, Kyutoku T, Yoshida H, Shiratori Y, and Omata M. 2000. Virulence factors of *Helicobacter pylori* responsible for gastric diseases in Mongolian gerbil. *J. Exp. Med*. 192: 1601-1610.

- [124] Wada A, Yamasaki E, and Hirayama T. 2004. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin, VacA, is responsible for gastric ulceration. *J. Biochem. (Tokyo)* 136: 741-746.
- [125] Salama NR, Otto G, Tompkins L, and Falkow S. 2001. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* plays a role during colonization in a mouse model of infection. *Infect. Immun.* 69: 730-736.
- [126] Cover TL, and Blanke SR. 2005. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat. Rev. Microbiol.* 3 : 320-332.
- [127] Hennig EE, Godlewski MM, Butruk E, and Ostrowski J. 2005. *Helicobacter pylori* VacA cytotoxin interacts with fibronectin and alters HeLa cell adhesion and cytoskeletal organization in vitro. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 44 : 143-150.
- [128] Cover TL 1996. The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Mol. Microbiol.* 20: 241-246.
- [129] Cover TL, and Blanke SR. 2005. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat. Rev. Microbiol.* 3: 320-332.
- [130] Cover TL, and Blaser MJ. 1992. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. *J. Biol. Chem.* 267: 10570-10575.
- [131] de Bernard M, Arico B, Papini E, Rizzuto R, Grandi G, Rappuoli R, and Montecucco C. 1997. *Helicobacter pylori* toxin VacA induces vacuole formation by acting in the cell cytosol. *Mol. Microbiol.* 26: 665-674.
- [132] Leunk RD. 1991. Production of a cytotoxin by *Helicobacter pylori*. *Rev. Infect. Dis.* 13(8): 686-689.
- [133] Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, and Cover TL. 1995. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J. Biol. Chem.* 270: 17771-17777.

- [134] van Doorn, Figueiredo C, Sanna R, Pena S, Midolo P, Ng EK, Atherton JC, Blaser MJ, and Quint WG. 1998. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori vacA*. *J. Clin. Microbiol.* 36: 2597-2603.
- [135] Aviles-Jimenez F, Letley DP, Gonzalez-Valencia G, Salama N, Torres J, and Atherton JC. 2004. Evolution of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin in a human stomach. *J. Bacteriol.* 186: 5182-5185.
- [136] Falush D, Kraft C, Taylor NS, Correa P, Fox JG, Achtman M, and Suerbaum S. 2001. Recombination and mutation during long-term gastric colonization by *Helicobacter pylori*: estimates of clock rates, recombination size, and minimal age. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98: 15056-15061.
- [137] Kuipers EJ, Israel DA, Kusters JG, Gerrits MM, Weel J, van Der Ende A, van Der Hulst RW, Wirth HP, Hook-Nikanne J, Thompson SA, and Blaser MJ. 2000. Quasispecies development of *Helicobacter pylori* observed in paired isolates obtained years apart from the same host. *J. Infect. Dis.* 181 : 273-282.
- [138] Montecucco C, and de Bernard M. 2003. Molecular and cellular mechanisms of action of the vacuolating cytotoxin (VacA) and neutrophil-activating protein (HP-NAP) virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Microbes Infect.* 5: 715-721.
- [139] Muotiala A, Helander IM, Pyhala L, Kosunen TU, Moran AP. 1992. Low biological activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 60: 1714-1716.
- [140] Sherburne R, Taylor DE. 1995. *Helicobacter pylori* expresses a complex surface carbohydrate, Lewis X. *Infect Immun.* 63: 4564-4568.
- [141] Simoons-Smit IM, Appelmelk BJ, Verboom T, Negrini R, Penner JL, Aspinall GO et al. 1996. Typing of *Helicobacter pylori* with monoclonal antibodies against Lewis's antigens in lipopolysaccharide. *J Clin Microbiol.* 34: 2196-2200.
- [142] Appelmelk BJ, Faller G, Claeys D, Kirchner T, Vandenbroucke-Grauls CM. 1998. Bugs on trial: the case of *Helicobacter pylori* and autoimmunity. *Immunol Today.* 19: 296-299.

- [143] Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG et al. 1996. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis's blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun.* 64: 2031-2040.
- [144] Bagchi D, Bhattacharya G, Stohs SJ. 1996. Production of reactive oxygen species by gastric cells in association with *Helicobacter pylori*. *Free Radic Res.* 24: 439-450.
- [145] Ramarao N, Gray-Owen SD, Meyer TF. 2000. *Helicobacter pylori* induces but survives the extracellular release of oxygen radicals from professional phagocytes using its catalase activity. *Mol Microbiol.* 38: 103-113.
- [146] Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR, Sheaff MT, Banatvala N, Laurenson IF, Blake DR, Rampton DS. 1994. *Helicobacter pylori* stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. *Gut.* 35: 179-185.
- [147] Baik SC, Youn HS, Chung MH, Lee WK, Cho MJ, Ko GH, Park CK, Kasai H, Rhee KH. 1996. Increased oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Cancer Res.* 56: 1279-1282.
- [148] Appelmelk BJ, Shiberu B, Trinks C, et al. 1998. Phase variation in *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 66(1):70-76.
- [149] Allen L.-A. H. 2007. Phagocytosis and persistence of *Helicobacter pylori*. *Cellular Microbiology.* 9(4):817-828.
- [150] Naito Y, Suematsu M, Yoshikawa T (eds). 2011. Free Radical Biology in Digestive Diseases. *Front Gastrointest Res.* Basel, Karger. 29:111-120
- [151] Slomiany BL, Slomiany A. 1992. Mechanism of *Helicobacter pylori* pathogenesis: focus on mucus. *J Clin Gastroenterol.* 14 (1):114-121.
- [152] Spiegelhalder C, Gerstenecker B, Kersten A, Schiltz E, Kist M. 1993. Purification of *Helicobacter pylori* superoxide dismutase and cloning and sequencing of the gene. *Infect Immun.* 61: 5315-5325.

