

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 189

**DOULEURS ABDOMINALES CHEZ L'ENFANT :
PENSER A *HELICOBACTER PYLORI***

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Safaa BABA

Née le 12 Mars 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : *Helicobacter pylori* – Douleur abdominale – Enfant –
Infection – Antibiotiques.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

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

Mars 1994

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

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

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

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

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



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

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

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

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

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



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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

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

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

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



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

ORL

Anesthésie-Réanimation

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

Décembre 2002

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

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



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

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

Janvier 2004

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

Janvier 2005

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

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

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

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



(mise en disponibilité)

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

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

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

Anesthésie Réanimation

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



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

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

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

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie



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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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



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

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADÏ Mina
Pr. AMRANI HANCHÏ Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHÏ Jihane
Pr. BELKHADÏR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKÏRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHÏA Mohammed*
Pr. BOUATÏA Mustapha
Pr. BOUABÏD Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAÏB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINÏ Nouzha*
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Najwa
Pr. ELFATEMÏ Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTÏ Jaouad
Pr. EL JOUDÏ Rachid*
Pr. EL KABABRÏ Maria
Pr. EL KHANNOUSSÏ Basma
Pr. EL KHLOUFÏ Samir
Pr. EL KORACHÏ Alae
Pr. EN-NOUALÏ Hassane*
Pr. ERRGUÏG Laila
Pr. FIKRÏ Meryim

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

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



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

Avril 2013

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

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

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

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

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

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

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

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





Dédicaces

A Allah Tout puissant Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.



A Mes très chers Parents M'hamed et Khadija

*Ma gratitude éternelle pour votre appui
durant toutes ces années d'études.*

Pour tous les sacrifices, la tendresse et l'amour que vous m'avez porté.

*Aucune dédicace ne saurait exprimer ni la profondeur de mes sentiments
ni l'amplitude de ma reconnaissance*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments
les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.*

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie



A mes chers frères Marouane et Zakaria

Votre aide, et votre soutien ont été pour moi une source de courage.

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer
mon profond amour et ma grande reconnaissance.*

*J implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, et votre aide
à réaliser tous vos vœux*

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte,
je vous dédie ce travail et vous souhaite
tout le bonheur du monde pour vous.*



*A ma chère tante Rkia, mon cher oncle Aziz,
mon cher oncle Ahmed, ma chère tante Zahra,
et mon cher oncle Boujemaa*

*Ainsi que leurs époux et épouses : tante Hadda, tante Najat, oncle
hamid, oncle Aberrahmane et ma tante Najia
et à ma belle sœur Saloua*

*Que ce travail soit pour vous l'expression de mon profond attachement
et ma grande affection*

Que Dieu vous donne toute santé et longue Vie.



A mes chers cousins et cousines

En témoignage de mon affection et ma gratitude

***A mes chers amis** qui m'ont aidé pour la réalisation*

de ce travail et qui se reconnaîtront

Je vous remercie pour vos encouragements,

votre soutien moral

Je vous dédie ce travail en vous souhaitant

une Vie pleine de Bonheur et de Santé



A mes chers amis

En souvenir des moments agréables passés ensemble

Je vous dédie ce travail

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A tous ceux que j'ai omis de citer





Remerciements

A notre maître et Président de thèse
Monsieur le professeur Mimoun ZOUMDI

*Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant
la présidence de notre jury de thèse. J'ai été très touchée par
l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé, et la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.
Veuillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements
et toute la reconnaissance que je vous témoigne.*



A notre maître et Rapporteur de thèse

Mme le professeur Mariama CHADLI

*Merci d'avoir accepté de travailler avec moi sur le sujet de cette
thèse, et de m'avoir aidé dans sa réalisation. J'ai eu tout l'honneur
à travailler sous votre direction. Vous avez été ma conseillère
dans ce travail durant toutes les étapes de son élaboration,
Votre disponibilité, votre haute compétence,
votre gentillesse et votre passion du savoir
méritent toute admiration.
Veuillez croire, cher maître, à l'assurance de mon profond respect
et ma très haute considération.*



À notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Sakina EL HAMZAOUI

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.

Veillez accepter ce travail, maître, en gage
de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.



A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Saida TELLAL

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de
siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression
de notre grand respect et nos vifs remerciements.*



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Yassine SEKHSOKH

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Veuillez croire, cher maître, à l'assurance
de mon respect et ma considération.



*A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Ahmed GAOUZI*

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de
siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression
de notre grand respect et nos vifs remerciements.*



LISTE DES ABREVIATIONS

ADP ribose	➔ Adénosine Diphosphate ribose
AINS	➔ Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens
ADN	➔ Acide désoxyribonucléique
ARN	➔ Acide ribonucléique
AVC	➔ Accident Vasculaire Cérébral
Bcl2	➔ B-celllymphoma 2 (lymphome à cellules B)
Cag	➔ Cytotoxin-associated gene
Cag A	➔ Cytotoxin associated gene A
CASFM	➔ Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CLO-test	➔ (Campylobacter-Like Organism) test
CMI	➔ Concentration Minimale Inhibitrice
CO2	➔ Gaz carbonique
Csk	➔ C-terminal Src Kinase
CT	➔ Toxine cholérique
E coli	➔ Escherichia coli
EGF	➔ Epidermal Growth Factor
EHPSG	➔ European <i>HELICOBACTER PYLORI</i> Study Group
Elisa	➔ Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPH	➔ Etablissement Public Hospitalier
ERK	➔ Extracellular Signal-Regulated Kinase
EUCAST	➔ European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing
Feo	➔ Oxyde Ferreux
FlaA	➔ Flagelline majeure A
FlaB	➔ Flagelline mineure B
GEFH	➔ Groupe d'Etudes Français des Helicobacter
<i>H heilmani</i>	➔ <i>Helicobacter heilmani</i>

<i>H pylori</i>	➔ <i>HELICOBACTER PYLORI</i>
HP-NAP	➔ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> Neutrophil Activating Protein
Ig	➔ Immunoglobulines
IM	➔ Intramusculaire
IPP	➔ Inhibiteurs de la pompe à proton
IV	➔ Intraveineux
JAM	➔ Junctional Adhesion Molecule
Kbp	➔ Cancer bronchopulmonaire
kDa	➔ Kilodalton
LPS	➔ Lipopolysaccharides
LT	➔ Toxine thermostable
MALT	➔ Mucosa Associated Lymphoid Tissue
NH3	➔ Ammoniac
OMS	➔ L'Organisation Mondiale de la Santé
ONU	➔ Organisation des Nations Unies
ORL	➔ Oto-Rhino-Laryngologie
PCR	➔ Polymerase Chain-Reaction
PTI	➔ Purpura Thrombocytopénique Immunologique
<i>S typhi</i>	➔ <i>Salmonella typhimurium</i>
SHP-2	➔ Protéine tyrosine phosphatase

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les étiologies chirurgicales des douleurs abdominales chez l'enfant.....	7
Tableau 2 : Les étiologies médicales des douleurs abdominales chez l'enfant.....	7
Tableau 3 : Quelques espèces du genre <i>Helicobacter</i>	19
Tableau 4 : Caractéristiques biochimiques et culturelles de <i>H pylori</i>	26
Tableau 5 : Prévalence de l'infection à <i>H pylori</i> chez les enfants de différents pays en fonction de l'âge.	45
Tableau 6 : Fréquence de la population infectée par <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	48
Tableau 7 : Répartition des patients infectés par <i>HELICOBACTER PYLORI</i> selon le sexe.	48
Tableau 8 : Répartition des personnes infectées par <i>HELICOBACTER PYLORI</i> selon les classes d'âge.	49
Tableau 9 : Présence de <i>HELICOBACTER PYLORI</i> dans les différents sièges de prélèvement.....	50
Tableau 10 : Les différentes pathologies associées à la présence de <i>HELICOBACTER PYLORI</i> dans l'estomac humain.	50
Tableau 11 : Prévalence de l'infection de <i>H pylori</i> en fonction du sexe et de l'âge.....	51
Tableau 12 : Le taux des différentes pathologies gastriques dans la population infectée par <i>H pylori</i> .51	
Tableau 13 :Facteurs pathogènes de <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	55
Tableau 14 : Classification des adénocarcinomes gastriques.	83
Tableau 15 : Antigènes utilisés pour la sérologie <i>H pylori</i>	98
Tableau 16 : Identification biochimique de <i>H pylori</i>	107
Tableau 17 : Performances des méthodes diagnostiques de l'infection à <i>HELICOBACTER PYLORI</i> chez l'enfant.	110
Tableau 18 : Recommandations GEFH pour le traitement de <i>H pylori</i> (Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>) 2017.....	129
Tableau 19 : Molécules et doses recommandées des IPP chez l'enfant.....	133
Tableau 20 : Molécules et doses recommandées des antibiotiques chez l'enfant.	133
Tableau 21 : Antibiotiques pour lesquels une résistance a été détectée chez <i>HELICOBACTER PYLORI</i> et les gènes concernés	134

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les urgences à éliminer face à des douleurs abdominales aiguës chez l'enfant	6
Figure 2: L'approche diagnostique devant une douleur abdominale aiguë de l'enfant.....	8
Figure 3: Principaux signes rencontrés au cours de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> chez l'enfant	10
Figure 4 : Caractéristiques des douleurs abdominales justifiant la recherche de <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	12
Figure 5: BJ Marshall et JR Warren (Prix Nobel de Médecine et de Physiologie).. ..	16
Figure 6: Caractéristiques bactériologiques de <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	18
Figure 7 : <i>H. Pylori</i> en microscope électronique.	22
Figure 8 : Milieux utilisés pour la culture de <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	23
Figure 9 : Aspect des colonies de <i>H pylori</i> sur gélose au sang et sur gélose sélective.	24
Figure 10 : Habitat de <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	28
Figure 11 : Prévalence de l'infection à <i>HELICOBACTER PYLORI</i> dans le monde en 2017	45
Figure 12: Répartition des pathologies gastriques en fonction de l'âge.....	52
Figure 13 : Schéma de la toxine VacA de <i>HELICOBACTER PYLORI</i> avec les différents domaines le constituant.	64
Figure 14 : Schéma représentant les différentes activités de la protéine VacA de <i>H pylori</i> sur les cellules épithéliales de la barrière, les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages.....	64
Figure 15 : Schéma du lipopolysaccharide de <i>H pylori</i> et des formes S et R pouvant être rencontrées.....	66
Figure 16 : Schéma de l'appareil de sécrétion de type IV de <i>H pylori</i> avec les différentes protéines le constituant.	68
Figure 17 : Schéma de l'activité de CagA une fois transloqué dans la cellule hôte via l'appareil de sécrétion de type IV de <i>H pylori</i>	69
Figure 18 : Micronodules antraux en endoscopie.	76
Figure 19 : Modèle de stratégie de diagnostic de l'ulcère lié à <i>H pylori</i>	78
Figure 20 : Aspect endoscopique d'un ulcère gastrique.....	80
Figure 21 : <i>HELICOBACTER PYLORI</i> visible à fort grossissement dans le mucus gastrique(flèches).....	81
Figure 22 : Infiltrat lymphomateux dense dans un lymphome gastrique du Malt de bas grade.	86
Figure 23: Principe du ¹³ C-TRU	92
Figure 24 : Principe de base et réalisation de Helicobacter test INFAI.	96
Figure 25 : <i>HELICOBACTER PYLORI</i> coloré au Gram.	103
Figure 26 : <i>H pylori</i> après 3 jours de culture gélose au sang.....	106
Figure 27 : Protocole de traitement de <i>H pylori</i> chez l'adulte.	127
Figure 28 : Modèle de stratégie du contrôle de l'éradication de <i>H pylori</i>	128

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. DOULEURS ABDOMINALES RECURRENTES CHEZ	
L'ENFANT :	4
III. <i>HP</i> ET DOULEURS ABDOMINALES RECURRENTES CHEZ	
L'ENFANT	10
IV. HISTOIRE DE DECOUVERTE DE <i>HP</i>	14
V. EPIDEMIOLOGIE	18
1. Agent pathogène : <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	18
1.1 Classification :	18
1.2 Taxonomie :	18
1.2 Ecologie :	19
1.3 Caractères morphologiques :	21
1.4 Caractères cultureux :	22
1.5 Caractères phénotypiques :	25
1.6 Caractères génétiques :	26
2. Sources de contamination et transmission de l'infection à	
<i>HELICOBACTER PYLORI</i>	27
2.1 Les réservoirs :	27
2.1.1 Chez l'homme :	27
2.1.1.1. L'estomac :	27
2.1.1.2 Extra-gastriques :	29
2.1.2 Chez l'animal :	30

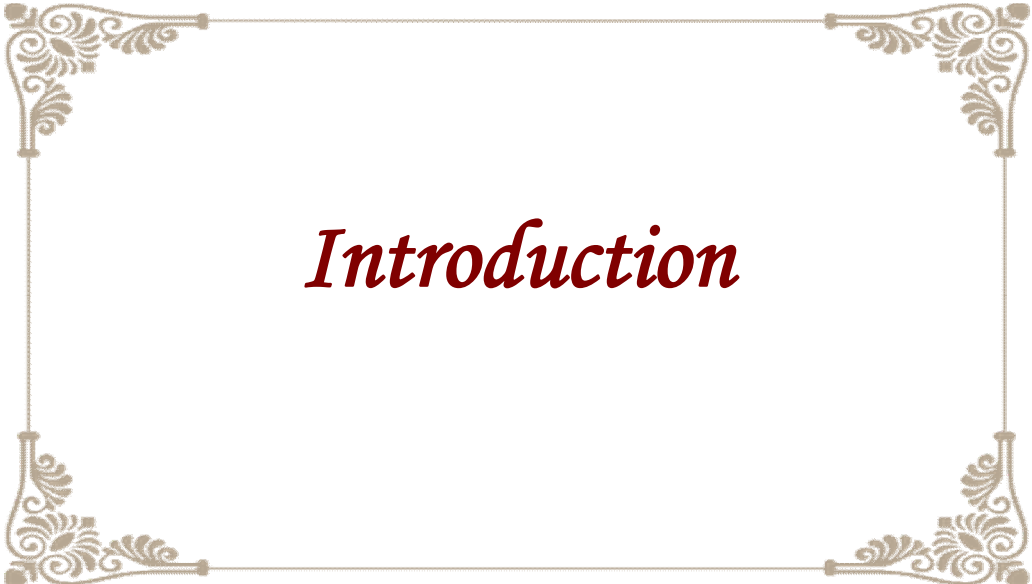
2.1.3 Dans l'environnement :	31
2.2 Transmission :	32
2.2.1 Le risque environnemental :	32
2.2.2 La transmission interindividuelle :	33
2.2.3 Le modèle le plus cohérent :	34
3. Facteurs favorisant ou facteurs de risque	36
3.1 Facteurs sociodémographiques :	36
3.1.1 Age	36
3.1.2 Sexe	37
3.1.3 Ethnie	37
3.1.4 Taille	38
3.1.5 Situation socio-économique	38
3.1.6 Éducation	39
3.1.7 Distribution géographique	39
3.1.8 Prédisposition génétique	40
3.2 Les habitudes de vie :	40
3.2.1 Tabac	40
3.2.2 Alcool	40
3.2.3 Prise des médicaments	41
3.3 Facteurs environnementaux :	41
3.3.1 La qualité de l'eau	41
3.3.2 La profession	42
3.3.3 Autres facteurs	42
4. Acquisition de l'infection dans l'enfance	43
5. Aspects épidémiologiques :	44

5..1 Dans le monde.....	44
5.2 Au Maroc	47
VI. MECANISMES PATHOLOGIQUES DE L'INFECTION	
ELICOBACTER PYLORI:	55
1. Pathogénie de <i>H pylori</i> :.....	55
1.1 Facteurs de colonisation :.....	55
1.1.5 Production d'uréase :.....	56
1.1.6 Adhérence :.....	57
1.1.7 Mobilité :	58
1.1.8 Facteurs modifiant la sécrétion gastrique :.....	59
1.1.9 Systèmes de captation de fer :	59
1.2 Facteurs de pathogénicité :.....	60
1.2.1 La protéine VacA :.....	60
1.2.2 Le lipopolysaccharide LPS :.....	65
1.2.3 La protéine HP-NAP :.....	66
1.2.4 La protéine Cag A :.....	66
2. Influence de <i>H pylori</i> sur la physiologie gastrique :.....	69
2.1 Modification du mucus gastrique :	69
2.2 Modifications hormonales induites par <i>H pylori</i> :.....	70
3. Induction d'une réponse inflammatoire :	71
VII. MANIFESTATIONS CLINIQUES, ENDOSCOPIQUES ET HISTOLOGIQUES ET PARTICULARITES CHEZ L'ENFANT :	
1. Gastrite:.....	73
1.2 Clinique :	75
1.3 Endoscopie :.....	76

1.4 Histologie :	77
5. Ulcère gastrique et duodéal :	78
5.1 Clinique :	79
5.2 Endoscopie :	79
5.3 Histologie :	80
6. Cancer gastrique ou adénocarcinome :	81
6.1 Clinique :	81
6.2 Endoscopie :	82
6.3 Histologie :	83
7. Lymphome gastrique du Malt :	84
7.1 Clinique :	84
7.2 Endoscopie :	84
7.3 Histologie :	85
8. Dyspepsie fonctionnelle:	87
9. Manifestations extra-digestives:	87
VIII. METHODES DE DIAGNOSTIC	90
1. Méthodes non invasives	90
1.1 Test respiratoire à l'urée marquée :	90
1.2 Sérologie	97
1.3 Détection des antigènes bactériens dans les selles	99
1.4 Détection d'anticorps dans la salive	100
1.5 Détection d'anticorps dans les urines	100
2. Méthodes invasives	100
2.1 Anatomo-pathologie	100
2.2 Test rapide à l'uréase	102

2.3 Diagnostic bactériologique standard :.....	102
2.3.1 Examen microscopique	102
2.3.2 Culture	103
2.3.3. Identification.....	105
2.4 Amplification génique.....	108
4. Diagnostic chez l'enfant.....	111
IX. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	113
1. Les médicaments utilisés:.....	116
1.1 Bismuth :.....	116
1.2 Antibiotiques :.....	117
1.2.1 Amoxicilline :	117
1.2.2 Nitro-imidazolés :	118
1.2.3 Macrolides :	118
1.2.4 Tétracyclines :	119
1.2.5 Fluoroquinolones :	119
1.2.6 Rifamycines :	120
1.3 Anti-sécrétoires :.....	120
1.3.1 Antihistaminiques H2 :.....	121
1.3.2 Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP):	121
2. Les modalités thérapeutiques :	122
2.1 Monothérapies.....	122
2.2 Bithérapies	122
2.3 Trithérapies	122
2.4 Quadrithérapies	123

3. Les stratégies thérapeutiques recommandées en 2017 :	125
3.1 Traitement chez l'adulte :	125
3.2 Traitement chez l'enfant :	130
4. Molécules disponibles et doses recommandées chez l'enfant :	133
5. <i>H pylori</i> et résistance aux antibiotiques :	134
X. PREVENTION :	136
1. Vaccination :	137
2. Probiotiques :	140
XI. CONCLUSION	142
RESUMES	145
BIBLIOGRAPHIE	149



Introduction

I. INTRODUCTION

Il est maintenant bien établi que *HELICOBACTER PYLORI* (*H pylori*) est un germe pathogène de la muqueuse gastrique de l'homme. Si son mode de transmission exact reste inconnu, la contamination est interhumaine. Les données épidémiologiques montrent que l'infection survient habituellement dans l'enfance et se prolonge le plus souvent à l'âge adulte. L'infection est fortement liée aux conditions de vie dans la petite enfance (promiscuité, faible niveau d'hygiène) et aux milieux socio-économiques défavorisés. *H pylori* est responsable de gastrite et de récurrence d'ulcère duodénal, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Il est considéré comme un carcinogène de type 1 pour l'adénocarcinome gastrique et est également responsable de certains lymphomes digestifs. (1)

Les douleurs abdominales représentent un des motifs les plus fréquents de consultation en pédiatrie. Les douleurs abdominales chroniques ou récurrentes touchent ainsi 10 à 15 % des enfants d'âge scolaire. Même si les progrès récents des examens complémentaires ont permis de leur reconnaître plus souvent une cause organique, les douleurs abdominales restent dans la grande majorité des cas d'origine fonctionnelle. (1)

Chez l'enfant le diagnostic clinique de l'infection à *H pylori* est difficile car la symptomatologie est souvent modeste et non spécifique. (2)

L'objectif de notre travail est d'analyser à partir des données de la littérature, les aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, et démontrer sa relation causale avec les douleurs abdominales récurrentes de l'enfant, les difficultés diagnostiques et mettre le point sur les dernières recommandations concernant sa prise en charge.

*Douleurs abdominales
récurrentes chez l'enfant :*

II. DOULEURS ABDOMINALES RECURRENTES CHEZ L'ENFANT :

Les douleurs abdominales récidivantes ou récurrentes (chroniques) du grand nourrisson ou de l'enfant sont classiquement définies comme des douleurs localisées à l'abdomen, évoluant depuis 3 mois, à raison d'au moins trois crises par semaine, en sachant ce que la rigidité apparente de ce cadre peut avoir de subjectif. (3)

Autant, chez l'adulte, le repérage dans l'aire abdominale (ou à distance de celle-ci) est aussi important que la chronologie ou les caractéristiques du symptôme, autant il apparaît illusoire d'espérer en pédiatrie, avant 6-7 ans, une localisation précise de la douleur (et alors même que l'examen clinique retrouvera un empatement ou une masse localisée) et encore moins de sa chronologie ou de son intensité : la réponse obtenue à la question est souvent univoque, sous forme d'une main largement appliquée au niveau de l'ombilic. (3)

Chacune des étapes classiques de l'approche clinique devra aussi tenir compte de ce que l'interrogatoire se résume le plus souvent à celui de l'entourage (parents, mais aussi parfois grands-parents, nourrice, etc) et qu'au travers de ce filtre, le symptôme peut être accentué, déformé, ou ailleurs occulté : il importe que le praticien sache rechercher ou apprécier la juste valeur d'un symptôme souvent plus confus et plus imprécis qu'en pathologie adulte. (3)

On retrouvera les mêmes difficultés au niveau de l'examen clinique, et il faudra s'attacher plus à rechercher des signes indirects (petite contraction de la paroi abdominale, ébauche de psoïtis, mimique faciale, etc) lors de la palpation de l'abdomen qu'une réponse formelle à la question: « avez-vous mal là où j'appuie ? ». (3)

L'examen sera de toute façon toujours complet (en se rappelant la notion de douleurs abdominales projetées comme lors des pneumopathies des bases) et ira explorer les hanches, le rachis, les orifices herniaires, la paroi musculaire, mais aussi recherchera des signes méningés de souffrance intracrânienne, comportera toujours un examen ORL soigneux y compris des tympanes, une prise de la tension artérielle, l'examen des conjonctives et des muqueuses, en se souvenant que plus l'enfant est petit, plus l'examen clinique extradigestif doit être soigneux. (3)

Au terme de cette double démarche d'interrogatoire et d'examen clinique, le praticien dispose en règle d'éléments permettant de répondre à l'angoissante question de l'organicité éventuelle des douleurs abdominales récurrentes. (3)

En fait, si l'on veut faire de ce symptôme (ou de sa répétition dans le temps, mais de façon isolée) un syndrome, il manque un mécanisme physiopathologique clair et un ou plusieurs examens paracliniques formels : ainsi donc, faute de disposer de ces deux éléments, le praticien est-il en permanence hanté par le problème de méconnaître une étiologie organique grave et souvent balance entre l'enquête paraclinique polyvalente (examen d'urine, prise de sang, examen échographique, radiologique, endoscopique, etc), rassurante, coûteuse, parfois invasive et iatrogène, et la confiance à son bon sens clinique ou à son expérience avec la hantise de méconnaître une étiologie grave. (3)

Ainsi donc, dans l'idéal, il n'y a pas d'examen formel permettant d'écarter une inquiétude ou d'affirmer la bénignité du diagnostic et cela va probablement de pair avec notre ignorance des mécanismes physiopathologiques sur le point de départ de ces crises douloureuses, authentiques dans leur vécu par l'enfant. (3)

Les figures ci-dessous illustrent les urgences à éliminer face à des douleurs abdominales aiguës chez l'enfant (Figure 1), les principales étiologies chirurgicales (Tableau 1), médicales (Tableau 2), et l'approche diagnostique devant une douleur abdominale aiguë (Figure 2).

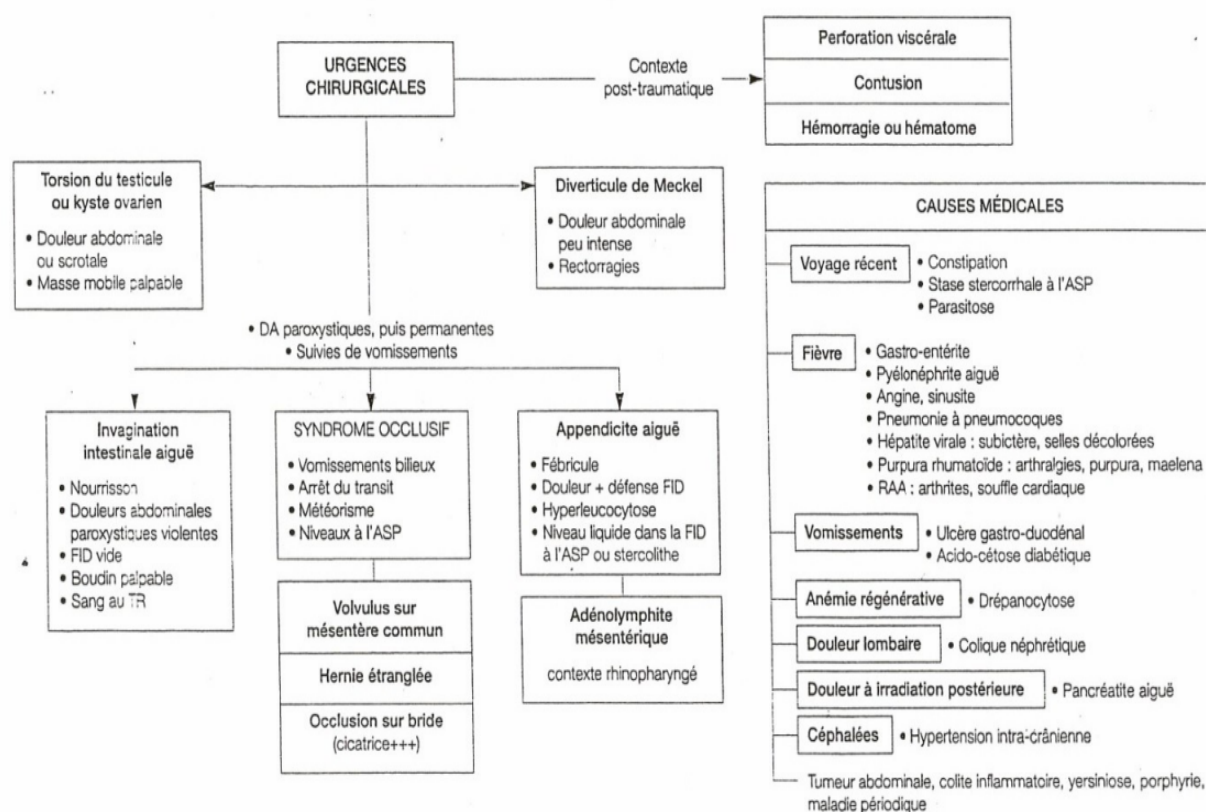


Figure 1: Les urgences à éliminer face à des douleurs abdominales aiguës chez l'enfant (4).

DOULEURS ABDOMINALES CHIRURGICALES		
ETIOLOGIES DIGESTIVES		ETIOLOGIES EXTRA DIGESTIVES
CONTEXTE FEBRILE	CONTEXTE APYRETIQUE	
Appendicite	Invagination intestinale aigue	Torsion testiculaire
Invagination intestinale aigue	Hernie inguinale étranglée	Torsion du kyste de l'ovaire
Péritonite	Occlusion sur bride	Rupture splénique
Abcès du Douglas	Volvulus	Hématome sous-capsulaire du foie
	Diverticule de Meckel	Abcès du psoas
	Ulcère perforé	

Tableau 1 : Les étiologies chirurgicales des douleurs abdominales chez l'enfant (4).

DOULEURS ABDOMINALES MEDICALES			
ETIOLOGIES DIGESTIVES		ETIOLOGIES EXTRA-DIGESTIVES	
CONTEXTE FEBRILE	CONTEXTE APYRETIQUE	CONTEXTE FEBRILE	CONTEXTE APYRETIQUE
Gastro-entérite	Constipation	Infection ORL	Douleurs psychogènes
Purpura rhumatoïde	Gastrite	Pneumopathie de la base	Migraine
Adénolymphite mésentérique	Ulcère	Infection urinaire	HTA
Maladie périodique	Purpura rhumatoïde	CVO drépanocytaire	Saturnisme
Pancréatite	Pyrosis	Salpingite	Colique hépatique
Angiocholite	Colique du nourisson	Hépatite	ou néphrétique
Cholécystite	Allergie aux PLV		Dysménorrhée
Hydrocholécyste			Hypoglycémie
			Acidocétose diabétique
			Epilepsie temporale
			Insuffisance surrénale aigue

Tableau 2 : Les étiologies médicales des douleurs abdominales chez l'enfant (4).

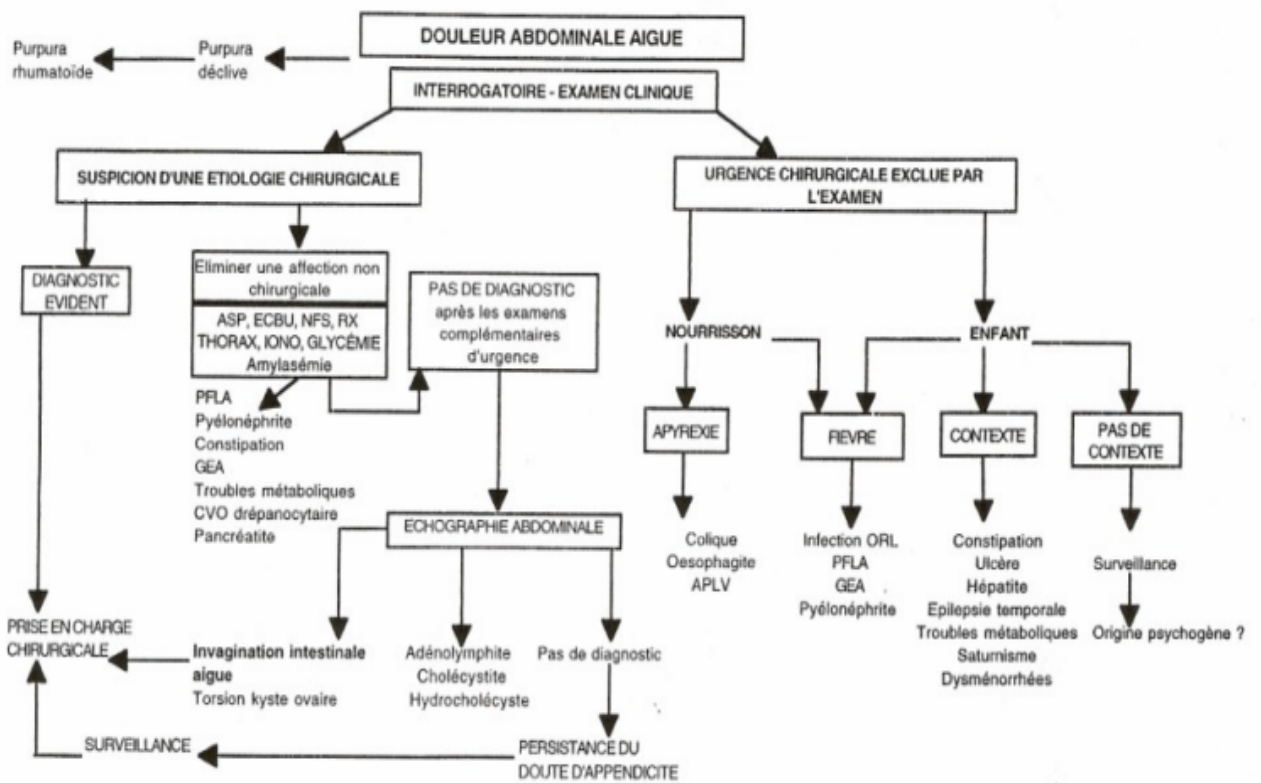


Figure 2: L'approche diagnostique devant une douleur abdominale aigue de l'enfant (4).

*HP Et Douleurs Abdominales
Récurrentes Chez L'enfant*

III. HP ET DOULEURS ABDOMINALES RECURRENTES CHEZ L'ENFANT

Parmi les symptômes rapportés chez les enfants infectés par *HP*, les douleurs abdominales sont les plus fréquentes, observées chez 40 à 90 % des enfants selon les séries. Cette fréquence très élevée est probablement biaisée par le fait qu'il s'agit d'enfants vus en consultations spécialisées pour des symptômes récidivants ou adressés pour endoscopie, parmi lesquels se rencontrent souvent des enfants porteurs d'un ulcère gastrique ou duodénal. Il faut, par ailleurs, rappeler que l'infection à *H pylori* peut se révéler par d'autres symptômes (Figure 3) et peut être complètement asymptomatique ; elle est en effet trouvée lors de dépistage systématique dans les pays développés chez 7 à 13 % des enfants autochtones et 19 à 50 % des enfants d'origine migrante. (1)

PRINCIPAUX SIGNES RENCONTRÉS AU COURS DE L'INFECTION À *HELICOBACTER PYLORI* CHEZ L'ENFANT

Douleurs abdominales
Nausées, vomissements
Anorexie
Altération de l'état général
Hématémèse
Diarrhée
Retard staturopondéral
Anémie ferriprive
Aucun

Figure 3: Principaux signes rencontrés au cours de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant (1).

L'ulcère gastrique ou duodénal est rare chez l'enfant mais fréquemment associé à une infection à *H pylori*, respectivement dans 11 à 75 % et 33 à 100 % des cas. Dans ce cas, des douleurs abdominales sont le plus souvent présentes et peuvent être rattachées à l'infection. Elles sont fréquemment intenses, épigastriques, rythmées par l'alimentation, s'accompagnant volontiers d'un amaigrissement et d'hémorragie digestive (Figure 4). Le traitement de l'ulcère et l'éradication de l'infection à *H pylori* permettent la disparition des symptômes et préviennent la récurrence de l'ulcère.

A l'inverse, en l'absence d'ulcère, l'existence de douleurs abdominales ne permet pas de différencier les enfants infectés des enfants non infectés (5). De plus, parmi les enfants infectés, il n'y a pas plus d'enfants présentant des douleurs abdominales que chez les non infectés (6). En fait, la définition des douleurs abdominales varie d'une équipe à l'autre, et n'est le plus souvent pas précisée du fait des difficultés pour l'enfant jeune d'en dégager les caractéristiques sémiologiques, et de l'absence de score de douleurs abdominales validé en pédiatrie. Cependant, certaines études, utilisant des questionnaires cliniques évaluant plus finement la sémiologie, font apparaître quelques caractéristiques de la douleur liée à l'infection tels sa localisation épigastrique ou son caractère à type de brûlure. (7)

Il a été montré une amélioration des symptômes après traitement de l'infection, mais il est difficile de distinguer, l'efficacité du traitement de l'effet placebo. (1)

**CARACTÉRISTIQUES
DES DOULEURS ABDOMINALES JUSTIFIANT LA
RECHERCHE D'*HELICOBACTER PYLORI***

Localisées dans l'épigastre
Invalidantes
Rythmées par les repas
Associées à un réveil nocturne
Associées à des nausées et vomissements
S'accompagnant d'une altération de l'état général
Associées à une hémorragie digestive

*Figure 4 : Caractéristiques des douleurs abdominales justifiant
la recherche de *HELICOBACTER PYLORI* (1).*

*Histoire
de Découverte De HP*

IV. HISTOIRE DE DECOUVERTE DE HP

En 1893, Giulio Bizzozero, chercheur italien, avait observé des bactéries spiralées au niveau du tractus gastro-intestinal de chiens ; malgré cela ses recherches n'ont pas donné suite à des recherches plus poussées. (8, 9)

Quelques années plus tard Salomon observa ces mêmes bactéries spiralées au niveau de la muqueuse gastrique de chats et de chiens.

En 1906, Krienitz mit en évidence des bactéries spiralées au niveau de la muqueuse gastrique humaine. (8, 9)

En 1951 Allende semblait confirmer l'étiologie bactérienne de l'ulcère gastrique puisqu'il préconisait de le traiter par de la pénicilline. (8, 9)

Les études tombèrent en désuétude et les progrès de recherche concernant les pathologies gastroduodénales se sont limitées à la thèse d'hypersécrétion acide par l'estomac pour garder sa lumière stérile, c'est ainsi que cette acidité serait responsable des lésions au niveau des muqueuses.

En 1979, la bactérie fut redécouverte par deux chercheurs australiens Barry Marshall et Robin Warren. (8, 9) (Figure 5)

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

D'abord nommée *Campylobacter pyloridis*, puis *Campylobacter pylori* en 1987, en 1989 cette bactérie fut classée dans un nouveau genre, le genre *Helicobacter*.

Le 14 avril 1982 suite à un week-end de Pâques prolongé, ces deux mêmes chercheurs réussirent à cultiver ces bactéries spiralées à partir d'une biopsie gastrique.

En effet, un technicien a oublié une boîte de Pétri deux jours supplémentaires avant de la jeter ce qui a permis la culture de ces bactéries à croissance lente.

Marshall et Warren ont observé une forte association entre la présence de *HELICOBACTER PYLORI* et l'inflammation gastrique chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal.

Malgré ces travaux, la communauté scientifique réfutait ces observations.

Marshall ingéra un inoculum de *HELICOBACTER PYLORI*, contractant ainsi un ulcère et se soigna avec des antibiotiques. Il satisfaisait trois des quatre postulats de Robert Koch.

C'est ainsi que les antibiotiques firent leur apparition dans les pathologies gastrointestinales.

En 1987 eut lieu le premier essai thérapeutique et la création du EHPSG (European *HELICOBACTER PYLORI* Study Group) qui jouera un rôle majeur dans la diffusion des connaissances.

Il faudra attendre 1989 pour que le nom de *HELICOBACTER PYLORI* soit adopté.

En 1990 le GEFH (Groupe d'études français des *Helicobacter*) est créé, ce dernier organise des réunions à l'Institut Pasteur.

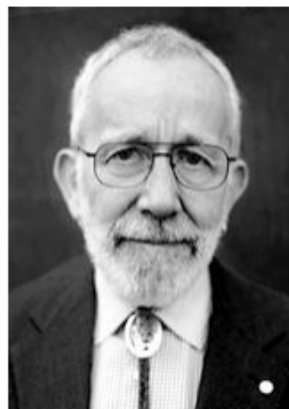
L'année 1994 est marquée par une conférence de consensus de l'Institut national de la santé américain recommandant d'éradiquer *H pylori* dans le cadre des ulcères. C'est aussi en 1994 que l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) conclut que l'infection à *H pylori* est carcinogène pour l'homme. C'est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

En 1995 Barry Marshall fut honoré par le prix Lasker, la plus haute distinction médicale aux Etats-Unis.