- [153] Pesci EC, Pickett CL: Genetic organization and enzymatic activity of a superoxide dismutase from the microaerophilic human pathogen, *Helicobacter pylori*. *Gene*. 143: 111-116.
- [154] Esposito L, Seydel A, Aiello R, Sorrentino G, Cendron L, Zanotti G, Zagari A. 2008. The crystal structure of the superoxide dismutase from *Helicobacter pylori* reveals a structured C-terminal extension. *Biochim Biophys Acta*. 1784: 1601-1606.
- [155] Seyler RW Jr, Olson JW, Maier RJ. 2001. Superoxide dismutase-deficient mutants of *Helicobacter pylori* are hypersensitive to oxidative stress and defective in host colonization. *Infect Immun*. 69: 4034-4040.
- [156] Ernst FD, Homuth G, Stoof J, Mader U, Waidner B, Kuipers EJ, Kist M, Kusters JG, Bereswill S, van Vliet AH. 2005. Iron-responsive regulation of the *Helicobacter pylori* iron-cofactored superoxide dismutase SodB is mediated by Fur. *J Bacteriol*. 187: 3687-3692.
- [157] Delany I, Spohn G, Rappuoli R, Scarlato V. 2001. The Fur repressor controls transcription of iron-activated and repressed genes in *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol*. 42: 1297-1309.
- [158] Tsugawa H, Suzuki H, Satoh K, Hirata K, Matsuzaki J, Saito Y, Hibi T. 2011. Two Amino Acids Mutation of Ferric Uptake Regulator Determines *Helicobacter pylori* Resistance to Metronidazole. *Antioxidants & Redox Signaling*. 14(1): 15-23.
- [159] Hazell SL, Evans DJ Jr, Graham DY. 1991. *Helicobacter pylori* catalase. *J Gen Microbiol*. 137: 57-61.
- [160] Odenbreit S, Wieland B, Haas R. 1996. Cloning and genetic characterization of *Helicobacter pylori* catalase and construction of a catalase-deficient mutant strain. *J Bacteriol*. 178: 6960-6967.
- [161] Manos J, Kolesnikow T, Hazell SL. 1998. An investigation of the molecular basis of the spontaneous occurrence of a catalase-negative phenotype in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 3: 28-38.

- [162] Basu M, Czinn SJ, Blanchard TG. Absence of catalase reduces long-term survival of *Helicobacter pylori* in macrophage phagosomes. *Helicobacter*. 9: 211-216.
- [163] Harris AG, Hinds FE, Beckhouse AG, Kolesnikow T, Hazell SL. 2002. Resistance to hydrogen peroxide in *Helicobacter pylori*: role of catalase (KatA) and Fur, and functional analysis of a novel gene product designated 'KatA-associated protein', KapA (HP0874). *Microbiology*. 148: 3813-3825.
- [164] Harris AG, Wilson JE, Danon SJ, Dixon MF, Donegan K, Hazell SL. 2003. Catalase (KatA) and KatA-associated protein (KapA) are essential to persistent colonization in the *Helicobacter pylori* SS1 mouse model. *Microbiology*. 149: 665-672.
- [165] Backert S, Clyne M, and Tegtmeyer N. 2011 Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by *Helicobacter pylori*. *Cell Commun Signal*. 9: 28.
- [166] Salama NR, Hartung ML, and Müller A. 2013. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat Rev Microbiol*. 11: 385-399.
- [167] Porchet N, Dufossé J, Degand P, Aubert J.1991. Les mucines humaines : pourquoi une telle hétérogénéité peptidique ? *médecine/sciences*. 7 : 1024-30.
- [168] Veldhuyzen van Zanten, S. O. J, M. F. Dixon, and A. Lee. 1999. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and *Helicobacter* ecology. *Gastroenterology*. 116:1217-1229.
- [169] Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998.114:1169-1179.
- [170] Eslick GD, Lim LL, ChenY, Hunt RH. 1999.Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 94:2373-2379.

- [171] Helicobacter and Cancer Collaborative Group. 2001. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 control studies nested within prospective cohorts. *Gut*.49:347-353.
- [172] The Eurohepygast Study Group. 1993. Epidemiology of, and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3,194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut*.34:1672-1676.
- [173] Clausen T, Southan C, and Ehrmann M. 2002 The HtrA family of proteases: implications for protein composition and cell fate. *Mol Cell*. 10: 443-455.
- [174] Clausen T, Kaiser M, Huber R, and Ehrmann M. 2011. HTRA proteases: regulated proteolysis in protein quality control. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 12: 152-162.
- [175] El-Omar EM. 2001. The importance of interleukin 1 β in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut*.48:743-747.
- [176] El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KEL, Bream JH, Young HA et al. 2000. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*.404:398-402.
- [177] Machado JC, Pharoah P, Sousa S, Carvalho R, Oliveira C, Figueiredo C et al. 2001. Interleukin 1 β and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology*.121:823-9.
- [178] Furata T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Sugimura H. 2002. Effect of genotypic differences in interleukin 1 β on gastric acid secretion in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Med*. 112:141-143.
- [179] Furata T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H. 2002. Interleukin 1 β polymorphisms increase risk of hypochlorhdria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology*.123:92-105.