C'est seulement en 1996 que les premières associations thérapeutiques pour l'éradication de *HELICOBACTER PYLORI* furent autorisées en France. (8, 9) Cette découverte valu le prix Nobel de médecine en 2005 à Barry Marshall et Robin Warren, pour leurs travaux sur *H pylori*. (9)

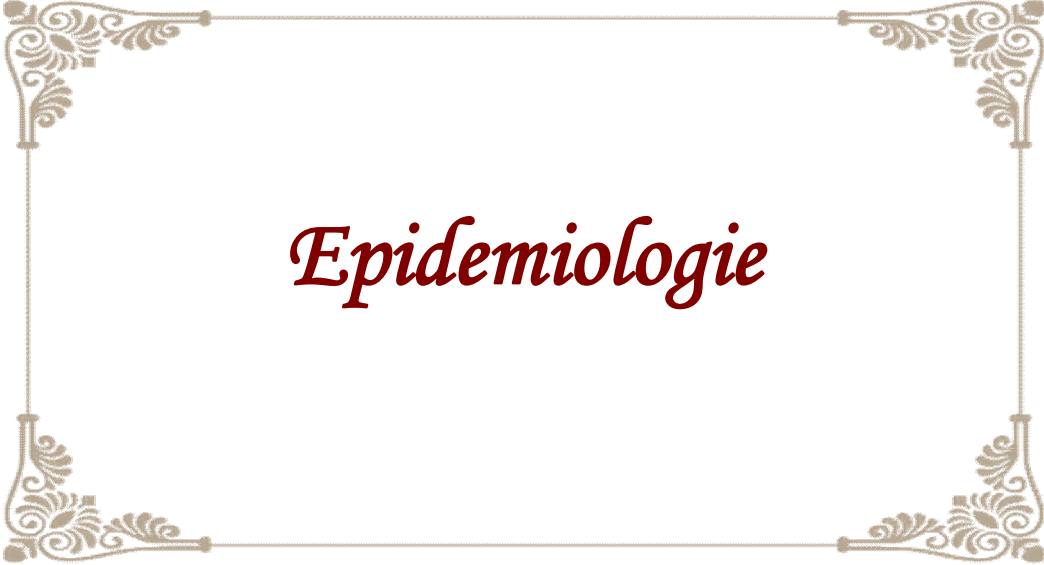


Barry J. Marshall



J. Robin Warren

Figure 5: BJ Marshall et JR Warren (Prix Nobel de Médecine et de Physiologie) (10).



Epidemiologie

V. EPIDEMIOLOGIE

1. Agent pathogène : *HELICOBACTER PYLORI*:

1.1 Classification :

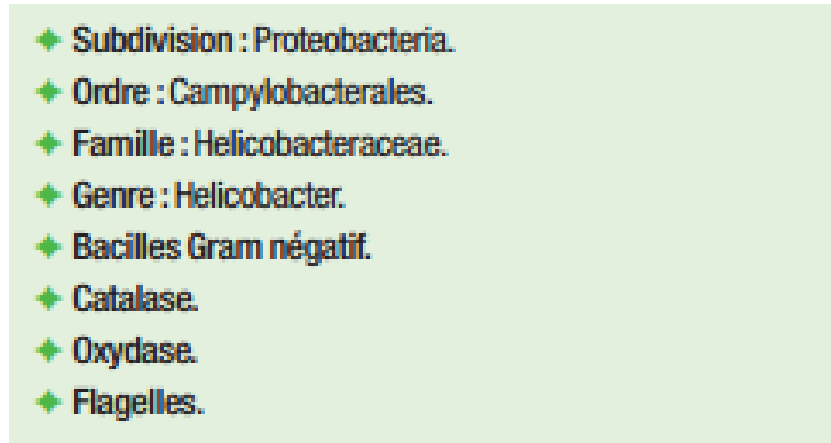


Figure 6: Caractéristiques bactériologiques de *HELICOBACTER PYLORI*.

1.2 Taxonomie :

H pylori est considéré comme le chef de file d'un nouveau groupe de bactéries, appelées super Famille VI des bacilles Gram négatif. Ce groupe individualisé en 1991 comprend quatre genres : *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Arcobacter* et *Wolinella*.

H pylori est différencié des autres groupes essentiellement par la structure de son ARN ribosomal, mais aussi par la multitude de flagelles gainés (4 à 6), et par la possession d'acide gras et de ménaquinones particulières qui ont une valeur taxonomique précieuse (11).

Le genre *Helicobacter* comprend neuf espèces différentes mais *H pylori* est l'espèce type et la plus importante en médecine. (Tableau 3)

Espèces	Niche écologique	Site d'infection
<i>Helicobacter pylori</i>	Homme	Estomac
<i>Helicobacter cinaedi</i>	Hamster, home	Intestin
<i>Helicobacter fenneliae</i>	Homme	Intestin
<i>Helicobacter mustelae</i>	Furet	Estomac
<i>Helicobacter felis</i>	Chien, chat	Estomac
<i>Helicobacter muridarum</i>	Souris	Intestin
<i>Helicobacter nemestrinae</i>	Singe macaque	Estomac
<i>Helicobacter acinonyx</i>	Léopard	Estomac
<i>Helicobacter heliamnu</i>	Chien, chat, home	Estomac
<i>Helicobacter canis</i>	Chien	Intestin
<i>Helicobacter hepaticum</i>	Souris	Intestin, foie
<i>Helicobacter rappini</i>	Souris	Intestin

Tableau 3: Quelques espèces du genre *Helicobacter* (12).

1.2 Ecologie :

L'estomac a longtemps été considéré comme étant stérile du fait du caractère acide du liquide gastrique (pH 2-3), qui lui confère un rôle bactéricide majeur (13, 14, 15, 16).

Les bactéries ingérées au cours des repas ont une survie limitée à l'estomac (16) à l'exception de celles qui traversent rapidement l'estomac ou qui résistent au pH gastrique (17).

En effet, les cas de colonisation bactérienne de l'estomac par des espèces d'origine aérodigestive (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Bactéroides*, *Bifidobactéries*...) et occasionnellement les entérobactéries, les bacilles pyocyaniques et les levures (*candida*) peuvent être dus à l'hypochloridrie liée à l'âge, au traitement antiscréttoire ou à la chirurgie (Vagotomie, gastrectomie) (17, 14,16).

L'isolement en 1983 d'une bactérie spiralée désignée *H pylori* de la muqueuse gastrique a changé les concepts concernant la stérilité de l'estomac, pouvant être le siège d'une croissance bactérienne (16).

H pylori est retrouvé dans le fundus (18, 15, 19) ainsi que dans le liquide gastrique (16, 20).

L'adaptation à l'estomac humain, site généralement hostile aux bactéries, est une caractéristique essentielle de *H pylori* liée à la microaérophilie et à la résistance à l'acidité gastrique en produisant une uréase permettant l'alcalinisation de son environnement (21, 22).

De plus, cette acidité gastrique évite une alcalinisation létale pour *H pylori* lors de la dégradation de l'urée (23).

H pylori fait partie des bactéries du mucus (20, 24). Il vit sous la couche du mucus de l'épithélium de surface de la muqueuse gastrique (25, 26) ou occupant la lumière des cryptes gastriques (27, 28), et tend à se regrouper en amas dans les espaces intercellulaires (29, 25). Cependant, il n'est pas retrouvé en situation intracellulaire (30, 31, 25).

H pylori est également présent dans les zones métaplasiques gastriques du duodénum, de l'œsophage voire du rectum (24, 25, 26). Il a aussi été isolé à partir de la plaque dentaire, la salive et les selles (32, 24, 22).

Chez les animaux, la présence de *H pylori* a été démontrée dans l'estomac des chats et du porc (33, 34, 35) et des singes (macaques, babouins et les chimpanzés) (36, 37, 26, 13).

Le réservoir environnemental est controversé. L'eau semble être un milieu mieux adapté (26, 19, 34).

1.3 Caractères morphologiques :

C'est un bacille à Gram négatif de 3 à 5 um de long et 0.5 à 1 um de large (38, 27, 39). Il se présente sous forme spiralée, incurvée ou en forme de U ou O dans les jeunes cultures (Figure 7) (40, 41, 42), il peut évoluer vers des formes coccoïdes non cultivables dans les vieilles cultures et en milieu défavorable, il serait pour certains des formes de dégénérescence, pour d'autres des formes de résistance (43, 40, 44, 41, 42). Il est non sporulé et dépourvu de capsule. Il est mobile par un système flagellaire composé de 4 à 6 flagelles unipolaires engainés (Figure 7) lui permettant de se mouvoir par frétaillement et par des mouvements de rotation caractéristiques (40, 25). Chaque flagelle possédant un bulbe terminal qui le distingue des autres *campylobacters* (38, 27).

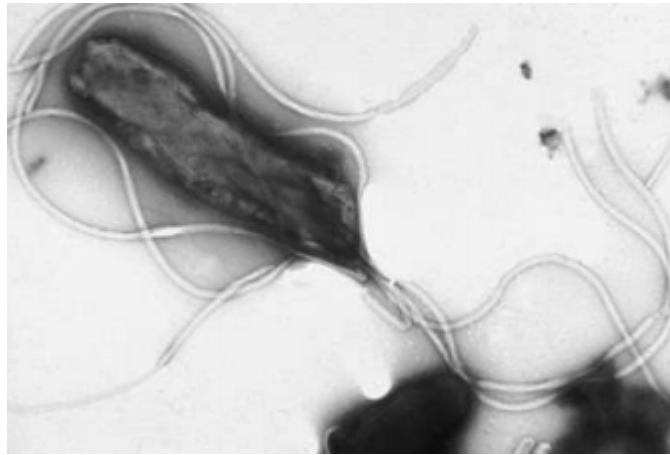


Figure 7 : *H pylori* en microscope électronique. (45)

1.4 Caractères culturels :

HELICOBACTER PYLORI est une bactérie fragile, qui, pour être isolée, nécessite des conditions particulières de transport (milieu de transport ou congélation immédiate à -80°C) et nécessite d'utiliser des milieux adaptés.

On utilise une base d'agar soit la gélose « cœur-cervelle », la gélose Coloumbia, ou la gélose Wilkins Chalgren pour cultiver cette bactérie. (Figure 8), (Figure 9)

Il est nécessaire d'ajouter des facteurs de croissance, des oligoéléments et des vitamines. Afin de rendre le milieu sélectif, l'ajout d'antibiotiques est nécessaire tels que la vancomycine ou la teicoplanine de façon à éliminer les Gram positifs.

La polymixine, l'acide nalidixique, la colimycine, le triméthoprimé évitent la pousse non désirée de certains Gram négatifs.

L'ajout d'amphotéricine B permet d'éliminer les levures.

Les conditions atmosphériques sont telles que la température optimale soit de 37°C et que le pH du milieu soit entre 5 et 6, de plus il est nécessaire d'avoir une atmosphère microaérophile adaptée à l'aide d'une enceinte spéciale ou d'un sachet générant une atmosphère riche en dihydrogène et en dioxyde de carbone.

Il faut repiquer le milieu tous les 2 à 3 jours afin d'éviter la survenue de forme coccoïde non cultivable.

Les colonies peuvent apparaître au bout de 2 à 3 jours mais il faut attendre 10 à 14 jours pour s'assurer de la négativité de la culture (46).



Figure 8 : Milieux utilisés pour la culture de *H pylori*. (47, 42, 41, 40)

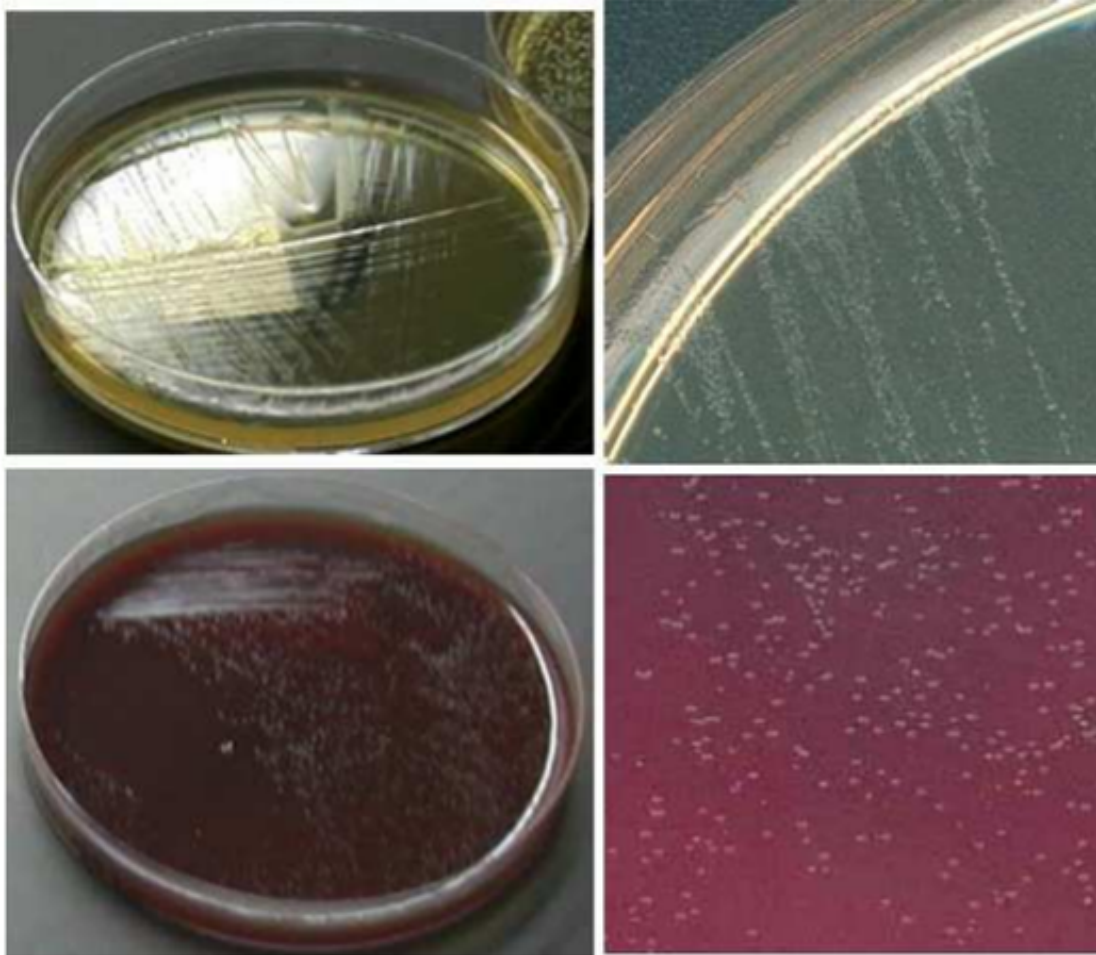


Figure 9 : Aspect des colonies de *H pylori* sur gélose au sang et sur glose sélective. (48, 40)

1.5 Caractères phénotypiques :

H pylori ont un métabolisme respiratoire comme les *campylobacters* et tirent principalement leur énergie des réactions de phosphorylation oxydative.

Le caractère microaérophilique dépend de l'inhibition d'enzymes comme la lactate déshydrogénase plutôt que celle de la chaîne de cytochrome (28).

Le capital enzymatique de *H pylori* est important puisqu'il possède une catalase, phosphatase alcaline, phosphatase acide, cytochrome oxydase, superoxyde dismutase, DNase, gamma glutamyl transpeptidase, leucine aminopeptidase, des amidases, des protéases, des lipases, des phospholipases et surtout une uréase extracellulaire en quantité extrêmement importante, ce qui permet de la différencier des *Campylobacters* (tableau 4). Cette puissante uréase hydrolyse l'urée du liquide gastrique, en libérant de l'ammoniaque, permettant ainsi l'alcalinisation du milieu et la survie de la bactérie dans l'estomac acide.

H pylori ne réduit pas les nitrates et n'hydrolyse pas l'hippurate (41, 49).

Il n'utilise pas les sucres (asaccharolytiques) ni par fermentation, ni par oxydation, c'est-à-dire qu'il tire son énergie d'autres sources : les acides aminés et les acides organiques (50, 44, 28).

Caractéristiques	<i>H. pylori</i> NCTC 11637
Oxydase	+
Catalase	+
Uréase	+
Hydrolyse de l'hippurate	-
Réduction de nitrate	-
Production de H ₂ S dans TSI	-
Gamma-glutmyltranspeptidase	+
Alcaline phosphatase	+
Motilité dans le bouillon cœur –cervelle	+
Motilité sur les milieux gélosés	-
Croissance en anaérobiose à 37°C	-
Croissance sur la gélose au sang contenant 3.5% NaCl	-
Croissance sur 0.5% de glycine	+
Croissance sur 1% de glycine	-
Croissance sur 1% de bile	-
Sensibilité à l'acide nalidixique(30 g)	R
Sensibilité à la céphalothine (30 g)	S
Sensibilité au métronidazole(5 g)	S

Tableau 4: Caractéristiques biochimiques et culturelles de *H pylori*. (21)

1.6 Caractères génétiques :

Le génome de *H pylori* est trois fois plus petit que celui de *E coli*, et codé pour environ 27000 protéines dont 500 sont reconnues spécifiques à la bactérie, soulignant le particularisme de *HELICOBACTER PYLORI* (51).

L'espèce de *H pylori* se distingue par la valeur plus basse de (G+C) de son ADN qui varie entre 36 et 37%, valeur différente de celle du genre *Vibrio* (G+C=38-51%) et du genre *Wolinella* (G+C=46-49%) (52, 28).

De plus, *H pylori* se révèle d'une grande homogénéité sur le plan phénotypique mais d'une extrême diversité génomique par les mesures d'hybridation ADN-ADN (53).

Les travaux d'hybridation ADN-ADN et ADN-ARN montrent également que *H pylori* a un profil éloigné des *Campylobacter* (*C.jejuni*, *C.fetus*), ce qui explique le changement récent de dénomination (28).

La présence de plasmide a été observée chez plusieurs isolats de *H pylori*(54). En effet, des études ont reporté que 58% d'isolats de *H pylori* contiennent des plasmides dont la taille varie de 1.8 à 40 kbp (55, 56).

2. Sources de contamination et transmission de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*

2.1 Les réservoirs :

2.1.1 Chez l'homme :

2.1.1.1. L'estomac :

H pylori est retrouvé essentiellement dans l'estomac, aussi bien dans l'antrum que dans le fundus (Figure 10), et on peut l'isoler à partir du liquide gastrique dans les conditions normales d'acidité. Sa présence dans des conditions habituellement hostiles aux bactéries est due à sa microaérophilie (besoin réduit en oxygène) et à sa résistance aux grandes variations de pH (57, 58). La production d'une uréase (dont l'une des deux composantes est activée à pH faible (59) permet en effet à la bactérie de dégrader l'urée du milieu en ammonium et en ions bicarbonates et par conséquent, d'alcaliniser son environnement immédiat (60).

H. pylori s'implante et se multiplie sous la couche de mucus, à la surface de la muqueuse gastrique. Sa spécificité pour les cellules de l'épithélium gastrique explique qu'on puisse le retrouver également dans des localisations ectopiques de cette muqueuse (61).

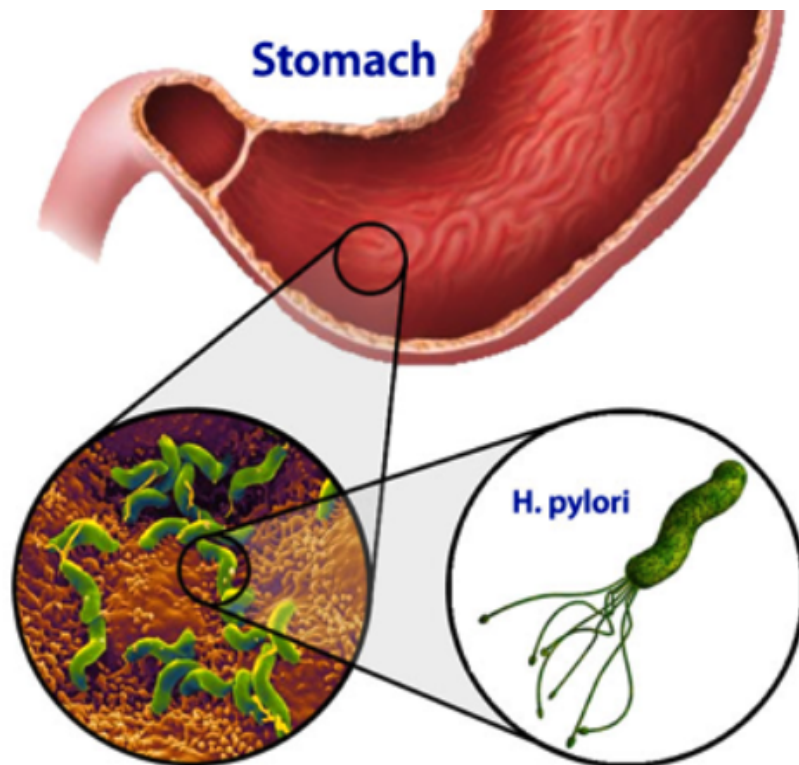


Figure 10 : Habitat de *HELICOBACTER PYLORI* (62).

2.1.1.2 Extra-gastriques :

Des réservoirs humains extra-gastriques ont également été l'objet de nombreuses recherches dans leur capacité à héberger *H pylori* :

- Le duodénum, le rectum et l'œsophage via les reflux gastro-œsophagiens :

On peut en effet l'observer dans les métaplasies gastriques péri-ulcéreuses du duodénum (61), ainsi que dans l'épithélium cylindrique de l'endobrachyœsophage (63). Sa présence a été également rapportée dans le cas d'ectopies gastriques du diverticule de Meckel [De Gothie], et du rectum (64). En dehors de la muqueuse de type gastrique, la présence d'*H pylori* est exceptionnelle. Dans l'œsophage, il n'a été isolé que dans quelques cas, et toujours en l'absence de réaction inflammatoire, laissant ainsi supposer qu'il s'agissait d'une migration transitoire d'origine gastrique sans colonisation de la muqueuse. (65, 66)

- Les selles, par lesquelles les sucs gastriques sont éliminés :

Dans l'intestin, on n'observe pas de colonisation de la muqueuse normale. Celle-ci n'offre pas les récepteurs spécifiques nécessaires. Néanmoins la question de l'élimination digestive basse de *H pylori* reste posée. Bien que la bactérie soit inhibée in vitro par les sels biliaires, sa présence dans des ectopies de muqueuse gastrique en zone rectale montre qu'un passage intestinal est possible. On ne dispose cependant d'aucun élément pour savoir si ce passage est constant, ou s'il ne s'effectue qu'exceptionnellement dans des conditions particulières. On ignore donc s'il peut donner lieu à l'élimination régulière. Dans les selles, des traces d'ADN bactérien ont pu être retrouvées par amplification génique. En fait, seule la culture pourrait montrer si ces traces correspondent à des formes viables. Elle reste malheureusement le plus souvent négative.

➤ La plaque dentaire et la salive au sein de la cavité buccale :

Dans la bouche, qui représente un milieu favorable pour les bactéries micro-aérophiles, la circulation rétrograde normale du mucus gastrique et œsophagien pourrait favoriser la présence de *H pylori*. De nombreux travaux ont retrouvé des traces buccales de la bactérie, par PCR (65, 66), ou par anticorps monoclonaux en immunofluorescence (67). De plus, bien que dans la plupart des cas, les cultures effectuées à partir de la cavité buccale restent négatives, plusieurs auteurs ont rapporté un cas d'isolement de *H pylori* à partir de la plaque dentaire (68), ou de la salive (69), de la langue, du palais ou de la joue (66).

2.1.2 Chez l'animal :

On a longtemps considéré que *H pylori* ne s'implantait chez l'animal qu'en circonstances expérimentales (porcelet gnotobiotique et singe Rhésus). Aucune association n'est connue en effet, entre l'infection humaine à *H pylori* et le contact avec les animaux d'élevage ou de compagnie, ou avec le mode d'alimentation carnée. Plusieurs travaux suggèrent cependant qu'on pourrait le retrouver à l'état naturel chez le chat.

L'infection humaine par *H heilmani* (saprophyte chez le chat) montrait déjà qu'il existe un certain degré d'apparement dans la réceptivité de la muqueuse. L'infection féline par *H pylori* vient donc renforcer cette notion. Cependant l'infection féline parait plutôt occasionnelle et reste à confirmer. Il pourrait s'agir d'épidémie localisée dont l'origine reste d'ailleurs à déterminer : les chats s'étaient-ils contaminés entre eux, ou à partir d'une source commune (éventuellement humaine) ?

Des travaux restent donc à faire pour préciser l'importance quantitative de l'infection féline, et pour élucider son rôle dans la transmission à l'homme : l'estomac du chat peut-il constituer un réservoir d'infection pour l'homme ou n'est-il qu'une impasse épidémiologique ?

2.1.3 Dans l'environnement :

H pylori n'a jamais été isolé à partir de l'environnement, et notamment de l'eau où nichent pourtant de nombreuses espèces voisines comme celles du genre *Campylobacter* par exemple.

Les observations qui vont dans le sens de la présence dans l'environnement se limitent actuellement à la preuve expérimentale qu'immergée dans une eau de rivière (4°C), la bactérie conserve pendant des semaines une activité métabolique minimale (70). Par ailleurs, un travail sur les eaux usées au Pérou en 1993 a rapporté plusieurs cas d'amplification génique dans des eaux usées (trois échantillons sur 20) (71), mais le gène utilisé (UreA) ne permet pas d'identifier formellement l'espèce. Dans un travail plus récent, intitulé, « détection de *HELICOBACTER PYLORI* dans les sources péruviennes par deux analyses PCR basées sur des gènes indépendants en 1995 », l'utilisation de deux marqueurs moléculaires indépendants (*HPaA* et *ARN 16 S*) a donné neuf échantillons positifs sur 48 eaux testées (72). Il reste cependant à démontrer que les traces génomiques ainsi détectées dans l'environnement témoignent d'un pouvoir infectieux réel et ne sont pas uniquement des débris bactériens.

2.2 Transmission :

2.2.1 Le risque environnemental :

Le rôle de l'eau comme vecteur potentiel est actuellement très controversé puisque ce rôle est théoriquement possible, mais qu'aucune tentative n'est parvenue à isoler la bactérie sous forme viable à partir de l'eau. Un excès de prévalence lié au mode d'adduction d'eau a pu être rapporté chez des enfants péruviens (73). Cependant, cette relation avec le type d'eau consommée n'est pas toujours retrouvée (74, 75). De plus, dans les régions à forte prévalence, l'habitude de faire bouillir l'eau de boisson n'entraîne pas de réduction du niveau de risque (76). En fait, l'infection à *H pylori* ne présente pas le profil épidémique d'une maladie du voyageur. Bien qu'en pratique courante, l'absence de tableau aigu spécifique empêche de relier l'acquisition de l'infection à un séjour récent en zone d'endémie; plusieurs observations suggèrent que ce risque n'est pas important.

Dans une cohorte suivie pendant une vingtaine d'années (75), les sujets ayant travaillé et vécu pendant plus d'un an dans un pays en développement ne présentaient pas un risque d'acquisition de l'infection plus élevé que les autres.

De plus, dans une cohorte de 130 militaires irlandais de l'ONU, envoyés pour 6 mois au Liban, la comparaison des anticorps avant et après n'a pas retrouvé d'augmentation du taux d'infection à *H pylori* (77). L'absence d'infection au cours d'un tel séjour, en zone d'endémie et dans les conditions sanitaires caractéristiques de ce genre d'intervention, qui représentent un risque majeur pour l'acquisition d'une maladie à transmission hydrique, est peu en faveur du rôle de l'eau dans l'infection à *H pylori*.

En dehors de l'eau, les autres sources potentielles d'infection dans l'environnement sont représentées par les animaux. Les viandes, qui sont largement impliquées dans la transmission d'espèces voisines comme les *Campylobacter*, ont été suspectées. Bien que *H pylori* puisse être implanté expérimentalement chez certaines espèces de porcs, la forte prévalence retrouvée dans des pays musulmans (78) en l'absence d'élevage et de consommation de ces animaux contredit cette origine. La séroprévalence plus élevée qui a été rapportée chez les travailleurs des abattoirs au contact des viandes (79, 80) est vraisemblablement liée à un niveau socio-économique plus faible que chez les témoins (personnel de bureau de la même entreprise). De plus, l'étude de l'infection chez des végétariens n'a pas révélé de différence en l'absence de consommation de viande (81, 82).

Bien que la présence d'animaux domestiques au foyer ne soit pas retrouvée classiquement comme facteur de risque d'infection, le rôle du chat a été récemment remis en question puisque cet animal très proche de l'homme peut héberger la bactérie.

2.2.2 La transmission interindividuelle :

S'il existe actuellement peu d'arguments en faveur du rôle de l'environnement dans la propagation de l'infection, les arguments en faveur d'une transmission interindividus sont plus nombreux. Tout d'abord, la caractéristique principale de la bactérie semble être sa fragilité dans les conditions ambiantes, et la transmission directe d'un individu à l'autre semble être le mode habituel de transmission des hélicobactérioses chez l'animal de laboratoire (83). De plus, la concentration en foyers familiaux et parafamiliaux va également dans ce sens. En toute rigueur, celle-ci ne permet pas d'éliminer l'infection à une source

commune, mais le rôle de la promiscuité, récurrent dans les enquêtes épidémiologiques, suggère que l'intensité des contacts joue un rôle plus important que le partage d'une alimentation commune. Dans une étude qui analysait la dissémination des souches dans une institution d'enfants hautement contaminés, seuls les enfants qui avaient des contacts entre eux hébergeaient la même souche, alors que tous partageaient le même environnement et la même alimentation (84).

2.2.3 Le modèle le plus cohérent :

Le passage direct de bactéries d'un individu à un autre pourrait être d'origine fécale (à partir des selles) ou orale, (soit à partir de la salive, soit à partir du liquide gastrique lorsque celui-ci est éliminé par les vomissements). Bien qu'il y ait peu de preuves définitives du pouvoir infectieux des selles et de la salive, il est difficile pour l'instant d'exclure ces sources potentielles du schéma de la transmission, dans la mesure où toutes les données épidémiologiques sont compatibles avec ces deux voies d'élimination.

Dans les pays en développement, l'infection se présente comme une maladie à transmission fécale, avec toutefois comme particularité de nécessiter un contact rapide du fait d'une faible résistance en dehors de l'organisme (transmission directe d'un individu à l'autre et non pas indirecte par l'intermédiaire de l'eau ou des aliments en contact avec cette eau). Il est possible de plus que cette transmission, accrue par l'accélération du transit intestinal, survienne préférentiellement (voire exclusivement) lors d'infections intercurrentes comme la gastroentérite du nourrisson.

Lorsque les conditions socio-économiques s'élèvent, cette chaîne à transmission courte se trouve très rapidement rompue : les contacts entre les individus sont moins étroits et l'utilisation de l'eau courante et des sanitaires réduit les contacts avec les selles. On peut alors imaginer qu'il ne reste plus qu'une transmission d'origine salivaire, moins fréquente. Celle-ci, également à chaîne très courte et peut-être aussi exacerbée par des infections intercurrentes (toux, éternuements), serait d'autant moins fréquente que la promiscuité a diminué (logement plus grand, lit individuel). Dans cette hypothèse d'une origine buccale, l'amélioration de l'hygiène dentaire pourrait également avoir contribué à une diminution du risque.

Quel que soit le contexte, le rôle exclusif des liquides biologiques pourrait expliquer le risque plus élevé chez l'enfant, qui par rapport à l'adulte présente des comportements spécifiques, comme celui de manipuler les selles, ou de porter à la bouche un objet qu'un autre avait avant lui. Le passage à l'âge adulte et l'élévation du niveau de vie seraient alors les deux facteurs essentiels qui expliquent pour chaque génération la diminution de l'infection.

➤ L'infection à *H pylori* apparaît comme une infection à transmission vraisemblablement interhumaine directe, acquise principalement dans l'enfance, avec un rôle apparemment déterminant des attitudes spécifiques à cet âge.

En France, la transmission semble avoir considérablement chuté depuis plusieurs décennies, probablement en rapport avec l'élévation du niveau de vie. Cependant, on ignore toujours le « génie » épidémiologique de la bactérie.

Le pouvoir contaminant des selles et de la salive n'a toujours pas été prouvé. Si dans l'avenir il devait être définitivement établi qu'ils en sont dépourvus, on se trouverait alors avec *H pylori* devant un cas tout-à-fait

particulier en épidémiologie, d'infection à transmission exclusivement gastro-orale (85). Une telle transmission interviendrait donc soit sous forme de petites épidémies familiales, à l'occasion de la gastrite aigue et des vomissements qu'elle peut elle-même provoquer lorsqu'elle s'installe; soit à l'occasion d'autres infections s'accompagnant de vomissements. Là encore, la diminution de la promiscuité et l'introduction de l'eau courante auraient joué un rôle prépondérant.

3. Facteurs favorisants ou facteurs de risque

3.1 Facteurs sociodémographiques :

3.1.1 Age

De nombreuses études démontrent la relation positive entre l'infection à *H pylori* et l'âge (86, 87). La contamination se fait dans la plupart des cas en bas âge (88, 89). Dans les pays non-industrialisés, cette prévalence monte rapidement tôt après la naissance et peut atteindre 80 à 90 % à l'âge de 20 ans. La prévalence reste à ce niveau pour le reste de la vie adulte. Dans les pays industrialisés, l'infection est relativement moins fréquente (moins de 20 %) avant l'âge de 25 à 30 ans. La prévalence s'élève ensuite graduellement avec une augmentation estimée être de 1 % par année (90). Au-delà de 70 ans la prévalence semble augmenter lentement pouvant atteindre 60 à 70 % dans certains cas (91). L'augmentation en fonction de l'âge de la prévalence de *H pylori* pourrait être expliquée par un effet de cohorte (92).

3.1.2 Sexe

Il est généralement accepté que les hommes et les femmes ont le même risque de s'infecter à tout âge (93). Cependant, certains auteurs ont observé que la prévalence de l'infection à *H pylori* était légèrement plus élevée chez le sexe masculin que chez le sexe féminin (94).

Ainsi, en Californie, *H pylori* était légèrement plus prévalent chez les hommes que chez les femmes parmi 556 sujets âgés de 20 à 39 ans et cette augmentation était encore significative après ajustement pour l'ethnie, l'éducation et le revenu (95).

3.1.3 Ethnie

Il est difficile de dire qu'un groupe ethnique a une susceptibilité particulière à l'infection à *H pylori*. Les conditions socio-économiques sont d'importantes sources de biais. Les comparaisons doivent se faire en utilisant les sujets avec le même statut socio-économique, dans le même environnement. En plus de cela, le statut socio-économique des parents des sujets devrait être pris en compte étant donné que l'infection est probablement acquise à l'âge jeune. Quelques études suggèrent que les noirs des États-Unis ont une prédisposition particulière à l'infection (96). Dans une étude réalisée aux États-Unis, l'infection était plus prévalente chez les jeunes noirs (97). On a aussi trouvé aux USA une prévalence substantiellement plus élevée chez les noirs non-hispaniques et les américains mexicains que chez les blancs non-hispaniques (98). Mais il semblerait que cette situation soit beaucoup plus associée au faible revenu qui caractérise ces groupes par rapport à la race blanche (99).

3.1.4 Taille

L'infection par l'*H pylori* chez les grands enfants a été associée à un retard de croissance dans quelques études effectuées en Angleterre (100) et en Allemagne (101). Une étude réalisée en Nouvelle Zélande a aussi rapporté que la petite stature était associée à l'infection à l'*H pylori* (102). Probablement qu'il s'agit d'une conséquence de l'infection plutôt que d'un facteur de risque ou de susceptibilité.

Ces hypothèses exigent confirmation par d'autres études épidémiologiques dans plusieurs régions et en tenant compte des autres facteurs contribuant au retard de croissance dans l'enfance comme certaines maladies congénitales et chroniques.

3.1.5 Situation socio-économique

Le plus important facteur, à part l'âge, en ce qui concerne l'infection à *H pylori*, est le statut socio-économique. Plus pauvre est la population, plus tôt elle sera infectée dès le jeune âge, et plus élevé sera le taux cumulé de l'infection (103).

L'association entre la situation socio-économique et l'infection à *H pylori* a été documentée à plusieurs reprises (86). L'étude de Glasgow sur les facteurs associés à l'infection à *H pylori* a estimé la prévalence à 66 % chez les hommes et les femmes âgés de 25 à 64 ans, un niveau typiquement observé dans les pays en voie de développement (94). Les auteurs ont attribué cette prévalence élevée à la précarité sociale de la population étudiée. Une étude effectuée en Allemagne (104) a montré que le niveau socio-économique était peut-être une des raisons qui expliquerait que la prévalence est significativement plus élevée dans la partie Est (ex Allemagne de l'Est) que dans la partie Ouest.

3.1.6 Éducation

Des travaux effectués en Argentine (105) sur la prévalence de l'infection à *H pylori* ont rapporté qu'il y avait une association significative non seulement entre *H pylori* et le niveau socioéconomique mais aussi avec le niveau d'éducation.

L'étude du groupe Eurogast chez plus de 3000 sujets asymptomatiques repartis en 2 groupes d'âge de 25 à 34 ans et de 55 à 64 ans originaires de 17 populations géographiquement repartis en Europe, Afrique du Nord, Amérique du Nord et Japon, a montré que les sujets avec un niveau élevé d'éducation présentaient moins d'infections (34,1 %), comparés aux sujets ayant uniquement un niveau d'éducation secondaire (46 %), ou ceux avec uniquement un niveau d'éducation primaire (61,6 %).

3.1.7 Distribution géographique

La distribution géographique de l'infection à *H pylori* est associée principalement à l'état de développement économique (103).

En général, le taux d'infection décroît avec l'amélioration des conditions socio-économiques, relation qui prétendument reflète les changements dans le style de vie lesquels influencent l'acquisition de la bactérie. La prévalence de l'infection est par conséquent habituellement basse dans les pays industrialisés par rapport aux pays non-industrialisés, un fait qui est particulièrement prononcé chez l'enfant et le jeune adulte. (91).

3.1.8 Prédisposition génétique

Il semblerait que le bagage génétique joue un rôle important dans l'infection à *H pylori* mais ceci n'est pas encore bien élucidé. Dans une étude des tests sérologiques chez des jumeaux monozygotes et dizygotes suédois, l'infection était plus élevée dans le groupe des jumeaux monozygotes (81 %) que dans le groupe des dizygotes (63 %) (106). Le risque d'infection liée à cette prédisposition génétique pourrait passer par les antigènes de groupe sanguin qui modifieraient l'adhésion de *H pylori* à la muqueuse gastrique (107).

3.2 Les habitudes de vie :

3.2.1 Tabac

On a tenté d'établir la relation entre *H pylori* et les habitudes de tabac. Les résultats obtenus ont été contradictoires, les uns rapportant que la consommation de tabac était négativement associée à l'infection à *H pylori* (effet protecteur) (108) pendant que d'autres auteurs rapportaient que la prévalence semblait augmenter avec l'augmentation de la dose de nicotine, donc avec la consommation de tabac (94, 109).