- [180] Lipinska B, Fayet O, Baird L, and Georgopoulos C. 1989. Identification, characterization, and mapping of the *Escherichia coli* htrA gene, whose product is essential for bacterial growth only at elevated temperatures. *J Bacteriol.* 171: 1574-1584.
- [181] Pedersen LL, Radulic M, Doric M, and Abu Kwaik Y. 2001. HtrA homologue of *Legionella pneumophila*: an indispensable element for intracellular infection of mammalian but not protozoan cells. *Infect Immun.* 69: 2569-2579.
- [182] Cortés G, de Astorza B, Benedí VJ, and Albertí S. 2002. Role of the htrA gene in *Klebsiella pneumoniae* virulence. *Infect Immun.* 70: 4772-4776.
- [183] Mo E, Peters SE, Willers C, Maskell DJ, and Charles IG. 2006. Single, double and triple mutants of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* degP (htrA), degQ (hhoA) and degS (hhoB) have diverse phenotypes on exposure to elevated temperature and their growth in vivo is attenuated to different extents. *Microb Pathog.* 41: 174-182.
- [184] Flannagan RS, Aubert D, Kooi C, Sokol PA, and Valvano, M.A. 2007. *Burkholderia cenocepacia* requires a periplasmic HtrA protease for growth under thermal and osmotic stress and for survival in vivo. *Infect Immun.* 75: 1679-1689.
- [185] Boehm M, Lind J, Backert S, and Tegtmeyer N. 2015. *Campylobacter jejuni* serine protease HtrA plays an important role in heat tolerance, oxygen resistance, host cell adhesion, invasion, and transmigration. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 5: 68-80.
- [186] Hoy B, Löwer M, Weydig C, Carra G, Tegtmeyer N, Geppert T, et al. 2010. *Helicobacter pylori* HtrA is a new secreted virulence factor that cleaves E-cadherin to disrupt intercellular adhesion. *EMBO Rep.* 11: 798-804.
- [187] Hoy B, Geppert T, Boehm M, Reisen F, Plattner P, Gadermaier G, et al. 2012. Distinct roles of secreted HtrA proteases from gram-negative pathogens in cleaving the junctional protein and tumor suppressor E-cadherin. *J Biol Chem.* 23: 10115-10120.

- [188] Boehm M, Hoy B, Rohde M, Tegtmeyer N, Bæk KT, Oyarzabal OA, et al. 2012. Rapid paracellular transmigration of *Campylobacter jejuni* across polarized epithelial cells without affecting TER: role of proteolytic-active HtrA cleaving E-cadherin but not fibronectin. *Gut Pathog.* 4: 3.
- [189] Tegtmeyer N, Moodley Y, Yamaoka Y, et al. 2016. Characterisation of world-wide *Helicobacter pylori* strains reveals genetic conservation and essentiality of serine protease HtrA. *Mol Microbiol.* 99: 925-944.
- [190] Perna AM, Rodrigues T, Schmidt TP, et al. 2015. Fragment- based de novo design reveals a small- molecule inhibitor of *Helicobacter pylori* HtrA. *Angew Chem Int Ed Engl.* 54: 10244-10248.
- [191] Barrett-tee K, Hayes Y, Wilson RG, Ryler JF. 1985. A comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. *J Gen microbial.* 131: 1217-1221.
- [192] Rollof J, Craconier JH, Soderstorm C, Nillson-Ehle P. 1988. Interference of *Staphylococcus aureus* lipase with human granulocyte function. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 7: 505-510.
- [193] Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow WH et al. 1996. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med.* 335:242-249.
- [194] El-Omar EM, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Fraumeni JF Jr. 2001. Pro-inflammatory genotype IL-1 β , TNF- α and IL-10 increase risk of distal gastric cancer but not of cardia or esophageal adenocarcinomas (abstract). *Gastroenterology.* 120:A86.
- [195] El-Omar EM, You WC, Chow WH, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. 2001. IL-1 β and IL-10 genotypes in a high gastric cancer risk province in China (abstract). *Gastroenterology.* 120: A743.

- [196] Gwozdziński K, Slomiany A, Nishikawa H, Okazaki K, Slomiany BL. 1988. Gastric mucin hydrophobicity: Effect of associated and covalently bound lipids, proteolysis and reduction. *Biochem Int.* 17: 907-917.
- [197] Slomiany BL, Murty VLN, Piotrowsky J, Okazaki K, Slomiany A. 1988. Effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) on the lipolytic activity of the *Campylobacter pylori* [Abstract]. *Am J Gastroenterol.* 1083: 1029.
- [198] Slomiany BL, Nishikawa H, Piotrowsky J, Okazaki K, Slomiany A. 1989. Lipolytic activity of the *Campylobacter pylori*: Effect of Sofalcone [Abstract]. *Gastroenterology.* 394-399.
- [199] Liu, K. S.-H. 2016. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World Journal of Gastroenterology.* 22(3):1311.
- [200] Kao YC, Lichtenberger LM. 1987. Localization of phospholipid-rich zones in rat gastric mucosa: possible origin of protective hydrophobic luminal lining, *J Histochem Cytochem.* 35: 1285-1298.
- [201] Goggin PM, Ahmed H, Northfield TC. 1990. Molecular basis for gastric mucosal hydrophobicity [Abstract]. *Gastroenterology.* 98: 48.
- [202] Slomiany BL, Murty VLN, Sarosiek J, Piotrowsky J, Slomiany A. 1988. Role of associated and covalently bound lipids in salivary mucin hydrophobicity: effect of proteolysis and disulfide bridge reduction. *Biochem Biophys Res Commun.* 151: 1046-1053.
- [203] Slomiany BL, Sarosiek J, Liao YH, Laszewicz W, Slomiany A. 1986. Lysolecithin affects the viscosity, permeability and peptic susceptibility of gastric mucin. *Scand J Gastroenterol.* 21: 1073-1079.
- [204] Slomiany BL, Glass GBJ, Kojima K, Banas-Gruszka G, Slomiany A. 1989. Effect of lysolecithin of the constituents of gastric mucin. In: Chandler EN, Elder JB, Elstein M, eds. *Mucus in health and disease-II.* New York: Plenum Press. 163-174.