3.2.2 Alcool

Plusieurs études suggèrent que la consommation d'alcool est associée à la réduction de la prévalence de l'infection à *H pylori* parmi les adultes en bonne santé (110). Plusieurs auteurs ont rapporté que la consommation d'alcool serait responsable d'un faible effet protecteur contre l'infection à *H pylori* (108). Une relation dose-réponse inverse claire entre la consommation d'alcool et l'*H pylori* qui persiste après avoir contrôlé les facteurs confondants potentiels a déjà été observée (110). Une étude des adultes danois a même observé que les buveurs de vins avaient un taux plus faible d'infection à *H pylori* que les non-buveurs (111).

On attribue à l'alcool une forte activité antimicrobienne par contact direct avec la bactérie dans l'estomac et en même temps, il stimule la sécrétion de l'acide gastrique compromettant ainsi les conditions de vie de *H pylori* dans l'estomac. Cette notion est biologiquement plausible. Il y a d'ailleurs une hypothèse qui voudrait qu'une consommation modérée d'alcool facilite spontanément l'élimination de l'infection à *H pylori* (112).

3.2.3 Prise des médicaments

Bien que le rôle des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine dans la maladie ulcéreuse gastrique à *H pylori* positif reste controversé, la majorité des auteurs suggèrent qu'il n'y a pas de relation entre les AINS et *H pylori* (113). En effet, l'histologie dans l'ulcère gastrique à *H pylori* positif est totalement différente de celle de l'ulcère gastrique par utilisation des AINS. (114).

3.3 Facteurs environnementaux :

3.3.1 La qualité de l'eau

Comme mentionné précédemment les sources d'eau pourraient être impliquées dans l'apparition de la maladie à *H pylori* (115). L'eau se trouvait parmi les facteurs de risque (conditions de vie et conditions environnementales) associés à la colonisation à *H pylori* dans l'étude effectuée à Leipzig (Allemagne) par Krumbiegel et collaborateurs (2000). Chez les enfants péruviens à Lima, l'eau approvisionnée par la municipalité semblait être une importante source d'infection et cela indépendamment du statut socio-économique de leur famille. On a rapporté chez ces enfants une prévalence de 37 % et de 4 % respectivement chez les enfants qui buvaient l'eau municipale et ceux qui étaient approvisionnée par l'eau communautaire (116).

3.3.2 La profession

La prévalence des anticorps anti-*H pylori* dans le sérum a été étudiée chez 473 donneurs de sang canadiens du Manitoba, 212 japonais et 226 américains en bonne santé (117). Cette étude est arrivée à la conclusion que l'âge et la profession des jeunes adultes présentaient chacun un lien significatif avec la prévalence de séropositivité des infections à *H pylori*. La prévalence de séropositivité était significativement plus élevée chez les agriculteurs par rapport aux employés de bureau et aux ouvriers; mais chez les personnes plus âgées, les taux étaient similaires, quel que soit le métier.

Les patients de l'unité de gastroscopie sont considérés comme ayant une prévalence élevée à cause de potentiel de transmission élevée que représente la gastroscopie et pour les professionnels de la santé, les possibles régurgitations des liquides gastriques des malades infectés (93). Certaines données séro-épidémiologiques ont souligné le risque de contamination et donc de prévalence élevée pour les gastro-entérologues. Vaira et ses collaborateurs ont démontré que les travailleurs d'abattoirs avait un taux significativement élevés par rapport à d'autres travailleurs (118).

3.3.3 Autres facteurs

Il n'y a généralement pas de différence entre la prévalence dans les populations urbaines par rapport aux populations rurales après avoir contrôlé pour le statut socio-économique (93). Il n'y a pas non plus de différence de prévalence entre les végétariens et les mangeurs de viande (119). Certains chercheurs ont trouvé que la consommation de lait pouvait constituer un facteur de risque possible. Ceci pourrait être expliqué par le rôle tampon du lait sur l'acidité gastrique qui en alcalinisant le milieu gastrique favoriserait un environnement propice pour *H pylori* (120).

4. Acquisition de l'infection dans l'enfance

Ilboudo et al avancent qu'en Afrique, tout individu pris à l'âge adulte et quel que soit son niveau socio-économique a vécu une enfance dans un environnement propice à la contamination (121). En effet, certains travaux ont montré que la contamination se fait tôt dans l'enfance, et avant 10 ans plus de 50 % des enfants des pays en développement seraient déjà contaminés (122, 123).

Le bas niveau socio-économique de la famille (124). Un environnement surpeuplé (125), les conditions de vie défavorables pendant l'enfance (126, 127), la vie en communauté (crèche, école) (128), la présence d'un enfant infecté dans la famille (129, 130), ou la présence d'au moins un des deux parents infectés (36) constituent des facteurs de risque pour l'acquisition de l'infection à *H pylori* chez l'enfant.

Le manque d'hygiène a été souvent en cause comme facteur de risque de transmission, mais son rôle est difficile à déterminer car souvent confondu avec le niveau socio-économique. Pour mémoire, au Japon (131), pays surpeuplé mais avec actuellement un bon niveau d'hygiène, les taux d'infection sont très élevés chez les plus âgés mais en diminution importante chez les plus jeunes.

5. Aspects épidémiologiques :

5.1 Dans le monde

L'infection à *H pylori* est l'une des infections chroniques les plus répandues dans le monde avec une atteinte de 50% de la population mondiale. Elle est généralement acquise et passe inaperçue chez la grande majorité des personnes atteintes.

Sa prévalence suit principalement l'évolution socio-économique des populations, distinguant alors 2 profils : (figure 11)

- Dans les pays industrialisés, elle peut aller de 20 à 30 %. Cette variation est en fonction :
 - de l'âge (0 à 25 %) chez l'enfant (Tableau 5), 60 % chez l'adulte,
 - du niveau socio-économique (hygiène, niveau d'instruction),
 - de la promiscuité
- ✓ En France, elle est d'environ 30 %. Elle varie de 5 à 15 % chez les sujets de moins de 20 ans, à plus de 50 % chez les sujets de plus de 60 ans.

- Dans les pays en voie de développement, la prévalence varie entre 60 et 90% et la majorité des enfants est déjà infectée. (132)

Cependant, cette séparation devient de moins en moins claire avec l'augmentation rapide du niveau socio-économique de certaines populations des pays en voie de développement et l'utilisation de plus en plus répandue des antibiotiques. Ces dernières années, la prévalence de l'infection a diminué de façon importante à la fois dans les pays développés et les pays en voie de développement. Cette baisse devrait continuer dans le futur, conséquence de l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène dans le monde. (133)

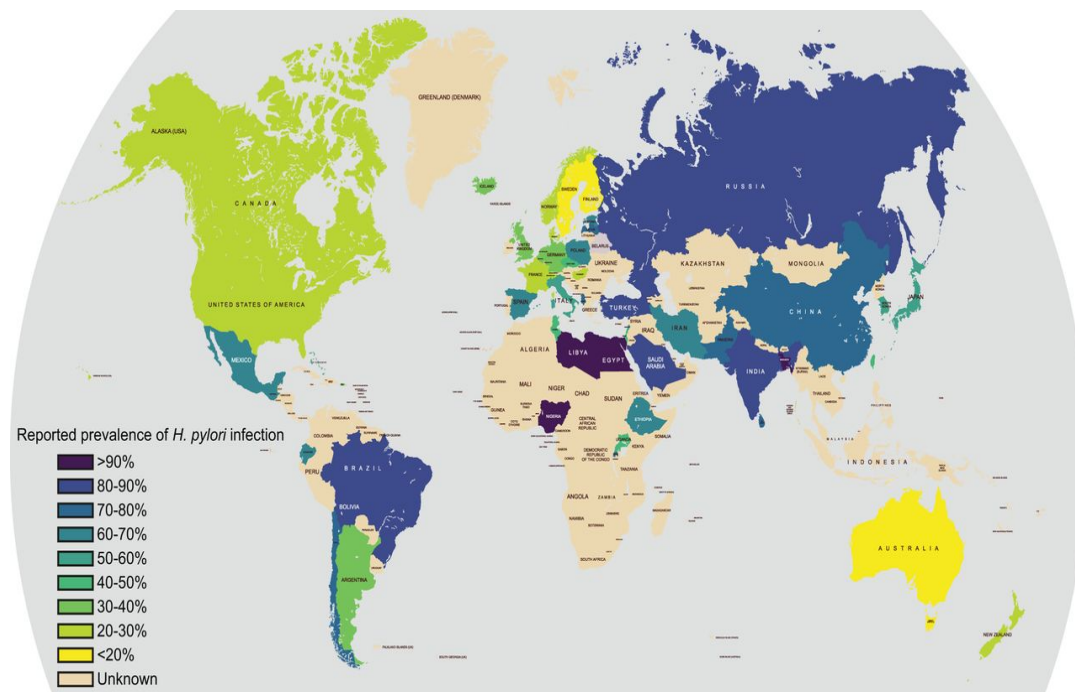


Figure 11 : Prévalence de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* dans le monde en 2017.

(134)

Pays	Âge (ans)	Infection à <i>H. pylori</i> (en %)
Les pays développés		
Suède	<2	13,6
Irlande	<3	8,6
Allemagne	<3	2,4
Japon	<2	3,7
Pays en développement		
Viêt-Nam	<3	22,6
Mexique	<5	46,7
Egypte	<6	33,0
Bangladesh	<5	80,0
Inde	<5	57,0
Brésil	<6	40,0
Arabie Saoudite	<10	32,4

Tableau 5 : Prévalence de l'infection à *H pylori* chez les enfants de différents pays en fonction de l'âge. (135)

Les variations dans la prévalence de l'infection à *H pylori* sont dominées par les grandes différences des taux d'infection dans l'enfance, selon les pays (136). Ces différences ont conduit certains auteurs (137) à diviser les pays du monde en deux groupes : le premier où la majorité des enfants est infectée par *H pylori* tôt dans l'enfance et où l'infection chronique perdure durant la vie adulte ; et le deuxième où une minorité d'enfants sont infectés pendant l'enfance et où la prévalence de l'infection augmente proportionnellement à l'âge pendant la vie adulte. Le premier groupe correspond à une dynamique de l'infection observée essentiellement dans les pays en développement et le deuxième groupe à celle des pays industrialisés.

Ces études ont permis d'obtenir les taux de prévalence selon l'âge pour les pays en développement, et pour les pays développés (138). Cependant la comparaison des taux de prévalence doit être faite avec prudence car les populations sont très différentes, Les résultats ne reflètent donc pas toujours la prévalence de la population générale.

Comme exemples de pays développés, nous citerons trois études:

En France en 1988 (139), peu d'enfants ont été trouvés infectés avant l'âge de 6 ans (moins de 1%), alors que 5 % des enfants entre 6 et 12 ans et 15 % des enfants entre 15 et 18 ans étaient infectés par *H pylori* ; de même, en Angleterre en 1985 (140), 10 % des donneurs de sang étaient infectés par *H pylori* avant 20 ans, alors qu'ils étaient 50 % au-dessus de 50 ans ; - enfin, une étude effectuée en 1994 chez les donneurs de sang de la région bordelaise a montré une prévalence de l'infection de 30 % à l'âge adulte.

En ce qui concerne les pays en développement, les résultats de l'Inde (141) sont très proches de ceux d'Afrique, à l'exception des Blancs d'Afrique du Sud (142), avec des taux de prévalence de l'ordre de 75 à 90 %. Les données d'Europe de l'Est montrent également des taux de prévalence très élevés chez les adultes jeunes (143), du même ordre de grandeur que ceux observés dans les pays en développement.

L'Europe regroupe donc les deux modèles épidémiologiques de l'infection à *H pylori*, et les taux de prévalence estimés dans la population générale selon les pays varient de moins de 30 % à plus de 70 %. (144)

5.2 Au Maroc

L'infection à *H pylori* est universellement répandue mais elle est plus élevée dans les pays en voie de développement. (145).

La prévalence de cette infection est de 69 % chez la population étudiée dans une étude faite par l'institut Pasteur du Maroc de 1998 à 2007. Cette fréquence se situe dans les limites des valeurs rapportées par plusieurs études africaines qui varient de 56,4 % à 91,3 % et reste supérieure aux données européennes où cette fréquence ne dépasse pas 45 % (146, 147).

l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs :

- Prévalence de l'infection à *H pylori* dans la population étudiée :

Les résultats du travail montrent une très grande fréquence de l'infection à *H pylori* dans la population concernée. *H pylori* a été mise en évidence dans 69 % des cas. (Tableau 6).

Population	Nbre	%
Population infectée par <i>H pylori</i>	521	69
Population non infectée par <i>H pylori</i>	234	31
Total	755	100

Tableau 6 : Fréquence de la population infectée par *HELICOBACTER PYLORI*. (148)

- Effet du sexe sur la prévalence de l'infection :

La série démontre que la positivité à *H pylori* est de 53 % chez les femmes contre 47 % chez les hommes présentant une différence non significative (Tableau 7).

Sexe	Nbre	%
Masculin	245	47
Féminin	276	53
Total	521	100

Tableau 7 : Répartition des patients infectés par *HELICOBACTER PYLORI* selon le sexe. (148)

- Effet de l'âge sur la prévalence de l'infection :

L'analyse statistique des résultats a permis de déterminer que seul le facteur âge était associé de façon significative à la prévalence de l'infection à *H pylori*. (Tableau 8).

En effet, il a été relevé une fréquence de 20 % des patients positifs à *H pylori* dans la classe d'âge de 30- 40 ans mais la plus forte prévalence est notée chez les sujets appartenant à la tranche d'âge 40-50 ans (35 %). (148)

Classes d'âge (ans)	Nbre	%
<20	31	6
20-30	63	12
30-40	104	20
40-50	183	35
50-60	68	13
60-70	57	11
70-80	10	1
>80	5	1
Total	521	100

Tableau 8 : Répartition des personnes infectées par *HELICOBACTER PYLORI* selon les classes d'âge. (148)

- Effet du siège de prélèvement sur la prévalence de l'infection :

Concernant la répartition selon le siège du prélèvement, les résultats obtenus ont démontré que la localisation préférentielle de *H pylori* est l'antre gastrique. En effet, 73 % des lésions sont attribuées à l'antre, 21 % sont observées au niveau du fundus. Par contre, le pylore reste le siège le moins infecté (6 %) (Tableau 9).

Siege de prélèvement	Nbre	%
Antre	380	73
Fundus	110	21
Pylore	31	6
Total	521	100

Tableau 9 : Présence de *HELICOBACTER PYLORI* dans les différents sièges de prélèvement. (148)

- Types de pathologies gastriques associées à l'infection :

L'infection par *H pylori* est devenue le facteur étiologique incontournable de nombreuses pathologies gastriques. L'analyse des résultats a démontré que 92 % de la population infectée par *H pylori* était atteinte de gastrites chroniques souvent atrophiques (Tableau 10). Concernant l'ulcère gastrique, sa fréquence était de 5 % alors que le cancer n'a été observé que chez 3 % de cette population. (148)

Type de pathologie causée	Nbre	%
Ulcère	26	5
Cancer	16	3
Gastrite	479	92
Total	521	100

Tableau 10 : Les différentes pathologies associées à la présence de *HELICOBACTER PYLORI* dans l'estomac humain. (148)

On cite aussi cette étude plus récente réalisée à partir de 837 dossiers de patients archivés (1998-2011) à l'Institut Pasteur du Maroc et dans un centre médical de gastroentérologie à Casablanca :

-Prévalence de l'infection à *H pylori* selon l'âge et le sexe dans la population étudiée :

Le tableau ci-dessous présente la prévalence de l'infection de *H pylori* en fonction du sexe et de l'âge des patients. (Tableau 11) La prévalence de l'infection à *H pylori* était légèrement plus élevée chez les hommes (73,2 %) comparée à celle des femmes (65,5 %). Mais cette différence n'était pas significative. En effet, l'infection est plus importante (80,2 %) dans le groupe d'âge 31-40 ans. (149)

Patients	Patients infectés par H. pylori	Pourcentage
Sexe : Hommes : 393	288	73,2%
Femmes : 444	291	65,5 %
Age :		
< 20 ans : 18	10	55,5 %
21-30 ans : 209	128	61,2 %
31-40 ans : 293	235	80,2%
41-50 ans : 105	78	74,3
51-60 ans : 143	87	61 %
61-70 ans : 69	41	59,4 %%

Tableau 11 : Prévalence de l'infection de *H pylori* en fonction du sexe et de l'âge.

- Types de pathologies gastriques associées à l'infection :

L'étude a montré que 91,8 % de la population infectée était atteinte de gastrites chroniques souvent atrophiques, 5 % d'ulcère gastrique et seulement 3,2 % de cancer gastrique (Tableau 12).

Type de pathologie	Nombre	Pourcentage
Gastrite	532	91,8 %
Ulcère	29	5 %
Cancer Gastrique	18	3,2 %

Tableau 12 : Le taux des différentes pathologies gastriques dans la population infectée par *H pylori*.

- Répartition des pathologies gastriques en fonction de l'âge des patients :

La répartition des pathologies gastriques en fonction de l'âge est représentée dans (la Figure 15). L'étude de l'impact du facteur âge a montré que les ulcères et les cancers gastriques n'apparaissaient qu'à partir de 20 ans, contrairement aux gastrites qui se manifestaient dès l'enfance. Sur les 718 patients souffrant de gastrites, 255 (soit un taux maximal de 35,5 %) appartenaient à la tranche d'âge de 31-40 ans. Sur 55 cas d'ulcères, 23 (soit un taux maximal de 41,8 %) avaient un âge entre 41 et 50 ans. Au-delà de cet âge, ce taux baisse, pour céder la place à une augmentation du nombre de patients souffrant de cancers gastriques avec un taux maximal de 36 % (soit 23 sur 64 cas de cancer) pour les 61-70 ans. (149)

Nombre de patients

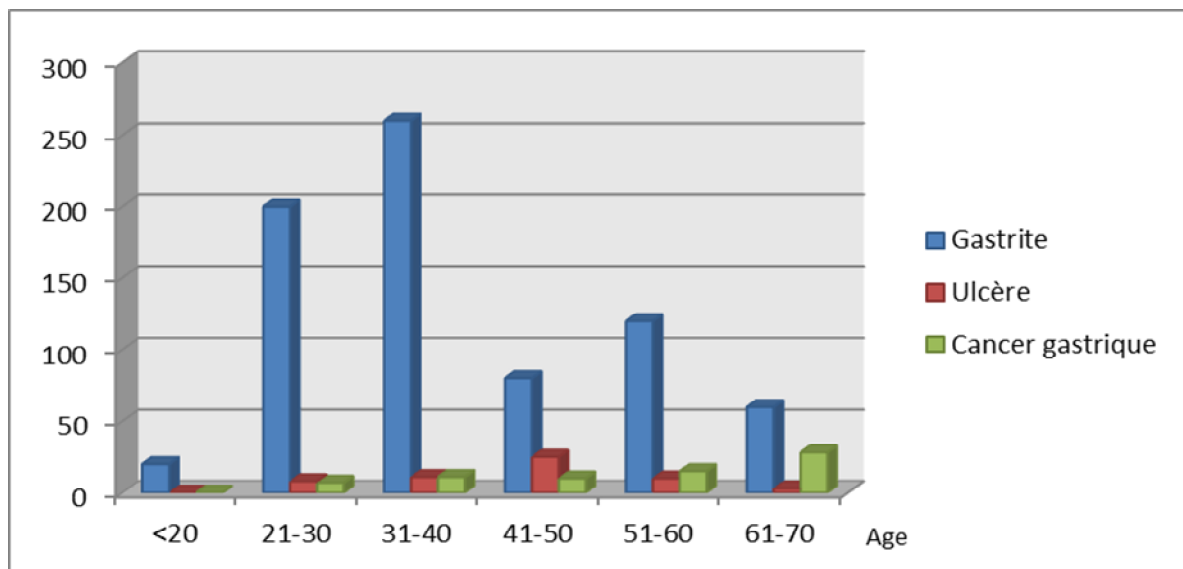


Figure 12: Répartition des pathologies gastriques en fonction de l'âge. (149)

Les résultats de ces deux études indiquent une prévalence de l'infection à *H pylori* similaire à celles des autres études dans les pays en voie de développement. La prévalence de l'infection à *H pylori* est de 69,2 %. Ce taux semble après une analyse statistique, lié significativement à l'âge.

La prévalence chez les sujets appartenant à la tranche d'âge de < 20 ans dans la première étude est estimée à 6% contre 55.5% dans la seconde.

*Mécanismes pathologiques
de l'infection à *HELICOBACTER
PYLORI**

VI. MECANISMES PATHOLOGIQUES DE L'INFECTION A

HELICOBACTER PYLORI:

1. Pathogénie de *H pylori* :

1.1 Facteurs de colonisation :

Parmi les facteurs qui permettent la colonisation et l'installation de la bactérie au niveau de la muqueuse gastrique, on distingue la production d'uréase, l'adhérence, la mobilité, la production de facteurs modifiant la sécrétion gastrique et la présence de systèmes de captation du fer. (Tableau 13)

<i>Facteurs de colonisation</i>	<i>Facteurs de persistance</i>	<i>Facteurs d'action toxique</i>
Uréase	<i>Résistance à la phagocyte</i>	<i>Directe</i>
		-Cytotoxine vacuolisante
		- Ammoniac
		- Lipopolysaccharide (LPS)
Adhérence	<i>Capacité d'échapper aux défenses immunitaires</i>	<i>Indirecte</i>
	<i>(variation antigénique ?)</i>	-Induction des médiateurs d l'inflammation
		<i>(Ilot de pathogénicité Cag)</i>
		-Activité enzymatique (uréase, phospholipase, hémolysine, alcool, déshydrogénase, sphingomyrélinasse, mucinase, N-méthyl transférase)
Mobilité	<i>Facteurs de survie dans l'estomac (uréase, catalase, superoxide-dismutase, enzymes du cycle de Krebs, ATP-ase de type P)</i>	
Facteurs modifiant la sécrétion gastrique		
Système de captation du fer		

Tableau 13 : Facteurs pathogènes de *HELICOBACTER PYLORI*. (150)

1.1.5 Production d'uréase :

Toutes les souches de *H pylori* isolées en clinique produisent une uréase. C'est une métalloenzyme à ions nickel, constituée de deux sous-unités (UreA et UreB), produite en grande abondance (elle représente de 10 à 15 % des protéines totales de la bactérie) (151). Elle est surtout localisée au niveau du cytosol mais dans les vieilles cultures peut être trouvée à la surface de la cellule bactérienne (152). La manière dont l'uréase, produite au niveau du cytosol, est transportée à travers la paroi n'a pas encore été établie, car aucun système de transport n'a été identifié à ce jour. Selon certains auteurs, l'uréase « externe » serait le produit de la lyse bactérienne (153). Selon les autres, il existe sûrement des mécanismes de transport actif de l'uréase (154). Le rôle principal de l'uréase consiste à hydrolyser l'urée normalement présente dans l'estomac (3-5 mmol/L), en libérant de l'ammoniac. L'ammoniac tamponne l'acidité gastrique permettant à la bactérie d'atteindre les cellules muqueuses gastriques, site où le pH est plus clément pour la bactérie. Le rôle de l'uréase dans la colonisation a été montré par une approche génétique et moléculaire associée à l'expérimentation animale. L'expression d'une uréase catalytiquement active nécessite l'expression de sept gènes. Deux de ces gènes (ureA et ureB) codent pour les sous-unités qui forment l'apoenzyme (155, 156). Cinq autres gènes (ureE, ureF, ureG, ureH et ureI) sont nécessaires pour l'activation de l'apoenzyme en métalloenzyme, suite à l'incorporation des ions nickel (157).

Le rôle de l'uréase n'est pas limité à la colonisation, mais pourrait également intervenir dans la survie de la bactérie au niveau de l'estomac et comme facteur d'agression pour la muqueuse gastrique. Par exemple, il a été montré que l'uréase est capable de stimuler les monocytes in vitro (158).

1.1.6 Adhérence :

L'adhérence de *H pylori* aux cellules cibles est classiquement considérée comme indispensable pour la colonisation de la muqueuse gastrique par cette bactérie. Cette adhérence a un caractère spécifique et s'effectue grâce à plusieurs systèmes de type adhésines-récepteurs. Deux types d'interaction entre *H pylori* et les cellules épithéliales gastriques ont été visualisés en microscopie électronique à partir de biopsies de patients infectés par *H pylori* : une adhérence médiée par des structures de type fimbriae et une adhérence étroite, souvent accompagnée d'un effacement local de microvillosités.   ce jour, cinq types d'adhésines ont été décrits. Evans et al ont identifié une adhésine de type fimbriae capable de s'associer à un récepteur de type N-acétyl-neuraminyllactose (159). Fauchère et Blaser ont montré que *H pylori*  tait entouré d'un matériel superficiel capable d'adhérer aux lignées cellulaires de type HeLa en reconnaissant un récepteur diff rent de celui décrit par Evans (160). Ensuite, une protéine de 59 kDa de type « exo-enzyme S », capable de s'associer spécifiquement aux gly rolipides isolés de cellules gastriques humaines, a été identifiée (161). Le quatrième type de récepteur pour *H pylori* est l'antigène Lewis b (162). L'adhésine bactérienne pour ce récepteur demeurerait inconnue. Récemment, une équipe italo-suédoise a rapporté l'existence d'une adhésine de *H pylori* capable de se lier à ce récepteur et nommée adhésine BAB (blood group antigen binding adhesin) (163). Le récepteur Lewis best présent à la surface de nombreuses cellules épithéliales est l'un des déterminants du groupe sanguin « O » retrouvé plus souvent chez les sujets ulcéreux que chez les témoins. L'association entre *H pylori* et l'antigène du groupe sanguin Lewis b pourrait expliquer le risque augmenté de l'ulcère peptique chez les sujets

possédant ce groupe sanguin. Cependant, *H pylori* est capable d'adhérer aux cellules isolées à partir de biopsies gastriques humaines, indépendamment de l'expression de l'antigène Lewis b(164). Ces résultats suggèrent que l'expression des antigènes de groupes sanguins ne soit pas indispensable pour l'adhésion de *H pylori* aux cellules cibles. La dernière adhésine décrite est une lipoprotéine reconnaissant un récepteur cellulaire présent sur la lignée cellulaire KATO III et distinct de l'antigène Lewis b (165).

L'adhérence a toujours été considérée comme indispensable pour la colonisation de l'estomac par *H pylori*. Cependant, *H pylori* peut exister dans l'estomac sous forme libre, non attachée aux cellules épithéliales et on estime qu'à un moment donné, seulement 2 à 20 % des bactéries se trouvent en contact étroit avec les cellules.

1.1.7 Mobilité :

Cette propriété, qui permet à *H pylori* de traverser rapidement le mucus gastrique en échappant à l'acidité de la lumière gastrique, est assurée, d'une part, par la forme spiralée de la bactérie et, d'autre part, par la présence de cinq à sept flagelles unipolaires. Chaque flagelle est constitué de deux types de flagellines : une flagelline majeure A (FlaA) et une flagelline mineure B (FlaB). Les flagellines sont recouvertes d'une double couche phospholipidique qui les protège de l'acidité (166). En l'absence de cette couche, les filaments de flagelles seraient dépolymérisés et les bactéries inaptes à se déplacer. Il a été montré que les flagelles sont indispensables pour l'établissement de l'infection en conférant à la bactérie la capacité à se mouvoir dans le mucus gastrique visqueux.

1.1.8 Facteurs modifiant la sécrétion gastrique :

Le facteur qui pourrait limiter ou même rendre impossible la colonisation de l'estomac par *H pylori* est l'acidité gastrique. Les études de suivi des infections volontaires ou accidentelles de certains expérimentateurs ont mis en évidence l'existence d'une hypochlorhydrie transitoire au cours de la première phase de l'infection (167, 168). Il semble donc que *H pylori* soit capable d'inhiber transitoirement la sécrétion acide au niveau des cellules pariétales, ce qui entraînerait une hypochlorhydrie et faciliterait l'implantation des bactéries dans la muqueuse gastrique. Deux produits bactériens qui présentent une activité inhibitrice sur les cellules pariétales ont été identifiés. Le premier est une protéine soluble de 46 kDa, capable d'inhiber la sécrétion acide par les cellules pariétales du lapin in vitro (169). Le deuxième est un facteur de faible masse moléculaire dont la structure ressemble à celle des acides gras du LPS, capable aussi d'inhiber la sécrétion acide in vitro (170). Le rôle de ces facteurs dans la colonisation fait actuellement l'objet d'études in vivo dans un modèle animal à l'aide de souches sauvages et de leurs mutants isogéniques respectifs.

1.1.9 Systèmes de captation de fer :

Pour garantir son approvisionnement en fer, *H pylori*, comme toutes les bactéries, doit disposer d'un système de captation du fer. La présence de plusieurs ferritines, capables de complexer le fer libre à l'intérieur de la cellule, a été mise en évidence chez *H pylori* (171). La production de sidérophores par *H pylori* a été suggérée par les uns (172) mais contredite par les autres (173). Récemment, l'analyse de la séquence du génome de *H pylori* a permis d'identifier plusieurs systèmes qui joueraient un rôle dans l'assimilation du fer par cette bactérie. Notamment, un système analogue au système de captation du

fer médié par les sidérophores, trouvé chez *Escherichia coli*, a été mis en évidence (174). Un autre système de captation du fer identifié chez *H pylori* correspond au système de type *feo* de *E coli*. Ce système joue probablement un rôle dans l'assimilation du fer dans les conditions anaérobies.

1.2 Facteurs de pathogénicité :

Le développement des lésions gastriques associées à l'infection à *H pylori* est le résultat de l'interaction entre les facteurs pathogènes bactériens et la réponse immunitaire de l'hôte, cette dernière dépendant des facteurs génétiques est influencée par les facteurs environnementaux. Parmi les facteurs bactériens capables d'endommager la muqueuse gastrique, directement ou indirectement, on retrouve les facteurs communs à toutes les souches de *H pylori*, comme l'adhérence, la production d'uréase et d'ammoniac, la production d'autres enzymes, et le LPS, ainsi que les facteurs propres à certaines souches seulement, notamment la production de la cytotoxine *vacA*. (150)

1.2.1 La protéine VacA :

La protéine *VacA* (Figure 13)a la particularité d'être une cytotoxine multifonctionnelle, c'est-à-dire ayant plusieurs cibles dans la cellule eucaryote et engendrant différents phénomènes (Figure 14). Ces phénomènes sont dépendants du type cellulaire utilisé pour les étudier. *VacA* est présente uniquement chez *H pylori* et est retrouvée dans tous les *H pylori* mais l'existence de différents allèles permet partiellement d'expliquer les différents degrés de cytotoxicité observés sur des cellules (Figure 13).

▪ Vacuolisation des cellules eucaryotes :

Il avait été observé que des surnageants de culture de *H pylori* étaient capables d'induire in vitro la formation de larges vacuoles intracellulaires dans des cellules (175). Ultérieurement, cette activité vacuolisante a pu être attribuée à la protéine VacA. L'utilisation de la protéine purifiée et activée par l'acidité, ou l'expression du gène vacA dans la cellule eucaryote, permet d'induire la vacuolisation en présence de bases faibles, telles que le chlorure d'ammonium ((176); (Figure 14)). La protéine VacA a la capacité de s'oligomériser en forme de fleur (177) et de former des canaux membranaires dans la cellule eucaryote. VacA est capable d'agir sur et/ou dans la cellule eucaryote, sous forme d'oligomères ou de monomères. L'administration intragastrique chez la souris d'une dose massive de la protéine VacA purifiée permet d'observer des dommages de la muqueuse gastrique ainsi qu'une inflammation (pour revue (178)). Cependant, cette dose de VacA ne correspond pas à des conditions physiologiques pouvant être rencontrées chez l'Homme ou lors d'expérimentations animales avec un inoculum bactérien.

Les vacuoles induites par VacA portent les marqueurs des endosomes tardifs et des lysosomes et ne sont pas létales pour les cellules. Cependant, la protéine VacA engendre des dégâts au niveau du compartiment endosomal tardif :

- Dégradation d'EGF (epidermal growth factor).
- Inhibition de la maturation de la procathepsine D.
- Fusion des compartiments endocytiques tardifs.
- Inhibition de la présentation d'antigènes.

▪ Induction de l'apoptose :

La protéine VacA engendre d'autres phénomènes cytotoxiques tels que l'induction de l'apoptose (Figure 14). Lorsque des cellules en culture sont traitées avec la protéine VacA purifiée, il a été observé une réduction du potentiel transmembranaire mitochondrial et la libération de cytochrome c (179, 180). Ces deux effets sont caractéristiques d'un affaiblissement de la perméabilité membranaire mitochondriale et suggèrent l'initiation d'une mort cellulaire. Ceci est renforcé par la mise en évidence d'un clivage de la polymérase poly(ADPribose), suggérant une activation de la caspase 3. La surexpression de Bcl2, connue pour bloquer la voie d'apoptose impliquant la mitochondrie, empêche le clivage de cette polymérase lors d'un traitement avec la toxine VacA. Des fusions de la partie N-terminale de VacA avec un fluorochrome ont permis de mettre en évidence la localisation mitochondriale de VacA (180). Il faut cependant noter que cette activité apoptotique n'est observée que lorsque la protéine VacA est capable de s'oligomériser et ainsi former des vacuoles. Il est donc possible que la perte de perméabilité mitochondriale soit due à la formation de canaux par VacA.

▪ Autres effets de la protéine VacA :

D'autres effets de la protéine VacA ont été observés pour revue (178), (Figure 14):

- Diminution de la production de mucines (181), qui est dépendante de la lignée cellulaire utilisée. Beil et al ont suggéré que la cytotoxine interagissait avec la voie de biosynthèse de la mucine dans la cellule eucaryote.

- Affaiblissement des jonctions intercellulaires (182) qui permettrait le passage de nutriments pour la bactérie vers la lumière gastrique.
- Activation de voies de signalisation de type MAP kinase dont la conséquence est encore inconnue (183).
- Stimulation des cytokines, TNF, IL-6 et cyclo-oxygénase 2 par des cellules immunitaires (182, 184).
- Activité immunosuppressive suggérée par :
 - Une altération dans la maturation du phagosome, mais la survie de *H pylori* ne semble pas modifiée que le gène vacA soit exprimé ou non (185).
 - Une altération de la capacité à présenter les antigènes par les lymphocytes B (186).
 - De nombreux effets sur les lymphocytes T, tels que l'inhibition de la production de la cytokine IL-2 (187, 188) et l'inhibition de la prolifération cellulaire de lymphocytes T activés (187).

L'activité immunosuppressive observée de VacA a conduit certains auteurs à proposer pour cette toxine un rôle dans la persistance de *H pylori* dans l'estomac.

Malgré l'abondance d'effets cytotoxiques observés in vitro, le rôle de VacA in vivo n'est pas clarifié. VacA n'est pas essentielle pour la colonisation de l'estomac murin. Une souche produisant une cytotoxine fonctionnelle possède un avantage compétitif sur une souche dépourvue de cytotoxine VacA (189).

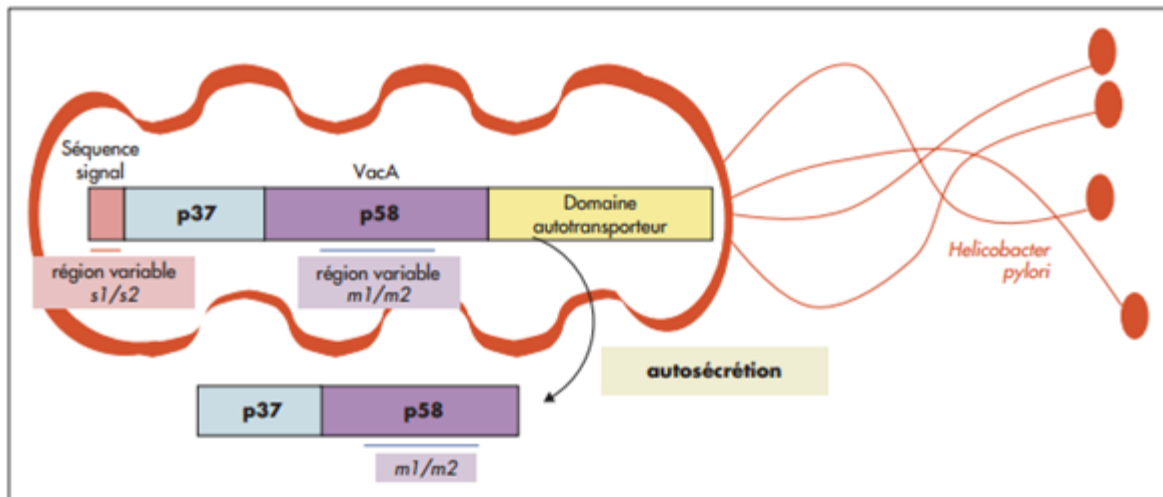


Schéma de la toxine VacA de *H. pylori* avec les différents domaines le constituant. Deux régions variables existent pour le gène vacA : les régions s1/s2 et m1/m2. Quatre allèles sont possibles pour ce gène. La région variable s2 permet la production d'une protéine VacA qui ne pourra pas être sécrétée et qui sera donc non fonctionnelle.

Figure 13 : Schéma de la toxine VacA de *HELICOBACTER PYLORI* avec les différents domaines le constituant. (190)

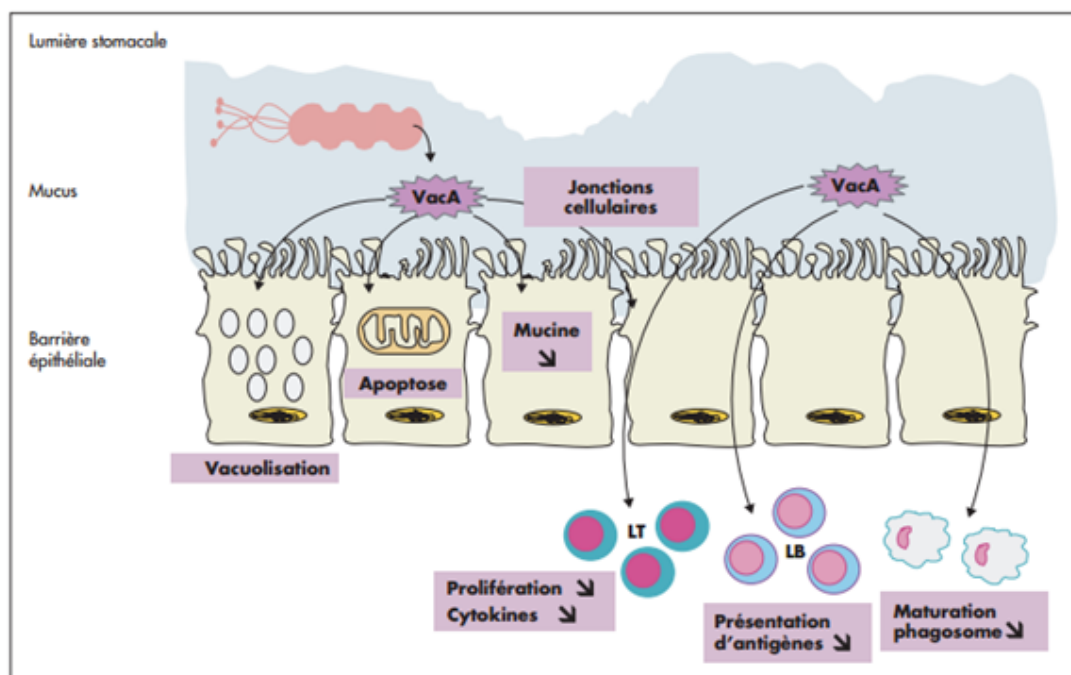


Figure 14 : Schéma représentant les différentes activités de la protéine VacA de *H pylori* sur les cellules épithéliales de la barrière, les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages. (190)

1.2.2 Le lipopolysaccharide LPS :

Le lipopolysaccharide (LPS) est un constituant de la paroi qui est ancré dans la membrane externe par sa partie lipidique, appelée lipide A. A ce lipide A, est greffée une partie centrale courte composée de sucres. Cette partie centrale fait elle-même le lien entre le lipide A et de longues chaînes glucosidiques formant l'antigène O (Figure 15). Parmi les différentes souches de *H pylori*, certaines ne présentent pas d'antigène O. La synthèse du LPS implique une trentaine de gènes selon les données issues des deux génomes de *H pylori* (191, 192), et la modification de l'expression de certains de ces gènes amenant à la production de différents motifs du LPS (193). Le LPS confère certaines activités biologiques et/ou immunologiques aux bactéries à Gram négatif telles que les entérobactéries, dont le LPS a été bien étudié. Mais il a été constaté que le LPS de *H pylori* est peu immunogène, car les patients infectés par la bactérie ne présentent pas ou très peu d'anticorps dirigés contre ce constituant.

Le lipide A de *H pylori* montre une composition en acide gras inhabituelle (194). Cette particularité est d'ailleurs associée à une diminution de ses activités pyrogènes, mitogènes et endotoxiques. Effectivement, le lipide A de *H pylori* est 1 000 fois moins pyrogène et mitogène que le lipide A de *S. typhimurium* (195). De plus, la dose létale du LPS de *H pylori* chez la souris est supérieure à celle du LPS de *S. typhimurium*, d'un facteur 500 (195).

Il a été observé que jusqu'à 85 % des souches de *H pylori* sont porteuses d'antigènes Lewis qui correspondent à l'antigène O (196, 197). *H pylori* présente majoritairement des antigènes Lewis de type x ou y (Lex et Ley) et minoritairement des antigènes de type a (Lea). Les antigènes Lewis sont normalement présents au niveau de la surface des cellules eucaryotes telles que les érythrocytes et les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique. De fait, il a été proposé que le LPS de *H pylori* puisse jouer un rôle dans l'échappement de la bactérie au système immunitaire (pour revue (198)).

Enfin, le LPS de *H pylori* a également des capacités d'adhésion à la laminine, aux antigènes Lex et à certaines mucines.

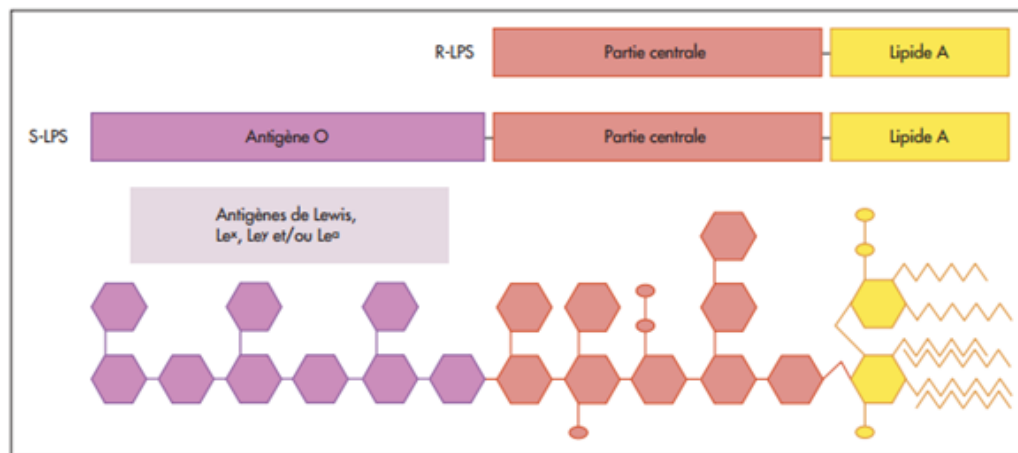


Figure 15 : Schéma du lipopolysaccharide de *H pylori* et des formes *S* et *R* pouvant être rencontrées. (190)

1.2.3 La protéine *HP-NAP* :

La protéine *HP-NAP* se lie à des récepteurs spécifiques de la membrane et par conséquent la stimulation des neutrophiles humains : génération, chimiotactisme et adhésion (199).

1.2.4 La protéine *Cag A* :

Un îlot de pathogénicité, appelé *cag*, est présent chez certaines souches de *H pylori* et sa présence est le plus souvent associée à des pathologies sévères chez l'Homme. Cet îlot *cag* porte des gènes dont l'expression permet la formation d'un appareil de sécrétion de type IV, mais également la production de l'effecteur *CagA* (Figure 16). Il est à noter que, parfois, bien que les gènes de l'îlot *cag* soient présents, l'effecteur *CagA* n'est pas transloqué dans la cellule hôte, suggérant que l'appareil de sécrétion n'est pas fonctionnel (200, 201).

CagA est la seule protéine effectrice connue dont la translocation dans la cellule hôte est dépendante de l'appareil de sécrétion. Quand CagA est injecté dans la cellule hôte, il interagit avec de nombreuses protéines eucaryotes (Figure 17). Tout d'abord, CagA est phosphorylé, par les kinases Scr eucaryotes (c-Scr), sur sa tyrosine. Ensuite, la protéine CagA phosphorylée (CagA-P) lie et ainsi active *SHP-2* qui aura été recrutée à la membrane « Src-homology contenant une phosphatase à tyrosine 2 ». L'activation de *SHP-2* stimule la voie des kinases eucaryotes appelées ERK (extracellular signal-regulated kinase)(202, 203) qui sont importantes pour l'élongation cellulaire. De multiples interactions entre CagA-P et/ou *SHP-2* activées avec d'autres protéines eucaryotes aboutissent à l'élongation et à la mobilité cellulaire, grâce en partie à l'actine. Ce phénomène d'élongation cellulaire est également appelé phénotype colibri, de par les extensions cellulaires que l'on peut observer lors d'une infection de cellules épithéliales in vitro avec une souche de *H pylori* cag positive.

Il existe une boucle de rétrocontrôle au niveau de la phosphorylation de CagA (revue (204)). Effectivement, CagA-P inhibe la protéine c-Scr responsable de la phosphorylation de deux façons, soit directement (c'est une inhibition par le produit), soit après liaison avec la protéine Csk. Cette inhibition de c-Scr entraîne une déphosphorylation de la cortactine, ce qui améliore la capacité de l'actine à se ponter et favorise ainsi la mobilité et la formation d'extensions cellulaires.

La protéine CagA joue également un rôle quand elle est non phosphorylée (revue (204)). Elle entraîne la relocalisation des protéines de jonctions, induisant ainsi une faiblesse des jonctions serrées (« tight junction »). En effet, la protéine CagA est retrouvée du côté de la membrane cellulaire et colocalise avec les protéines ZO-1 et JAM qui sont des protéines de jonctions intercellulaires.

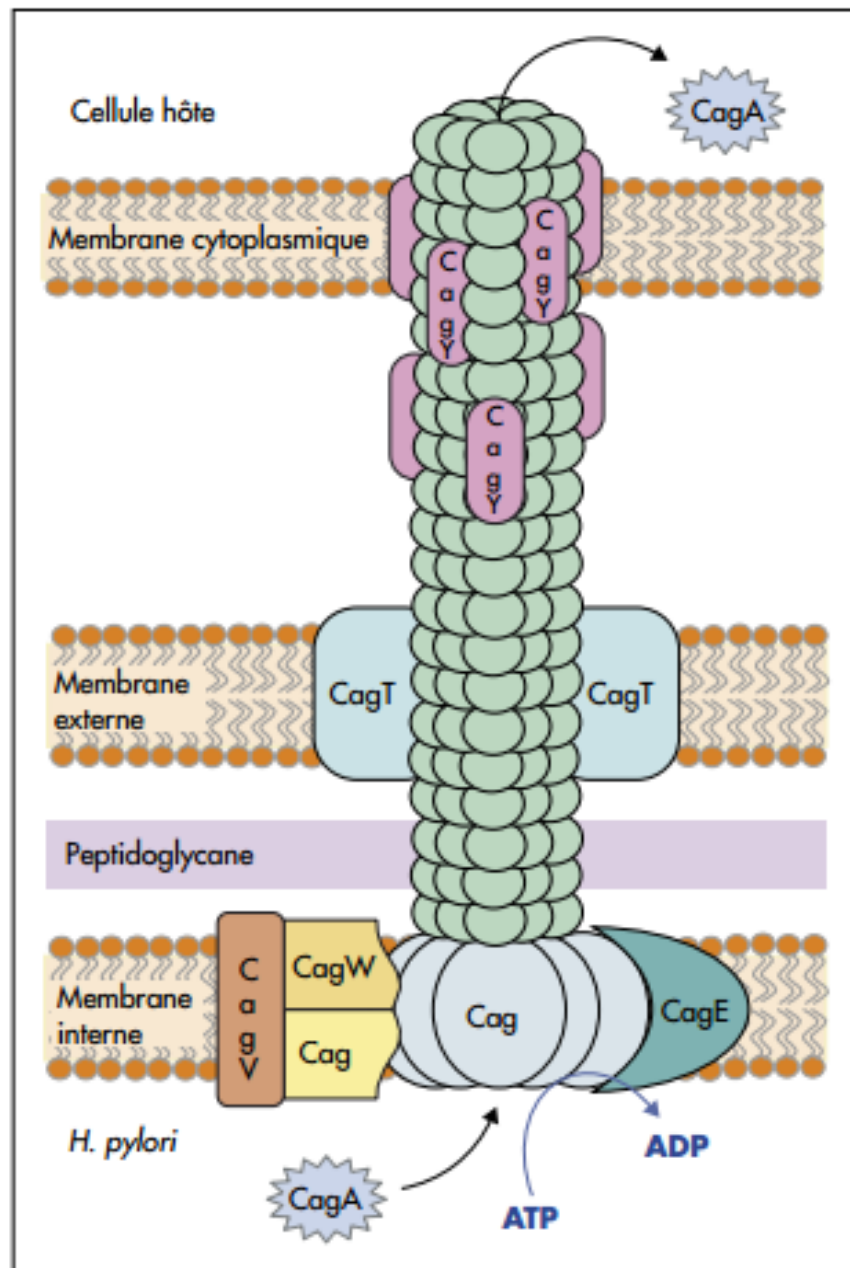


Figure 16 : Schéma de l'appareil de sécrétion de type IV de *H. pylori* avec les différentes protéines le constituant. (190)

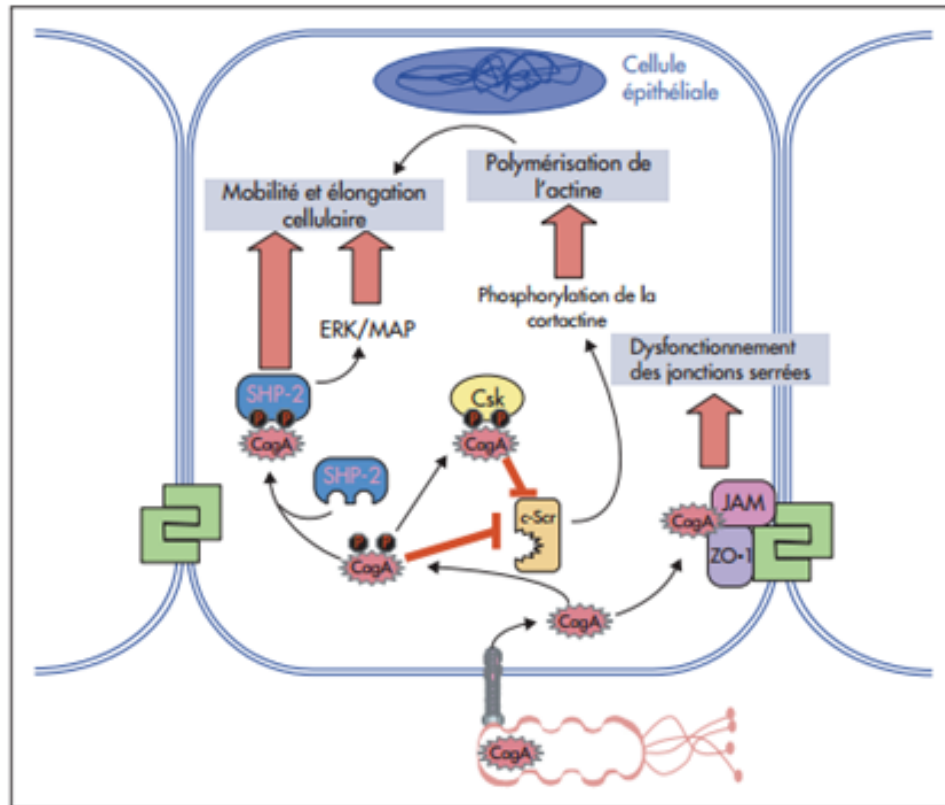


Figure 17 : Schéma de l'activité de CagA une fois transloqué dans la cellule hôte via l'appareil de sécrétion de type IV de *H pylori*. (190)

2. Influence de *H pylori* sur la physiologie gastrique :

2.1 Modification du mucus gastrique :

Le mucus gastrique représente le principal facteur de défense de la muqueuse. *H pylori* est présent dans le mucus. Les résultats d'une étude de la modification du mucus gastrique chez les patients infectés par *H pylori* suggèrent qu'il existe des modifications des mucines chez ces patients en l'absence de métaplasies intestinales et que ces modifications semblent indépendantes de la gastrite et pourraient être liées à la bactérie (205, 206).

2.2 Modifications hormonales induites par *H pylori*:

Il est généralement admis que *H pylori* a un effet hypergastrinémiant qui serait la résultante d'une diminution de la freination normalement exercée par la somatostatine antrale. Plusieurs travaux ont confirmé que l'éradication d'*H pylori* s'accompagnait d'une diminution des taux de gastrinémie basale ainsi que la libération de gastrine stimulée par un repas protéique (207, 208).

DIAL et Al ont suggéré que l'effet hypergastrinémiant de l'infection pouvait être secondaire à la production d'ammoniac dans la muqueuse du fait de la forte activité uréasique de la bactérie. (209)

L'étude de la relation somatostatine-gastrine a fait l'objet de nombreux travaux. Ainsi, SUMII et Al ont comparé l'expression de l'ARNm de la gastrine et de la somatostatine de la muqueuse antrale chez des sujets infectés par *H pylori* et chez des sujets non infectés. (210)

Chez les sujets infectés, l'expression de l'ARNm de la somatostatine était diminuée par rapport à celle des sujets non infectés. Ces résultats suggéraient que l'hypergastrinémie des sujets infectés par *H pylori* est probablement plus liée à une diminution de la synthèse de somatostatine qu'à une augmentation de la synthèse de gastrine. Le mécanisme exact de la diminution de synthèse de la somatostatine reste cependant mal connu. Le travail de COURILLON-MALLET et Al apporte des arguments convaincants pour un mécanisme mettant en jeu la stimulation de récepteurs H3 par la N-a-méthyltransférase. (211)

L'hyperchlorhydrie, très incriminée dans l'ulcérogénèse, serait donc dûe à une hyperproduction de gastrine en réponse à des mécanismes encore imparfaitement compris mettant en jeu, probablement plus que l'augmentation du pH au niveau de la muqueuse à la suite de la libération d'ammoniac, une diminution de la production de somatostatine antrale : frein physiologique de la sécrétion de gastrine (212, 213).

3. Induction d'une réponse inflammatoire :

H pylori, ne traverse pas l'assise cellulaire épithéliale de la muqueuse, mais de nombreuses substances antigéniques bactériennes sont capables de le faire et doivent probablement être les initiateurs de la réponse inflammatoire, observée lors de gastrites à *H pylori*. La muqueuse infectée par *H pylori*, est en effet le siège d'une intense réaction inflammatoire, caractérisée par une accumulation de phagocytes (polynucléaires et macrophages), de lymphocytes et de plasmocytes. Cette réaction, est en partie due à des facteurs bactériens et à des médiateurs de l'inflammation comme certaines fractions du complément activé (C5a). Elle est également pérennisée par la libération de cytokines (214, 215). Des polynucléaires basophiles sont également recrutés, et on sait le pouvoir secrétagogue des médiateurs comme l'histamine, relarguée par une dégranulation des basophiles. Le complément est activé au cours de la réponse inflammatoire à *H pylori*, cependant, son rôle dans l'opsonisation des bactéries et leur lyse directe, n'est pas encore bien connu (216, 217).

Cette intense réaction inflammatoire, du fait de sa chronicité et de son intensité, participe très probablement aux lésions de la muqueuse. Les enzymes, les radicaux libres et les formes activées de l'oxygène, libérés par les phagocytes activés ont un effet cytotoxique bien connu (218).

*Manifestations cliniques,
endoscopiques et
histologiques*

VII. MANIFESTATIONS CLINIQUES, ENDOSCOPIQUES ET HISTOLOGIQUES ET PARTICULARITES CHEZ L'ENFANT :

L'enfance étant une période à haut risque d'acquisition de l'infection, celle-ci mérite donc d'être reconnue. L'infection se distingue de celle de l'adulte sur 3 points : la symptomatologie, l'aspect endoscopique de la muqueuse gastrique et l'aspect histologique des lésions.

Chez l'enfant, les manifestations cliniques et histologiques de l'infection sont souvent modestes : l'atteinte ulcéreuse gastrique et duodénale est rare, et la relation de cause à effet entre les manifestations cliniques, dominées par les douleurs abdominales et l'infection, restent discutées (219). En l'absence de consensus pédiatrique ainsi que d'études méthodologiquement bien conduites, il est impossible de distinguer les manifestations cliniques pathologiques certainement liées à l'infection à *H pylori* chez l'enfant.

1. Gastrite:

Comme chez l'adulte, *H pylori* est responsable de gastrite et est retrouvé dans 70 % des gastrites primaires de l'enfant. La primo-infection est souvent asymptomatique. Une infection à *H pylori* peut ainsi être trouvée lors d'un dépistage systématique chez 7 à 13 % des enfants autochtones dans les pays développés et 19 à 50 % des enfants d'origine étrangère (219).

La définition de la gastrite ne peut être qu'histologique car aucun signe clinique, radiologique, endoscopique et/ou sécrétoire ne semble spécifique de l'affection. Elle se définit par une inflammation du chorion, associée à des degrés divers d'atrophie glandulaire et d'altération de l'épithélium de revêtement des cryptes (220).

Parmi les causes étiologiques de la gastrite aiguë, on cite :

1. Infection et toxi-infection : staphylocoque, streptocoque, entérobactérie (salmonella, Escherichia coli, shigella), clostridium.
2. Causes toxiques :
 - Toxines exogènes = corrosives (acides et bases concentrés, sels : chlorure de mercure, nitrate d'argent, acide sulfurique, hydroxyde de sodium,...) ; les médicaments (aspirine, anti-inflammatoire non stéroïdiens, corticoïdes, certains antibiotiques, biorolidine, réserpine, antimitotiques), substances irritantes (alcool, café, épices, ...).
 - Toxines endogènes = dans l'insuffisance rénale chronique décompensée.
3. gastrite de stress secondaire à des traumatismes graves, des brûlures étendues, une opération chirurgicale (221).

La gastrite chronique est une maladie inflammatoire de la muqueuse gastrique qui évolue vers l'atrophie gastrique, attribuée dans la majorité des cas à la présence de *HELICOBACTER PYLORI*. La classification acceptée par la plupart des spécialistes anatomopathologistes est la suivante : gastrite superficielle, gastrite atrophique et atrophie gastrique.

La gastrite chronique est une maladie multifactorielle. Les agents étiologiques doivent être d'intensité moyenne ou légère et de longue durée d'action. Il s'agit d'agent bactérien : *HELICOBACTER PYLORI* responsable de 80 à 90 des cas de gastrite chronique; les médicaments (aspirine, AINS, ...). Parmi les facteurs prédisposants, on a incriminé les agressions alimentaires,

chimiques (alcool grave, tabagisme), mécaniques (aliments durs insuffisamment mastiqués, troubles moteurs gastro-intestinaux), reflux biliaire duodéno-gastrique, irradiation, facteurs endocriniens (hyperthyroïdie, maladie d'ADDISON, ...) etc (221).

A la différence de l'adulte, la symptomatologie clinique est souvent bruyante en pédiatrie, que ce soit au décours de la phase d'infestation ou dans l'évolution de celle-ci ; cependant l'infestation peut être totalement asymptomatique.

1.2 Clinique :

Les douleurs abdominales en représentent l'expression la plus fréquente, surtout chez le grand enfant : récurrentes, persistantes, volontiers localisées dans la région épigastrique, à type de brûlures souvent post-prandiales, elles peuvent entraîner une réduction des prises alimentaires, voire une anorexie relative et évoquer une symptomatologie de type ulcère.

Il peut s'y associer une distension abdominale, des épisodes de nausées, plus rarement des épisodes de vomissements isolés ou cycliques, des éructations ; l'association à des stigmates indirects d'entéropathie exsudative apparaît, en revanche, probablement exagérée.

Chez le nourrisson, le tableau clinique peut comporter des pleurs, correspondant aux douleurs, associés ou non à des vomissements, voire de la diarrhée, et parfois un retentissement sur la croissance staturo-pondérale, essentiellement sous forme d'amaigrissement.

En revanche, l'infection à *HP* n'est pas liée à un risque accru de perforation ou d'hémorragie digestive haute et/ou basse et, malgré la multiplicité des éléments cliniques associés à celle-ci, sa responsabilité semble être, en fait, contingente, sinon indépendante dans la plupart des troubles fonctionnels digestifs. (222)

1.3 Endoscopie :

Dans près d'un tiers des cas, en cas d'infection par *HP* chez l'enfant, l'endoscopie digestive haute retrouve une gastrite nodulaire antrale, faite de nodules de 2 à 4 mm recouverts d'une muqueuse lisse, non ulcérée, réalisant l'aspect en cailloux classique très particulière et surtout très spécifique à la pédiatrie. (Figure 18) (222)



Figure 18 : *Micronodules antraux en endoscopie.*

1.4 Histologie :

Histologiquement, ces nodules s'associent à une hyperplasie lymphoïde, ressemblant à celle physiologique que l'on peut parfois découvrir inopinément dans le bulbe duodéal, mais contrairement à ce qui existe chez l'adulte, à une rareté ou une absence de polynucléaires.

La mise en évidence de cet aspect très particulier nécessite cependant d'être attentif et de réaliser un examen endoscopique à jour frisant, en fuite dans l'antré et sa caractérisation est étroitement liée à l'expérience de l'opérateur.

Si l'absence de gastrite endoscopique n'exclut pas la possibilité d'une infection, il faut savoir aussi rechercher des lésions endoscopiques au niveau du fundus, voire des lésions moins spécifiques (gastrite pétéchiale diffuse ou localisée, bulbite associée).

L'endoscopie digestive haute recherchera bien sur l'association, rare en pédiatrie, avec un ulcère, gastrique ou duodéal, voire les exceptionnelles gastrites hypertrophiques ou tumorales, mais c'est surtout la pratique de biopsies, au niveau des territoires pathologiques endoscopiquement, ou systématiquement, pour certains, au niveau de l'antré, qui la justifie, en sachant les règles précises de désinfection-décontamination du matériel utilisé sous peine de courir le risque de réaliser une réinnoculation iatrogène. (222)

5. Ulcère gastrique et duodénal :

L'ulcère gastrique ou duodénal est plus rare chez l'enfant que chez l'adolescent et il est associé à une infection à *H pylori* respectivement dans 11 à 75 % et 33 à 100 % des cas (223). Dans ce cas, des douleurs abdominales sont le plus souvent présentes et peuvent être rattachées à l'infection.

Au fur et à mesure que la prévalence de l'infection à *H pylori* diminue, la proportion d'ulcères dus à cette bactérie diminue (224). Il apparaît donc primordial de pouvoir diagnostiquer les cas de *H pylori* négatifs car leur prise en charge sera différente. Nous utiliserons des tests nécessitant une biopsie puisque ces patients subiront une endoscopie (Figure 19).

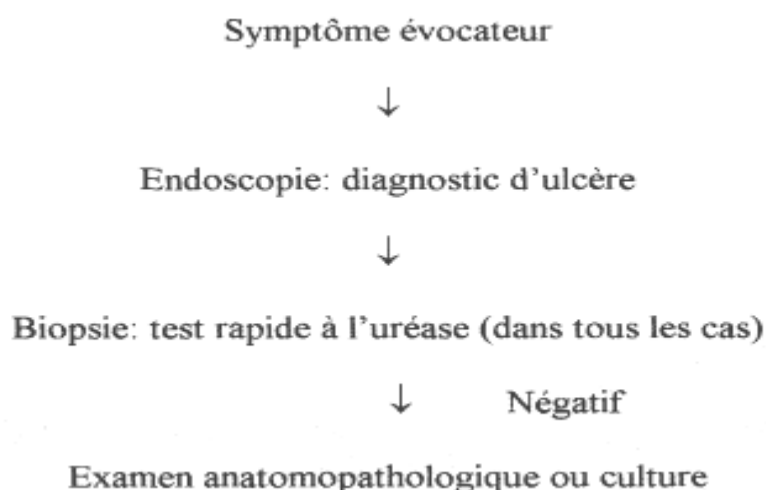


Figure 19 : Modèle de stratégie de diagnostic de l'ulcère lié à *H pylori*. (225)

5.1 Clinique :

Lorsque l'infection est parlante, les signes cliniques les plus fréquents sont les douleurs abdominales récurrentes. Elles sont fréquemment intenses, épigastriques, rythmées par l'alimentation, s'accompagnant volontiers d'un amaigrissement et d'hémorragie digestive. (223)

5.2 Endoscopie :

L'ulcère apparaît comme une perte de substance :

- creusante ;
- de forme généralement ronde ou ovalaire ;
- à fond pseudo-membraneux (blanchâtre), parfois nécrotique (noirâtre) ;
- à bords réguliers, légèrement surélevés et érythémateux.
- Ulcère gastrique (Figure 20):
- siège le plus fréquent : antre, petite courbure ;
- biopsies systématiques sur les berges de l'ulcère en raison du risque de cancer ;

Ulcère duodénal :

- siège en plein bulbe ou à la pointe du bulbe ;
- en cas d'ulcère post-bulbaire (très rare) évoquer l'exceptionnel syndrome de Zollinger-Ellison;

Quelle que soit la localisation de l'ulcère, des biopsies de l'antra et du fundus doivent être réalisées pour chercher la présence de *H pylori* et évaluer le degré de gastrite. (226)



Figure 20 : Aspect endoscopique d'un ulcère gastrique.

5.3 Histologie :

La recherche d'une infection gastrique à *H pylori* s'impose devant tout UGD. Elle repose sur des tests réalisés sur des biopsies gastriques et des tests non endoscopiques.

L'examen anatomopathologique sur biopsies antrales et fundiques : c'est l'examen le plus utilisé dans la pratique courante. *H pylori* a un aspect morphologique très caractéristique à l'histologie. (Figure 21) (226)

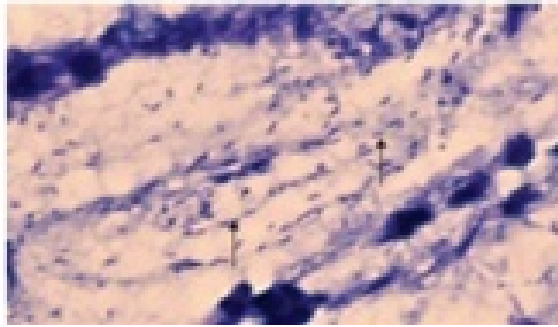


Figure 21 : *HELICOBACTER PYLORI* visible à fort grossissement dans le mucus gastrique (flèches).

6. Cancer gastrique ou adénocarcinome :

L'infection par *HELICOBACTER PYLORI* est un facteur de risque reconnu dans le cancer du tiers distal de l'estomac.

Cette bactérie intervient surtout aux phases précoces (phases de l'inflammation), pour disparaître aux stades avancés de l'atrophie gastrique et de métaplasie intestinale. (227, 228).

6.1 Clinique :

Les signes fonctionnels sont variés, non spécifiques, parfois trompeurs :

- Les troubles dyspeptiques.
- La douleur épigastrique, classiquement non rythmée par les repas, mais pouvant prendre le masque d'une douleur ulcéreuse typique.
- Les vomissements sont surtout notés dans les tumeurs antrales ou pyloriques traduisant la sténose gastrique, ces vomissements sont le plus souvent alimentaires.
- Les nausées
- La dysphagie basse, traduisant une tumeur de localisation cardiaque.

- Les hémorragies digestives peuvent se manifester sous forme d'hémorragies distillantes entraînant une anémie ferriprive, ou sous forme d'une hématomèse ou méléna.

L'examen clinique est le plus souvent pauvre mais doit s'attacher à rechercher une masse épigastrique, des signes de dissémination tumorale comme une hépatomégalie, un ganglion de Troisier, une ascite, un ictère et une carcinose péritonéale par le toucher rectal. L'extension péritonéale peut aussi se manifester par une masse péri-ombilicale ou ovarienne (tumeur de Krukenberg).

6.2 Endoscopie :

Une suspicion clinique de cancer gastrique doit faire pratiquer une endoscopie œso-gastro-duodénale. Associée à des biopsies, l'endoscopie permet le diagnostic dans 95 % des cas. (229)

Les cancers superficiels gastriques ne sont pas aisés à diagnostiquer. Ce sont des tumeurs localisées à la muqueuse ou à la sous-muqueuse, indépendamment de l'envahissement ganglionnaire. Elles sont classées en trois types : type I polypoïde, type II superficiel, type III excavé. Elles peuvent donner à la muqueuse un aspect polypoïde localisé, ou celui d'une induration en plaque, d'une décoloration, d'une dépression, ou d'une ulcération.

Trois modes de développement sont possibles : bourgeonnement, infiltration ou ulcération. Assez rarement, l'un d'eux prédomine pour réaliser des tumeurs végétantes polypoïdes, des cancers infiltrants comme les limites plastiques, des cancers ulcériformes appelés par certains et qui se présentent comme des ulcérations à bords taillé à pic, sans bourrelet net, les plis radiés venant au contact de la perte de substance.

6.3 Histologie :

D'une façon générale, l'adénocarcinome gastrique est constitué de structures tubulaires, acinaires ou papillaires, tapissées de cellules de type intestinale ou gastrique. Ces cellules produisent du mucus colorable per le bleu acian ou l'acide périodique schiff ; elles sont parfois peu cohésives et infiltrant la paroi gastrique, en disséquant ses plans d'une façon insidieuse.

De nombreuses classifications ont été proposées pour les carcinomes gastriques, basées soit sur des critères purement histiocytoologiques descriptifs, soit sur des critères de mode d'extension, donc d'évolutivité. (Tableau 14)

Lauren1965
-intestinal
-diffuse
Ming1977
-expansif
-infiltrant
OMS1990
-papillaire
-tubulé
-mucineux
-a cellules indépendantes
Coseski1992
-riches en tubes,pauvre en mucus intracytoplasmique .
-riches en tubes,et en mucus intracytoplasmique .
-pauvres en tubes et en mucus intracytoplasmique .
-pauvres en tubes et riches en mucus intracytoplasmique.

Tableau 14 : Classification des adénocarcinomes gastriques.

7. Lymphome gastrique du Malt :

Le rôle de l'infection à *H pylori* dans l'étiopathogénie des lymphomes du MALT est bien établi chez l'adulte.

En pédiatrie, plusieurs cas de lymphome de MALT ont été observés chez des jeunes adolescents infectés par *H pylori*. (230)

7.1 Clinique :

Le caractère non spécifique des symptômes qui conduisent au diagnostic du MALT est un des messages les plus importants destinés aux gastroentérologues. En effet, tout endoscopiste est susceptible d'être confronté au diagnostic du lymphome gastrique du MALT. Les patients consultent en général pour des douleurs épigastriques indistinguables des douleurs ulcéreuses et dans un tiers des cas sont vus à l'occasion d'une hémorragie digestive ou du bilan d'une anémie par saignement chronique (231). Les signes généraux sont absents le plus souvent, se limitant à un amaigrissement modéré. La présence de signes généraux plus importants, notamment de fièvre et/ou sueurs, est en revanche évocatrice d'un lymphome B à grandes cellules.

7.2 Endoscopie :

L'aspect endoscopique est également très souvent non spécifique avec dans un tiers des cas un aspect d'ulcère, dans un tiers des cas un aspect qui fait évoquer des lésions superficielles de la muqueuse à type d'érosions, voire de boursofflures muqueuses, et enfin dans un dernier tiers des cas un aspect de tumeur plus ou moins ulcérée se résumant le plus souvent à un aspect de gros plis d'allure tumorale.

7.3 Histologie :

Le caractère multifocal du lymphome impose des biopsies multiples portant à la fois sur la lésion reconnue endoscopiquement ainsi que sur les autres territoires, même s'ils paraissent morphologiquement normaux. Selon les standards actuellement admis, 20 à 30 biopsies sont nécessaires pour le diagnostic du lymphome ainsi que de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*. L'utilisation du formol comme fixateur est à privilégier, car elle permet, d'une part, une étude en histologie standard et, d'autre part, la pratique des techniques de biologie moléculaire nécessitant l'extraction de l'ADN. La congélation immédiate de fragments biopsiques permet l'étude immuno-histochimique et l'extraction de l'ARN nécessaire à la recherche de la translocation t (11 ; 18). La mise en évidence de la monoclonalité de la partie hypervariable de la chaîne lourde des immunoglobulines est au mieux réalisée sous biopsie congelée, mais peut être également effectuée sur des biopsies fixées au formol. La recherche de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* est effectuée en histologie. Elle peut être complétée par la culture avec étude de la sensibilité des souches aux antibiotiques.(223)

Contrairement à l'intestin, la muqueuse gastrique ne contient pratiquement pas d'infiltration lymphoïde interstitielle. L'infection chronique par *HELICOBACTER PYLORI* est la cause la plus commune de stimulation du système lymphoïde gastrique. Elle se manifeste habituellement par un infiltrat dense de lymphocytes et plasmocytes mêlés de polynucléaires et suscite dans près de la moitié des cas la formation de follicules lymphoïdes. (Figure 22) Ces derniers sont fréquemment hyperplasiques et peuvent être visibles en endoscopie sous l'aspect d'une gastrite folliculaire. (232)

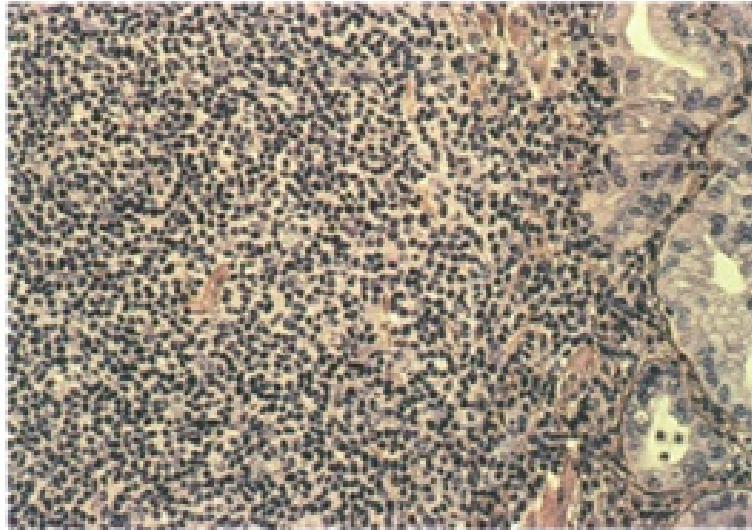


Figure 22 : *Infiltrat lymphomateux dense dans un lymphome gastrique de Malt de bas grade. (232)*

La présence de *HP* est constamment associée aux lymphomes de bas grade, la bactérie est rarement présente voire même tend disparaître dans les lymphomes de haut grade (233). Pour certains auteurs toutefois, les *HPcag* + joueraient un rôle dans les lymphomes de haut grade (234).

Des études anatomopathologiques ont montré que l'infection à *H pylori* est présente dans 70 à 90 % des cas de lymphomes de MALT (230), et une étude prospective a montré que *H pylori* augmentait le risque de lymphome de MALT (230, 235).

8. Dyspepsie fonctionnelle:

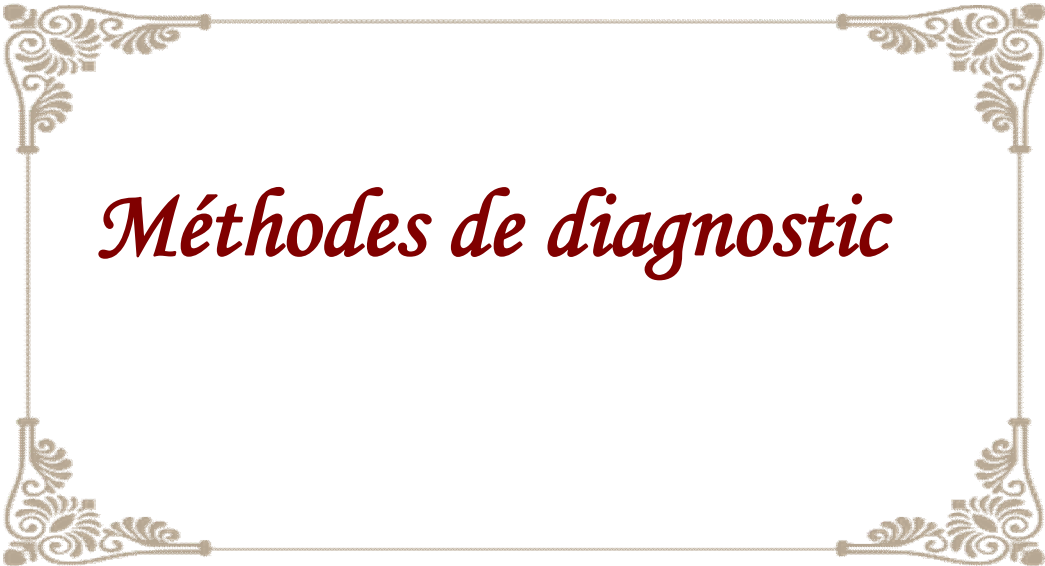
La dyspepsie non ulcéreuse peut être définie comme l'association de pesanteurs ou de brûlures épigastriques, de sensation de distension abdominale ou de satiété précoce et de nausées, voire de vomissements, survenant en dehors de toute pathologie organique décelable, en particulier par endoscopie (236).

La dyspepsie est très fréquente chez les enfants souffrant de douleurs abdominales chroniques ou récurrentes, avec près de 80% qui ont rapporté ce symptôme (237).