- [205] Spychal RT, Goggin PM, Marrero JM, Saverymuttu SH, Yu CW, Corbishley CM, Maxwell JD, Northfield TC. 1990. Surface hydrophobicity of gastric mucosa in peptic ulcer disease: relationship to gastritis and *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 98: 1250-1254.
- [206] Slomiany BL, Bilski J, Serosisk J, Murty VLN, Dworkin H, VanHorn K, Zielenski J, Slomiany A. 1987. *Campylobacter pyloridis* degrades mucin and undermines gastric mucosal integrity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 14: 307-314.
- [207] Slomiany BL, Murty VL, Piotrowski J, Grabska M, Slomiany A. 1992. Glycosulfatase activity of *H. pylori* toward human gastric mucin: effect of sucralfate. *Am. J. Gastroenterol.* 87: 1132-1137.
- [208] Slomiany B L, Piotrowski J, Slomiany A. 1992. Effect of sucralfate on the degradation of human gastric mucus by *Helicobacter pylori* protease and lipases. *Am. J. Gastroenterol.* 87: 595-599.
- [209] Mocellin S, Verdi D, Pooley KA, Nitti D. 2015. Genetic variation and gastric cancer risk: a field synopsis and meta- analysis. *Gut*. 64: 1209-1219.
- [210] Ying HY, Yu BW, Yang Z, et al. 2016. Interleukin- 1B 31 C>T polymorphism combined with *Helicobacter pylori*- modified gastric cancer susceptibility: evidence from 37 studies. *J Cell Mol Med.* 20: 526-536.
- [211] Mayerle J, den Hoed CM, Schurmann C, et al. 2013. Identification of genetic loci associated with *Helicobacter pylori* serologic status. *JAMA*. 309: 1912-1920.
- [212] Ravishankar Ram M, Goh KL, Leow AH, et al. 2015. Polymorphisms at locus 4p14 of toll- like receptors TLR- 1 and TLR- 10 confer susceptibility to gastric carcinoma in *Helicobacter pylori* infection. *PLoS ONE*. 10 : e0141865.
- [213] Tang FB, Li ZX, Wang YM, et al. 2015. Toll- like receptor 1 and 10 polymorphisms, *Helicobacter pylori* susceptibility and risk of gastric lesions in a high- risk Chinese population. *Infect Gen Evol.* 31 : 263-269.

- [214] Ulcère gastroduodéal. *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*.
- [215] Bouarioua N, Merrouche M, Pospai D, & Mignon M. 2007. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« *Helicobacter pylori* ». *EMC - Gastro-Entérologie*. 2(4): 1-12.
- [216] Graham DY, Alpert LC, Smith JL, and Yoshimura HH. 1988. Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. *Am. J. Gastroenterol.* 83: 974-980.
- [217] Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, and Glancy RJ. 1985. Attempt to fulfil Koch's postulates for *pyloric Campylobacter*. *Med. J. Austr.* 142: 436-439.
- [218] Morris A, and Nicholson G. 1987. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am. J. Gastroenterol.* 82: 192-199.
- [219] Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, Schorah CJ, Taylor JD, Rathbone BJ, Heatley RV, and Axon ATR. 1991. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut.* 32: 1415-1418.
- [220] Kuipers EJ, Thijs JC, and Festen HP. 1995. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 9(2): 59-69.
- [221] Granstrom M, Tindberg Y, and Blennow M. 1997. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J. Clin. Microbiol.* 35: 468-470.
- [222] Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, Srinivasan SR, Osato M, and Berenson GS. 1999. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin. Infect. Dis.* 28: 279-282.
- [223] Perez-Perez GI, Sack RB, Reid R, Santosham M, Croll J, and Blaser MJ. 2003. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J. Clin. Microbiol.* 41: 2401-2407.

- [224] Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, and Graham DY. 1994. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann. Intern. Med.* 120: 982-986.
- [225] Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, Klinkenberg-Knol EC, and Meuwissen SG. 1995. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am. J. Gastroenterol.* 90: 1401-1406.
- [226] Seyler RW Jr, Olson JW, and Maier RJ. 2001. Superoxide dismutase-deficient mutants of *Helicobacter pylori* are hypersensitive to oxidative stress and defective in host colonization. *Infect. Immun.* 69: 4034-4040.
- [227] World Health Organization. 1994. Infection with *Helicobacter pylori*: Shistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*. In: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to the humans.* 61 : 177-240.
- [228] Bretagne JF. 2003. Faut-il éradiquer *Helicobacter pylori* pour prévenir le cancer gastrique ? *Gastroenterol Clin Biol.* 27 : 440-452.
- [229] Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. 2014. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 348: g3174.
- [230] Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, et al. 2004. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* 291: 187-194.
- [231] Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. 2016. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 19: 166-175.

- [232] Li WQ, Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, et al. 2014. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst.* 106(7).
- [233] Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, Zhou LY, Chen Y, Zeng ZR, Wang CW, et al. 2013. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis.* 14: 211-221.
- [234] Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, Shin WG, Shin ES, Lee YC. 2014. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol.* 29: 1371-1386.
- [235] Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, Uemura N, Murakami K, Satoh K, Sugano K. 2010. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter.* 15: 1-20.
- [236] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, et al. 2012. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 61: 646-664.
- [237] Powell LD, Baum LG. 2008. Overview and compartmentalization of the immune system. In: Hoffman R, Furie B, McGlave P, Silberstein LE, Shattil SJ, et al., editors. *Hematology: Basic Principles and Practice.* Oxford, UK: Churchill Livingstone.
- [238] Orciuolo E, Buda G, Sordi E, Baraté C, Galimberti S, Ciancia E, Petrini M. 2010. 2CdA chemotherapy and rituximab in the treatment of marginal zone lymphoma. *Leuk Res.* 34: 184-189.
- [239] Troch M, Jonak C, Müllauer L, Püspök A, Formanek M, Hauff W, Zielinski CC, Chott A, Raderer M. 2009. A phase II study of bortezomib in patients with MALT lymphoma. *Haematologica.* 94: 738-742.
- [240] Kim do Y, Kim YS, Huh HJ, Choi JS, Yeo JS, Kwak BS, Chae SL. 2011. A case of monoclonal gammopathy in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the small intestine. *Korean J Lab Med.* 31: 18-21.

- [241] Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, Geboes K, Tousseyn T. 2010. Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 7: 336-346.
- [242] Isaacson PG. 2005. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol.* 18: 57-68.
- [243] Siddiqui ST, Naz E, Danish F, Mirza T, Aziz S, Ali A. 2011. Frequency of *Helicobacter pylori* in biopsy proven gastritis and its association with lymphoid follicle formation. *J Pak Med Assoc.* 61: 138-141.
- [244] Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. 1991. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet.* 338: 1175-1176.
- [245] Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, Suekane H, Matsumoto T, Yao T, Sakai Y, Fuchigami T, Yamamoto I, Tsuneyoshi M, et al. 1998. B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol.* 152: 1271-1279.
- [246] Craig VJ, Cogliatti SB, Arnold I, Gerke C, Balandat JE, Wündisch T, Müller A. 2010. B-cell receptor signaling and CD40 ligand-independent T cell help cooperate in *Helicobacter*-induced MALT lymphomagenesis. *Leukemia.* 24: 1186-1196.
- [247] Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. 1996. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol.* 178: 122-127.
- [248] de Boer JP, Raderer M, van Tinteren H, Aleman BM, Boot H, de Jong D. 2011. Treatment of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with fludarabine: effect on tumor microenvironment. *Leuk Lymphoma.* 52: 2262-2269.
- [249] Hatakeyama M, Higashi H. 2005. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci.* 96: 835-843.

- [250] Li SP, Chen XJ, Sun AH, Zhao JF, Yan J. 2010. CagA (+) *H. pylori* induces Akt1 phosphorylation and inhibits transcription of p21(WAF1/CIP1) and p27(KIP1) via PI3K/Akt1 pathway. *Biomed Environ Sci.* 23 : 273-278.
- [251] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. A., Atherton J, Axon A. T. R, Bazzoli F. 2012. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 61(5) : 646-664.
- [252] SANAGO R., 2006. Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université Bamako (Mali) : 53.
- [253] De Korwin JD. 2003. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. *Gastroenterol Clin Biol.* 27 : 380-390.
- [254] Delchier JC. 2006. Quelles recommandations pour le management de l'infection à *Helicobacter pylori* après la troisième conférence de consensus européenne (Maastricht 3) ? *Gastroenterol Clin Biol.* 30 : 1361-1364.
- [255] Hala M, El-Zimaity T. 2000. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy. *Gastroenterol Clin North Am.* 29 : 63-69.
- [256] Monteiro L, Mégraud F. 1999. Par quels moyens rechercher *Helicobacter pylori* avant et après éradication ? *Gastroenterol Clin Biol.* 23 : 3-19.
- [257] Conclusions et recommandations révisées du Groupe de travail. Conférence de consensus *Helicobacter pylori* - Révision 1999. *Gastroenterol Clin Biol* 1999. 23 : 95-104.
- [258] Perez-Perez GI. 2000. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: Culture, including transport. *Gastroenterol Clin N Am.* 29: 879-884.
- [259] Grignon B, Tankovic J, Mégraud F, Glupczynski Y, Husson MO, Conroy MC et al. 2002. Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Microb Drug Resist.* 8: 61-66.

- [260] Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdorffer E, O'Morain C, Spiller R et al. 1999. The MACH2 study : role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology*. 116(2): 248-253.
- [261] Ho GY, Windsor HM. 2000. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: Polymerase chain reaction tests. *Gastroenterol Clin N Am*. 29: 903-916.
- [262] Widmer M, de Korwin JD, Aucher P, Thiberge JM, Suerbaum S, Labigne A, Fauchère JL. 1999. Performance of native and recombinant antigens for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 18: 823-826.
- [263] Monteiro L, de Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P et al. 2001. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol*. 96: 353-358.
- [264] Chen TS, Chang FY, Lee SD. 2001. Extending the reading time increases the accuracy of rapid whole blood test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 16: 1341-1345.
- [265] Day AS, Sherman PM. 2002. Accuracy of office-based immunoassays for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*. 7: 205-209.
- [266] Graham DY, Klein PD. 2000. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: ¹³C-urea breath test. *Gastroenterol Clin N Am*. 29: 885-894
- [267] Vaira D, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Berardi S, Miglioli M. 2000. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: Stool tests. *Gastroenterol Clin N Am*. 29: 917-924.
- [268] Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, Axon ATR, Deltenre M, Hirschl AM et al. 1999. Diagnosis of *Helicobacter pylori* with a new non-invasive antigen-based assay. *Lancet*. 354: 30-33.
- [269] Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, Axon ATR, Deltenre M, Gasbarrini G et al. 2000. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication : A European multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 95: 925-929.

- [270] Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iiritano E, Gambaro C, Mele MR et al. 2002. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 16: 1733-1738.
- [271] Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Manghetti M, Paci A et al. 2001. Post-treatment diagnostic accuracy of a new enzyme immunoassay to detect *Helicobacter pylori* in stools. *Aliment Pharmacol Ther.* 15: 395-401.
- [272] Kajiwara M, Iida K, Takatori K, Taniguchi Y, Kimura K. 1997. Validity of the 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* .45(4):741-3.
- [273] Oderda G, Rapa A, Marinello D, Ronchi B, Zavallone A. 2001. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 15: 203-206.
- [274] Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. 1999. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 94: 2380-2383.
- [275] Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N, Todisco A, Lionello M, Vaira D. 2001. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 15: 73-79.
- [276] Oderda G, Rapa A, Ronchi B, Lerro P, Pastore M, Staiano A, de Angelis GL, Strisciuglio P. 2000. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen immunoassay in children: multicentre Italian study. *Br Med J.* 320: 347-348.
- [277] Sykora J, Valeckova K, Hejda V, Varvarovska J, Stozicki F. 2002. Accurate noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using antigen determination in the feces in the pediatric population. *Cas Lek Cesk.* 141: 425-427.

- [278] van Doorn OJ, Bosman DK, van't Hoff BW, Taminiau JA, ten Kate FJ, van der Ende A. 2001. *Helicobacter pylori* stool antigen test: a reliable non-invasive test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 13: 1061-1065.
- [279] Braden B, Posselt HG, Ahrens P, Kitz R, Dietrich CF, Caspary WF. 2000. New immunoassay in stool provides an accurate noninvasive diagnostic method for *Helicobacter pylori* screening in children. *Pediatrics* 10651Pt1: 115-117.
- [280] Ni YH, Lin JT, Huang SF, Yang JC, Chang MH. 2000. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. *J Pediatr.* 136: 823-827.
- [281] Shepherd AJ, Williams CL, Doherty CP, Hossack M, Preston T, McColl KEL et al. 2000. Comparison of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* antigens in the faeces with the urea breath test. *Arch Dis Child.* 83: 268-270.
- [282] Mégraud F and the pediatric task force EHSK-ESPHGAN. 2002. Noninvasive test for *Helicobacter pylori* in children. Evaluation in a multicentric European study. *Gut.* 51(12): A81 (abstr).
- [283] Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S, Valade A, Cataliotti E, Corno G et al. 2002. *Helicobacter pylori* stool antigen test: a method to confirm eradication in children. *J Pediatr.* 140: 775-777.
- [284] Makristathis A, Barousch W, Pasching E, Binder C, Kuderna C, Apfalter P et al. 2000. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol.* 38: 3710-3714.
- [285] Lopez-Gongora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Munoz N, et al. 2015. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided -versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother.* 70(9) : 2447-2455.

- [286] Martos M, Bujanda L, Salicio Y, Sarasqueta C, Ibarra B, Mendarte U, et al. 2014. Clarithromycin for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after culture in high resistance regions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 26(12): 1380-1384.
- [287] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. 2017. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 66(1): 6-30.
- [288] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. 2016. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology.* 151(1): 51-69.
- [289] Apostolopoulos P, Koumoutsos I, Ekmektzoglou K, Dogantzis P, Vlachou E, Kalantzis C, et al. 2016. Concomitant versus sequential therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a Greek randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol.* 51(2): 145-151.
- [290] Liou JM, Fang YJ, Chen CC, Bair MJ, Chang CY, Lee YC, et al. 2016. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 388(10058): 2355-2365.
- [291] Hayashi H. 2009. Molecular biology of secondary metabolism: case study for Glycyrrhiza plants. In *Recent Advances in Plant Biotechnology* (Kirakosyan, A. and Kaufman, P.B., eds). New York, NY: Springer US, pp. 89-103.
- [292] *Institut Europeen Des Substances Vegetales.* 2012.
- [293] Wichtl M et Anton R. 2001. *Plantes thérapeutiques.* 1ère ed. Ed TEC et DOC.
- [294] Mukhopadhyay M et Panja P. 2008. A novel process for extraction of natural sweetener from licorice (*Glycyrrhiza glabra*) roots. *Separation Science and Technology.* 63: 539-545.
- [295] Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. 2000. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs.* American Botanical Council: *Newton.* 233-236.

- [296] Isbrucker RA et Burdock GA. 2006. Risk and safety assessment on the consumption of licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol.* 26: 167-192.
- [297] Meena AK, Yadav MM, Niranjana US, Singh B, Nagariya AK, Sharma K, Gaurav A, Sharma S and Rao MM. 2010. A review of *Calotropis procera* Linn and its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profile. *Drug Invent Today.* 2(2): 185-190.
- [298] Armanini D, Fiore C, Mattarello MJ, Bielenberg J, Palermo M. 2002. History of the endocrine effects of licorice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 110: 257-261.
- [299] McKenna DJ, Jones K, Hughes K. 2008. Botanical Medicines: The Desk Reference for Major Herbal Supplements, second ed. *Viva Books*, New Delhi.
- [300] Davis EA, Morris DJ. 1991. Medicinal uses of licorice through the millennia: the good and plenty of it. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 78: 1-6.
- [301] De B, Maiti RN, Joshi VK, Agrawal VK, Goel RK. 1997. Effect of some Sitavirya drugs on gastric secretion and ulceration. *Indian Journal of Experimental Biology.* 35: 1084-1087.
- [302] Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Kenawy SA, Seif-el-Nasr M, Mahran LG, Kafafi YA, Okpanyi SN. 2001. Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittel-Forschung.* 51: 545-553.
- [303] Aly AM, Al-Alousi L, Salem HA. 2005. Licorice: a possible anti-inflammatory and anti-ulcer drug. *AAPS PharmSciTech.* 6: E74-82.
- [304] Kim DH, Hong SW, Kim BT, Bae EA, Park HY, Han MJ. 2000. Biotransformation of glycyrrhizin by human intestinal bacteria and its relation to biological activities. *Archives of Pharmacal Research.* 23: 172-177.

- [305] Krausse R, Bielenberg J, Blaschek W, Ullmann U. 2004. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of Extractum liquiritiae, glycyrrhizin and its metabolites. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 54 : 243-246.
- [306] Bruneton, J. 1993. Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales, *Edition Technique et Documentation Lavoisier*, Paris, 915 p.
- [307] The Angiosperm Phylogeny Group. 2009. « An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III », *Botanical Journal of the Linnean Society*. 161(2) :105-121.
- [308] Ayaz E, Alpsoy HC. 2007. Garlic (*Allium sativum*) and traditional medicine. *Turkiye Parazitol Derg.* 31: 145-149.
- [309] O’Gara EA, Hill DJ, Maslin DJ. 2000. Activities of garlic oil, garlic powder, and their diallyl constituents against *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol.* 66 : 2269-2273.
- [310] Gu LK, Zhou P, Zhou J, et al. 2007. Effect of selenium-enriched garlic on chronic gastritis of the glandular stomach of Mongolian gerbils induced by *H. pylori*. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 41: 104-107.
- [311] Gail MH, Pfeiffer RM, Brown LM, et al. 2007. Garlic, vitamin, and antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: A randomized factorial controlled trial. *Helicobacter.* 12: 575-578.
- [312] Graham DY, Fischbach L. 2010. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut.* 59: 1143-1153.
- [313] Liu S, Sun Y, Li W, et al. 2010. The antibacterial mode of action of allitridi for its potential use as a therapeutic agent against *Helicobacter pylori* infection. *FEMS Microbiol Lett.* 303: 183-189.
- [314] Tela Botanica (France métro) : *Matricaria chamomilla L.*
- [315] Jeanmonod D, Gamisans J.2007. Flora Corsica, Aix-en-Provence, Edisud.

- [316] Casper J. van der Kooi, Bodo D. Wilts, Hein L. Leertouwer, Marten Staal, J. Theo M. Elzenga, Doekele G. Stavenga. 2014. « Iridescent flowers? Contribution of surface structures to optical signaling », *New Phytologist*. 203(2): 667-673.
- [317] Yoshida K, Mori M, Kondo T. 2009. « Blue flower color development by anthocyanins: from chemical structure to cell physiology », *Nat Prod Rep*. 26(7): 884-915.
- [318] GRIN : espèce *Matricaria chamomilla* L.
- [319] Bruneton J, Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales. 2009. 4e éd., revue et augmentée, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, 1288 p.
- [320] Mckay, Diane L, Blumberg JB. 2006. « A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.) », *Phytother Res*. 20(7): 519-530.
- [321] Mann C, & Staba EJ. 1986. « The Chemistry, Pharmacology and Commercial Formulations of Chamomile », dans Craker L.E. and J.E. Simon (Eds.), Herbs, Spices and Medicinal Plants: Recent Advances in Botany, *Horticulture and Pharmacology*, Vol. 1, Oryx Press, Phoenix.
- [322] Carina-Magalhães-Esteves Duarte, Maria-Rozelide-Souza Quirino, Mônica-César Patrocínio, Ana-Lia Anbinder, « Effects of *Chamomilla recutita* (L.) on oral wound healing in rats ». 2011. *Oral Medicine and Pathology*, vol. 16, no 6.
- [323] Rodriguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J, Burchiel SW, et al. 2008. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol*. 227: 125-135.
- [324] Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Kvetnaya AS. 2008. Antibacterial activity of Chamomilla recutita oil extract against *Helicobacter pylori*. *Phytother Res*. 22: 252-253.
- [325] Stamatis G, Kyriazopoulos P, Golegou S, et al. 2003. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of Greek herbal medicines. *J Ethnopharmacol*. 188: 175-179.

- [326] Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. 2000. *Epidemiol Rev.*22(2):283-97.
- [327] Rejdali, M. 1996. La flore du Maroc: Etat actuel et perspectives de conservation. Diversité biologique et valorisation des plantes médicinales. *Actes Edition*, 17-22.
- [328] G. Bommelaer, A. Stef. 2009. Ulcère gastroduodéal : avant et après *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.*33: 626-634.
- [329] A. Labigne. 2001. Connaissance du génome de *Helicobacter pylori* : implications pour la physiopathologie et la thérapeutique. *médecine/sciences.* 17 : 712-9.
- [330] Falush D, Stephens M, Pritchard JK . 2003. Inference of population structure using multilocus genotype data: linked loci and correlated allele frequencies. *Genetics.* 164: 1567-1587.
- [331] Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, et al. 2007. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature.* 445: 915-918.
- [332] Mégraud F. 2003.Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori* ? *Gastroenterol Clin Biol.*
- [333] Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, et al. 2000. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science.* 287: 482-485.
- [334] Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, et al. 2007. A new *Helicobacter pylori* Vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology.*133 (3): 926-936.
- [335] Kusters JG, van Vliet AH, et al. 2006. "Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection." *Clin Microbiol Rev.* 19(3): 449-490.
- [336] Courillon-mallet A. 2003 Quand et comment contrôler l'éradication de *Helicobacter pylori* après un traitement de première ligne ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 27(3): 473-477.

- [337] Mobley HLT, Hu L-T, Foxall PA. 1991. *Helicobacter pylori* Urease: Properties and Role in Pathogenesis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 26(187): 39-46.
- [338] Takahiro Uotani and David Y. Graham. 2015. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Ann Transl Med*. 3(1): 9.
- [339] Mullis KB. 1990. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci Am*. 262(4): 56-61, 64-65.
- [340] Mégraud F. 1996. Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 215: 57-62.
- [341] Nilsson HO, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadström T. 2000. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol*. 38(3):1072-1076.
- [342] Tankovic J, Chaumette-Planckaert M-T, Deforges L, Launay N, Le Glaunec J-M, Soussy C-J, Delchier J-C. 2007. Routine use of real-time PCR for detection of *Helicobacter pylori* and of clarithromycin resistance mutations. *Gastroentérologie Clin. Biol*. 31: 792-795.
- [343] Esther Nina Ngoyi. Résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques et d'autres substances antimicrobiennes : Aspects moléculaires des mécanismes de détection. 2016. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux,.
- [344] Mion F, Rosner G, Rousseau M et al. 1997. 13C-urea breath test for *Helicobacter pylori*: cut-off point determination by cluster analysis. *Clin Sci*. 93: 3-6.
- [345] Rautelin HI, Kosunen TU. 1987. *Campylobacter* etiology in human gastroenteritis demonstrated by antibodies to acid extract antigen. *J Clin Microbiol*. 26:1944-51.

- [346] Özlem Yılmaz, Nazime Şen, Ahmet Ali Küpelioglu, and İlkay Şimşek. Detection of *H pylori* infection by ELISA and Western blot techniques and evaluation of anti CagA seropositivity in adult Turkish dyspeptic patients. 2006. *World J Gastroenterol*. 12(33): 5375-5378.
- [347] MA WG, TAN R X, FUZZATI N, LI QS, WOLFENDER JL, HOSTETTMANN K. 1997. Natural occurring and synthetic polyynes glycosides. *Phytochemistry*. 45(2): 411-415.
- [348] Tyler VE. 1999. Phytomedicines: Back to the Future†. *Journal of Natural Products*. 62(11): 1589-1592.
- [349] Butler MS. 2004. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery†. *Journal of Natural Products*. 67(12): 2141-2153.
- [350] Patwardhan B. 2005. Ethnopharmacology and drug discovery. *Journal of Ethnopharmacology*. 100(1-2): 50-52.
- [351] Nneka NI & Sunday JA. 2014. Plant natural products research in tuberculosis drug discovery and development: A situation report with focus on Nigerian biodiversity. *African Journal of Biotechnology*, 13(23): 2307-2320.
- [352] Larsson J, Gottfries J, Bohlin L, & Backlund A. 2005. Expanding the ChemGPS Chemical Space with Natural Products. *Journal of Natural Products*. 68(7): 985-991.
- [353] Cutler SJ, Cutler HG. Biologically Active Natural Products : Pharmaceuticals. 2000. *CRC Press*, New-York, pp.277.
- [354] Balandrin MF, Kinghorn AD, Farnsworth NR. 1993. Human Medicinal Agents from Plants. Kinghorn, A.D., Balandrin, M.F., Eds.: ACS Symposium Series 534, *American Chemical Society*, Washington, D.C. 2-12.

- [355] Rollinger JM, Haupt S, Stuppner H, Langer TJ. 2004. Combining ethnopharmacology and virtual screening for lead structure discovery: COX-inhibitors as application example. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 44: 480-488.
- [356] Kinoshita Takeshi, Kajiyama Kiichiro, Hiraga Yukio, Takahashi Kunio, Tamura Yukiyo, Mizutani Kenji. 1996. "Isoflavan derivatives from *Glycyrrhiza glabra* (licorice)". *Heterocycles*. 43 (3): 581-588.
- [357] Ghedira K, Goetz P, & Le Jeune R. 2010. *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae) Réglisse. *Phytothérapie*. 8(3) : 185-190.
- [358] Sobhani I. Flourie B, Lavergne A, Colimon R, Mignon M, Modigliani R, & Rambaud J-C. 1991. *Helicobacter pylori* et pathologie gastroduodénale. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 15: 405-420.
- [359] Megraud F. 1994. Méthodes diagnostiques directes et indirectes de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol.Clin. Biol*. 18 : 217-222.
- [360] Monteiro L. 1995. *HELICOBACTER PYLORI*: facteurs pathogènes bactériens. *Hepat. Gastro*. 2: 23-27.
- [361] Kemper K. Garlic (*Allium sativum*). 2000. The Longwood Herbal Task Force and the Centre for Holistic Pediatric Education and Research, pp. 1- 49.
- [362] Singh Papu, Singh Jaivir, Singh Sweta and Singh B.R. 2014. Medicinal values of Garlic (*Allium sativum* L.) in Human Life: An Overview. *Greener Journal of Agricultural Sciences*. 4 (6): 265-280.
- [363] Singh VK, Singh DK et al. 2008. Pharmacological Effects of Garlic (*Allium sativum* L.). *ARBS Annual Review of Biomedical Sciences*. 10: 6-26.
- [364] McGovern TW, LaWarre S. 2001. Botanical briefs: garlic-*Allium sativum*. *Cutis*.67(3):193-194.

- [365] Fennane M. 1987. *Grande encyclopédie du Maroc : Flore et végétation*. Ed. Grupp. Walk. Over Italie, G.E.M. Rabat, 114-116.
- [366] J. Bielenberg¹, R. Krausse. 2004. Action bactéricide de l'acide glycyrrhétinique sur *Helicobacter pylori*. *Phytothérapie*. 2: 37-39.
- [367] Kartti S, Bouihat N, El Hajjami N, Ouadghiri M, Aanniz T, Elouennass M, Belyamani L, Ibrahim A, Benaouda A. 2020. Draft Genome Sequences of Six Moroccan *Helicobacter pylori* Isolates Belonging to the hspWAfrica Group. *Microbiology Resource Announcements*. 9: 41.
- [368] Ammon HP and Wahl MA .1991. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Medica*. 57: 1-7.
- [369] Program NT. 1993. NTP toxicology and carcinogenesis studies of turmeric oleoresin (CAS No. 8024-37-1) (major component 79%-85% curcumin, CAS No.458-37-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program Technical Report Series. 427: 1.
- [370] De R, Kundu P, Swarnakar S et al. 2009. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 53: 1592-1597.
- [371] Mahady GB, Pendland SL, Stoia A et al. 2005. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytotherapy Research*. 19: 988-991.
- [372] Cwikla C, Schmidt K, Matthias A et al. 2010. Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytotherapy Research*. 24: 649-656.
- [373] Paraschos S, Magiatis P, Mitakou S, Petraki K, Kalliaropoulos A, Maragkoudakis P, Mentis A, Sgouras D, Skaltsounis AL. 2007. In vitro and in vivo activities of Chios mastic gum extracts and constituents against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 51: 551-559.

- [374] Ohno T, Kita M, Yamaoka Y, Imamura S, Yamamoto T, Mitsufuji S, Kodoma T, Kashima K, Imanishi J. 2003. Antimicrobial activity of essential oils *against Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 8: 207-215.
- [375] Deriu A, Branca G, Molicotti P, Pintore G, Chessa M, Tirillini B, Peglietti B, Mura A, Sechi LA, Fadda G, Zanetti S. 2007. In vitro activity of essential oil of *Myrtus communis* L. against *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Ag*. 30: 562-563.
- [376] Rozza AL, Pellizzon CL. 2012. Essential oils from medicinal and aromatic plants: a review of the gastroprotective and ulcer-healing activities. *Fundam Clin Pharmacol*. 27:51-63.
- [377] Rozza AL, Moraes TM, Kushima H, Tanomoto A, Marques MOM, Bauab TM, Hiruma-Lima CA, Pellizzon CH. 2011. Gastroprotective mechanisms of *Citrus lemon* (*Rutaceae*) essential oil and its majority compounds *limonene* and *pinene*: involvement of *heat-shock protein-70*, *vasoactive intestinal peptide*, *glutathione*, *sulfhydryl compounds*, *nitric oxide* and *prostaglandin E2*. *Chem Biol Interact*. 189: 82-89.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسب بالثمن العظيم



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

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2023

رقم: 037

إستخدام النباتات الطبية في العلاج التقليدي لقرحة المعدة و الأمعاء المرتبطة ببكتيريا الملوية البوابية في المغرب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرفه

السيد عبدالعالي البوزيدي
المزداد في

لنيل ديلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : قرحة المعدة و الأمعاء، الملوية البوابية، النباتات الطبية

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد

أستاذ في علم السموم

السيد عز الدين ابراهيمي

أستاذة في

السيد

أستاذ

السيد

أستاذ

السيد

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

عضو