9. Manifestations extra-digestives:

Depuis la découverte de *H pylori*, de nombreuses études ont été publiées concernant le rôle hypothétique de cette bactérie dans des maladies extradigestives variées. La majorité de ces travaux était des études épidémiologiques, des essais d'éradication de *H pylori* et également des études in vitro. Ces études ont pour la plupart des limites, réduisant le niveau de preuve. Le purpura thrombopénique idiopathique ou auto-immune (PTI) est l'affection pour laquelle le lien avec l'infection à *H pylori* est le mieux établi (238, 239, 240). Des preuves existent également pour les anémies ferriprives inexpliquées (238, 241, 242), causées par une malabsorption du fer liée à une hypochlorhydrie (gastrite chronique diffuse) et /ou par le saignement occulte d'érosions gastriques et, à moindre degré, pour l'urticaire chronique idiopathique (239). Une gastrite atrophique diffuse à *H pylori* pourrait diminuer l'absorption de la vitamine B12 par l'hypochlorhydrie et le déficit en facteur intrinsèque induits et provoquer une anémie parabiernérienne, éventualité rare (243). De nombreuses études ont précisé l'impact de *H pylori* dans

l'athérosclérose en montrant une association faible avec la cardiopathie ischémique et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et un rôle potentiel des souches de *H pylori* cagA positives dans l'histoire naturelle des AVC d'origine athéromateuse. Ces résultats sont intéressants, mais n'ont pas actuellement d'impact en pratique clinique (239). Des publications récentes suggèrent une interaction entre l'infection à *H pylori* et le traitement de la maladie de Parkinson par la L-DOPA (239). Des résultats préliminaires sont en faveur d'une diminution de la production gastrique de ghréline par l'infection à *H pylori*, corrélée au degré d'atrophie muqueuse, qui pourrait agir sur le statut nutritionnel, notamment chez la personne âgée (239, 244, 245). En revanche, l'association entre *H pylori* et les autres maladies extradigestives étudiées n'est pas démontrée (246, 239, 247).



Méthodes de diagnostic

VIII. METHODES DE DIAGNOSTIC

1. Méthodes non invasives

1.1 Test respiratoire à l'urée marquée :

Le test respiratoire à l'urée marquée est un test fondé sur une propriété de *H pylori* qui, grâce à une enzyme très puissante, peut transformer l'urée en ammoniac et en gaz carbonique. Le test consiste donc à faire ingérer au patient une solution d'urée marquée au carbone radioactif. Si *H pylori* est présente, l'urée est transformée en ammoniac et gaz carbonique radio-marqué ; ce dernier passe alors dans le sang et est éliminé dans l'air expiré.

Le test respiratoire présente de nombreux avantages : il n'est pas invasif, facile à réaliser (il nécessite seulement deux recueils d'air expiré à 30 min d'intervalle) et fiable, permettant de suivre l'efficacité du traitement. Il a récemment été validé à la fois pour le diagnostic primaire et le contrôle d'éradication chez l'enfant de plus de quatre ans par plusieurs équipes, avec une sensibilité et une spécificité de 96 à 100 % et 95 à 100 %, respectivement (248, 249).

Son principe repose sur l'une des propriétés caractéristiques de *H pylori* : son importante activité uréasique. Il s'inscrit dans le cadre des techniques utilisant des isotopes stables. Ces techniques encore balbutiantes sont probablement appelées à un développement rapide, du fait de leur fiabilité et de leur caractère non invasif, particulièrement bien adapté à l'usage pédiatrique.

Dans la technique de référence, le test suppose l'utilisation d'un spectromètre de masse isotopique. Des procédés de mesure plus simples sont actuellement proposés, mais ils n'ont pas encore fait la preuve de leur fiabilité. De nombreux travaux ont permis de valider et de standardiser des protocoles adaptés à l'enfant.

Les indications du ^{13}C -TRU ont été récemment précisées par plusieurs conférences internationales de consensus, dont la plus récente était consacrée uniquement à l'infection à *H pylori* de l'enfant. (250)

L'ACTIVITE UREASIQUE DE *H PYLORI*

L'uréase gastrique d'origine bactérienne de *H pylori* a été mise en évidence expérimentalement chez le chien, pour la première fois en 1923. Dans les années 50, 40 ans avant l'isolement de *H pylori*, Kornberg et al utilisèrent pour la première fois le ^{14}C -TRU chez le chat anesthésié et démontrèrent que les antibiotiques inhibaient l'activité uréasique gastrique, prouvant ainsi son origine microbienne.

En 1983, Warren et Marshall décrivirent, sur des biopsies gastriques, un bacille Gram négatif spiralé en forme de S. Il fut appelé *Campylobacter pyloridi* puis *Campylobacter pylori*, avant d'être distingué du genre des *Campylobacter* par les progrès de la taxonomie moléculaire faisant appel aux techniques d'hybridation ADN/ADN. Le terme *HELICOBACTER PYLORI* fut retenu officiellement. La reconnaissance de l'activité uréasique de *H pylori* sur les biopsies gastriques (CLO-test) a permis la mise au point par Graham et al, en 1987, du premier ^{13}C -TRU. Le test fut ensuite modifié et simplifié. Certains auteurs proposèrent l'utilisation de l'urée marquée au ^{14}C , composé radioactif plus facile à doser avec les installations existantes à l'époque mais non dénué de toxicité.

PRINCIPE DU ^{13}C -TRU

Le principe du ^{13}C -TRU repose sur l'activité uréasique élevée de *H pylori*. L'uréase n'est pas spécifique de *H pylori*, mais l'activité uréasique de *H pylori* est particulièrement puissante. En cas d'infection gastrique à *H pylori*, l'urée ingérée est hydrolysée rapidement en ammoniac (NH_3) et en CO_2 . L'urée étant marquée avec du ^{13}C , le CO_2 issu de cette réaction enzymatique est du ^{13}C ($^{16}\text{O}_2$), qui passe dans la circulation sanguine et est éliminé par voie pulmonaire dans les gaz expirés (Figure 23). Un échantillon d'air expiré est prélevé avant la prise d'urée ^{13}C (mesure de l'enrichissement en période basale). La concentration en $^{13}\text{CO}_2$, dans cet échantillon est comparée à celle d'un ou plusieurs échantillons prélevés après ingestion d'urée marquée.

Pour la plupart des auteurs, le test peut être sensibilisé par un repas test dont l'objectif est de ralentir la vidange gastrique. Il s'agit soit d'un repas hyperlipidique, soit plus simplement de l'acide citrique ou du jus d'orange. Contrairement aux auteurs précédents, Rowland et al ont validé le test sans recours à un repas test.

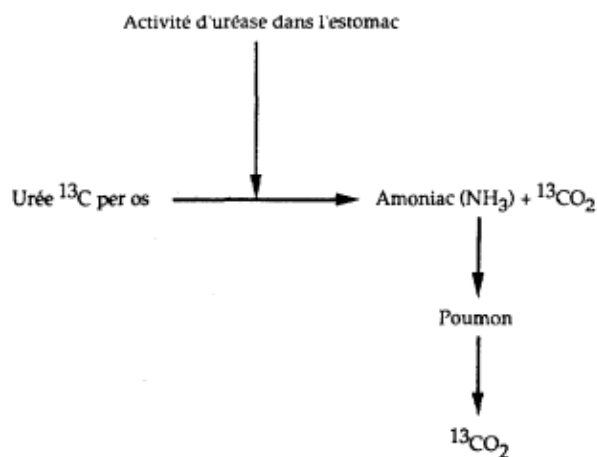


Figure 23: Principe du ^{13}C -TRU. (250)

LES ISOTOPES STABLES ET LE PRINCIPE DE LA SPECTROMETRIE DE MASSE ISOTOPIQUE : MESURE DE L'ENRICHISSEMENT EN ^{13}C

Comme l'oxygène, le carbone possède naturellement plusieurs formes isotopiques, fonction du nombre de neutrons présents dans le noyau atomique. Il existe deux formes stables non radioactives du carbone : ^{12}C , de masse atomique 12 et de charge + 6, comportant six protons et six neutrons, et ^{13}C , de masse atomique 13 et de charge + 6, comportant six protons et sept neutrons. Le ^{13}C est présent dans la nature, et les molécules de CO_2 , du corps humain en contiennent environ 1.1 %, la très grande majorité des autres atomes de carbone étant sous forme ^{12}C . Dans l'air expiré, une très faible fraction de CO_2 , contient des atomes de carbone ^{13}C . Par opposition à ces formes isotopiques stables, le ^{14}C , dont le noyau possède huit neutrons, est instable et radioactif. Son utilisation diagnostique est aujourd'hui limitée.

L'urée servant de substrat pour le test est synthétisée à l'aide de molécules contenant 99 % d'atomes de carbone sous forme ^{13}C .

La spectrométrie de masse isotopique repose sur la mesure de l'enrichissement isotopique en ^{13}C du gaz carbonique par différence de masse. Le spectromètre utilisé permet de mesurer de très faibles variations des rapports isotopiques ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$...), 0,001 % contre 0,1 % pour la spectrométrie de masse classique. L'analyse du rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ dans le gaz carbonique comporte plusieurs étapes:

- purification du CO₂ : lors de l'analyse, le CO₂ est séparé des autres constituants des gaz expirés par chromatographie en phase gazeuse ;

- passage à travers un champ magnétique : le CO₂ est accéléré puis ionisé avant de pénétrer dans le champ magnétique du spectromètre de masse. Selon les combinaisons des isotopes du carbone (¹²C et ¹³C) et de ceux de l'oxygène (¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O), on observe différents << isotopomères >> (ou << isomères isotopiques >>): du ¹²C¹⁶O₂ de masse 44, du ¹³C¹⁶O₂ et du ¹²C¹⁶O¹⁷O de masse 45, du ¹²C¹⁶O¹⁸O, du ¹³C¹⁶O¹⁷O et du ¹²C¹⁷O₂ de masse 46 ;

- répartition des différentes formes isotopiques dans les collecteurs : le spectromètre de masse à champ magnétique fixe, trie ces différents éléments en fonction de leur masse et les répartit en continu dans trois collecteurs distincts (pour chacune des molécules de masse 44, 45, 46) ;

- mesure des rapports isotopiques (45/44 ou 46/44): les valeurs obtenues sont comparées automatiquement et en permanence à une valeur admise comme référence et exprimée en delta per mil par rapport à un standard international de référence, le Pee Dee Belemnite (PDB).

APPLICATIONS CLINIQUES DU ¹³C-TRU AU COURS DES INFECTIONS GASTRIQUES A *H PYLORI*

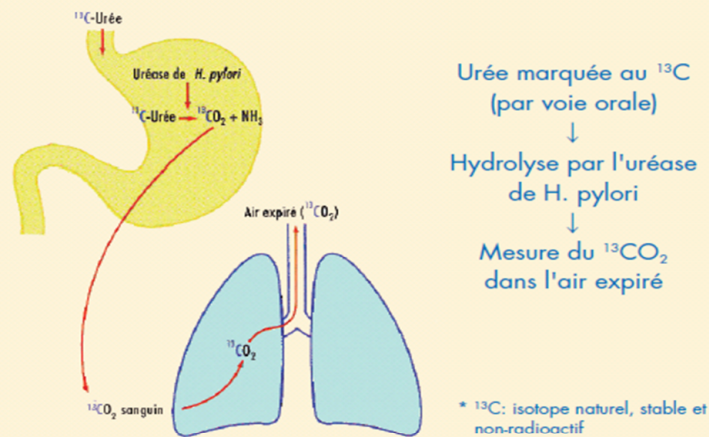
L'une des premières applications du test est le dépistage de l'infection à *H pylori* (tableau I). La meilleure indication du test est cependant le contrôle de l'éradication selon les recommandations de la conférence de consensus. La sensibilité et la spécificité du test lui confèrent un avantage certain par rapport aux autres méthodes: l'endoscopie de contrôle réalisée moins de 1 mois après la fin du traitement comporte un nombre limité de biopsies gastriques et peut être

prise en défaut du fait de la diminution de la concentration des germes à la surface de la muqueuse et de leur répartition non homogène dans l'estomac sous l'action du traitement.

Au cours des études épidémiologiques, le ^{13}C -TRU possède, par rapport aux études sérologiques, l'avantage de sa cinétique d'évolution rapide, qui permet de distinguer une infection active à *H pylori* d'une contamination ancienne. Chez l'enfant, le ^{13}C -TRU (méthode simplifiée) représente certainement une alternative à la sérologie pour le dépistage de masse (250).

Le seul et 1^{er} test pour enfants autorisé dans le monde est : *Helicobacter* test INFAI, pour les enfants âgés de 3 à 11 ans peut être utilisé pour le diagnostic in vivo dans l'infection de *HELICOBACTER PYLORI* gastroduodénale. (Figure 24)

Principe de base



La réalisation du test

Le test doit être effectué en présence d'une personne qualifiée. Il débute par le recueil d'échantillons destinés à déterminer la valeur à l'état basal (valeur à T_0).

Souffler doucement dans la paille jusqu'à ce que la surface intérieure du tube soit embuée. Alors que le patient continue à souffler, on retire la paille et on referme immédiatement le tube avec son bouchon. La même opération est répétée avec le second tube T_0 .

Le patient doit alors boire sans attendre 100 ml de jus d'orange puis la solution de ^{13}C -urée (45 mg ^{13}C -urée dans 30 ml d'eau) préalablement préparée et l'heure de l'absorption doit être notée.

Trente minutes après avoir absorbé la solution de ^{13}C -urée, on effectue le recueil des échantillons T_{30} dans les tubes à bouchon bleu en procédant comme décrit pour les prélèvements à T_0 .

Le dosage du test

Les tubes de prélèvements et la feuille d'information sont ensuite envoyés dans leur emballage d'origine au laboratoire qualifié pour le dosage.



Fiabilité

Sensibilité: 96,8%

Spécificité: 98,3%

2 ordonnances remises au patient:

pour la pharmacie:



pour le laboratoire:



Figure 24 : Principe de base et réalisation de Helicobacter test INFAI. (251)

1.2 Sérologie

Diverses techniques sont utilisées (Elisa, immunoblot) principalement dans le sang, recherchant principalement des IgG. La recherche d'anticorps salivaires ou urinaires qui présente l'avantage d'être encore moins invasive est insuffisamment fiable. Les sérologies actuellement commercialisées, très fiables chez l'adulte, posent des problèmes de sensibilité chez l'enfant, d'autant plus qu'il est jeune. Ceci s'explique par des titres d'anticorps spécifiques plus faibles chez l'enfant jeune et nécessite la détermination de seuil spécifique à l'enfant. De plus, la sérologie ne peut pas être utilisée pour le suivi après traitement : il faut en effet attendre six mois voire un an après l'éradication pour observer une décroissance significative des titres d'anticorps. (252)

La réalisation de la sérologie nécessite l'utilisation d'antigènes spécifiques. (Tableau 15)

Les tests les plus couramment employés utilisent la méthode d'enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa). Leur spécificité varie de 84 à 99 % et leur sensibilité de 80 à 95 %. Les performances sont moins bonnes chez l'enfant de moins de dix ans (sensibilité 79,2 %, spécificité 83,9 %). Les immunoglobulines IgM ne sont pas recherchées et les IgG n'augmentent que trois semaines après le début de l'infection. Ce délai peut être responsable de quelques faux-négatifs. Il importe de garder une certaine réserve sur cette technique, qui ne permet pas d'éliminer une infection récente lorsqu'elle est négative, et peut rester positive longtemps après l'éradication du germe. Elle doit être réservée aux études épidémiologiques.

Le western-blot permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité (respectivement 100 et 88 %) et peut être utile dans les zones « douteuses » des tests sérologiques. Les seuls inconvénients sont le manque d'automatisation et le prix élevé. Chez l'enfant, les protéines de bas poids moléculaire permettent au mieux de détecter la présence d'anticorps anti-*H pylori* et le nombre de bandes détectées augmentant avec l'âge. Ses performances sont bonnes chez l'enfant y compris chez l'enfant de moins de cinq ans (sensibilité 98,6 %, spécificité 87 %). Un de ses autres avantages est de détecter la présence de facteurs de pathogénicité et en particulier les anticorps dirigés contre la protéine CagA.

Les tests rapides (FlexSure®) ne sont pas indiqués chez l'enfant en raison de leur faible sensibilité (59 %) due à un taux d'anticorps anti-*H pylori* plus faible chez l'enfant que chez l'adulte. (253)

Préparation antigénique	Origine	Sensibilité %	Spécificité %
Ag superficielle d'une couche aflagellée	Sanofi- Diagnostics- Pasteur	100	90
Uréases purifiées	Sanofi- Diagnostics- Pasteur	79	42
HspA purifiée	Sanofi- Diagnostics- Pasteur	59	100
CobasCore (Commerciale)	Roche	98	94
Pylori Stat (Commerciale)	WhittakerBioproducts	93	90

Tableau 15 : Antigènes utilisés pour la sérologie H pylori. (254)

1.3 Détection des antigènes bactériens dans les selles

De façon beaucoup plus récente, un test rapide sur les selles, basé sur la mise en évidence d'antigènes solubles par technique immunoenzymatique, est apparu ; il présente l'avantage de sa simplicité d'utilisation, et peut être réalisé sur un échantillon de selles fraîches ou congelées. Ce test a été validé en pédiatrie pour le diagnostic initial de l'infection. Son intérêt dans le suivi de l'éradication après traitement est en cours d'évaluation. (252)

Les premiers résultats de ce test chez l'adulte ont montré des résultats encourageants puisqu'une récente revue résumant les différentes études montre, lorsque le test est utilisé comme test diagnostique, une sensibilité de 93,1 % et une spécificité de 92,8 %. Les résultats, lorsque le test est utilisé comme contrôle d'éradication, sont moins significatifs, en raison de problèmes méthodologiques (les tests pris en référence ne sont pas toujours les mêmes). Ils sont aux alentours de 90 %. Chez l'enfant, une étude incluant 162 enfants et comparant le test au test respiratoire, montre une sensibilité de 91,6 % et une spécificité de 98,6 %. Plus récemment, Kato et al rapportent une sensibilité de 96 % et une spécificité de 97 %, y compris chez l'enfant de moins de cinq ans. En résumé, selon les différentes études, la sensibilité varie chez l'enfant de 92 à 98 % et la spécificité de 93 % à 100 %.

Oderda et al rapportent chez l'enfant de bons résultats dans le contrôle d'éradication si les inhibiteurs de la pompe à protons ont été arrêtés depuis au moins deux semaines. (253)

1.4 Détection d'anticorps dans la salive

Les données sur la fiabilité de la détermination des IgG dans la salive sont rares, montrant une sensibilité de 65 % et une spécificité de 98 %.(253)

1.5 Détection d'anticorps dans les urines

Un nouveau test vient d'être rapporté, utilisant un isotope ^{13}N couplé à l'urée. L'urée marquée au ^{13}N est éliminée dans l'urine, et peut être mesurée par un spectromètre de masse. Les résultats sont pour le moment discordants (253).

2. Méthodes invasives

Elles consistent à pratiquer plusieurs biopsies de la muqueuse antrale ou fundique au cours d'un examen endoscopique et à y rechercher *H pylori*, par les méthodes suivantes : anatomo-pathologie, test rapide à l'uréase, examen microscopique, culture, et amplification génique.

2.1 Anatomo-pathologie

H pylori est un bacille à Gram négatif. Il s'agit d'une bactérie non invasive, située à la surface de la muqueuse, libre dans le mucus ou adhérente à la membrane apicale des cellules épithéliales mucosécrétantes au niveau de l'épithélium de surface et des cryptes. Il est absent des zones de métaplasie intestinale.

Les colorations utilisées sont l'hématine-éosine systématiquement associée à une coloration spéciale : Giemsa ou crésyl violet. La coloration de Warthin Starry ayant permis à Warren de découvrir *H pylori* est très sensible mais de réalisation délicate et de coût élevé.

Les lésions histologiques de la gastrite associée à *H pylori* sont essentiellement des lésions de gastrite chronique active : on peut observer un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire, des follicules lymphoïdes et des lésions épithéliales, qui s'accompagnent de la présence de polynucléaires neutrophiles entre les cellules épithéliales des cryptes.

Après éradication de la bactérie, les signes d'activité (lésions épithéliales de surface et infiltrat à polynucléaires neutrophiles) disparaissent en quelques jours, alors que l'infiltrat lymphoïde diffus et surtout folliculaire diminue beaucoup plus lentement après plusieurs mois ou années. L'éventuelle régression des lésions d'atrophie et de métaplasie intestinale est discutée.

Le diagnostic anatomopathologique est une très bonne méthode diagnostique (spécificité et sensibilité supérieures à 90 %). Ces résultats sont cependant optimisés par la lecture des lames par un anatomopathologiste expert, ce qui paraît difficile dans la plupart des laboratoires d'anatomopathologie. Un anatomopathologiste expérimenté utilisera l'inflammation présente comme témoin de l'infection et analysera plus longtemps les biopsies apparemment négatives. Il est possible de s'aider de l'immuno-histologie, et peut-être dans l'avenir, de l'hybridation in situ ou de l'amplification génique in situ.

L'histologie permet de documenter le type et l'intensité des lésions associées à l'infection ainsi que d'apprécier l'infection semi-quantitativement. Elle permet, en outre, la détection d'une infection par *H heilmannii*.

La limite de cette technique est la qualité de la biopsie, qui peut être trop petite, mal orientée, mal fixée ou mal colorée. De plus, son délai de réponse supérieur à 24 heures ne permet pas la prescription d'un traitement au décours immédiat de l'endoscopie. (254)

2.2 Test rapide à l'uréase

Ce test détecte la bactérie par son activité uréasique qui transforme l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone provoquant une augmentation du pH dans l'environnement bactérien. Une modification de la couleur de l'indicateur dans un délai de 60 minutes indique la présence de la bactérie.

La sensibilité et la spécificité des différents tests commercialisés sont de l'ordre de 90 % chez des patients non traités (255, 256).

2.3 Diagnostic bactériologique standard :

2.3.1 Examen microscopique

Un examen microscopique doit être effectué en écrasant une biopsie sur une lame et non après broyage (257). Un examen à l'état frais doit, tout d'abord, être effectué au microscope à contraste de phase ou à fond noir (258). Il permet la recherche de la mobilité (259). Par la suite, un deuxième examen microscopique sera effectué sur des lames colorées. Les colorations de Gram, à l'acridine orange (260), ou encore à l'aide d'anticorps monoclonaux marqués (261, 262, 263), peuvent être employées pour la recherche de *H pylori*. Sur les frottis colorés au Gram, *H pylori* présente une morphologie caractéristique (un bacille de forme hélicoïdale, coloré en rose [Gram-]),(264)(Figure25) mais peut être difficile à voir du fait d'un contraste peu important avec le milieu environnant.

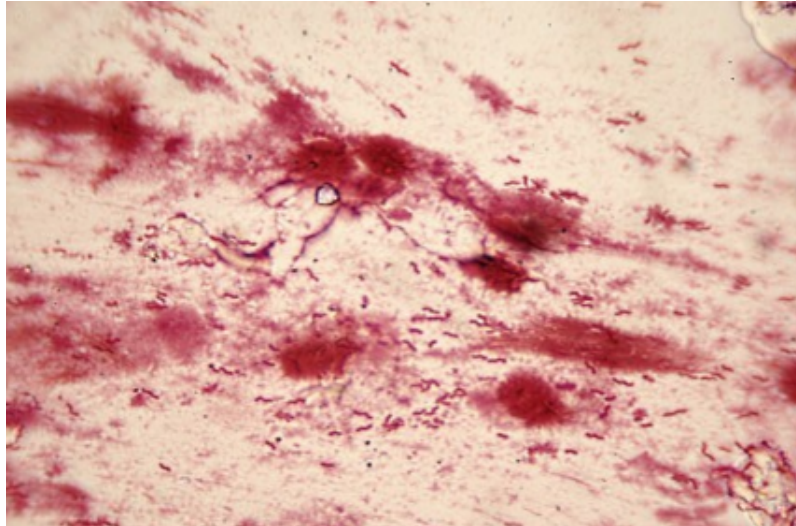


Figure 25 : *HELICOBACTER PYLORI* coloré au Gram. (265)

2.3.2 Culture

En théorie, il s'agit de l'examen le plus sensible. Ce n'est malheureusement pas toujours le cas car la culture est très dépendante des conditions de technique et de transport.

Les biopsies gastriques destinées à être mises en culture doivent être prélevées en premier (avant celles prévues pour l'anatomopathologie) pour éviter la fixation par le formol restant sur les pinces à biopsie. L'arrêt d'un traitement doit respecter un délai de deux semaines pour les antibiotiques et d'une semaine pour les inhibiteurs de la pompe à protons. Il s'agit d'une bactérie sensible à l'air, à la dessiccation et à la température ambiante (sa température de conservation idéale est inférieure à 10 °C). Si le délai de mise en culture est inférieur à 4-5 heures, le transport pourra s'effectuer à +4 °C dans du sérum physiologique ou dans une solution de glucose à 20 %. Si ce transport excède 4-5 heures, on pourra utiliser des milieux de transport (bouillon cœur-cerveau supplémenté de 0,5 % de sérum-albumine (266), milieu de Stuart (267), Portagerm ND pylori (bioMérieux) (268)). Il faut noter que les biopsies ont une conservation illimitée au congélateur à -70 °C et dans l'azote liquide.

On procède ensuite au broyage des biopsies, qui donne de meilleurs résultats que le simple écrasement (269).

La culture en milieu liquide n'ayant pas donné de bons résultats, la culture est effectuée sur des milieux solides. Il semble que la plupart des bases pour milieu de culture permette la pousse de *H pylori*. Ainsi, on pourra utiliser un milieu de type Wilkins-Chalgren, trypticase soja, cœur-cervelle ou encore Columbia. Ces bases seront additionnées d'un supplément de croissance tel que le sang à 5 %, 7 % voire 10 % (le sang humain est préféré au sang de cheval ou de mouton). Enfin, il existe des milieux sélectifs contenant par exemple de la vancomycine, du triméthoprim et de la cefsulodine (270, 271).

Cette culture nécessite une atmosphère microaérobie (taux d'oxygène inférieur au taux d'oxygène de l'air qui est de 20 %) (272) obtenue dans une jarre à l'aide de sachets générateurs d'hydrogène et de dioxyde de carbone, un pH neutre et une température d'incubation de 37 °C. Les colonies sont obtenues au mieux en jours pour une primoculture (2-3 jours pour une subculture) et on doit conserver les géloses pendant 12 jours (un traitement antibiotique pouvant retarder cette culture), avant de les considérer comme négatives. Il est possible de faire une culture quantitative en effectuant la numération des bactéries viables présentes dans les biopsies, mais une évaluation semi-quantitative semble suffisante (rendue + à +++). Dans les cultures anciennes, *H pylori* évolue vers des formes coccoïdes non cultivables.

La conservation des souches sur boîte est possible durant une semaine à + 4 °C et en atmosphère microaérobie; elle est indéfinie au congélateur à - 70 °C ou dans l'azote liquide (- 193 °C).

D'autres types de prélèvements que les biopsies gastriques permettent l'isolement de *H pylori*. La fréquence des cultures de *H pylori* à partir de liquides gastriques est, cependant, inférieure à celle obtenue à partir des biopsies gastriques. Une méthode autre que le tubage a récemment été proposée pour le recueil du liquide gastrique. Il s'agit de l'Enterotest[®] qui se compose d'une capsule de gélatine maintenue au bout d'un fil de nylon (273, 274). La capsule est avalée; 30 minutes après, le fil est retiré sans la capsule qui a été digérée. L'extrémité distale (10 cm) du fil peut servir à effectuer un frottis, un test à l'uréase, une PCR et une culture. Les résultats obtenus avec ce système apparaissent satisfaisants.

H pylori est éliminé dans les selles mais il est extrêmement difficile de l'y mettre en évidence par culture. Ceci est dû à sa sensibilité aux acides et aux sels biliaires (acide désoxycholique) et à la présence d'une flore commensale digestive abondante.

2.3.3. Identification

En 3-4 jours, la culture de *H pylori* sur milieux solides donne de petites colonies de 1 à 2 mm de diamètre, rondes, luisantes. A ce stade, les colonies n'apparaissent pas hémolytiques mais le deviennent, si elles sont stockées quelques jours au réfrigérateur. (Figure 26)

A l'examen microscopique, on observe des bacilles parfois légèrement incurvés, voire en forme de croissant, typique ; ils sont rarement spiralés et n'apparaissent pas mobiles.

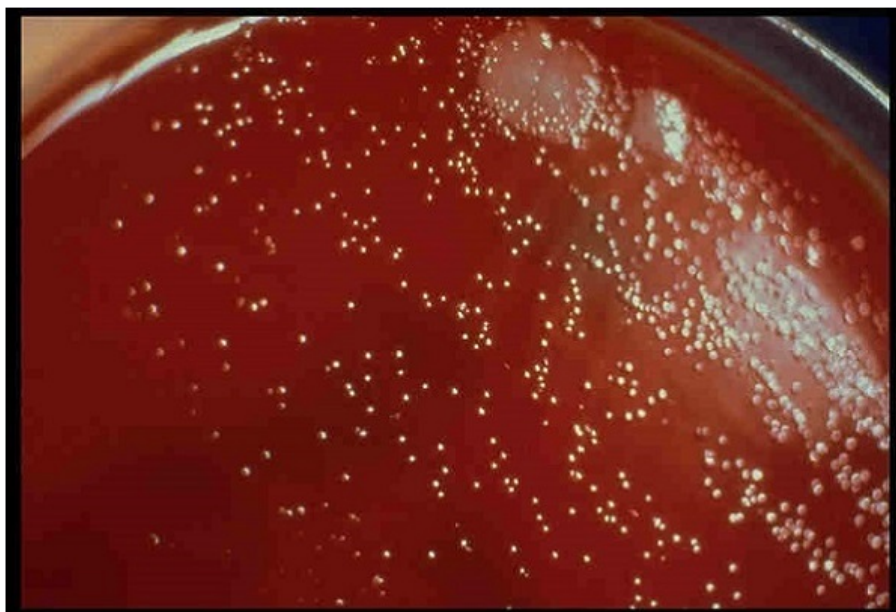


Figure 26 : H pylori après 3 jours de culture gélose au sang

Il s'agit d'une bactérie possédant un cytochrome oxydase et une catalase, et également uréase + (virage instantané du milieu), phosphatase alcaline +, y-glutamyl transpeptidase +, nitrate réductase - et hippuricase – (275)(Tableau 16). La galerie d'identification API CAMPY (bioMérieux) permet de tester ces cinq derniers caractères biochimiques. Ces techniques phénotypiques sont suffisantes pour une bactérie ayant poussé à partir de biopsies gastriques. On a recours à des techniques moléculaires lorsqu'il s'agit de bactéries provenant d'une autre niche (276).

Activité enzymatique	Résultat
Cytochrome oxydase	+
Catalase	+
Uréase	+
Phosphatase alcaline	+
Glutamyl transpeptidase	+
Nitrate réductase	-
Hippuricase	-

Tableau 16: Identification biochimique de H pylori. (224)

L'antibiogramme de *H pylori* sera réalisé selon les recommandations du CASFM : soit inoculum très riche (Mc Farland), inondation sur gélose Mueller Hinton à 10% de sang de cheval ou de mouton, incubation 48-72H en microaérophilie. (277)

Liste principale: lévofloxacine, clarithromycine, et tétracycline : CMI à interpréter à l'aide des concentrations critiques de l'EUCAST. Le système E-test consiste en une bandelette contenant un gradient prédéfini et continu de 15 concentrations d'antibiotique. Basé sur une technologie innovante, qui permet de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) d'un antibiotique, en l'absence de ce test la détermination de la sensibilité aux macrolides et à la tétracycline peut être réalisée par diffusion en milieu gélosé (utiliser un disque d'érythromycine).

Liste complémentaire : amoxicilline, métronidazole, rifampicine. Il n'existe aucune méthode parfaitement fiable pour déterminer la sensibilité au métronidazole.

Dans des cas particuliers, la sensibilité à la rifampicine peut être déterminée (E-test ou disque). (277)

Les résistances sont à rechercher vis-à-vis de la clarithromycine, du métronidazole, de l'amoxicilline, de la tétracycline et de la ciprofloxacine. Les méthodes à utiliser sont phénotypiques (antibiogramme) ou génotypiques (PCR).

2.4 Amplification génique

En ce qui concerne *H pylori*, les techniques de biologie moléculaire sont utilisées pour l'identification en amplifiant, par exemple, le gène codant pour l'uréase (278, 279, 280). Les gènes *cagA* (281, 282) permettant de déceler un ilot de pathogénicité, mais aussi certaines séquences du gène *vacA* (283), associées à une production importante de cytotoxines et qui semblent être des marqueurs de virulence des souches de *H pylori*, peuvent également être amplifiées. On peut également utiliser l'ARN ribosomal 16S de *H pylori*. Des études ont montré que parmi les séquences nucléotidiques hautement conservées présentes dans l'ARNr d'une bactérie, il existe des séquences spécifiques de genre et des séquences spécifiques d'espèce. Le séquençage de l'ARN ribosomal 16S de *H pyloria* permis de déterminer des séquences spécifiques à cette espèce bactérienne (284). Ces séquences sont ensuite utilisées pour fabriquer un ADNc complémentaire qui sert ensuite de matrice pour la PCR (285, 286).

Les techniques de biologie moléculaire permettent également d'étudier les bases moléculaires de la résistance de *H pylori* aux macrolides (287, 288, 289) et aux fluoroquinolones (290). Elles peuvent également servir de moyens de typage dans les analyses épidémiologiques.

Il faut noter que l'amplification génique peut être appliquée soit directement sur la biopsie, soit à partir de la souche isolée. La sensibilité et la spécificité de cette technique sont de l'ordre de 95 % (291). Elle a pu également être appliquée au liquide gastrique prélevé à l'aide de l'Entérotest ® (273). En ce qui concerne les selles, on se heurte au problème des inhibiteurs de PCR qui se trouvent dans ce type de prélèvement. Ils ont été identifiés comme des polysaccharides complexes d'origine alimentaire (292). On peut également effectuer des techniques de PCR sur la salive (293).

La détection des produits d'amplification peut être réalisée directement par observation des bandes fluorescentes d'ADN sur gel d'agarose après coloration par le bromure d'éthidium avec parfois des difficultés d'interprétation. Récemment, une nouvelle technique d'hybridation colorimétrique améliorant la détection des produits d'amplification est apparue améliorant la sensibilité, la spécificité et la rapidité de cette méthode (294).

Il existe des variantes de la PCR applicables au diagnostic de l'infection à *H pylori* telles que la PCR « nichée » (nested PCR) qui est une technique faisant appel à deux PCR, la deuxième utilisant les produits d'amplification de la première. Cette méthode présente une excellente sensibilité mais présente un inconvénient majeur qui est un risque élevé de contamination (plusieurs témoins doivent être ajoutés afin de valider la technique). La « reverse transcriptase » PCR (RT-PCR) (295) mais aussi la PCR asymétrique peuvent être employées.

Malgré tous les problèmes liés à la PCR (risque de contamination, nécessité de personnel qualifié et de matériel spécialisé), cette technique s'avère être une bonne alternative à la culture dans le domaine du diagnostic de l'infection à *H. pylori* (291).

Le tableau ci-dessous cite les avantages et inconvénients de chaque méthode de diagnostic de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant. (Tableau 17)

Méthodes	Sensibilité	Avantages/inconvénients	Contribution
Invasives : nécessitent fibroscopie et biopsies			
Histologie	66-100 % si pathologiste expert	Systématique Conditions de transport faciles	Présence de Hp Lésions muqueuses
Test uréase	75-100 %	Rapide (1 h) en salle d'endoscopie, non remboursé	Présence de Hp
Culture	55-96 % si bactériologiste expert	Transport rapide obligé Culture fastidieuse Lent : 12 j pour antibiogramme	Présence de Hp Antibiogramme complet
PCR	96-100 %	Un seul kit commercialisé Rapide (3-4 h)	Présence de Hp Résistance clarithromycine et fluoroquinolones
Non invasives : ne nécessitent pas de fibroscopie			
Test respiratoire	75-100 %	Faux positifs chez enfants < 6 ans	Présence de Hp
Ag dans les selles	97-100 % si Ac monoclonal	Prélèvement facile	Présence de Hp
Sérologie	Variable selon kits	Persistance des Ac : ne permet pas le contrôle de traitement	Ne pas utiliser pour le diagnostic

Tableau 17: Performances des méthodes diagnostiques de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant. (286)

4. Diagnostic chez l'enfant

Devant la multiplicité des tests permettant le diagnostic de l'infection à *H pylori*, une stratégie doit être mise en place. Pour cela, biologistes et cliniciens doivent tenir compte de la sensibilité et de la spécificité de ces techniques mais aussi de leur coût et de leur facilité de mise en œuvre.

Chez l'enfant, il n'y a pas de signe clinique spécifique de l'infection à *H pylori* qui indique le recours à des tests invasifs de dépistage.

Une infection à *H pylori* ne doit être recherchée chez l'enfant que si les symptômes sont suffisamment sévères pour justifier les risques de traitement.

L'endoscopie reste la meilleure méthode de diagnostic devant un enfant qui présente des signes digestifs suggérant une étiologie organique, après exclusion des autres causes accessibles à des techniques non invasives (intolérance au lactose, maladie cœliaque).

Si *H pylori* est identifié après une endoscopie, un traitement d'éradication doit être proposé.

Après un traitement, il faut contrôler l'éradication par un test non invasif.

(252)

*Prise en charge
therapeutique*

IX. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les précédentes conférences de consensus françaises ont établi le lien entre certaines pathologies et l'infection par *H pylori*. Ces pathologies constituent une indication de recherche et de traitement qui continue à faire consensus.

❖ **Ulcères gastriques et duodénaux :**

Les ulcères sont des indications formelles à la recherche et l'éradication de *H pylori*. L'éradication de *H pylori* favorise la cicatrisation et prévient la récurrence des ulcères. En cas d'ulcère duodénal non compliqué, il n'est pas nécessaire de poursuivre le traitement par inhibiteur de pompe à protons (IPP) au-delà de la fin du traitement d'éradication. En cas d'ulcère duodénal compliqué ou d'ulcère gastrique compliqué ou non, il est recommandé de poursuivre le traitement par IPP seul à pleine dose, pendant 3 à 7 semaines après le traitement d'éradication

❖ **Lymphome du MALT :**

L'éradication de *H pylori* fait partie de la prise en charge initiale de tous les lymphomes de MALT gastriques. Elle peut suffire à obtenir une rémission durable particulièrement en cas de lésion localisée et en l'absence de la translocation t (11; 18).

❖ **AINS et aspirine :**

H pylori est un facteur de risque additif d'ulcère gastroduodénal sous traitement AINS. L'éradication de *H. pylori* est recommandée avant de commencer un traitement prolongé par AINS. L'éradication ne dispense pas d'un traitement par IPP en cas de facteur de risque d'ulcère associé (âge ≥ 65 ans, antécédent d'ulcère, AINS associés à la prise d'aspirine à faible posologie ou de corticoïdes).

❖ Reflux gastro-oesophagien :

L'éradication de *H. pylori* n'est pas un traitement du reflux gastro-oesophagien.

Les indications de recherche et de traitement de l'infection à *H. pylori* ne sont pas modifiées par la présence d'un reflux gastro-oesophagien. Chez les patients infectés par *H. pylori* recevant des traitements anti sécrétoires prolongés contre le reflux, une accélération de l'extension de l'atrophie muqueuse fundique a été mise en évidence. L'éradication est donc recommandée en cas de traitement par IPP au long cours.

❖ Prévention du cancer gastrique :

L'infection par *H. pylori* est le facteur de risque principal du cancer gastrique de type intestinal ou diffus ; l'éradication de la bactérie réduit le risque de cancer gastrique et prévient la progression des lésions pré-néoplasiques de la muqueuse gastrique (l'atrophie plus que la métaplasie intestinale).

L'infection par *H. pylori* doit être recherchée et traitée dans les cas suivants

- Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré.
- Résection localisée d'un cancer gastrique (mucosectomie ou gastrectomie partielle).
- Lésions pré-néoplasiques: atrophie avec ou sans métaplasie intestinale.
- Traitement au long cours (au moins 6 mois) par anti-sécrétoires gastriques.
- Avant chirurgie bariatrique par by-pass gastrique (le bypass gastrique isole une grande part de l'estomac et ne permet plus la surveillance de la muqueuse gastrique).
- Prédisposition héréditaire au cancer gastrique.

- Dyspepsie*

Le bénéfice de l'éradication sur les symptômes, chez les patients dyspeptiques sans lésion endoscopique, est faible. Le nombre de patients à traiter pour guérir un cas de dyspepsie est estimé à 15.

Dyspepsie explorée par endoscopie : chez les patients ayant une endoscopie pour dyspepsie, la recherche et l'éradication de *H pylori* sont justifiées, même en l'absence de lésion visible, pour la prévention du cancer de l'estomac.

Dyspepsie non explorée par endoscopie : chez un patient ayant peu de risque d'avoir une lésion maligne (âge < 45 ou 50 ans et absence de signes d'alarme), la stratégie qui consiste à rechercher l'infection par une méthode non invasive puis à éradiquer la bactérie conduit aux mêmes résultats sur les symptômes qu'un traitement par IPP dans une population ayant une faible prévalence de l'infection (comme la France).

- Anémie par carence en fer ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée, Purpura thrombopénique immunologique :*

Dans ces 3 cas une relation avec l'infection a été évoquée et l'éradication bactérienne doit être proposée. (277)

1. Les médicaments utilisés:

1.1 Bismuth :

Disponible depuis avril 2013, une nouvelle spécialité est disponible en pharmacie, commercialisée sous le nom de Pylera*, elle renferme un nouveau composant sur le marché « le sous-citrate de bismuth ».

Pylera* est une association fixe de trois principes actifs, réunis dans une seule gélule. Elle se compose de 125 mg de métronidazole, de 125 mg de tétracycline chlorhydrate et de 140 mg de sous-citrate de bismuth potassique.

Ce médicament a des propriétés antibactériennes, et joue un rôle dans le traitement antiulcéreux. (296)

Les effets indésirables associés au Pylera* ne sont pas négligeables, souvent amplifiés par l'association des trois antibiotiques. Ce sont des facteurs limitants pouvant être en cause dans la mauvaise adhésion du patient au traitement. Les plus fréquents sont Le gout métallique, les diarrhées, les nausées, douleurs abdominales, des selles noires et une langue d'aspect foncé, réversibles à l'arrêt du traitement.

Plusieurs contre-indications sont à noter : la femme enceinte ou allaitante, l'enfant de moins de 12 ans à cause de la tétracycline (hypoplasie émail dentaire), les sujets insuffisants rénaux ou hépatiques, ainsi que toute sensibilité au bismuth, à la tétracycline ou au métronidazole. L'utilisation de Pylera* est déconseillée entre 12 et 18 ans. (297)

1.2 Antibiotiques :

Les antibiotiques recommandés pour le traitement de *H pylori* sont l'amoxicilline, la clarithromycine, le métronidazole, la lévofloxacine et la rifabutine. Chez l'enfant et l'adolescent, la lévofloxacine est contre indiquée, et la rifabutine est non recommandée en l'absence d'études.

La combinaison de deux ou trois de ces antibiotiques est nécessaire pour assurer une éradication optimale de *H pylori* et ainsi limiter l'émergence de mutants résistants.

1.2.1 Amoxicilline :

L'amoxicilline est l'antibiotique de référence dans le traitement d'éradication de *H pylori*. C'est un antibiotique bactéricide appartenant à la famille des bêtalactamines. Son action s'exerce par blocage des enzymes PLP (Protéines Liant les Pénicillines). Ces enzymes sont des transporteurs de dipeptides nécessaires à la synthèse du PG, élément essentiel de la paroi bactérienne. La résistance de *H pylori* à l'amoxicilline reste exceptionnelle. Elle est donc une molécule de choix et entre dans la majorité des combinaisons d'antibiothérapie.

L'utilisation d'une modélisation animale (cobaye), a permis de montrer l'existence d'une diffusion intragastrique de l'amoxicilline d'origine systémique (IM, IV), suggérant que l'échec de l'éradication ne s'explique pas par la non rediffusion gastrique de cet antibiotique à partir de la circulation générale (298, 299).

Sa prise est plutôt bien tolérée. Toutefois, des troubles digestifs peuvent apparaître, mais le principal facteur limitant son utilisation est la réaction allergique possible du patient qui représente une contre-indication formelle. L'amoxicilline devra être remplacée par un autre antibiotique dans l'association thérapeutique. (297)

1.2.2 Nitro-imidazolés :

Le métronidazole, le tinidazole, l'ornidazole et le secnidazole sont des médicaments-clés dans le traitement des infections à *H pylori* malgré leur activité modérée in vitro (300, 301).

Le métronidazole pour être actif, le NO₂ du nitro-imidazole doit être réduit à l'intérieur de la bactérie notamment par des nitroréductases. Les radicaux générés provoquent des mutations de l'ADN bactérien conduisant à la mort bactérienne.

Les effets secondaires sont de type digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, goût métallique, glossite) et de type neurologiques (céphalées, confusion, vertiges). Une coloration brun-rougeâtre des urines peut apparaître. Le métronidazole est contre-indiqué en cas d'allergie aux imidazolés. Sa prise est déconseillée au cours de la grossesse et de l'allaitement (297).

1.2.3 Macrolides :

Les macrolides ont une forte activité in vitro. Les premiers essais cliniques utilisant l'Erythromycine et la Josamycine, ont été décevants avec des taux de clairance de *H pylori* inférieurs à 10%. Ces échecs ont été, à posteriori, attribués à la diminution de l'efficacité de la molécule à pH acide: les CMI sont augmentées de 10 à 100 fois quand le pH est de 5,5 par rapport à leur activité à pH neutre (300, 302).

C'est pourquoi les "néomacrolides", comme la clarithromycine et la roxithromycine ont une efficacité meilleure à pH acide.

Les taux d'éradication obtenus avec la clarithromycine, augmentent avec la dose et peuvent atteindre ou même dépasser 50%, ce qui est très prometteur et exceptionnel en monothérapie (301).

Les macrolides sont bien tolérés, ils peuvent cependant entraîner des effets indésirables de type gastro-intestinaux communs à de nombreux antibiotiques tels que les nausées, la diarrhée, les gastralgies. La clarithromycine est contre-indiquée en cas d'allergie aux macrolides et son utilisation est déconseillée au cours de la grossesse. (297)

1.2.4 Tétracyclines :

Les tétracyclines sont peu actives, la minocycline permet une clairance dans environ 30% des cas sans obtenir toutefois d'éradication.

1.2.5 Fluoroquinolones :

La lévofloxacin est un antibiotique issu de la famille des fluoroquinolones, bactéricide, inhibiteur d'une enzyme, l'ADN gyrase, qui permet le déroulement de l'ADN bactérien nécessaire à la division lors de la croissance bactérienne.

Les effets indésirables à signaler sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des myalgies et des tendinites avec risque de rupture du tendon d'Achille, des manifestations cutanées de type photosensibilisation et érythème, des troubles visuels et insomnie. La lévofloxacin est formellement contre indiquée au cours de la grossesse, de l'allaitement, en cas d'antécédents de tendinopathie avec fluoroquinolone, chez les sujets épileptiques(297).

1.2.6 Rifamycines :

Les rifabutine est un dérivé de la rifampicine, qui fait partie de la famille des rifamycines. Elle inhibe l'enzyme ARN polymérase. Cet antibiotique est généralement utilisé dans le traitement des mycobactérioses aviaires chez les sujets immunodéprimés notamment (SIDA, tuberculose).

Pour l'éradication de *H pylori*, elle est prescrite en traitement de dernier recours en s'appuyant sur les données de l'antibiogramme afin d'éviter l'émergence d'une résistance mais aussi en raison de certains effets indésirables rares mais potentiellement graves. Des cas de neutropénies et plus rare, de toxicité oculaire (uvéite) ont été rapportés. D'autres effets secondaires sont fréquemment rencontrés (éruptions cutanées, nausées, vomissements, dyspepsie et diarrhées) (297).

Le traitement doit être court, et l'association aux macrolides doit être évitée car cela majore le risque d'uvéite et de neutropénie. La rifabutine est donc généralement combinée à l'amoxicilline et à un IPP.

1.3 Anti-sécrétoires :

Les anti-sécrétoires ont un double intérêt :

- Ils augmentent le PH et facilitent ainsi l'action des antibiotiques.
- Leur effet anti ulcéreux est immédiatement bénéfique au patient (disparition des signes) et complémentaire de l'éradication. (303, 304, 305)(Cicatrisation des lésions)

1.3.1 Antihistaminiques H2 :

(Cimétidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine)

Les antihistaminiques H2 sont inactifs in vitro et in vivo sur *H pylori* et seront inefficaces en monothérapie (322, 323).

L'éradication de L' *H pylori* en cas d'application d'une stratégie incluant la ranitidine prescrite pendant 7 ou 14 jours est moins fréquente qu'après application d'une stratégie incluant un IPP administré pendant 7 jours.

La ranitidine a donc progressivement été abandonnée au profit des inhibiteurs de la pompe qui sont plus performants pour l'obtention d'un traitement efficace.

1.3.2 Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP):

Les IPP benzimidazolés (oméprazole, lansoprazole), sont de puissants inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide, qui agissent en interférant sur l'enzyme H⁺/K⁺ ATPase, localisée sur la surface apicale des cellules pariétales gastriques (300).

L'oméprazole et le Lansoprazole, ont un effet antibactérien direct sur *H pylori*, in vitro, avec des CMI proches de celles des antibiotiques, de la famille des imidazolés, avec laquelle ces molécules ont une certaine parenté structurale.

Seuls l'oméprazole et l'ésoméprazole peuvent être prescrits chez l'enfant.

Les IPP sont généralement bien tolérés, Les effets indésirables sont rares. Peuvent survenir des vomissements, des nausées et parfois une réaction cutanée allergique.(297)

2. Les modalités thérapeutiques :

2.1 Monothérapies

Les monothérapies obtiennent de très faibles taux d'éradication de *H pylori* allant de 0% pour l'oméprazole, à 27% pour l'amoxicilline (50mg/kg/j pendant 4 semaines) en passant par 6 à 12% pour les probiotiques.

Les monothérapies sont donc inefficaces chez l'enfant pour éradiquer *H pylori*.(306)

2.2 Bithérapies

La bithérapie associant d'un IPP et de l'amoxicilline, a fait un retour ces dernières années, après son abandon dans les années 90 au profit des trithérapies.

Un essai randomisé multicentrique chinois réalisé en 2015 chez des patients naïfs a montré qu'une bithérapie à fortes doses, IPP et amoxicilline, pendant 14 jours, avait une efficacité supérieure (95,3 %), par rapport au traitement séquentiel de 10 jours (85,3 %) et à la trithérapie standard de 7 jours (80,7 %) (307).

Cette bithérapie était également plus efficace chez les patients ayant déjà eu un traitement d'éradication (307).

2.3 Trithérapies

Les trithérapies sont des schémas thérapeutiques associant soit 1 à 2 semaines d'une association IPP-amoxicilline-clarithromycine, soit 2 semaines d'une association IPP-macrolide et nitro-imidazolé.

La trithérapie standard de 7 jours (IPP, clarithromycine, amoxicilline) est moins efficace depuis les années 2000 particulièrement en Europe ($\leq 70\%$), l'allongement de la durée à 14 jours apportant un gain d'environ 10 %. Son efficacité dépend de la résistance aux macrolides, avec des variations importantes selon les pays et l'usage des antibiotiques toutes infections confondues.

Etant donné que le taux de résistance est élevé, cette trithérapie (y compris en cas de remplacement de l'amoxicilline par le métronidazole), ne doit plus être employée qu'après vérification de la sensibilité à la clarithromycine, qui garantit une bonne efficacité.

L'adjonction de probiotiques (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*...) semble optimiser les trithérapies de 10 ou 14 jours et réduire les effets secondaires digestifs (307).

2.4 Quadrithérapies

Ces traitements probabilistes de 10 à 14 jours combinent, soit un IPP avec 3 antibiotiques (habituellement amoxicilline, clarithromycine, et métronidazole), soit un IPP avec le subcitrate de Bismuth et 2 antibiotiques (tétracycline et métronidazole).

La quadrithérapie « séquentielle » habituelle comporte 5 jours d'amoxicilline (50 mg/kg x2/j), puis 5 jours de clarithromycine (15 mg/kg x2/j) et de métronidazole (20 mg/kg x2/j) en association avec l'IPP pendant la durée du traitement.

Deux méta-analyses réalisées en 2013 et en 2015 indiquent une efficacité globale de 84 % du traitement séquentiel de 10 jours, supérieure à celle de la trithérapie standard de 7 jours (gain de 20 %) et 10 jours (gain de 10 %) mais pas de 14 jours. En cas de souches résistantes à la clarithromycine, le taux d'éradication était de 72,8 %.

Le traitement « concomitant » combine les 3 antibiotiques et l'IPP pendant toute la durée du traitement de 10 ou 14 jours. Actuellement c'est le traitement privilégié, et il a l'inconvénient d'être plus onéreux.

Dans le traitement « hybride », l'amoxicilline est continuée pendant la deuxième phase du traitement séquentiel en combinaison avec la clarithromycine et le métronidazole. C'est une alternative au traitement « concomitant », permettant de réduire la durée des antibiotiques. Une méta-analyse chinoise, en 2015, comparant le traitement hybride au traitement séquentiel ou au traitement concomitant n'a pas montré de différence (307).

Une étude taiwanaise randomisée en 2015 montre une supériorité du traitement hybride (14 jours) par rapport au traitement séquentiel de 10 jours, avec des taux d'éradication voisins de 90 %, et des arguments pour une meilleure efficacité en cas de souches résistantes à la clarithromycine.

Globalement, les essais randomisés et les méta-analyses publiés ces 3 dernières années confirment la meilleure efficacité des quadrithérapies sans bismuth (80-95 % d'éradication) que la trithérapie standard de 7 jours en traitement probabiliste, les 2 modalités nouvelles « concomitante » ou « hybride » montrant avantage sur le traitement « séquentiel » avec une durée de 14 jours et le doublement de la dose d'IPP (traitement concomitant), tout en ayant une tolérance similaire dans les essais cliniques.

Les quadrithérapies avec le bismuth sont difficiles à évaluer en raison des posologies différentes du bismuth, de la tétracycline et du métronidazole et de la durée du traitement variant de 7 jours (insuffisante) à 14 jours, PYLERA® nécessite la prise de 3 gélules 4 fois par jour, pendant 10 jours, en plus des 2 gélules quotidiennes d'oméprazole. Sa supériorité a été démontrée en première ligne par rapport à la trithérapie standard de 10 jours, avec un taux d'éradication supérieur à 90 % (en per protocole), lui permettant d'obtenir une AMM spécifique en Europe et aux USA. La tolérance était similaire avec la trithérapie dans les essais randomisés, mais les effets secondaires semblent plus fréquents bien que sans gravité. (307)

3. Les stratégies thérapeutiques recommandées en 2017 :

3.1 Traitement chez l'adulte :

Depuis les années 2000, les taux d'éradication obtenus avec la trithérapie à base de clarithromycine ont diminué pour être actuellement inférieurs à 70 %. La résistance primaire à la clarithromycine est la principale cause de l'inefficacité de cette trithérapie.

Ainsi en 2017, la trithérapie de 7 jours à base de clarithromycine ainsi que le traitement séquentiel ne doivent plus être prescrits en traitement probabiliste de première ligne.

Pour les traitements de première ligne, le GEFH recommande les traitements orientés par les résultats de la culture et de l'antibiogramme (ou de la PCR) qui sont associés à des taux d'éradication élevés. Dans ce cas, une trithérapie de 14 jours avec les antibiotiques adaptés aux données de l'antibiogramme (ou de la PCR) sera proposée.(277)

Trithérapie de 14 jours : un IPP et deux antibiotiques : Amoxicilline 1g x 3/j + Rabéprazole à 20 mg x 2/j ou ésoméprazole à 40 mg x 2/j + Clarithromycine 500 mg x 2/j ou Lévofoxacine 500 mg x 2/j ou Métronidazole 500 mg x 2/j (selon les résultats de la culture ou de la PCR).

Les cliniciens qui se trouvent dans l'impossibilité de proposer un traitement orienté, se tourneront vers l'un des deux traitements probabilistes préconisés : une quadrithérapie optimisée de 14 jours (traitement concomitant) ou une quadrithérapie bismuthée de 10 jours (Pylera*), alternative moins dépendante des résistances bactériennes, et qui selon le consensus européen, constitue le traitement de première intention dans les pays où elle est disponible. (Figure 27)

- La quadrithérapie bismuthée :

Pylera (3 gélules x 4/j) + Oméprazole 20 mg (1 gélule x 2/j) pendant 10 jours.

- La quadrithérapie concomitante :

Amoxicilline 1gr x 2/j + Clarithromycine 500 mg x 2/j + Métronidazole 500 mg x 2/j + IPP (Rabéprazole 20 mg/ Esoméprazole 40 mg) x 2/j pendant 14 jours.

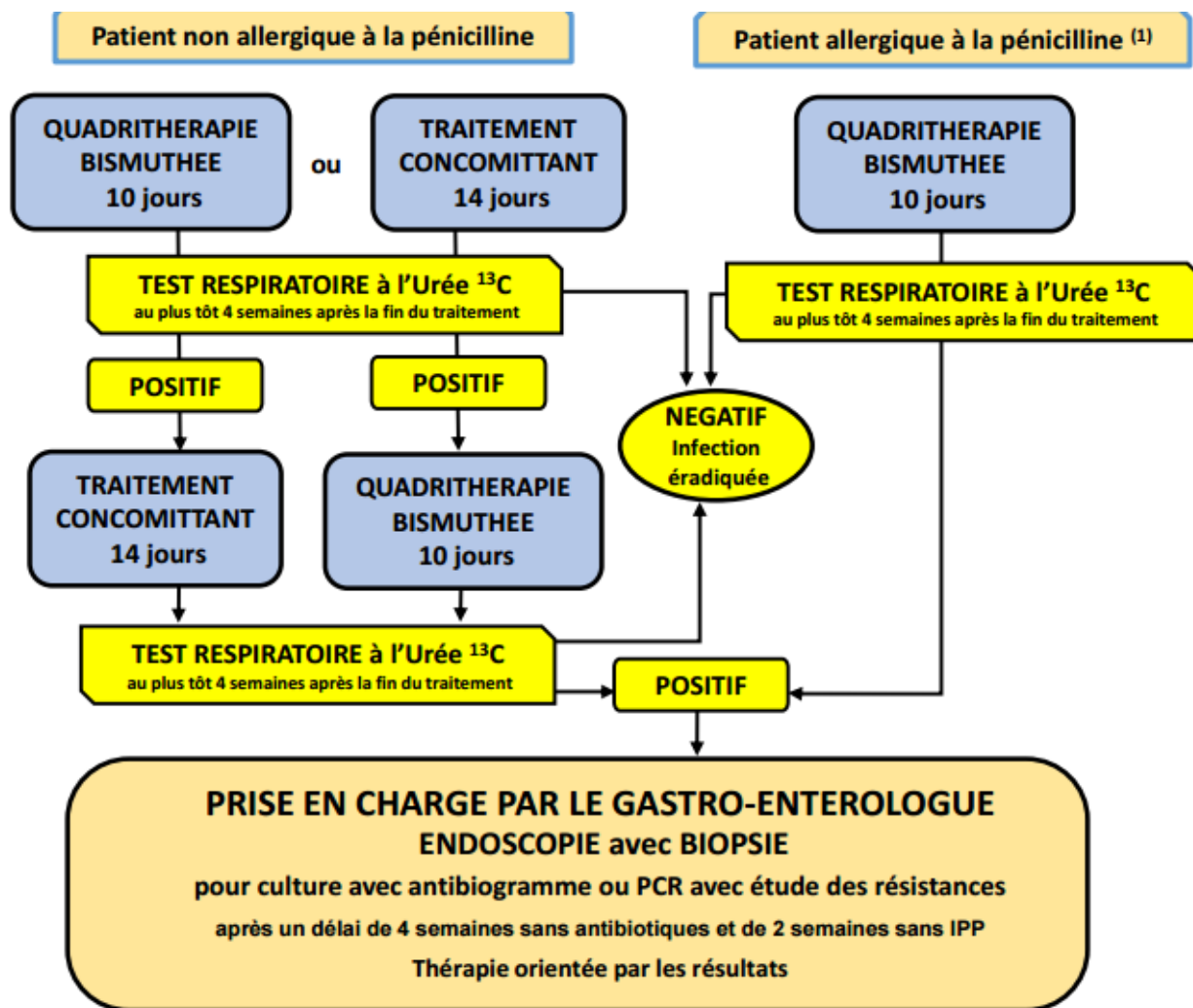


Figure 27 : Protocole de traitement de H pylori chez l'adulte.(277):

Dans le cadre de la surveillance du traitement d'éradication, un test respiratoire sera réalisé quatre à six semaines après l'arrêt du traitement afin d'éviter une nouvelle endoscopie. Un test respiratoire négatif est synonyme de guérison.

En cas de résultat positif, il paraît primordial de réaliser une nouvelle endoscopie avec mise en culture de la biopsie et antibiogramme afin d'instaurer un nouveau traitement antibiotique parfaitement adapté (Figure 28).

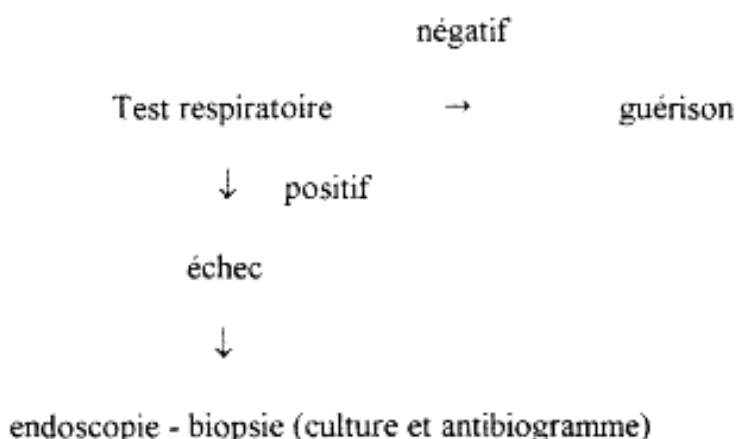


Figure 28 : Modèle de stratégie du contrôle de l'éradication de *H pylori*. (225)

Lorsque le traitement initial a échoué, le plus logique est d'utiliser une nouvelle thérapie.

Il consiste à employer le traitement probabiliste non utilisé en première ligne.

Si les schémas thérapeutiques utilisés dans l'éradication de première intention peuvent être adoptés dans le retraitement, les taux de succès du traitement d'éradication sont logiquement moins élevés qu'en première ligne. Ces moins bons résultats sont liés aux résistances au métronidazole et/ou à la clarithromycine.

Une surveillance sera envisagée quatre semaines après l'arrêt du traitement.

En cas d'échec du traitement de deuxième ligne, le traitement est orienté en fonction des résultats de la culture ou de la PCR.

Trithérapies de 14 jours : un IPP et deux antibiotiques : Amoxicilline 1g x 3/j + Rabéprazole à 20 mg x 2/j ou ésoméprazole à 40 mg x 2/j + Clarithromycine 500 mg x 2/j ou Lévofloxacine 500 mg x 2/j ou Métronidazole 500 mg x 2/j (selon les résultats de la culture ou de la PCR).

Il permet donc d'obtenir des taux d'éradication augmentés par rapport au traitement de première et deuxième ligne.

En cas de résistance à la clarithromycine et lévofloxacine : recours à la rifabutine.(277)

Tableau récapitulatif :

	Traitement ORIENTE	Traitement PROBABILISTE	
1 ^{ère} ligne	Trithérapie 14 jours	Pyléra* 10 jours	Concomitant 14 jours
2 ^{ème} ligne	Trithérapie 14 jours ou Pyléra* 10 jours	Concomitant 14 jours	Pyléra* 10 jours
3 ^{ème} ligne	Trithérapie 14 jours ou RCP GEFH		
4 ^{ème} ligne	RCP GEFH		

Tableau 18 : Recommandations GEFH pour le traitement de *H pylori*
(Groupe d'études français des Helicobacter) 2017 (277)

3.2 Traitement chez l'enfant :

Le traitement d'éradication repose globalement sur le même protocole que celui de l'adulte.

On rappelle que la quadrithérapie Bismuthée est écartée car contre indiquée avant 12 ans et déconseillée entre 12 et 18 ans, la lévofloxacine est également contre indiquée chez les enfants et les adolescents, la rifabutine est non recommandée chez l'enfant en l'absence d'études.

- Traitement de première intention : IPP-amoxicilline-clarithromycine ou métronidazole pour une durée de 7 à 14 jours.
 - Si contre-indication aux B-lactamines : IPP-clarithromycine-métronidazole pour une durée de 7 à 14 jours.
 - Si contre-indication à la clarithromycine : IPP- amoxicilline-métronidazole pour une durée de 7 à 14 jours.
- Traitement de seconde intention (échec du traitement initial): IPP-amoxicilline- métronidazole pour une durée de 14 jours préférentiellement.

Une étude multicentrique française réalisée en 2000 en double aveugle a inclus 73 enfants dyspeptiques non ulcéreux d'âge moyen 10,8 ans (3,3-15,0 ans) infectés par *H pylori*(308). Un traitement triple, associant omeprazole (10 mg × 2/j entre 15 et 30 kg, 20 mg x 2/j si poids > 30 kg), amoxicilline (25 mg/kg x 2/j) et clarithromycine (7,5 mg/kg × 2/j) pris pendant sept jours, a permis une éradication dans 74 % des cas en intention de traiter contre moins de 10 % dans le groupe placebo, amoxicilline et clarithromycine. Les traitements doubles associant deux antibiotiques (le plus souvent un imidazolé et l'amoxicilline), sous réserve qu'ils soient pris pendant au moins 15jours, semblent plus efficaces chez l'enfant que chez l'adulte, permettant l'éradication dans 70 à 80 % des cas (309).

Les taux d'éradication relativement médiocres rencontrés chez l'enfant peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs : recontamination précoce intrafamiliale (mais la recontamination après éradication semble rare chez l'enfant de plus de cinq ans, estimée à 2,5 % par an et par patient), résistance primaire du germe, ou défaut d'observance (probablement l'un des facteurs les plus importants mais difficile à évaluer précisément).

Comme pour l'adulte, le contrôle de l'éradication est systématique après au moins quatre semaines d'arrêt des antibiotiques et deux semaines d'arrêt des IPP.

La méthode de référence est le test respiratoire à l'urée marquée *Helicobacter* test INFAI 45mg adapté pour l'enfant de 3 à 11 ans. A partir de 12 ans, le test *Helikit* est prescrit. La recherche d'antigènes dans les selles est une alternative intéressante pour les enfants peu conciliants. (310)

Si le test respiratoire ou la détection d'antigènes dans les selles sont négatifs l'infection à *H pylori* est considérée comme éradiquée. La persistance d'épigastralgies malgré l'éradication bactérienne, est due à la persistance de la gastrite histologique nécessitant un traitement par un IPP pendant 4-8 semaines supplémentaires, il en est de même en cas de lésion ulcérée.

En cas d'échec d'éradication, le test respiratoire d'urée et/ou la détection de l'antigène *HP* dans les selles sont positifs, en particulier après un traitement incluant de la clarithromycine, la résistance de *HP* à cet antibiotique doit être recherchée :

- En effectuant une nouvelle endoscopie avec prélèvement de biopsies.
Le nouveau traitement sera adapté en fonction des résultats.

- Il faut bien évaluer la compliance thérapeutique.
- Deux schémas sont conseillés en 2^{ème} ligne chez l'adolescent : IPP-amoxicilline- lévofloxacine pour une durée de 10 à 14 jours, ou IPP-amoxicilline- clarithromycine - bismuth pour une durée de 10 à 14 jours.(311)

Une enquête familiale à la recherche d'une infection à *H pylori* peut être utile en cas de persistance de l'infection malgré un traitement bien adapté à l'antibiogramme et une bonne compliance thérapeutique. Certaines habitudes culturelles, comme le fait de manger avec les doigts dans un plat commun sont à déconseiller.

Les lésions légères d'atrophie ou de métaplasie intestinale ou les lésions limitées à l'antrum ne requièrent pas de suivi.

Pour les lésions sévères, touchant le corps de l'estomac ou étendues à tout l'estomac, une surveillance endoscopique tous les 3 ans est proposée.

La découverte de lésions dysplasiques impose dans tous les cas une endoscopie rapprochée avec avis spécialisé.

4. Molécules disponibles et doses recommandées chez l'enfant :

IPP.		
	Enfant de 15 à 30 kg	Enfant de plus de 30 kg
Oméprazole	10 mg matin et soir	20 mg matin et soir

Tableau 19 : Molécules et doses recommandées des IPP chez l'enfant. (312)

Antibiotiques.		
	Enfant de 15 à 40 kg	Enfant de plus de 40 kg
Clarithromycine	7.5 mg/kg matin et soir	50 mg matin et soir
Amoxicilline	25 mg/kg matin et soir	1 g matin et soir
Métronidazole	10 mg/kg matin et soir	500 mg matin et soir
Tinidazole	10 et 15 mg/kg (maximum: 1g/jour matin et soir	500 mg matin et soir

Tableau 20 : Molécules et doses recommandées des antibiotiques chez l'enfant. (312)

5. *H pylori* et résistance aux antibiotiques :

Le taux de résistance chez l'enfant est très variable d'une étude et d'un pays à l'autre, et dépend probablement des différentes habitudes d'utilisation des antibiotiques. En France, le taux de résistance primaire à la clarithromycine chez l'enfant a été estimé à 21% dans une étude faite en 2001 sur la résistance à la clarithromycine chez l'enfant (313) et 7 % dans une autre faite en 2000 (314), alors que la résistance au métronidazole est stable à environ 30 à 40 %.

H pylori peut développer des résistances à tous les antibiotiques qui sont utilisés pour son traitement. Il s'agit toujours de résistances par mutations, comme pour *Mycobacterium tuberculosis*, le seul autre pathogène humain majeur ayant cette particularité. Les gènes concernés par ces mutations sont présentés dans le (Tableau 21).

Il est possible de distinguer les antibiotiques pour lesquels cette résistance est assez fréquente (macrolides, fluoroquinolones, nitro-imidazolés) de ceux pour lesquels cette résistance est très rare (amoxicilline, tétracyclines, rifampicine).

Antibiotiques	Gènes concernés
Macrolides	rrn 235
Métronidazole	rdxA, frxA
Quinolones	gyrA
Rifamycines	rboB
Amoxicilline	plp1
Tétracycline	rrn 165

Tableau 21 : Antibiotiques pour lesquels une résistance a été détectée chez *HELICOBACTER PYLORI* et les gènes concernés.

Donc la résistance la plus importante à considérer, du fait de sa prévalence et des conséquences qu'elle a sur l'éradication de *H pylori*, est celle aux macrolides, en particulier à la clarithromycine. Cette résistance est due essentiellement à 2 mutations faciles à détecter par des méthodes de biologie moléculaire.

La résistance aux fluoroquinolones pose aussi problème, car la lévofloxacin est de plus en plus utilisée comme traitement de seconde ou troisième intention et, là encore, sa présence conduit à un taux d'échec d'éradication très élevé. Il s'agit de mutations au niveau de la zone dite « quinolone resistance determining region » du gène *gyrA* de *H pylori*, également détectable par méthodes moléculaires.

Par contre, la résistance au métronidazole détectée *in vitro* n'est pas toujours reproductible et sans impact majeur sur les traitements contenant cet antibiotique. Le taux de succès passe de 90 % quand la souche est sensible à 65 % quand elle est résistante (315). Il n'existe pas actuellement de méthode de détection moléculaire. La conférence Maastricht III a recommandé de ne pas rechercher cette résistance en routine (316). Une résistance à la tétracycline, à la rifabutine et à l'amoxicilline a été trouvée à un niveau faible dans certains pays.

En résumé, l'antibiogramme minimum réalisé après culture doit rechercher la sensibilité aux macrolides (disque d'érythromycine) (317) et aux fluoroquinolones (disque de ciprofloxacine). Si l'amoxicilline est testée, l'utilisation du E-test est préférable. L'utilisation d'une détection de *H pylori* et de sa résistance aux macrolides par PCR en temps réel directement dans les selles constitue un progrès majeur dans la prise en charge de cette infection.



Prévention

X. PREVENTION :

Des approches préventives sont également explorées depuis plusieurs années, soit par la vaccination ou l'utilisation de probiotiques.

Ces démarches n'ont pas encore franchi la phase d'expérimentation humaine et posent de toute façon la question de l'indication de ces traitements : stratégie de prévention universelle visant la protection du risque d'ulcère et de cancer à l'âge adulte ou limité à des populations à risque. (318)

1. Vaccination :

L'approche vaccinale a été longtemps considérée comme peu réaliste, car les réponses immunitaires induites par la présence de la bactérie sont incapables, chez l'homme, de combattre l'infection, qui évolue vers la chronicité.

En effet, *H pylori* induit une réponse humorale à la fois dans le sang et dans la muqueuse gastrique. Il semblerait cependant que chez l'homme, les IgA dirigées spécifiquement contre *Helicobacter* dans le suc gastrique soient en majorité de type non sécrétoire. Les IgA non couplées à une pièce sécrétoire sont plus sensibles à l'hydrolyse acide et au clivage protéolytique, et il se pourrait que cette anomalie d'assemblage des IgA soit l'une des raisons de la persistance de l'infection par *H pylori*. La réponse immunitaire cellulaire anti-*Helicobacter* est surtout de type Th1, caractérisée par une majorité de cellules CD4⁺ T produisant de l'interféron g (IFN-g). Cette réponse semble contribuer à l'inflammation de la muqueuse gastrique. (319)

Délivrer des antigènes protecteurs à un organisme peut se faire de plusieurs manières, sous forme de bactéries entières inactivées, de vaccins sous-unitaires (avec ou sans adjuvant), sous forme de vecteurs vivants exprimant des antigènes recombinants ou même via de l'ADN nu. Tous ces modes ont été essayés pour la vaccination contre *H pylori* avec plus ou moins de succès.

Les vaccins à bactéries entières inactivées ont fait leurs preuves dans les modèles d'animaux et chez l'homme, mais se heurtent à deux problèmes. L'un est d'ordre réglementaire : la caractérisation d'un tel vaccin serait très difficile pour *H pylori* en raison de la multiplicité des souches. L'autre problème est celui de la sûreté : certaines structures de *H pylori* ont des similitudes avec celles de l'hôte et des réactions croisées ont été décrites.

Les vaccins sous-unitaires ont été les plus utilisés et sont les mieux caractérisés. Ils sont constitués de protéines, généralement recombinantes et d'un adjuvant muqueux ou systémique selon la voie d'immunisation choisie. Dans la plupart des cas, la vaccination s'est faite par voie muqueuse, les expériences de vaccination chez les animaux se sont donc surtout fondées sur l'utilisation de la toxine cholérique (CT) ou de l'entérotoxine de *E coli* (LT). Ces adjuvants sont toxiques chez l'homme, induisant notamment une diarrhée. Pour surmonter ce problème, des toxines génétiquement modifiées pour atténuer leurs effets toxiques sans altérer leurs propriétés adjuvantes ont été développées. (319)

Une immunisation par voie parentérale pourrait représenter une alternative à la voie muqueuse. Il semble cependant que la voie muqueuse donne de meilleurs résultats de protection que la voie parentérale. Le schéma classique d'immunisation muqueuse reste en outre supérieur à des immunisations mixtes, telle qu'une seule immunisation muqueuse avec de l'uréase et de la LT, suivie

par un rappel parentéral avec le même immunogène et de l'alun. Les résultats sont identiques chez les singes Rhésus, où l'immunisation systémique parentérale s'est avérée inefficace. Il est possible que le site d'immunisation systémique ait un impact sur l'efficacité de la réponse ; en effet, Guy et al ont trouvé que l'infection par *Helicobacter* était mieux traitée par une immunisation sous-cutanée dans la région lombaire plutôt que dans le cou.

Une alternative prometteuse pour délivrer les antigènes de *H pylori* est d'utiliser des vecteurs vivants atténués. Cette approche comporte plusieurs avantages théoriques : suppression de la nécessité de purifier les antigènes ou d'ajouter des adjuvants potentiellement toxiques, possibilité d'expression simultanée de plusieurs antigènes et finalement de stimulation des deux voies muqueuse et systémique, avec induction de réponses mixtes Th1 et Th2. Dans le modèle murin, des salmonelles exprimant l'uréase de *H pylori* ont été capables d'induire une protection contre l'infection par *H pylori*. La première étude humaine, fondée sur l'utilisation de *S typhi*, a cependant produit des résultats décevants. D'autres vecteurs appartenant au groupe des bactéries produisant de l'acide lactique (*Lactococcus lactis*) ou des vecteurs viraux (réplicons de poliovirus) exprimant la sous-unité B de l'uréase de *H pylori* ont aussi été récemment décrits.

La vaccination génétique pourrait encore constituer une autre possibilité. Cependant, il semblerait que l'immunisation à base d'ADN nu, via des plasmides codant pour les deux sous-unités de l'uréase, n'induisse pas à ce jour des niveaux de protection comparables à ceux obtenus avec l'uréase et la LT(319).

2. Probiotiques :

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants (bactéries ou levures) qui, ajoutés comme compléments à certains produits alimentaires comme les yaourts ou les céréales, auraient un effet bénéfique sur la santé de l'hôte.

Les bactéries productives d'acide lactique *Lactobacillus sp* et *Bifidobacteriumsp* sont les plus communément utilisées. D'autres genres bactériens sont aussi représentés *Escherichia coli*, *Streptococcus sp*, *Enterococcus*, *Bacillus sp*, ainsi que des levures *Saccharomyces boulardii*.

La supplémentation en probiotiques semble efficace dans certaines maladies gastro-intestinales notamment le syndrome du colon irritable ou les pathologies inflammatoires telles que la maladie de Crohn en exerçant des fonctions physiologiques et pharmacologiques qui s'apparentent à celles du microbiote intestinal.(320)

Dans le cas de l'infection à *H pylori*, il a été montré lors de l'association d'antibiotiques avec des probiotiques, une amélioration de la gastrite à *H pylori* et une augmentation de l'éradication et surtout, une atténuation des effets indésirables gastro-intestinaux.

Ainsi, une méta-analyse publiée en 2007, regroupant 14 essais randomisés contrôlés (1671 patients) révèle que l'association de diverses souches probiotiques (lactobacilles, bifidobactéries...) au traitement spécifique d'*H pylori* (Inhibiteur de la pompe à protons et antibiotiques) offre de meilleurs résultats quant à l'élimination de ce germe (avec des taux d'éradication de 83.6% et 74.8% chez les malades traités avec et sans probiotiques respectivement). L'étude montre également le rôle préventif exercé par les

probiotiques sur les effets indésirables digestifs de l'antibiothérapie. (La fréquence des effets indésirables est passée de 38.5% à 24.7% grâce aux probiotiques). (321)

Les probiotiques représentent donc une aide précieuse dans la stratégie thérapeutique contre *H pylori*. En prévenant ou limitant les effets indésirables, ils améliorent le confort du patient et augmentent ainsi l'observance et la réussite du traitement.

Actuellement, les preuves sont encore insuffisantes pour pouvoir envisager le recours à un probiotique seul, sans antibiothérapie concomitante dans l'éradication de *H pylori*. Les probiotiques pourraient cependant être utilisés comme thérapie adjuvante à l'éradication de la bactérie.



Conclusion

XI. CONCLUSION

L'infection à *HELICOBACTER PYLORI* touche plus de 50 % de la population dans le monde, et 69% de la population au Maroc. Sa prévalence varie selon les facteurs socio-démographiques (l'âge, le sexe, l'ethnie, le lieu géographique, la situation socio-économique, l'éducation) ainsi qu'aux habitudes de vie et facteurs environnementaux comme la qualité de l'eau.

Cette bactérie est la cause des douleurs abdominales chez l'enfant de 40 à 90 %. En effet, la grande fréquence des douleurs abdominales chez l'enfant, la multiplicité de leur origine et la difficulté d'une analyse sémiologique précise font qu'il est très difficile d'individualiser l'infection à *H pylori* parmi le très grand nombre de causes possibles de douleurs abdominales récurrentes de l'enfant.

Seuls les enfants présentant des symptômes évoquant une pathologie organique justifient la recherche de l'infection à *H pylori* et un traitement éventuel de celle-ci. Le diagnostic est fait par endoscopie digestive haute. Le diagnostic positif de l'infection à *HP* est évoqué sur la présence du germe sur les coupes histologiques, un test rapide à l'uréase positif, et/ou une culture bactérienne positive. Les tests de dépistage non invasifs comme la sérologie, le test respiratoire à l'urée ¹³C, la détection de l'antigène *HP* dans les selles sont utilisés surtout pour la surveillance et non pour le diagnostic d'une infection aiguë.

Enfin, les traitements pour éradiquer *H. pylori* reposent sur des associations d'antibiotiques et d'un Inhibiteur de la Pompe à Protons visant à diminuer l'acidité gastrique et permettre ainsi une potentialisation de l'effet de ces antibiotiques. La plupart des antibiotiques utilisés pour cette éradication sont confrontés à une résistance croissante des souches *d'H pylori*.



RESUME

Titre de thèse : Douleurs abdominales chez l'enfant : penser à *HELICOBACTER PYLORI*

Auteur : Mlle : BABA SAFAA

Mots clés : *HELICOBACTER PYLORI* - Douleur abdominale - Infection - Enfant - Gastrite - Ulcère -Antibiotiques.

Les douleurs abdominales chez l'enfant ont de nombreuses causes; en cas de survenue brutale de douleurs accompagnées de vomissements et de diarrhée, l'invagination intestinale, l'appendicite, la gastroentérite, ou d'autres causes sont évoquées en premier. Mais si les douleurs sont chroniques, il existe peut-être des lésions de l'estomac imputables à une bactérie : *HELICOBACTER PYLORI*.

L'infection à *HELICOBACTER PYLORI* est l'une des infections chroniques les plus fréquentes dans le monde, elle touche 0 à 25 % des enfants, en particulier dans les pays en voie de développement.

L'endoscopie est la meilleure méthode de diagnostic devant un enfant qui présente des signes digestifs suggérant une étiologie organique, Si *H pylori* est identifié après une endoscopie, un traitement d'éradication doit être proposé. *HELICOBACTER PYLORI* est une bactérie, il faut donc la traiter avec une association d'antibiotiques, accompagnée d'un IPP pour lutter contre l'acidité gastrique pendant toute la durée du traitement qui est généralement de 7 à 14 jours. Le contrôle de l'éradication se fait par la suite par un test non invasif.

La prise en charge des patients infectés par *H pylori* reste complexe et encore imparfaite. Pour l'améliorer, il importe d'appliquer les modalités universelles de recherche et d'éradication de cette bactérie, en évitant les traitements injustifiés dans leurs indications ou leurs protocoles. Des supports divers ont été proposés, notamment la fiche synthétique des recommandations par le GEFH qui est la plus récente.

ABSTRACT

Title of thesis : *Abdominal pain in children : HELICOBACTER PYLORI*

Author : Ms BABA Safaa

Mots clés : *HELICOBACTER PYLORI* - Abdominal pain - Infection - Children - gastritis - Ulcer –Antibiotics.

Abdominal pain in children has many causes; in case of sudden onset of pain accompanied by vomiting and diarrhea, intussusception, appendicitis, gastroenteritis, or other causes are mentioned first.

But if the pain is chronic, there may be stomach damage due to a bacterium: *HELICOBACTER PYLORI*.

HELICOBACTER PYLORI infection is one of the most common chronic infections in the world, affecting 0-25% of children, especially in developing countries.

Endoscopy is the best diagnosis method for a child who displays digestive signs suggesting an organic etiology, If *H pylori* is identified after an endoscopy, an eradication treatment needs to be proposed. *HELICOBACTER PYLORI* is a bacteria, thus it has to be treated with antibiotics association, combined with a PPI in order to counter the gastric acid during the whole therapy duration which usually lasts 7 to 14 days. The eradication control is done afterwards with a non-invasive test.

The management of infected patients by *H pylori* stays complex and yet imperfect. To improve it, it is important to apply the universal research and eradication methods related to this bacterium, whilst avoiding the unjustified treatments in terms of indications and protocols. Multiple supports have been proposed including the summary information sheet of recommendations by the GEFH which is the most recent.

ملخص

عنوان الأطروحة: آلام البطن عند الطفل : جرثومة الهيليكوباكتريلوري.

الكاتب: الأنسة: بابا صفاء.

الكلمات الدلالية: الهيليكوباكتريلوري - آلام البطن - تعفن - الطفل - التهاب المعدة - قرحة المعدة - مضادات حيوية.

لآلام البطن عند الطفل عدة أسباب؛ في حالة ظهور أعراض آلام مصحوبة بتقيؤ وإسهال، الانسداد المعوي، التهاب الزائدة الدودية، التهاب المعدة والأمعاء أو أسباب أخرى تستدعي الذكر أولا. لكن في حالة ما إذا كان الألم مزمنًا فقد تكون هنالك أضرار لحقت بالمعدة سببها جرثومة الهيليكوباكتريلوري. تعد الإصابة بتعفن الهيليكوباكتريلوري واحدة من التعفّنات والالتهابات المزمنة الأكثر انتشارا في العالم تؤثر على نسبة من 0 إلى 25٪ من الأطفال، خاصة في البلدان السائرة في طريق النمو. التنظير هو أفضل وأنجع طريقة للتشخيص أمام طفل به أعراض في الجهاز الهضمي تدل على مسببات عضوية. إذا تم تشخيص هيليكوباكتريلوري والتعرف عليه بعد القيام بالتنظير ووجب اقتراح علاج للقضاء عليه. هيليكوباكتريلوري بكتريا لذلك ينبغي أن يعالج بمجموعة مضادات حيوية مرفقة بمانع مضخة البروتون لمكافحة حموضة المعدة طوال فترة العلاج التي تمتد عموما من 7 إلى 14 يوما. تتم مراقبة القضاء في وقت لاحق باختبار غير مجتاح.

التكفل بعلاج مصابي الهيليكوباكتريلوري يبقى معقدا وناقصا. من المهم تتبع وتطبيق الأبحاث و الطرق العالمية للقضاء على هذه البكتيريا، وتجنب علاجات غير مسوغة في بياناتها أو بروتوكولاتها. قد اقترحت دعائم مختلفة بما في ذلك ملخص توصيات مجموعة الدراسات الفرنسية للهيليكوباكتر وهو الأحدث.



Bibliographie

- [1] F Gottrand, Place d'*HELICOBACTER PYLORI* dans les douleurs abdominales de l'enfant, Pédiatrie au quotidien, Arch pédiatr 2000; 7 : 197-200.
- [2] Suerbaum S, Michetti P. *HELICOBACTER PYLORI* infections. New England J Med. 2002; 347:1175-86
- [3] MEDEC 1997, JOURNAL DE PEDIATRIE ET DE PUERICULTURE n ° 4 – 1997, J L Charritat Service de gastroentérologie et de nutrition pédiatriques, centre d'explorations fonctionnelles digestives de l'enfant, hôpital A-Trousseau, Paris.
- [4] Orientation diagnostique devant une douleur abdominale aigue de l'enfant. Aventis internat est dirigé par : William BERREBI, Patrick GEPNER, Jean NAU. Dr A.MUNCK, service de pédiatrie, Hôpital Robert Debré, PARIS
- [5] Blecker U, Hauser B, Lanciers S, Keymolen K, Vandenplas Y Symptomatology of *H pylori* infection in child. Acta Paediatr 1996; 85 : 1156-8. Cité dans : F Gottrand, Place d'*HELICOBACTER PYLORI* dans les douleurs abdominales de l'enfant, Pédiatrie au quotidien, Arch pédiatr 2000; 7 : 197-200.
- [6] Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *HELICOBACTER PYLORI* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. Pediatrics 1998; 101 : 634-7. Cité dans : F Gottrand, Place d'*HELICOBACTER PYLORI* dans les douleurs abdominales de l'enfant, Pédiatrie au quotidien, Arch pédiatr 2000; 7 : 197-200.

- [7] Rutigliano V, Ieradi E, Francavilla R, Castellaneta S, Margiotta M, Amoruso A, et al. H. pylori and nonulcer dyspepsia in childhood: clinical pattern, diagnostic techniques, and bacterial strains. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999 ; 28 : 296-300. Cité dans : F Gottrand, Place d'*HELICOBACTER PYLORI* dans les douleurs abdominales de l'enfant, Pédiatrie au quotidien, Arch pédiatr 2000 ; 7 : 197-200.
- [8] Marshall BJ. Histoire de la découverte de *HELICOBACTER PYLORI*. In : Mégraud F, Lamouliatte H, eds. *HELICOBACTER PYLORI*. Paris: Elsevier, 1996: 35-43 ; (vol. 1).
- [9] Press Release: The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine to Barry J. Marshall and J. Robin Warren [Internet]. 2013 [cité 29 août 2013]. Disponible sur: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/press.html
- [10] "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2013. Web. 30 Sep 2013. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/
- [11] MEGRAUD F. H. pylori, chef de file des bactéries du mucus. Lettre de l'infectiologue, 1993 ; Vol. 8, 5: 151-159.

- [12] GOODWIN C.S., ARMSTRONG J.A., CHILVERS T., PETERS M., COLLINS M.D., SLY L., MCCONNEL W. & HARPER W.E.S. 1989. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *HELICOBACTER PYLORI* comb. Nov. and *Helicobacter mustelae* comb.nov., respectively. Int. J. Sys. Bacteriol. 39: 397- 405.
- [13] DUBOIS A., 1996. Infections naturelles par les *Helicobacters* gastriques chez l'animal. Lettr. Infect. 5 : 23-29
- [14] DRASAR B.S., 1989. The bacterial flora of the stomach and small intestine. Gastroenterol. Clin. Biol. 13: 18-2.
- [15] FOLIGUET B., VICARI F., GUEDENET J.C., DE KORWIN J.D., & MARCHAL L., 1989. Etude en microscopie électronique à l'analyse de *Campylobacter pylori* et des lésions gastroduodénales associées. Gastroenterol. Clin. Biol. 13: 65-70.
- [16] VINCENT P. & LECLERC H., 1991. Tube digestif et pancréas. *Helicobacter*, étiologie et épidémiologie. Gastroenterol. Clin. Biol. 15: 121-123.
- [17] SAVAGE D.C., 1977. Microbiol ecology of the gastrointestinal tract. Ann. Rev. Microbiol. 31: 107-133.
- [18] MORRIS A., & NICHOLSON G., 1987. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am. J. Gastroenterol. 82: 192-199.
- [19] MEGRAUD F., 1996 b. *HELICOBACTER PYLORI*. Historique et épidémiologie. Quot. Med : 4 –83.

- [20] LAMOULIATTE H., MEGRAND F., & CAYLA R., 1992. *HELICOBACTER PYLORI* et pathologie gastroduodénale. Encyclopédie Médico-chirurgicale. Editions techniques. EMC.
- [21] GOODWIN C.S., ARMSTRONG J.A., CHILVERS T., PETERS M., COLLINS M.D., SLY L., MCCONNEL W. & HARPER W.E.S. 1989. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *HELICOBACTER PYLORI* comb. Nov. and *Helicobacter mustelae* comb.nov., respectively. Int. J. Sys. Bacteriol. 39: 397 – 405.
- [22] VINCENT P., 1995. L'habitat d'*HELICOBACTER PYLORI* et sa dissémination dans la population données récentes. Hépat.Gastro. 2: 7-16.
- [23] CLYNE M. & DRUMM B., 1994. *HELICOBACTER PYLORI* requires an acidic environment to survive in the presence of urea. Am. Gastroenterol. Asso. Dig. Dis. Week. New Orleans (USA). Abstract Nb. 2400.pp: 15-20.
- [24] MISSONNIER F. & DORVAL E.D., 1994. *HELICOBACTER PYLORI*. Conc. Méd. 116: 2590-2592.
- [25] VALLOT T., 1994. *HELICOBACTER PYLORI* et pathologie gastroduodénale. Rev. Prat. 7: 894-899.
- [26] VINCENT P., 1994a. *HELICOBACTER PYLORI*. Epidémiologie. Quel est le réservoir de *HELICOBACTER PYLORI* ? Gastrographie. 19 : 13-19.

- [27] DE MASCRAREL A .& MERLIO J.P., 1989. Mises en évidence histologiques de *Campylobacter pylori*. Gastroenterol. Clin. Biol. 23: 26-30.
- [28] 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.
- [29] HAZELL S.L., 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.
- [30] LE MINOR L., & VERON M., 1990. Bactériologie médicale. 2^{ème} édition. Ed. Flammarion : 711-721.
- [31] VALLOT T. & MERROUCHE M., 1992. *HELICOBACTER PYLORI* et maladie ulcéreuse duodénale. Rev. Prat. 42 : 11-15.
- [32] KELLY S.M., CUMMINGS J.H., MACFARLANE G.T., GRIMES V., MACFARLANE S. & BIBSON G.R., 1993. Occurence of *HELICOBACTER PYLORI* in fecal specimens from patients with dyspepsia in the UK. Gastroenterol. 104: A 116.
- [33] HANDT L.K., FOX J.G., DEWHIRST F.E., FRASER G.J., PASTER B.J., YAN L.L., ROZMIAREK H., RUFO R., & STALIS I.H., 1994. *HELICOBACTER PYLORI* isolated from the domestic cat: public health implications. Infect. Immun. 62: 2367- 2374.

- [34] VINCENT P., GOTTRAND F. & LECLERC H., 1996. Epidémiologie d'*HELICOBACTER PYLORI*: disparités dans la distribution de l'infection. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 20 : 27-33.
- [35] WEEB P.M., KNIGHT T., ELDER J.B., NEWEL D.G., & FORMAN D., 1997. *HELICOBACTER PYLORI* est-il transmit du chat à l'homme. *Helicobacter*. 1 : 22-24.
- [36] MARSHALL, B.J., 1989. Experimental models in vivo for *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 13: 50-52.
- [37] HAZELL S.L., EICHBERG J.W., LEE D.R., ALPERT L., EVANS D.J.J.R., & GRAHAM D.Y., 1992. Selection of the chimpanzee over the baboon as a model for *HELICOBACTER PYLORI* infection .*Gastroenterol.* 103: 848-854.
- [38] FLEJOU J.-F., 1989. Apport de l'anatomie pathologique à l'étude de la pathogénicité de *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 13 : 53-58.
- [39] AVRIL J.L., 1988. Dictionnaire pratique de bactériologie clinique. Edition Marceting. Paris. pp: 31-32.
- [40] SOBHANI I., VALLOT T. & MIGNON M., 1995. *HELICOBACTER PYLORI*, une bactérie redécouverte. Son implication dans les maladies gastroduodénales. *Press. Med.* 24: 67- 79.
- [41] FAUCHERE J.-L., 1994a. Infections gastriques à *HELICOBACTER PYLORI*. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 18 : 212-216.
- [42] FAUCHER J.-L., & ROSENAU A., 1991. *Campylobacter* et *Helicobacter* en pathologie digestive humaine. *Med .Sci.* 7: 138-152.

- [43] CELLINI L., ALLOCATI N., ANGE LUCCI D., LEZZI T., CAMPLI E. D., MARZIOL., & DAINELLI B., 1994. Coccoid *HELICOBACTER PYLORI* not culturable in vitro Reverts in Mice. Microbiol. Immun. 38: 843-850.
- [44] MEGRAUD F., 1994a. Méthodes diagnostiques directes et indirectes de *HELICOBACTER PYLORI*. Gastroenterol.Clin. Biol. 18 : 217-222.
- [45] Isabelle C. Arnold, Nina Dehzd, Sebastian Reuter, Helen Martin, BurkhardBecher, Christian Taube, Anne Müller. *HELICOBACTER PYLORI* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T-cells. Journal of Clinical Investigation, Vol. 121, Number 8 DOI: 10.1172/YCI45041
- [46] De Korwin J-D, Lehours P. *HELICOBACTER PYLORI*: notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. EMC - Gastro-Entérologie. janv 2010;5(3):1-16
- [47] MEGRAUD F., 1989. Méthodes bactériologiques pour le diagnostic de *Campylobacter pylori*. Gastroenterol. Clin. Biol. 13: 31-36.
- [48] CELLINI L., ALLOCATI N., PIATTELI A., PETRELLI I., FANCI P., & DIANELLI B., 1995b. Microbiological evidence of *HELICOBACTER PYLORI* from dental plaque in dyspeptic patients. Microbiol. 18: 187-192
- [49] VERON M., 1989. Les Campylobactéries : une naissance mouvementée. Gastroenterol. Clin. Biol. 13: 21 – 25.
- [50] MONTEIRO L., 1995. *HELICOBACTER PYLORI*: facteurs pathogènes bactériens. Hepat. Gastro. 2: 23-27.

- [51] LAMARQUE D., 1998. *HELICOBACTER PYLORI*. Gastrographies. pp: 3 – 6.
- [52] LECLERC H., BEJI A. & VINCENT P., 1989. Marqueurs moléculaires et identification des souches de *Campylobacter pylori*. Gastroenterol. Clin. Biol. 13 : 44 – 48.
- [53] MEGRAUD F., & LABIGNE A., 1998. *HELICOBACTER PYLORI*. Traité de microbiologie chimique. Institut Pasteur.
- [54] MINNIS J.A., TAYLOR T.E., KNESEK J.E., PETERSON W.L., & MCINTIRE S.A., 1995. characterization of a 3,5-kbp plasmid from *HELICOBACTER PYLORI*. Plasmid. 34: 22-36.
- [55] TIJIA T.A., HARPER W.E.S., GOODWIN C.S., & GRUBB W.B., 1987. Plasmids in *Campylobacter pyloridis*. Microbiol. Lett. 36: 7-11.
- [56] PENFOLD S.S., LASTOVICA A.J., & ELISHA B.G., 1988. Demonstration of plasmids in *Campylobacter pylori*. J. Infect. Dis. 157: 850-851.
- [57] Brady CE, Hadfield TL, Hyatt JR, Utts SJ (1988) Acid secretion and serum gastric levels in individuals with *Campylobacter pylori*. Gastroenterol 94, 923-927. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.

- [58] Goldie J, Jalali S, Hunt RH, Richardson H (1988) Study of media and pH requirements for the growth of *Campylobacter pylori*. Gastroenterol 94, A 150. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [59] Taylor M, Karim QN (1987) Urease activity of *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol 24, 112. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [60] Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ (1986) *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. J Clin Pathol 39, 353-356. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [61] Wyatt JI, Rathbone BJ, Dixon MF, Heatley RV (1987) *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. J Clin Pathol 40, 841-848. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [62] <http://www.gastroenterologo.eu/patologie-principali/il-batterio-che-sopravvive-in-un-ambiente-ostile-l-helycobacter-pylori>

- [63] Gerson P, Hardley JH (1988) Gastric and oesophagal *Campylobacter pylori* in patients with Barrett's oesophagus. *Gastroenterol* 95, 216-218. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [64] Dye KR, Marshall BJ, Pambianco DJ, Frierson HF, McCallum RW (1988) *Campylobacter pylori* can colonize the rectum if heterotopic gastric tissue is present. *Am J Gastroenterol* 83, 1046. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [65] N'Guyen AMH, Engstrand L, Genta RM, Graham DY, EL Zaatari FA K (1993) Detection of *HELICOBACTER PYLORI* in dental plaque by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 31, 783-787. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.

- [66] Namavar F, Roosendaal R, Kuipers EJ, de Groot P, van der Bijl MW, Pena AS, de Graaf J (1995) Presence of *HELICOBACTER PYLORI* in the oral cavity, oesophagus, stomach and faeces of patients with gastritis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 14, 234-237. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [67] Husson MO, Gottrand F, Turck D, Leclerc H (1993) Detection of *HELICOBACTER PYLORI* in saliva by use of a monoclonal antibody, ZblBakt 279, 466-471. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [68] Krajden S, Fuksa M, Anderson J, Kempston J, Boccia A, Petrea C, Babida C, Karmadi M, Penner JL (1989) Examination of human stomach biopsies, saliva and dental plaque for *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol 27, 1397-1398. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [69] Fergusson DA, Lic, Patel N R, Maybery W R, Chi DA, Thomas E (1993) Isolation of *HELICOBACTER PYLORI* from saliva. J Clin Microbiol 31, 2802-2804. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.

- [70] Shahamat M, Mai U, Paszko-Kolva C, Kessel M, Colwell RR (1993) Use of autoradiography to access viability of *HELICOBACTER PYLORI* in water. Appl Environ Microbiol 59, 1231-1235. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [71] Westblom TU, Fritz SB, Phadnis S, Midkiff BR, L6on-Barua R, Recavarren S, Ramirez-Ramos A, Gihnan RH (1993) PCR analysis of Peruvian sewage water: support for fecal-oral spread of *HELICOBACTER PYLORI*. Acta Gastroenterol Belg 56 (Suppl), 47. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [72] Hulten K, Han SW, EL Zaatari FA K, Evans DG, Klein PD, Opekun AR, Gilman RH, Graham DY, Engstrand L (1995) Detection of *Helicobacter pylori* in Peruvian sources by two PCR assays based on independent genes. Gut 37, A 10. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [73] Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, O'Brian Smith E (1991) Water source as risk factor for *H pylori* infection in Peruvian children. Lancet 337, 1503-1506. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.

- [74] Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL, Pumphrey CL, Casteel HB, Evans DJ, Graham DY (1991) Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 88, "578- 582. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.

- [75] Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV (1992) Symptoms and risk factors of *HELICOBACTER PYLORI* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 102, 41-46. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.

- [76] Mitchell MH, Li YY, Hu PJ, Liu Q, Chen M, Du GG, Wang ZJ, Lee A, Hazell SL (1992) Epidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* in southern China: Identification of early childhood as the critical period of acquisition. *J Infect Dis* 166, 149-153. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.

- [77] Basso L, Clune J, Beattie S, Lawlor S, O'Morain C (1994) A descriptive follow-up study on *HELICOBACTER PYLORI* infection before and after exposition to a war area. *Eur J Epidemiol* 10, 109-111. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.

- [78] Mégraud F, Brassens-Rabb6 MP, Denis E Belbouri A, Hoa DQ (1989) Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various population. J Clin Microbiol 27, 1870-1873. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [79] Husson MO, Vincent E Grabaud MH, Furon D, Leclerc H (1991) Anti-*HELICOBACTER PYLORI* IgG levels in abattoir workers. Gastroenterol Clin Biol 15, 723-726. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [80] Vaira D, HoltonJ, Londei M, Beltrandi E, Salmon PR, d'A nastasio C, Dowsett JF, Bertoni E Grauenfels P, Gandolfi L (1988) *Campylobacter pylori* in abattoir workers: isit a zoonosis ? Lancel 24, 725-726. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [81] Hopkins RJ, Russel RG, O'donnoghe JM (1990) Seroprevalence of *HELICOBACTER PYLORI* in Seventh-day Adventists and other groups in Maryland; Lack of association with dict. Arch Intern Med 150, 2347-2348. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.

- [82] Webberlev MJ, Webberley JM, Lowe P (1990) Seroepidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* infection in vegans and meat eaters. Rev Esp Enferm Digest 78, (S1) 39. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [83] Lee A, Fox JG, Otto G, Hegedus D, Krakowa S (1991) Transmission of *Helicobacter* spp. A challenge to the dogma of faecal-oral spread. Epidemiol Infect 107, 99-109. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [84] Vincent P, Gottrand F, Pernes P, Husson MO, Lecomte M, Turck D, Leclerc H (1994) High prevalence of *HELICOBACTER PYLORI* infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. Gut 35, 313-316. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.
- [85] Axon ATR (1995) Is transmission of *HELICOBACTER PYLORI* only by the faecal-oral route ? VIII th Workshop of the European *HELICOBACTER PYLORI* Study Group, Edinburgh (UK), 7-9 july 1995, oral communication. Cité dans Pascal Vincent, Anne Vachee, Henri Leclerc, Transmission de l'infection *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, Elsevier, Paris, actualités (1995) 6, 3, 185-191.

- [86] Deltenre, M. and E. de Koster (2000). "How come I've got it? (A review of *HELICOBACTER PYLORI* transmission). "Eur J Gastroenterol Hepatol 12(5): 479-82.
- [87] Naficy, A. B., R. W. Frenck, et al. (2000). "Seroepidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* infection in a population of Egyptian children. "Int J Epidemiol 29(5): 928-32.
- [88] Nabwera, H. M., J. S. Nguyen-Van-Tam, et al. (2000). "Prevalence of *HELICOBACTER PYLORI* infection in Kenyan schoolchildren aged 3-15 years and risk factors for infection." Eur J Gastroenterol Hepatol 12(5): 483-7.
- [89] Webb, P. M., T. Knight, et al. (1994). "Relation between infection with *HELICOBACTER PYLORI* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life." Bmj 308(6931): 750-3.
- [90] Graham, D. Y., H. M. Malaty, et al. (1991). "Epidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status." Gastroenterology 100(6): 1495-501.
- [91] Forman, D., F. Sitas, et al. (1990). "Geographic association of *HELICOBACTER PYLORI* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China." Int J Cancer 46(4): 608-11.
- [92] Taylor, D. N. and M. J. Blaser (1991). "The epidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* infection." Epidemiol Rev 13: 42-59.
- [93] Megraud, F. (1993). "Epidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* infection." Gastroenterol Clin North Am 22(1): 73-88.

- [94] Woodward, M., C. Morrison, et al. (2000). "An investigation into factors associated with *HELICOBACTER PYLORI* infection." J Clin Epidemiol 53(2): 175-81.
- [95] Replogle, M. L., S. L. Glaser, et al. (1995). "Biologic sex as a risk factor for *HELICOBACTER PYLORI* infection in healthy young adults." Am J Epidemiol 142(8): 856-63.
- [96] Graham, D. Y., E. Adam, et al. (1991). "Seroepidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* infection in India. Comparison of developing and developed countries." Dig Dis Sci 36(8): 1084-8.
- [97] Fiedorek, S. C., H. M. Malaty, et al. (1991). "Factors influencing the epidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* infection in children." Pediatrics 88(3): 578-82.
- [98] Everhart, J. E., D. Kruszon-Moran, et al. (2000). "Seroprevalence and ethnic differences in *HELICOBACTER PYLORI* infection among adults in the United States." J Infect Dis 181(4): 1359-63.
- [99] Megraud, F. (1995). "Transmission of *HELICOBACTER PYLORI*: faecal-oral versus oral-oral route." Aliment Pharmacol Ther 9(Suppl 2): 85-91.
- [100] Patel, P., M. A. Mendall, et al. (1994). "*HELICOBACTER PYLORI* infection in childhood: risk factors and effect on growth." Bmj 309(6962): 1119-23.
- [101] Rothenbacher, D., G. Bode, et al. (1998). "Prevalence and determinants of *HELICOBACTER PYLORI* infection in preschool children: a population-based study from Germany." Int J Epidemiol 27(1): 135-41.

- [102] Collett, J. A., M. J. Burt, et al. (1999). "Seroprevalence of *HELICOBACTER PYLORI* in the adult population of Christchurch: risk factors and relationship to dyspeptic symptoms and iron studies." *N Z Med J* 112(1093): 292-5.
- [103] Brown, L. M. (2000). "*HELICOBACTER PYLORI*: epidemiology and routes of transmission." *Epidemiol Rev* 22(2): 283-97.
- [104] Seher, C., W. Thierfelder, et al. (2000). "*HELICOBACTER PYLORI*--prevalence in the German population." *Gesundheitswesen* 62(11): 598-603.
- [105] Olmos, J. A., H. Rios, et al. (2000). "Prevalence of *HELICOBACTER PYLORI* infection in Argentina: results of a nationwide epidemiologic study. Argentinean *HP* Epidemiologic Study Group." *J Clin Gastroenterol* 31(1): 33-7.
- [106] Malaty, H. M., L. Engstrand, et al. (1994). "*HELICOBACTER PYLORI* infection: genetic and environmental influences. A study of twins." *Ann Intern Med* 120(12): 982-6.
- [107] Boren, T., P. Falk, et al. (1993). "Attachment of *HELICOBACTER PYLORI* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens." *Science* 262(5141): 1892-5.
- [108] Ogihara, A., S. Kikuchi, et al. (2000). "Relationship between *HELICOBACTER PYLORI* infection and smoking and drinking habits." *J Gastroenterol Hepatol* 15(3): 271-6.

- [109] Wang, W. H., B. C. Wong, et al. (2000). "Pooled analysis of *HELICOBACTER PYLORI* eradication regimes in Asia." J Gastroenterol Hepatol 15(9): 1007-17.
- [110] Brenner, H., G. Berg, et al. (1999). "Alcohol consumption and *HELICOBACTER PYLORI* infection: results from the German National Health and Nutrition Survey." Epidemiology 10(3): 214-8.
- [111] Rosenstock, S. J., T. Jorgensen, et al. (2000). "Association of *HELICOBACTER PYLORI* infection with lifestyle, chronic disease, body-indices, and age at menarche in Danish adults." Scand J Public Health 28(1): 32-40.
- [112] Forman, D., D. G. Newell, et al. (1991). "Association between infection with *HELICOBACTER PYLORI* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation." Bmj 302(6788): 1302-5.
- [113] Gisbert, J. P., L. Gonzalez, et al. (2001). "*HELICOBACTER PYLORI* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs." Scand J Gastroenterol 36(7): 717-24.
- [114] van Zanten, S. J. (2000). "Treating non-ulcer dyspepsia and *H pylori*." Bmj 321(7262): 648-9.
- [115] Hulten, K., S. W. Han, et al. (1996). "*HELICOBACTER PYLORI* in the drinking water in Peru." Gastroenterology 110(4): 1031-5.
- [116] Klein, P. D., D. Y. Graham, et al. (1991). "Water source as risk factor for *HELICOBACTER PYLORI* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group." Lancet 337(8756): 1503-6.

- [117] Perez-Perez, G. I., D. N. Taylor, et al. (1990). "Seroprevalence of *HELICOBACTER PYLORI* infections in Thailand." J Infect Dis 161(6): 1237-41.
- [118] Vaira, D., J. Holton, et al. (2001). "Review article: the transmission of *HELICOBACTER PYLORI* from stomach to stomach." Aliment Pharmacol Ther 15 Suppl 1: 33-42.
- [119] Webberley, M. J., J. M. Webberley, et al. (1992). "Seroepidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* infection in vegans and meat-eaters." Epidemiol Infect 108(3): 457-62.
- [120] Hopkins, R. J., R. G. Russell, et al. (1990). "Seroprevalence of *HELICOBACTER PYLORI* in Seventh-Day Adventists and other groups in Maryland. Lack of association with diet." Arch Intern Med 150(11): 2347-8.
- [121] Ilboudo D et al. Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* en zone tropicale : à propos de 150 patients à l'hôpital national de Ouagadougou (Burkina Faso). Médecine d'Afrique Noire, 1997, 44 (1):24–28. Cité dans H.A.H. Joutei, A. Hilali, T. Fechtali, N. Rhallabi et H.Benomar, L'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007, Eastern Mediterranean Health Journal La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, EMHJ Vol. 16 No. 7 2010, pp. 778-782.

- [122] De Giacomo C. Transmission de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant. La lettre de l'infectiologue, 1994, 4 (suppl), IX: 8–9. Cité dans H.A.H. Joutei, A. Hilali, T. Fechtali, N. Rhallabi et H.Benomar, L'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007, Eastern Mediterranean Health Journal La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, EMHJ Vol. 16 No. 7 2010, pp. 778-782.
- [123] Rafeey M, Nikvash S. Detection of *HELICOBACTER PYLORI* antigen in stool samples for diagnosis of infection in children. Eastern Mediterranean Health Journal, 2007, 13(5):1067–1071. Cité dans H.A.H. Joutei, A. Hilali, T. Fechtali, N. Rhallabi et H.Benomar, L'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007, Eastern Mediterranean Health Journal La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, EMHJ Vol. 16 No. 7 2010, pp. 778-782.
- [124] Graham D, Malaty H, Evans D.G., Evans D.J., Klein P., Adam E., Epidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* in an asymptomatic population in the United states, Gastroenterology 100 (1991) 1495-1501. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [125] Clemens J., Albert M., Rao M., et al., Sociodemographic, hygienic and nutritional correlates oh *HELICOBACTER PYLORI* infection of young Bangladeshi children, Pediatric Infectious Disease Journal 15 (12) (1998) 1113-1118. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [126] Mendall M.A., Lee A., Carrick J., Increased incidence of *Campylobacter pylori* in gastroenterologists: further evidence to support person-to-person transmission of *C. pylori*, *Scand. J. Gastroenterol*, 24 (1989) 396-400. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [127] Webb P.M., Knight T., Wilson A., Newell D., Elder J., Forman D., Relation between infection with *HELICOBACTER PYLORI* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life, *BMJ* 308 (1994) 750-753. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [128] Vincent P., Gottrand F., Pernes P, et al., High prevalence of *HELICOBACTER PYLORI* infection in cohabiting children, Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing, *Gut* 35 (1994) 313-316. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [129] Drumm B., Perez-Perez G.I., Blaser M.J., Sherman P.M., Intrafamilial Cluster of *HELICOBACTER PYLORI* infection, *N, Engl. J. Med.* 322 (6) (1990) 359-363. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [130] Goodman K.J., Correa P., Tengana H.J., De Lany J.P., Collazos T, Transmission of *H pylori* among siblings in a Colombial village, in: Hunt R.H., Tygal G.N.J. *HELICOBACTER PYLORI*: Basic mechanisms to clinical cure 1998, (Ed), San Diego, Ca: Kluwer Academic Publishers, 1998. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [131] Eurogast Study Group, An international association between *HELICOBACTER PYLORI* infection and gastric cancer, Lancet 341 (1993) 1359-1362. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [132] BANNING M. *HELICOBACTER PYLORI*: microbiology, transmission and health significance. Gastrointestinal Nursing 2012; 10(1):45-49.
- [133] AZEVENDO NF, HUNTINGTON J et GOODMAN KJ. Epidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* and public health implications. *Helicobacter* 2011; 16(suppl 1):1-9.
- [134] Michael D. Burkitt, Carrie A. Duckworth, Jonathan M. Williams, D. Mark Pritchard Disease Models & Mechanisms 2017 10: 89-104; *HELICOBACTER PYLORI*-induced gastric pathology: insights from *in vivo* and *ex vivo* models.

- [135] Salih BA. *HELICOBACTER PYLORI* Infection in Developing Countries: The Burden for How Long? Saudi J Gastroenterol. 2009; 15(3):201-207.
- [136] Megraud F., Epidemiology of *HELICOBACTER PYLORI* infection, in: Rathbone B.H., *HELICOBACTER PYLORI* and gastroduodenal disease, (Ed,) Oxford, Blackwell, 1989, 107-123. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [137] Parsonnet J., The incidence of *HELICOBACTER PYLORI* infection, Aliment, Pharmacol, Therapeut. 9 (suppl, 2) (1995) 45-51. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [138] Pounder R.E Ng D., The prevalence of *HELICOBACTER PYLORI* infection in different countries, Aliment. Pharmacol. Therapeut. 9 (suppl. 2) (1995) 33-39. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [139] Megraud F., Brassens Rabbe M.P., Denis F., Belbouri A., Hoa D.O., Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations, J. Clin. Microbiol. 27 (1989) 1870-1873. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [140] Jones DM, Eldridge J, Fox AJ, Sethi P, Whorwell P., Antibody to the gastric *campylobacter*-like organism (*Campylobacter pyloridis*): clinical correlations and distribution in the normal population, J. Med. Microbiol. 22 (1986) 57-62. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [141] Gill H., Majmudar P., Shankaran K., Desai H., Age-related prevalence of *HELICOBACTER PYLORI* antibodies in Indian subjects, Ind. J. Gastroenterol. 13 (1994) 92-94. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [142] Sathar M., Simjee A., Wittenburg D., Seroprevalence of *HELICOBACTER PYLORI* infection in Natal/Kwazulu, South Africa, Eur. J. Gastroenterol. Hepato. 6 (1994) 37-41. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [143] Megraud F., Bouchard S., Brugmann D. et al., Seroprevalence of *HELICOBACTER PYLORI* infection in six countries of eastern Europe using a common methodology, Gut 37 (suppl. 1) (abstract) (1995) A71. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [144] Pounder R.E & D.N.G The prevalence of *HELICOBACTER PYLORI* infection in different countries, Aliment. Pharmacol. Therapeut 9 (2) (1995) 33-39. Cité dans Nathalie Broutet, épidémiologie de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI*, *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [145] Faik M. Mise au point sur l'infestation gastrique par l'*HELICOBACTER PYLORI*. Médecine du Maghreb, 2000, 79:17–19. Cité dans H.A.H. Joutei, A. Hilali, T. Fechtali, N. Rhallabi et H.Benommar, L'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007, Eastern Mediterranean Health Journal La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, EMHJ Vol. 16 No. 7 2010, pp. 778-782.
- [146] Diomande MI et al. Gastrite chronique et infection à *HELICOBACTER PYLORI* en Côte d'Ivoire : étude d'une série de 277 patients symptomatiques. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 1991, 15(10):711–716. Cité dans H.A.H. Joutei, A. Hilali, T. Fechtali, N. Rhallabi et H.Benommar, L'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007, Eastern Mediterranean Health Journal La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, EMHJ Vol. 16 No. 7 2010, pp. 778-782.
- [147] Sobalah GM et al. Screening dyspepsia by serology to *HELICOBACTER PYLORI*. Lancet, 1991, 338(13):94–96. Cité dans H.A.H. Joutei, A. Hilali, T. Fechtali, N. Rhallabi et H.Benommar, L'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007, Eastern Mediterranean Health Journal La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, EMHJ Vol. 16 No. 7 2010, pp. 778-782.

- [148] H.A.H. Joutei, A. Hilali, T. Fechtali, N. Rhallabi et H.Benomar, L'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007, Eastern Mediterranean Health Journal La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, EMHJ Vol. 16 No. 7 2010, pp. 778-782.
- [149] Amel Essadik, Hakima Benomar, Ismail Rafik, Mouna Hamza, Laila Guemouri, Anass Kettani, Fatima Maachi, Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* à travers une étude marocaine, Hegel Vol. 3 N° 3 – 2013, 163-169.
- [150] Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [151] Hu L.T., Mobley H.L.T. Pur fication and N-terminal analysis of urease from *HELICOBACTER PYLORI*, Infect, mmun. 58 (1990) 992-998. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [152] Dunn B.E., Vakil N.B., Schneider B.G. Miller M,M., Zitzer J.B. Peutz T. et al. Localization of *HELICOBACTER PYLORI* urease and heat shock protein in human gastric OIopsies. Infect. Immun. 65 (1997) 1181-1188. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.

- [153] Phadnis S.H., Parlow M.H., Levy M., Ilver D., Caulkins C.M., Connors J.B, et al., Surface localization of *HELICOBACTER PYLORI* urease and a heatshock protein homolog requires bacterial autolysis, *Infect, Immun*, 64 (1996) 905-912. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, *Revue Française des Laboratoires*, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [154] Vanet A., Labigne A., Evidence of specific secretion rather than autolysis in the release of some *HELICOBACTER PYLORI* proteins, *Infect, Immun*, 66 (1998) 1023-1027. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, *Revue Française des Laboratoires*, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [155] Clayton C.L., Pallen M.J., Kleanthous H., Wren B.W. et Tabagchali S., Nucleoside sequence of two genes from *HELICOBACTER PYLORI* encoding for urease subunits, *Nucl. Acids, Res*, 18 (1990) 362. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, *Revue Française des Laboratoires*, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [156] Labigne A., Cussac V., Courcoux P., Shuttle cloning and nucleotide sequences of *HELICOBACTER PYLORI* genes responsible for urease activity, *J. Bacteriol.* 173 (1991) 1920-1931. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, *Revue Française des Laboratoires*, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.

- [157] [21] Cussac V., Ferrero R.L., Labigne A., Expression of *HELICOBACTER PYLORI* urease genes in *Escherichia coli* grown under nitrogen-limiting conditions. J. Bacteriol. 74 (1992) 2466-2473. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [158] Harris P.R., Mobley H.L.T., Perez-Perez G.I., Blaser M.J., Smith P.D., *HELICOBACTER PYLORI* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production, Gastroenterology 111 (1996) 419-425. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [159] Evans D.G., Karjalainen R.K., Evans D.J.R., Graham D.Y., Lee C.H., Cloning, nucleotide sequence, and expression of a gene encoding an adhesin subunit protein of *HELICOBACTER PYLORI*, J. Bacteriol. 175 (1993) 674-683. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [160] Fauchère J.L., Blaser M., Adherence of *HELICOBACTER PYLORI* cells and their surface components to Hela cell membranes, Microb. Path, 9 (1990) 427-439. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.

- [161] Lingwood C.A., Huesca M Kuksis A., The glycerolipid receptor for *HELICOBACTER PYLORI* (and Exoenzyme S) is phosphatidylethanolamine. Infect. Immun. 60 (1992) 2470-2474. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [162] Boren T., Falk P., Roth K.A., Larson G., Normark S., Attachment of *HELICOBACTER PYLORI* to human gastric epithelium, Proc, Natl. Acad. Sci. USA 90 (1993) 2035-2039. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [163] liver D., Arnqvist A., (Df'en J., Frick I.M., Kersulyte D., Incecik E.T., et al., *HELICOBACTER PYLORI* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging, Science 279 (1998) 373-377. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [164] Clyne M., Drumm B., Effect of Lewis a and Lewis b group antigen expression on adherence of *HELICOBACTER PYLORI* to gastric cells, Gastroenterology 112 (1997) A92. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.

- [165] Odenbreit S., Till M., Haas R., Identification of a *HELICOBACTER PYLORI*-specific protein involved in adherence to gastric epithelial cells, Gut 38 (Suppl. 1) (1995) A3. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [166] Suerbaum S., Josenhans C., Labigne A., Cloning and genetic characterization of the *HELICOBACTER PYLORI* and *Helicobacter mustelae* flaB flagellin genes and construction of *H pylori* fla A and flaB-negative mutants by electroporation-mediated allelic exchange, J. Bacteriol, 175 (1993) 3278-3288. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [167] Marshall B.J., Armstrong J.A. McGeachie D.B., Glancy R.J., Attempt to fulfill Koch's postulates for *pyloric Campylobacter*, Med. J. Aust, 142 (1985) 436-439. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [168] Morris A., Nicholson G., Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH, Am, J. Gastroenterol. 82 (1987) 192-199. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.

- [169] Cave D.R., Huang L., Kane A.V., Purification of an acid-inhibitory protein from *HELICOBACTER PYLORI*(AIF 1), in : 8th International Workshop on *Campylobacter, Helicobacter* and related organisms 10-13.07.95. Winchester, England. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [170] Beil W., Birkholz C., Wagner S., Seqing K.F., Interaction of *HELICOBACTER PYLORI* and its fatty acids with parietal cells and gastric H⁺/K⁺ ATPase, Gut 35 (1994) 1176-1180. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [171] Frazier B.A., Pgeifer J.D., Russell D.G., Flak P., Olsen A.N., Hammar M., et al., Paracrystalline inclusions of a novel ferritin containing non-heme iron, produced by the human gastric pathogen *HELICOBACTER PYLORI* : evidence for a third class of ferritins, J. Bacteriol. 175 (1993) 966-978. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [172] Illingworth D.S., Walter K.S., Griffiths EL., Barclay R., Siderop;qore production and iron-regulated envelope Drotens of *HELICOBACTER PYLORI*.Int. J. Med. Microbiol. Virol. ParasitoL Infect. Dis. 280 (1993) 113-119. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.

- [173] Husson A.M., Legrand D., SplK G., Leclerc H., Iron acquisition by *HELICOBACTER PYLORI*: importance of human lactoferrin. Infect, Immun. 61 (1993] 2694-2697. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [174] : Staudenmaier H., Van Hore B., Yaraghi Z., Braun V., Nucleotide sequences of the fecBCDE genes and locations of the proteins suggest a periplasmic-binding-protein-dependent transport mechanism for iron (III) dicitrate in *Escherichia coli*, J. Bacteriol, 171 (1989) 2626-2633. Cité dans : Tamara Matysiak, FACTEURS PATHOGENES DE *HELICOBACTER PYLORI*, Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316, pp. 33-40.
- [175] Leunk RD, Johnson PT, David BD, Kraft WG, Morgan DR. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *campylobacter pylori*. J Med Microbiol 1988; 26 : 93-9. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [176] Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *HELICOBACTER PYLORI*. J Biol Chem 1992; 267: 10570-5. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.

- [177] El-Bez C, Adrian M, Dubochet J, Cover TL. High resolution structural analysis of *HELICOBACTER PYLORI* VacA toxin oligomers by cryo-negative staining electron microscopy. *J Struct Biol* 2005; 151: 215-28. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [178] Cover TL, Blanke SR. *HELICOBACTER PYLORI* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3 : 320-32. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [179] Kimura M, Goto S, Wada A, Yahiro K, Niidome T, Hatakeyama T, et al. Vacuolating cytotoxin purified from *HELICOBACTER PYLORI* causes mitochondrial damage in human gastric cells. *Microb Pathog* 1999 ; 26 : 45-52. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.

- [180] Galmiche A, Rassow J, Doye A, Cagnol S, Chambard JC, Contamin S, et al. The n-terminal 34 kda fragment of *HELICOBACTER PYLORI* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* 2000 ; 19 : 6361-70. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [181] Beil W, Enss ML, Muller S, Obst B, Sewing KF, Wagner S. Role of VacA and cagA in *HELICOBACTER PYLORI* inhibition of mucin synthesis in gastric mucous cells. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 2215-8. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [182] de Bernard M, Cappon A, Pancotto L, Ruggiero P, Rivera J, Del Giudice G, et al. The *HELICOBACTER PYLORI* vacA cytotoxin activates rbl-2h3 cells by inducing cytosolic calcium oscillations. *Cell Microbiol* 2005 ; 7 : 191-8. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.

- [183] Nakayama M, Kimura M, Wada A, Yahiro K, Ogushi KI, Niidome T, et al. *HELICOBACTER PYLORI* vaca activates the p38/activating transcription factor 2-mediated signal pathway in az-521 cells. J Biol Chem 2004 ; 279 : 7024-8. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [184] Supajatura V, Ushio H, Wada A, Yahiro K, Okumura K, Ogawa H, et al. Cutting edge : Vaca, a vacuolating cytotoxin of *HELICOBACTER PYLORI*, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. J Immunol 2002 ; 168 : 2603-7. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [185] : Zheng PY, Jone NL. *HELICOBACTER PYLORI* strains expressing the vacuolating cytotoxin interrupt phagosome maturation in macrophages by recruiting and retaining tACO (coronin 1) protein. Cell Microbiol 2003; 5 : 25-40. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.

- [186] Molinari M, Salio M, Galli C, Norais N, Rappuoli R, Lanzavecchian A, et al. Selective inhibition of ii-dependent antigen presentation by *HELICOBACTER PYLORI* toxin VacA. *J Exp Med* 1998; 187 : 135-40. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépto-Gastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [187] Sundrud MS, Torres VJ, Unutmaz D, Cover TL. Inhibition of primary human t cell proliferation by *HELICOBACTER PYLORI* vacuolating toxin (vaca) is independent of vaca effects on il-2 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 7727-32. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépto-Gastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [188] Boncristiano M, Paccani SR, Barone S, et al. The *HELICOBACTER PYLORI* vacuolating toxin inhibits t cell activation by two independent mechanisms. *J Exp Med* 2003 ; 198 : 1887-97. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépto-Gastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.

- [189] Salama NR, Otto G, Tompkins L, Falkow S. Vacuolating cytotoxin of *HELICOBACTER PYLORI* plays a role during colonization in a mouse model of infection. *Infect Immun* 2001 ; 69 : 730-6. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, *Hépatogastro*, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [190] Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, *Hépatogastro*, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [191] Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *HELICOBACTER PYLORI*. *Nature* 1999; 39 : 176-80. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, *Hépatogastro*, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.

- [192] Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, R. Fleischmann D, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *HELICOBACTER PYLORI*. Nature 1997; 388 : 539-47. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [193] Appelmek BJ, Shiberu B, Trinks C, Tapsi N, Zheng PY, Verboom T, et al. Phase variation in *HELICOBACTER PYLORI* lipopolysaccharide. Infect Immun 1998 ; 66 : 70-6. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [194] Moran AP, Lindner B, Walsh EJ. Structural characterization of the lipid a component of *HELICOBACTER PYLORI* rough- and smooth-form lipopolysaccharides. J Bacteriol 1997; 179 : 6453-63. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.

- [195] Muotiala A, Helander AIM, Pyhala L, Kosunen TU, Moran AP. Low biological activity of *HELICOBACTER PYLORI* lipopolysaccharide. Infect Immun 1992 ; 60 : 1714-6. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [196] Wirth HP, Yang M, Karita M, Blaser MJ. Expression of the human cell surface glycoconjugates lewis x and lewis y by *HELICOBACTER PYLORI* isolates is related to caga status. Infect Immun 1996 ; 64 : 4598-605. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [197] Simoons-Smit IM, Appelmelk BJ, Verboom T, Negrini R, Penner JL, Aspinall GO, et al. Typing of *HELICOBACTER PYLORI* with monoclonal antibodies against lewis antigens in lipopolysaccharide. J Clin Microbiol 1996 ; 34 : 2196-200. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.

- [198] Moran AP, Prendergast M. Molecular mimicry in campylobacter jejuni and *HELICOBACTER PYLORI* Lipopolysaccharides : contribution of gastrointestinal infections to autoimmunity. J Autoimmun 2001 ; 16 : 241-56. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [199] Rambaud JC, Traité de gastro-entérologie, 2000 :302-303. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [200] Philpott DJ, Belaid D, Troubadour P, Thiberge JM, Tankovic J, Labigne A, et al. Reduced activation of inflammatory responses in host cells by mouse-adapted *Helicobacter pylori* isolates. Cell Microbiol 2002 ; 4 : 285-96. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.

- [201] Fischer W, Puls J, Buhrdorf R, Gebert B, Odenbreit S, Haas R. Systematic mutagenesis of the *HELICOBACTER PYLORI* cag pathogenicity island : essential genes for caga translocation in host cells and induction of interleukin-8. *Mol Microbiol* 2001 ; 42 : 1337-48. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [202] Churin Y, Al-Ghoul L, Kepp O, Meyer TF, Birchmeier W, Naumann M. *HELICOBACTER PYLORI* caga protein targets the c-met receptor and enhances the motogenic response. *J Cell Biol* 2003 ; 161 : 249-55. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [203] Higashi H, Nakaya A, Tsutsumi R, Yokoyama K, Fujii Y, Ishikawa S, et al. *HELICOBACTER PYLORI* caga induces ras-independent morphogenetic response through *sHP-2* recruitment and activation. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 17205-16. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépatogastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.

- [204] Bourzac KM, Guillemin K. *HELICOBACTER PYLORI*-host cell interactions mediated by type iv secretion. Cell Microbiol 2005 ; 7 : 911-9. Cité dans : Catherine Chaput, Ivo Gomperts Boneca, Bases moléculaires de l'interaction de *HELICOBACTER PYLORI* avec les cellules épithéliales gastriques, Unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris, Hépat-Gastro, vol. 13, n° 5, septembre-octobre 2006, pp. 379-388.
- [205] ALTMAN C., SOBHANI I., VISSUZAIN C., MIGNON M., ETIENNE J.P. Modifications du mucus gastrique chez les patients infectés par *H. pylori*. Gastro-entéroL Clin. BioL, 1993 ; 17 : 166.
- [206] DRaY-LAFAIX M.T. La barrière muqueuse gastrique et *H. pylori* : physiologie et pouvoir anti-infectieux du mucus. AnaL Méd.. Nancy-Est. 1994 ; 33 : 85-88.
- [207] DELBIANCO T., BATTAGLIA G., FERRANA M., SALANDIN S. Effet of *H. pylori* eradication on gastro. pepsinogen A or C serum levels in gastric ulcer. Am. J. Gastro EnteroL. 1994 ; 89 : 1369.
- [208] GILBERT J.P., BOIXED A., VILA T., MARTIN ARGILA L. Modification of basal stimulated pepsinogen levels after eradication of *H. pylori*. Am J. Gastro-EnteroL. 1994 ; 1324-1326.
- [209] DIAL ET Al. Influence de *H. pylori* sur la physiologie gastrique. Hepato-Gastro, 1995; Vol.2, 2 Suppl. 1 : 49-52.

- [210] SUMH M., TARI A., KAWAGUCm H. et Al. Characteristics of antral gastrin and somatostatin rn-RNA expressions under the different conditions in gastrin hypersection in human. Gastroenterology. 1994 ; 106 : 189.
- [211] COURILLON-MALLET A., LAUNAY J.M., ROUCAYROL A.M., et Al. *H. pylori* infection: physiological implication of N-methyl Histamine. Gastroenterology, 1994 ; 106 : 64.
- [212] FAUCHERE J.L. Virulence de *H. pylori* : interaction avec la muqueuse gastrique. AnaL Méd. Nancy-Est. 1994 ; 33 : 81-84
- [213] (RUSZIEWISKI PH. Quelles sont les conséquences de l'infection à *H. pylori* sur les sécrétions gastriques acides? Gastrographies;1994;Janv.: 27.
- [214] FAUCHERE J.L. Par quels mécanismes *H. pylori* est-il pathogène? Gatrographies. 1994 ; Janv. : 9.
- [215] KORWIN J .D. *H. pylori*, inflammation muqueuse gastro-duodénale et pathologies associées. AnaL Méd.. Nancy-Est, 1994;33 : 77-79.
- [216] BLASTER M.J. Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *H. pylori* induced inflammation. Gastroenterology, 1992; 93 : 371-383.
- [217] SOBHANI L, VALWT T., MIGNON M. *H. pylori*. une bactérie redécouverte. son implication dans les maladies gastro-duodénales. Presse Méd. 1995; Vol. 24. 2 : 67-79.
- [218] FAUCHERE J.L. Infections gastriques à *H. pylori*.GastroenteroL Clin. BioL. 1994; 18 : 212-216.

- [219] Kalach N, Mention K, Guimber D, Michaud L, Spyckerelle C, Gottrand F. *HELICOBACTER PYLORI* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics* 2005;115:17-21. Cité dans : Josette Raymond, Michel Bergeret, Nicolas Kalach, Infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, Elsevier Masson SAS, Presse Med. 2008; 37: 513–518.
- [220] SAKAA T., TURKI M., BENJILANI S., SALEM N., MEKININI B. Gastrites. syndrome ulcéreux sans ulcère et *H. pylori* (à propos de 250 cas). *Tunisie Med.* 1993 ; Vol. 71,4: 191-199.
- [221] FATTO Rousso, *Vademecum clinique : Du diagnostic au traitement*, 16ième Ed. Masson, Paris 2000. Tome 1.
- [222] JL Charritat, gastrite à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, *PEDIATRIE GENERALE*, Elsevier, Paris, *JOURNAL DE PEDIATRIE ET DE PUERICULTURE* n ° 6 – 1997, pp. 330-335.
- [223] Frédéric GOTTRAND, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Vol 27, N° 3-C2 - mars 2003, pp. 484-487.
- [224] Megraud E. Aurait-on surestimé le rôle de *HELICOBACTER PYLORI* dans l'étiologie de l'ulcère duodénal ? *Lettre Infectiologue* XIII (Suppl. 3) (1998) 5. Cité dans Pascal Maroye, *DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. *Revue Française des Laboratoires*, octobre 1999, N ° 316.
- [225] Pascal Maroye, *DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. *Revue Française des Laboratoires*, octobre 1999, N ° 316

- [226] ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE- 2ème édition - Partie « Connaissances » - Octobre 2012 par la CDU-HGE - Editions Elsevier-Masson, Chapitre 31 : Item 290 – Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite.
- [227] MARC FELLOUS : Résistances aux antibiotiques de *HELICOBACTER PYLORI*, Thèse de doctorat en Médecine Générale - Faculté de Medecine Paris Descartes . Octobre 2009
- [228] Cavicchi M., Lamarque D. : *HELICOBACTER PYLORI* et adénocarcinome de l'estomac. La lettre d'Hépatogastroentérologue, 2000 ; 3, vol. III : 149-53
- [229] Dekker W, Tytgat GN. Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy.
- [230] Leïla SINAYOKO Réponse des lymphomes gastriques B de haut grade au traitement éradicateur de *HELICOBACTER PYLORI*:Etude rétrospective de 7 cas; Thèse de DOCTORAT en MÉDECINE Faculté de Médecine PARIS DESCARTES ; année 2008
- [231] Blazquez M, Haïoun C, Chaumette MT, Gaulard P, Reyes F, Soule JC et al. Low grade B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: clinical and endoscopic features, treatment, and outcome. Gut 1992;33:1621-5.
- [232] Anne JOURET, J. HAOT, Relation entre le lymphome gastrique du MALT et l'*HELICOBACTER PYLORI*: le point de vue du pathologiste, Acta Endoscopica, Volume 28 - N° 5 – 1998, pp. 509-514.

- [233] FISCHBACH W., KOLVA M.E., WILMS K. Prevalence of *HELICOBACTER PYLORI* infection in primary gastric lymphoma of MALT: there is a difference between low grade and high grade lymphoma. Gut, 1995, 37 (suppl 2), A75 (abstr.). Cité dans Anne JOURET, J. HAOT, Relation entre le lymphome gastrique du MALT et l'*HELICOBACTER PYLORI*: le point de vue du pathologiste, Acta Endoscopica, Volume 28 - N° 5 – 1998, pp. 509-514.
- [234] PENG H., RANALDI R., DISS T.C., ISAACSON P.G., BEARZI I. AND PAN L. High frequency of Cag A+ *HELICOBACTER PYLORI* infection in high-grade MALT B-cell lymphomas. J. Pathol., 1998, 185, 409-412. Cité dans Anne JOURET, J. HAOT, Relation entre le lymphome gastrique du MALT et l'*HELICOBACTER PYLORI*: le point de vue du pathologiste, Acta Endoscopica, Volume 28 - N° 5 – 1998, pp. 509-514.
- [235] Parsonnet, J., et al., *HELICOBACTER PYLORI* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med, 1994. 330(18): p. 1267-71.
- [236] GALMICHE J.P. et ZERBIB F. La dyspepsie non ulcéreuse associée à *H. pylori* présente t-elle des symptômes particuliers? Gastrographies, 1994; Janv. : 31-32.
- [237] Perez ME, Youssef NN. Dyspepsia in childhood and adolescence: insights and treatment considerations. Curr Gastroenterol Rep 2007; 9(6), pp. 447-455.

- [238] (Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *HELICOBACTER PYLORI* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56: 772- 81.
- [239] De Korwin JD. Does *HELICOBACTER PYLORI* infection play a role in extragastric diseases? Presse Med 2008; 37(3Pt2):525-34.
- [240] Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *HELICOBACTER PYLORI* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009; 113:1231-40.
- [241] Peek Jr. RM, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. J Pathol 2006; 208:233-48.
- [242] Muhsen K, Cohen D. *HELICOBACTER PYLORI* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13:323-40.
- [243] Sipponen P, Laxén F, Huotari K, Härkönen M. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *HELICOBACTER PYLORI* infection. Scand J Gastroenterol 2003; 38:1209-16.
- [244] Salles N. *HELICOBACTER PYLORI* infection in elderly patients. Rev Med Interne 2007; 28:400-11.
- [245] Weigt J, Malfertheiner P. Influence of *HELICOBACTER PYLORI* on gastric regulation of food intake. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12: 522-5.

- [246] Gueneau P, Loiseaux, de Goer S. *Helicobacter*: molecular phylogeny and the origin of gastric colonization in the genus. Infect Genet Evol 2002; 1:215-23.
- [247] CheyWD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on management of *HELICOBACTER PYLORI* infection. Am J Gastroenterol 2007; 102:1-8.
- [248] Bazzoli F, Cecchini L, Corvaglia L, Dall'Antonia M, De Giacomo C, Fossi S, et al. Validation of the 13C-urea breath test for the diagnosis of *HELICOBACTER PYLORI* infection in children: a multicenter study. Am J Gastroenterol 2000 ; 95 : 646-50. Cité dans F. Gottrand, Tests diagnostiques et traitement de la gastrite à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, Session : Actualités en gastroentérologie pédiatrique, Arch Pédiatr 2001 ; 8 Suppl 2 : 396-8.
- [249] Vincent P, Michaud L, Martin de Lasalle E, Benon B, Turck D, Gottrand F. 13C-urea breath test and gastric mucosal colonization by *HELICOBACTER PYLORI* in children: quantitative relation and usefulness for diagnosis of infection. *Helicobacter* 1999 ; 4 : 233-7. Cité dans F. Gottrand, Tests diagnostiques et traitement de la gastrite à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, Session : Actualités en gastroentérologie pédiatrique, Arch Pédiatr 2001 ; 8 Suppl 2 : 396-8.
- [250] N Kalach, PH Benhamou, F Briet, J Raymond, C DuPont, Le test respiratoire à l'urée-13C au cours de l'infection gastrique à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, Arch Pédiatr 1998 ; 5 : 1359-65 Q Elsevier, Paris.

- [251] *Helicobacter* Test INFAI pour les enfants âgés de 3 à 11 ans: Comparison of non-invasive tests to detect *HELICOBACTER PYLORI* infection in children and adolescents: Results of a multicenter European study, Mégraud F., J Pediatr 2005; 146: 198-203
- [252] F. Gottrand, Tests diagnostiques et traitement de la gastrite à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, Session : Actualités en gastroentérologie pédiatrique, Arch Pédiatr 2001 ; 8 Suppl 2 : 396-8.
- [253] J. Raymond a, N. Kalach b, Diagnostic de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant : quoi de neuf en 2003 ? Journal de pédiatrie et de puériculture 16 (2003) 423–428.
- [254] Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L 'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316
- [255] Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *HELICOBACTER PYLORI*. Urease tests. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29 : 871-8.
- [256] Perna F, Ricci C, Gatta L, et al. Diagnostic accuracy of a new rapid urease test (Pronto Dry), before and after treatment of *HELICOBACTER PYLORI* infection. Minerva Gastroenterol Dietol 2005; 51 : 247-54.
- [257] Parsonnet J., Welch K., Compton C., Strauss R., Wang T., Kelsey P., Simple microbiologic detection of *Campylobacter pylori*, J, Clin. Microbiol. 26 (1988) 948-949. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L 'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [258] Perri F., Maes B., Geypens B., Ghooos Y., Hiele M., Rutgeerts P., The influence of isolated doses of drugs, feeding and colonic bacterial ureolysis on urea breath test results, *Aliment, Pharmacol. Ther.* 9 (1995) 705-709. Cité dans Pascal Maroye, *DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI**, Elsevier, Paris. *Revue Française des Laboratoires*, octobre 1999, N ° 316.
- [259] Lee A., O'Rourke J., Gastric bacteria other than *HELICOBACTER PYLORI*. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 22 (1993) 21-42. Cité dans Pascal Maroye, *DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI**, Elsevier, Paris. *Revue Française des Laboratoires*, octobre 1999, N ° 316.
- [260] Coudron P.E., Kirby D.E, Comparison of rapid urease tests, staining techniques, and growth on different solid media for detection of *Campylobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 27 (1989) 1527-1530. Cité dans Pascal Maroye, *DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI**, Elsevier, Paris. *Revue Française des Laboratoires*, octobre 1999, N ° 316.
- [261] Barbosa A.J.A., Queffoz D.MM., Mendes E,N., Rocha G.A. Lima G.E Oliveira C.A., Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch, Patho. Lab. Med*, 112(1988) 523-525. Cité dans Pascal Maroye, *DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI**, Elsevier, Paris. *Revue Française des Laboratoires*, octobre 1999, N ° 316.

- [262] Husson M.d., Leclerc H., Detection of *HELICOBACTER PYLORI* in stomach tissue by use of a monoclonal antibody, J. Clin.Microbiol. 29 (1991) 2831-2834. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [263] Gilman R H., Leon Barua R., Koch J., Gastrointestinal Physiology Working Group, Rapid identification of *pyloric Campylobacter* in Peruvians with gastritis, Dig. Dis. Sci. 31 (1986) 1089-1094. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [264] Montgomery E.A., Martin D.F., Peura D.A., Rapid diagnosis of *Campylobacter pylori* by Grain's stain, Am. J. Clin. Pathol. 90 (1988) 606-609. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [265] <http://examens-directs.over-blog.com/article-le-quizz-n-7-43470683.html>
- [266] Hazell S.L., Markesich D.C., Evans D.J., Evans D.G., Grabain D.Y., Influence of media supplements on growth and survival of *Campylobacter pylori*, Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis. 8 (1989) 597-602. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [267] Kjoller N., Fisher A., Justesen T., Transport conditions and number of biopsies necessary for culture of *HELICOBACTER PYLORI*, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10 (1991) 166-167. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [268] Megraud E., Lamouliatte H., Bouchard S., Birac C., Villeval E. Evaluation of a transport medium: Portagerm pylori for *HELICOBACTER PYLORI*. Eur. Cong. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Oslo (1991) 1040 (abstract). Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [269] Goodwin C.S., Blincow E.D., Warren J.R., Waters T.E., Sanderson C.R., Easton L., Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa, J. Clin. Pathol. 38 (1985) 1127-1131. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [270] Dent J.C., McNulty C.A., Evaluation of a new selective medium for *Campylobacter pylori*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 7 (1988) 555-558. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [271] Lambert T Megraud E. Gerbaud G., Courvalin P., Susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to 20 antimicrobial agents. Antimicrobial Agents. Chemother. 30 (1986) 510-511. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [272] Kangatharalingam N., Amy P.S., *HELICOBACTER PYLORI* comb nov exhibits facultative acidophilism and obligate microaerophilism, Appl, Environm, Microbiol. 60 (1994) 2176-2179. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [273] Perez-Trailero E., Montes M., Alcorta M., Zubillaga P., Telleria E., Non-endoscopic method to obtain *HELICOBACTER PYLORI* for culture, Lancet 345 (1995) 622-623. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [274] Yoshida H. Maeda S., Ogura K., Kanai F Kawabe T., Shiratori Y. Prompt détection of relapsed *H. pylori* infection by PCR-monitoring c f gastric juice obtained with the capsuled string, Gastroenterology 112 (4) (1997) A339. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [275] Megraua E. Bonnet E. Gamier M LamouSatte H..Characterization of *Campylobacter pyloridis* by culture, enzymatic profile, and protein content.J. Clin. Microbiol. 22 [1985] 1007-1010. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [276] Megrauo E. Editorial. Gastroenterol.Clin.Biol. 22 [1998] 405-406. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [277] GEFH, Groupe d'études Français des *Helicobacter*, <http://Helicobacter.fr/index.pHP>
- [278] Clayton C.L., Pallen M.J., Kleanthous 14, Wren B.W., Tabaqchali S., Nucleotide sequence of two genes from *HELICOBACTER PYLORI* encoding for urease subunits, Nucl. Acid, Res. 18 (1990) 362. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [279] Labigne-Roussel A., Courcoux P., Moyen E., Development of gene probes for the detection and characterization of *Campylobacter pylori*, in : Mégraud F., Lamouliatte H. (eds.), Gastroduodenal pathology and *Campylobacter pylori*, Elsevier, Amsterdam, 1989, 123.125. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [280] Labigne A., Cussac V., Courcoux P., Shuttle cloning and nucleotide sequences of *Helicobacter oylori* genes resoonsable for urease activity. J. Bacteriol. 173 I1991) 1920-1931. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [281] Labigne A., Lamouliatte H., Birac C., Sedallian A., Megraua E Distribution of the Caga gene among Heficobactef pylori strains associated with peptic ulcer, Am. J. Gastroenterol. 89 (1994) 8 (abstract 166). Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [282] Lage A.P., Godfroid E. Fauconnier A., Burette A., Butzler J-P., Bollen A. et al., Diagnosis of *HELICOBACTER PYLORI* infection by PCR: comparison with other invasive techniques and detection of Caga gene in gastric biopsy specimens. J. Clin. Microbiol. 33 (1995) 2752-2756. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [283] Van Doom LJ., Figueiredo C., Cameiro E et al., Worldwide heterogeneity of the *HELICOBACTER PYLORI* vacA gene. Gut 41 (Suppl. 1) (1997) A34. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [284] Thompson L.M., Simbert R.M., Johnson J.L., Krieg N.R., Phylogenetic study of the genus *Campylobacter*, Int. J. Syst. Bacteriol. 38 (1988) 190-200. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [285] Gray M,W., Sankeff D., Cedergren R.J., On the evolutionary descent of organisme and organelles: a global phylogeny based on highly conserved structural cote in small subunit ribosomal RNA. Nucl. Acid. Res. 12 (1984) 5837- 5852. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [286] C. Burucoa, Diagnostic de l'infection à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, Archives de Pédiatrie 2010;17:814-815. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [287] Marais A., Pina M., Monteiro L., Lamouliatte H., Mégraud F., Direct detection of resistance of *HELICOBACTER PYLORI* to macrolides by PCR/DEIA in gastric biopsies, Gastroenterology 114 (1998) A81. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [288] Occhialini A., Urdaci M., Doucet-Populaire F., Lainouliatte H., Bébéar C., Mégraud F., *HELICOBACTER PYLORI* resistance to macrolides, confirmation of point mutation and detection by PCR-RFLP, Gut 39 (Suppl. 2) (1996) A9. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [289] Versalovic J., Shortridge D., Kibler K., Griffy VLV., Beyer J., Flamm R.K., Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. Antimicrob. Agents Chemother. 40 (1996) 477-480. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [290] Moore R.A., Beckett B., Wong S., Nucleotide sequence of the *gyrA* gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *HELICOBACTER PYLORI*, Antimicrob. Agents Chemother, 39 (1995) 107-111. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [291] Mégraud E., Lainouliatte H., Birac C., Cayla R., Lamireau T., Use of polymerase chain reaction for routine *HELICOBACTER PYLORI* diagnosis. Acta. Gastroenterol. Belg. 56 (1993) 104 (abstract). Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [292] Monteiro L., Bonnemaïson D., Vekris A., Petry K.G., Bonnet J., Vidal R. et al., Complex polysaccharides as PCR inhibitors in feces : *HELICOBACTER PYLORI* model, J. Clin. Microbiol. 35 (1997) 995-998. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [293] Jiang C, Li C., Ha T., Ferguson D.A., Chi D.S., Laffan JJ. et al., Comparison of PCR, PCR based southern blot hybridization and nested PCR assay for detection of H. pylori DNA in saliva, Gastroenterology 112 (4) (1997) A161. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [294] Monteiro L., Cabrita J., Megraud E, Evaluation of performances of three DNA enzyme immunoassays for detection of *HELICOBACTER PYLORI* PCR products from biopsy specimens, J. Clin. Microbiol. 35 (1997) 2931-2936. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.
- [295] Engstrand L., Nguyen A.M.H., Graham D.Y., El-Zaatari A.K., Reverse transcription and polymerase chain reaction amplification of rRNA for detection of *Helicobacter* species, J. Clin. Microbiol. 30 (1992) 2295-2301. Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [296] FLEJOU J.F. La recherche histopathologique de H. pylori est-elle suffisante pour faire le diagnostic de cette infection? Gastrographies, 1994 ; Janv. : 37-38.
- [297] Vidal 2014
- [298] LAMOULIATTE H. Les antibiotiques agissent-ils par voie topique ou systémique au niveau de la muqueuse gastrique? Gastrographies, 1994 ; Janv. : 49-59.
- [299] LOZNIEWSKI A., WEBER M., KORWIN J.D., FLOQUENT J., CONROY M.C., BURDIN J.C. Place de l'amoxicilline dans le traitement de l'infection gastrique H. pylori: intérêt d'une modélisation animale. AnaL Méd.. Nancy-Est, 1994: 33: 119-121.
- [300] GLUPCZVNSKI Y. Détermination de la sensibilité de H. pylori aux agents antibactériens : base pour le traitement ou obsession du microbiologiste. Lettre de l'infectiologue, 1993 ; Vol. 8, 5 : 190-195.
- [301] LAMOULIATTE H. Comment et pourquoi éradiquer H. pylori ? Lettre de l'infectiologue, 1993 ; Vol. 8, 5 : 196-202.
- [302] LOZNIEWSKI A., CONOROY M.C., KORWIN J.D., ANTOINE C., WEBER M. Etude de la sensibilité aux antibiotiques des souches de H. pylori isolées. AnaL Méd, Nancy-Est, 1994 : 33 : 97-99.
- [303] Choulet P., Fauchere JL., Korwin JD. La résolution H.pylori collection gastro-entérologie pratique en médecine générale 2003.
- [304] Buxerand J., Les antiulcéreux : inhibiteurs de la pompe à proton. Actualités pharmacocinétiques 1997 ; 350 :17-18.

- [305] Dictionnaire européen des médicaments et leurs équivalents .Les inhibiteurs de la pompe à proton seconde édition 2000 : 1419-1421.
- [306] L'afssaps : Pr Marc-André BIGARD et al. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE ANTISECRETOIRES GASTRIQUES CHEZ L'ENFANT Argumentaire juin 2008
- [307] (<http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-patients-infectes-par-helicobacter-pylori/>)
- [308] Gottrand F, Kalach N, Spyckerelle C, Guimber D, Mougenot J, Tounian P, et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *HELICOBACTER PYLORI* in children with gastritis: a prospective randomised double-blind trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 ; 3 Suppl 2 : \$69. Cité dans F. Gottrand, Tests diagnostiques et traitement de la gastrite à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, Session : Actualités en gastroentérologie pédiatrique, Arch Pédiatr 2001; 8 Suppl 2 : 396-8.
- [309] Oderda G, Rapa A, Bona G. A systematic review of *HELICOBACTER PYLORI* eradication treatment schedules in children. Aliment Pharmacol Ther 2000; 1 Suppl 3 : 59-66. Cité dans F. Gottrand, Tests diagnostiques et traitement de la gastrite à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, Session : Actualités en gastroentérologie pédiatrique, Arch Pédiatr 2001; 8 Suppl 2 : 396-8.

- [310] Lamarque D et al., Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. Hepato Gastro. 2012; 19 : 475-502.
- [311] de Korwin J, Kalach N, Raymond J, Burucoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *HELICOBACTER PYLORI*. EMC-gastroentérologie 2014; 9(3):1-11.
- [312] Afssaps, Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *HELICOBACTER PYLORI* chez l'adulte et l'enfant, Journal de pédiatrie et de puériculture 18 (2005) 424–426.
- [313] Kalach N, Bergeret M, Benhamou PH, Dupont C, Raymond J. High Levels of Resistance to metronidazole and clarithromycin in *HELICOBACTER PYLORI* strains in children. J Clin Microbiol 2001 ; 39 : 394-7. Cité dans F. Gottrand, Tests diagnostiques et traitement de la gastrite à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, Session : Actualités en gastroentérologie pédiatrique, Arch Pédiatr 2001 ; 8 Suppl 2 : 396-8.
- [314] Megraud E. Lamouliatte H., Birac C., Cayla R., Lamireau T., Use of polymerase chain reaction for routine *HELICOBACTER PYLORI* diagnosis. Acta. Gastroenterol. Belg. 56 (1993) 104 (abstract). Cité dans Pascal Maroye, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*, Elsevier, Paris. Revue Française des Laboratoires, octobre 1999, N ° 316.

- [315] Mégraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut 2004;53:1374-84. Cité dans : Francis Mégraud, *HELICOBACTER PYLORI* : caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques, Elsevier Masson SAS, Presse Med. 2008; 37: 507–512.
- [316] Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D et al. Current concepts in the management of *HELICOBACTER PYLORI* infection - The Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56: 772-81. Cité dans : Francis Mégraud, *HELICOBACTER PYLORI* : caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques, Elsevier Masson SAS, Presse Med. 2008; 37: 507–512.
- [317] Grignon B, Tankovic J, Megraud F, Glupczynski Y, Husson MO, Conroy MC et al. Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *HELICOBACTER PYLORI*. Microb Drug Resist 2002;8: 61-6. Cité dans : Francis Mégraud, *HELICOBACTER PYLORI* : caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques, Elsevier Masson SAS, Presse Med. 2008; 37: 507–512.
- [318] F. Gottrand, Tests diagnostiques et traitement de la gastrite à *HELICOBACTER PYLORI* chez l'enfant, Session : Actualités en gastroentérologie pédiatrique, Arch Pédiatr 2001 ; 8 Suppl 2 : 396-8.
- [319] Irène Corthesy-Theulaz, Pierre Michetti, Vaccination contre *HELICOBACTER PYLORI* : acquis et perspectives, Gastroentérologie clinique & biologique 2000; 24: 1186-1190

- [320] http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/fr/pdf/guidelines/19_probiotics_preb
- [321] Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis : the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *HELICOBACTER PYLORI* eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2007, 25(2):155-158.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 189

سنة : 2017

آلام البطن عند الطفل: جرثومة الهيليكوباكتر بيلوري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: صفاء بابا

المزدادة في: 12 مارس 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الهيليكوباكتر بيلوري – آلام البطن – الطفل – تعفن – مضادات حيوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد : ياسين سخوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد : أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء