

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 57

**HELICOBACTER PYLORI :
EPIDEMIOLOGIE ET PRINCIPES DE TRAITEMENT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mohamed SELLOUTI

Né le 14 Juin 1986 à Tanger

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Hélicobacter pylori – Epidémiologie – Principes de traitement.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. H. CHAHED EL OUAZZANI

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mme. H. N. EKRAMI

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M' Berek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

48.	Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne
<u>Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990</u>		
49.	Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51.	Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
55.	Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH	Pédiatrie
56.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
57.	Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
58.	Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
59.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
60.	Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
61.	Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
62.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
64.	Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
65.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
66.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
67.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
68.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
69.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
70.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
71.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
72.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
73.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
74.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
75.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
76.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
77.	Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
78.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
79.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
80.	Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
81.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
82.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
83.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
85.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation

- | | |
|---|-------------------------|
| 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 89. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 90. Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 91. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 94. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 95. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 96. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 98. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 99. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|--|---|
| 100. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 101. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 103. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 104. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 105. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 106. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 109. Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 111. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 115. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 116. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 117. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 118. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 119. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 120. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 121. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 122. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 123. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 124. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najja	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie

166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-ptisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
206. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
209. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
210. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
213. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
216. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
218. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
219. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
220. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

245. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil Anesthésie-Réanimation
 248. Pr. AOUAD Aicha Cardiologie
 249. Pr. BALKHI Hicham* Anesthésie-Réanimation
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed Ophtalmologie
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie
 252. Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie
 253. Pr. BENAMOR Jouda Pneumo-phtisiologie
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie
 255. Pr. BENNANI Rajae Cardiologie
 256. Pr. BENOUACHANE Thami Pédiatrie
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil Dermatologie
 258. Pr. BERRADA Rachid Gynécologie Obstétrique
 259. Pr. BEZZA Ahmed* Rhumatologie
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida Cardiologie
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane* Radiologie
 263. Pr. CHAT Latifa Radiologie
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia Radiologie
 265. Pr. DAALI Mustapha* Chirurgie Générale
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad* Radiologie
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira Gynécologie Obstétrique
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed Anesthésie-Réanimation
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid Neuro-Chirurgie
 270. Pr. EL MADHI Tarik Chirurgie-Pédiatrique
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid Ophtalmologie
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed Chirurgie Générale
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil Radiologie
 274. Pr. ETTAIR Said Pédiatrie
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi* Neuro-Chirurgie
 276. Pr. GOURINDA Hassan Chirurgie-Pédiatrique
 277. Pr. HRORA Abdelmalek Chirurgie Générale
 278. Pr. KABBAJ Saad Anesthésie-Réanimation
 279. Pr. KABIRI EL Hassane* Chirurgie Thoracique
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar Traumatologie Orthopédie
 281. Pr. LEKEHAL Brahim Chirurgie Vasculaire Périphérique
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma* Médecine Interne
 283. Pr. MEDARHRI Jalil Chirurgie Générale
 284. Pr. MIKDAME Mohammed* Hématologie Clinique
 285. Pr. MOHSINE Raouf Chirurgie Générale
 286. Pr. NABIL Samira Gynécologie Obstétrique
 287. Pr. NOUINI Yassine Urologie

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 288. Pr. OUALIM Zouhir* | Néphrologie |
| 289. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 290. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |
| 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |

Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 294. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 295. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 296. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 297. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 299. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 300. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 304. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 305. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 309. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 310. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 313. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 314. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 315. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 316. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 317. Pr. JAAFAR Abdeloiihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 318. Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 319. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 320. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 325. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 326. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 327. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| 329. Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| 330. Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |

331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
 335. Pr. AMRANI Mariam
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Noureddine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale

371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Saïd*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique

447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL

489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie

Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyia	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyia	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*



Dédicaces





A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général
des forces armées royales.

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER

MOULAY EL HASSAN



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ :*

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM :*

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED JANATI IDRISSI :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID:

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A MA TENDRE MERE

Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.

Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protéger. Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Merci.

A MON PERE

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours pousser à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmit cette rage de vaincre et la faim de savoir.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerais d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A Mon cher frère Karim.

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre

A Mes sœurs Sanae, Khaoula et Nouhaila

L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance, et la profonde affection.

Que dieu vous protège et vous assure une bonne santé et une longue et heureuse vie.

A tous les membres de ma famille, petits et grands
Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon
affection la plus sincère.

A mon meilleur ami Adnane

Ta présence à mes côtés m'a beaucoup appris...

Tes conseils m'ont toujours guidés...

Et tes mots résonnent toujours dans mon esprit...

Je te souhaite tout le bonheur qui puisse exister sur terre...

Et j'espère que tu seras de retour auprès de ta famille bientôt...

A mon Ami Mhammed Moutaa

En témoignage de mon profond amour et des liens
de fraternité qui vous unissent.

Je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite.

MES CHERES Sara, Imane et Yasmina

Nous voilà arrivés à la fin d'un long et difficile parcours. Vous êtes plus que des amies, vous êtes des sœurs. Vous étiez toujours présentes pour me soutenir, m'écouter et me gâter, vous m'avez beaucoup aidé, je vous en serez toujours reconnaissant. Je vous aime mes sœurs et je vous dédie ce modeste travail.

*A toute personne qui a contribué de près ou
de loin à la réalisation de ce travail*



Remerciements



A notre maitre, Président de Jury :

Monsieur le Professeur ZOUHDI .M

Professeur de Microbiologie

Chef de service de Bactériologie

A l'hôpital Avicenne-RABAT.

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse ;

*Qu'il me soit permis cher maitre, de vous exprimer ma vive
reconnaissance et mon grand respect.*

A notre maitre et Rapporteur de thèse :

Madame le Professeur S.HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

A l'HMIMV-RABAT.

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail ;

*Vous avez toujours su me guider avec clarté,
simplicité et gentillesse.*

*Que ce travail soit l'expression de mon profond respect
et ma parfaite reconnaissance.*

A notre maitre et jury de thèse :
Madame le Professeur EL OUZANI.H
Professeur d'Hépatogastro-entérologie
A l'hôpital Avicenne-RABAT.

*Vous m'avez fait l'honneur en acceptant de siéger
parmi les membres de jury de cette thèse.*

*Qu'il me soit permis cher maitre, de vous exprimer
ma vive reconnaissance et mon grand respect.*

A notre maitre et jury de Thèse :

Madame le Professeur EKRAMI

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

A l'hôpital Avicenne-RABAT.

*Vous m'avez fait l'honneur en acceptant de siéger parmi
les membres de jury de cette thèse.*

*Qu'il me soit permis cher maitre, de vous exprimer ma vive
reconnaissance et mon grand respect.*

ABREVRATIONS

H.pylori	: Helicobacter pylori.
MALT	: Mucosa associated lymphoid tissue.
A.R.N	: Acide ribonucléique
A.D.N	:Acide désoxyribonucléique
U.S.A	:United state of America
Vác	: vacuolisant
CP	: Centipoises.
K .da	: Kilo Dalton
Fla	: Flagelline
P.N.N	: Polynucléaires neutrophiles
L.P.S	: Lipopolysaccharide
I.L	: interleukine
C.M.H	: Complexe majeur d'histocomptabilité
Cellule Th	: Cellule T helper
T.R.U	: Test rapide à l'uréase
P.C.R	: polymérase Chain réaction
I.P.P	: Inhibiteur de la pompe à proton
A.M.X	: Amoxicilline
BS	: Sels de bismuth
F.U.R	: Furazolidane
L.E.V	: Levofloxacin
R.I.F	: Rifabutine

T.C	: Tétracycline
T.D.Z	: Tinidazole
A.I.N.S	: Anti inflammatoire non stéroïdien
E.L.I.S.A	: Enzyme linked immunosorbent assay
HP- NAP	: neutrophil activating protein
T.N.F	: Tumor necrosis factor
A.T.P	: Adenosine triphosphate
Cag A	: Cytotoxin associated gene A
Kb	: Kilo base
Cag PAI	: pathogenicity island



Sommaire

I. Introduction	1
II. Historique	3
III. Généralités :	8
A. Bactériologie :	9
1. Caractéristiques d' <i>H.pylori</i> :	9
1.1 Morphologiques et phénotypiques :	9
1.2 Caractéristiques génotypiques :	12
2. Habitat et colonisation :	13
2.1 Lors de la phase de contamination :	13
2.2 Principaux facteurs permettant à l' <i>H.pylori</i> de coloniser la muqueuse gastrique :	14
3. Facteurs de virulence :	16
B. Pathogénie et pouvoir pathogène de l'infection à <i>H.pylori</i> :	17
1. Survie, colonisation et persistance d'infection à <i>H.pylori</i> dans la muqueuse gastrique :	17
2. Pathogénie de l'infection à <i>H.pylori</i> et induction des lésions :	23
IV. Epidémiologie de l'infection à <i>H.pylori</i> :	31
A. Epidémiologie descriptive :	32
1. Prévalence :	32
2. Incidence :	42
B. Épidémiologie analytique :	44
1. Réservoir :	44
2. Transmission :	47

3. Moyens de transmissions :	48
V. Méthodes diagnostiques de l'infection à H.pylori :	50
A. Méthodes invasives pour le diagnostic de l'infection à H.pylori :	51
1.Examen anatomopathologique :	52
2. Test rapide à l'uréase :	53
3. Culture :	55
4.Amplification génique de l'ADN d'H.pylori :	56
5.Cytologie :	57
B. Méthodes diagnostiques non invasives :	57
1. Méthodes sérologiques :	57
2. Test respiratoire :	58
3. Détection antigénique dans les selles:	60
4. Autres méthodes non invasives:	60
C. Comparaison des différents tests diagnostiques :	61
D. Stratégie diagnostique:	62
E. Recommandations actuelles du diagnostic d'H.pylori :	64
VI. Éradication d'H.pylori :	65
A. Moyens thérapeutiques :	66
1. Généralités :	66
2. Présentation des médicaments anti-H.pylori :	69
B. Schémas thérapeutiques :	80
1. Trithérapies associant un antisécrétoire et une biantibiothérapie:	81
2. Trithérapies utilisant les sels de Bismuth:	82

3. Quadrithérapies :.....	83
C. Durée de la trithérapie :.....	84
D. Traitement d'éradication de première ligne :.....	85
E. Échec d'éradication d'H.pylori:.....	86
1. Définition d'un échec :.....	86
2. Que faire devant un échec d'éradication ?.....	86
F. Prévention de l'infection à l'H.pylori:	91
1. Respect des règles d'hygiène :	91
2. Stérilisation du matériel d'endoscopie digestive :.....	91
3. Vaccination anti-H.pylori :.....	91
4. Recommandations actuelles d'éradication d'H.pylori:	93
Conclusion :	95
Résumé.....	98
Bibliographie	102



I. Introduction

Hélicobacter pylori (*H.pylori*) est une bactérie qui infecte la muqueuse de la paroi de l'estomac humain. La bactérie *H.pylori* est notamment responsable des gastrites chroniques, des ulcères duodénaux et joue un rôle important dans la genèse de certains cancers gastriques. Connue depuis 1980 seulement, cette infection s'acquiert à l'enfance et dans la très grande majorité des cas, elle devient chronique, s'accompagne d'une inflammation de la muqueuse gastrique et est la cause de 90 % de toutes les gastrites chroniques.

Depuis sa découverte en 1982, *H.pylori* demeure le facteur étiologique le plus important dans les ulcères bulbaires. L'éradication de cette bactérie permet non seulement de réduire significativement le risque de récurrence ulcéreuse mais aussi de contrôler les récurrences hémorragiques ce qui souligne l'importance de diagnostiquer et de traiter cette infection en période hémorragique.

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été testés sur l'infection à *H.Pylori*, sans qu'aucun traitement ne permette d'atteindre une éradication à 100%. La diversité des protocoles étudiés et les écarts méthodologiques ont contribué à rendre confus les résultats, et il semble délicat à l'heure actuelle de proposer un traitement idéal.

Au Maroc, peu d'études ont été faites. Jusqu'à nos jours, on ignore l'efficacité réelle de nos schémas thérapeutiques, on ne dispose pas de chiffres sur la prévalence de la résistance aux antibiotiques dans notre pays pour suivre les dernières recommandations thérapeutiques, et on ne sait pas qu'elle est le traitement anti *H.Pylori* le plus adapté à notre population.

Le but de notre travail est de clarifier la pathogénie de l'infection à *H.pylori*, déterminer l'épidémiologie, préciser les principaux tests diagnostiques, et discuter les moyens thérapeutiques.



II. Historique

L'estomac a longtemps été considéré comme un milieu stérile, en dehors de rares cas de fistules gastro-entériques. L'acidité qui règne dans la cavité gastrique était censée éliminer toutes les bactéries. Des observations isolées, dont certaines très anciennes avaient rapporté la présence incidente de bactéries notamment spirales. Après la publication d'un article en 1945 par E. Palmer qui concluait à l'absence de spirochètes au niveau de la muqueuse gastrique à partir de l'examen de 1180 biopsies, l'intérêt sur le sujet déclinait rapidement et les travaux disparaissaient de la littérature durant 20 ans [1].

Parallèlement on s'était aperçu de la présence d'une activité uréasique dans l'estomac. En 1955, cette activité uréasique fut attribuée à une origine bactérienne. On avait même établi une relation entre l'activité uréasique et la maladie ulcéreuse et certains patients ont été traités par l'urée.

En 1975, Steer et Colin Jones, deux auteurs anglais rapportaient la présence d'une bactérie sur la partie profonde de la couche du mucus chez les patients présentant un ulcère gastrique. La culture des biopsies aboutissait à l'identification de *Pseudomonas aeruginosa*. On sait actuellement que ces bactéries vues au microscope à balayage étaient en fait *H. pylori* et que les produits de la culture correspondaient à une contamination des canaux à biopsie, à une époque où les endoscopes n'étaient pas désinfectés [1,2].

Le succès allait enfin surgir grâce aux travaux de deux médecins australiens de l'hôpital de Perth, Robin Warren (anatomopathologiste) et Barry Marshall (interne en gastro-entérologie), Warren avait signalé à Marshall qu'il observe fréquemment sur les biopsies gastriques des bactéries spirales. Marshall élabore alors un programme sur 100 patients étudiés par gastroscopie avec mise en culture systématique en milieu micro-aérophile des biopsies. En 1982 à Pâques,

les cultures abandonnées 5 jours étaient positives et ceci aboutissait à une publication initiale dans The Lancet 1983[1]. Les auteurs faisaient la relation entre l'existence d'une gastrite et cet organisme « *campylobacter like* ».

En 1984, *Zangenberg et Coll* notaient que la bactérie produisait une grande activité uréasique en culture.

En 1985 Marshall absorbait une suspension de culture de la bactérie pour remplir le 3^{ème} postulat de Koch. Cette ingestion fut suivie d'un syndrome dyspeptique aigu avec apparition d'une gastrite aiguë sur biopsies effectuées au 10^{ème} jour. Les bactéries étaient cultivées remplissant le 4^{ème} postulat [1,3].

Rebaptisé *Camylobacter pylori*, le germe allait en 1989 être classé comme le chef de file d'un nouveau genre *Hélicobacter* et dénommé *Hélicobacter pylori*.

La découverte en 1987 de la réduction des récurrences ulcéreuses après éradication de *H.pylori* allait permettre de convaincre beaucoup de cliniciens septiques.

La première recommandation thérapeutique était formulée aux congrès mondial de gastroentérologie de Sydney 1990.

Dans le but de formuler des recommandations de pratique clinique scientifiquement fondées, plusieurs conférences de consensus étaient organisées [3,4].

Dates clés dans l'histoire de *Hélicobacter pylori* [3]

1893 Premières bactéries spiralées gastriques retrouvées dans l'estomac d'un chien.

- 1906 Mise en évidence de spirokètes dans l'estomac humain.
- 1924 Découverte d'une activité uréasique dans l'estomac humain.
- 1950 Démonstration de la neutralisation de l'acidité gastrique par l'ammoniac produit sous l'effet de l'uréase retrouvée chez les patients atteints d'ulcères gastriques.
- 1975 Présence de spirokètes et de gastrite dans 80% des ulcères gastriques.
- 1976 Cascades des étapes de la carcinogenèse gastrique proposée par la Correa.
- 1983 Micro-organismes *Campylobacter*-like associés à une gastrite avec possibilité d'ulcérations bulbaires.
- 1985 Relations temporelles entre l'acquisition de l'infection à *H.pylori* et le développement de la gastrite.
- 1987 Intérêt de l'éradication de *H.pylori* dans la cure de l'ulcère bulbaire.
- 1989 Suggestions du génie de *H.pylori*.
- 1993 Mise en évidence par Eurogast Study GROUP la corrélation infection à *H.pylori* et la mortalité par cancer gastrique.
- 1993 Régressions du lymphome de MALT (Mucosa associated lymphoid tissue) de bas grade après éradication de *H.pylori*.
- 1994 *H.pylori* est classé comme un carcinogène de garde 1 par conséquent elle doit être dans l'ulcère gastrique.
- 1996 Étude de MACH1 : triple thérapie avec omeprazole produit le taux le plus élevé d'éradication.

1997 Consensus de Maastricht.

1999 Étude deMACH2 : tests de susceptibilité.

2001 Le cancer gastrique se développe uniquement chez les patients infectés par *H.pylori*.

2002 Deuxième consensus de Maastricht.

2005 Sérum pepsinogen est un bon marqueur prédictif de développement du cancer gastrique.

2005 Prix Nobel: Robin Warren ET Barry Marshall.

2006 Troisième consensus Maastricht.



III. Généralités :

A. Bactériologie :

1. Caractéristiques d'*H.pylori* :

1.1 Morphologiques et phénotypiques :

L'*H.pylori* est une bactérie qui appartient au groupe VI des bactéries gram négatif. Les classifications actuelles sont basées sur l'hybridation et le séquençage de l'ARN ribosomal (Acide ribonucléique) [5].

Ce groupe comporte également les genres *Campylobacter*, *Acrobacter* et *Wolinella*. Le genre *Helicobacter* comporte maintenant plus de 15 espèces [5,6]. *H.pylori* vit dans l'estomac de l'homme tandis que *H.heilmanni* vit dans celui des chats et des chiens mais peut également contaminer l'homme. Celui-ci n'est cependant pas cultivable. *Helicobacter fennelia* ont seulement été isolés au niveau des selles [5]. Le tableau I montre les caractéristiques permettant de différencier entre ces différentes espèces.

Tableau I : caractéristiques permettant de distinguer les différents *Helicobacter* chez l'homme [6]

caractères	<i>H.pylori</i>	<i>H.cynediae</i>	<i>H.fenneliae</i>	<i>H.heilmannii</i>
cultivable	+	+	+	-
uréase	+++	-	-	
R éd NO 3	-	+	-	
AC.nalidixique	R	S	S	
culture avec :				
Bile 1%	-	+	+	
Glycine 1%	-	+	++	
biotope	Estomac	Selles	Selles	Estomac

H : *Helicobacter*

R : résistant

S : sensible

a. Morphologie :

H.pylori est un bacille gram négatif, spiralé ou incurvé flagellé, non sporulé et d'aspect polymorphe [5,7]. C'est une bactérie de petite taille : de 0,5 à 1 micromètre de largeur et de 2,5 à 5 micromètre de longueur. Lorsqu'elle est visualisée sur les tissus gastriques, elle apparaît spiralée en forme S allongé et morphologiquement semblable aux bactéries du genre *Campylobacter* (figure 1)[5,8].

Après culture in vitro, la bactérie présente une forme moins incurvée plus ou moins bacillaire. Sur des cultures âgées, mais également in vivo, la morphologie de l'*H.Pylori* évolue vers une forme sphérique dite « forme coccoïde » qui correspond à un état de différenciation de la bactérie en réponse à un environnement hostile[5,8]. Ces formes coccoïdes sont à ce jour non cultivables. Les cellules possèdent à l'une de leurs extrémités 5 à 6 flagelles qui présentent la particularité d'être engainés et forment un bulbe terminal, analogue à celui présent sur les flagelles des bactéries du genre *Vibrio* (figure 2)[5].

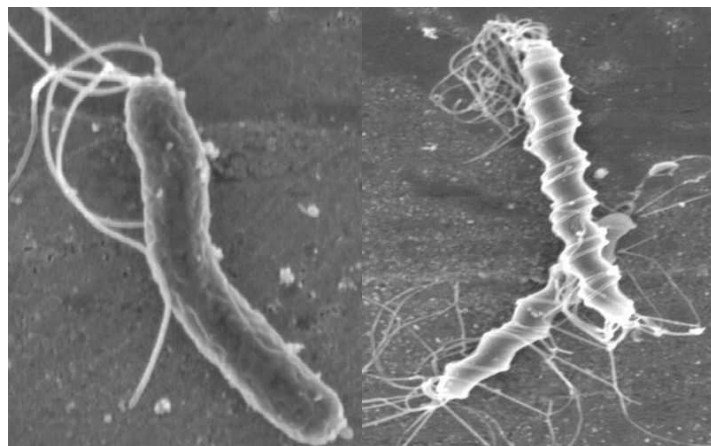
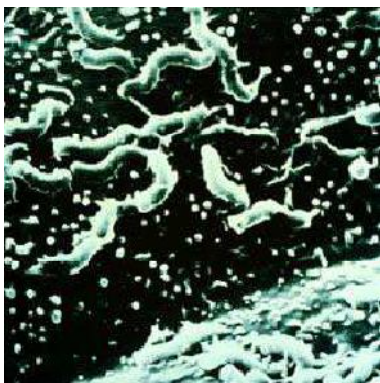


Figure 1 : *Helicobacter pylori* : forme végétative habituelle [5,8]



Figure 2 Aspect d'*H.pylori* en microscopie électronique montrant les flagelles [5].

b. Métabolisme :

H.pylori pousse exclusivement à 37°C et en milieu micro aérobie : la bactérie est en effet sensible à l'oxygène au taux de l'air et requiert pour survivre une atmosphère appauvrie en oxygène (3 à 7%) [5].

À l'heure actuelle l'état des connaissances est très faible sur le métabolisme de ces bactéries, considérés initialement comme capable de cataboliser les sucres, cette notion a été récemment remise en cause [8], puisque *H.pylori* synthétise les enzymes de la voie métabolique du pentose-phosphate.

H.pylori synthétise également une phosphatase alcaline, une gamma-glutamyltranspeptidase, une leucine aminopeptidase mais surtout une catalase, une oxydase et une uréase parmi les plus actives du monde bactérien, autant d'enzymes de détection aisée qui servent à l'identification de la bactérie [8].

1.2 Caractéristiques génotypiques :

Le pourcentage G+C (guanine + cytosine) des souches d'*H.Pylori* varie entre 35,8 et 37,1% et toutes les études menées révèlent qu'en dépit des propriétés biochimiques très homogènes, il existe au sein de l'espèce *H.pylori* une très grande diversité génomique ; en effet les pourcentages d'homologie obtenus par hybridation moléculaire entre ADN (Acide désoxyribonucléique) génomique de souches d'origine très diverse varient de 65 à 95% [5,8]. Cette grande diversité génomique, unique dans le monde bactérien, est encore mal comprise mais aboutissant toute fois à un monomorphisme phénotypique.

A ce jour la composition génomique de souches d'*H.Pylori* est connue : « *H.pylori* 26695 » isolé en Angleterre en 1997 et « *H.pylori* J99 » isolé aux USA en 1994 [5]. Leur génome consiste à une structure chromosomique circulaire de 1,64 à 1,67 méga bases dont 90,8 à 91% sont constituées de régions codantes. La comparaison des séquence nucléotidiques de ces deux souches a montré que leur génome était relativement conservé et qu'elles se différenciaient par le nombre et la nature de séquences d'insertion ,ainsi que par la présence ou non de gènes codant des enzymes de restriction[8].

Les régions chromosomiques essentielles contiennent les gènes intervenant dans la synthèse de l'uréase, la cytotoxine VacA (vacuolisant) de l'antigène CagA (Cytotoxin associated gene A) et des flagellines. la plupart des souches isolées en Asie de l'est possèdent l'îlot de pathogénicité CagA et des allèles toxinogènes du gène VacA, alors que seuls environ 50% des souches isolées en Europe ou aux USA possèdent ces gènes.

Cette diversité génomique pourrait s'expliquer par une dérive géographique ancienne des souches et /ou par une sélection différente des souches en fonction des caractéristiques de l'hôte [7,8].

2. Habitat et colonisation :

H.pylori vit dans l'estomac de l'homme et d'autres primates mais le réservoir principal reste l'estomac humain .La bactérie est adaptée à la vie dans le mucus gastrique [5,9].

2.1 Lors de la phase de contamination :

La bactérie, très mobile grâce à ses flagelles acido-résistants, va pouvoir rapidement pénétrer la couche de mucus. A la partie profonde de la couche de mucus, le PH est autour de 7. La bactérie va s'installer en profondeur variable de la couche de mucus et d'adhérer aux cellules épithéliales surtout antrales grâce à des récepteurs spécifiques [5,6].

H.pylori se développe essentiellement dans l'antra gastrique et se retrouve en nombre plus réduit au niveau du fundus. On peut retrouver *H.pylori* dans les zones de métaplasie gastrique du bulbe duodéal mais pas dans les zones d'endobrachyo-œsophage. Après passage dans la lumière intestinale, la bactérie est plus souvent détruite par l'action des sels biliaires et par la compétition avec de très nombreuses autres espèces bactériennes [5].

Bien qu'*H.pylori* soit essentiellement présent à la surface de la muqueuse gastrique, il est maintenant clairement établi que cette bactérie peut envahir les cellules épithéliales gastriques humaines .Après une phase d'adhérence, l'internalisation de la bactérie résulte d'une endocytose type fermeture clair.

Il a été suggéré que la survie intracellulaire de cette bactérie pourrait lui permettre d'échapper, au moins transitoirement à l'activité des antibiotiques et à l'immunité locale, avant de recoloniser le milieu extracellulaire [9,10].

2.2 Principaux facteurs permettant à *H.pylori* de coloniser la muqueuse gastrique :

Semble être au nombre de trois conférant ainsi à la bactérie une aptitude à survivre dans l'environnement extrêmement acide que constitue le suc gastrique [5].

a. Sécrétion d'enzymes :

La sialidase qui dégrade le mucus (comme les lipopolysaccharidases), la phospholipase A₂ qui altère l'hydrophobicité de la muqueuse gastrique, une ATP^{ase} type P qui serait une cible potentielle des inhibiteurs de la pompe à proton, mais surtout l'uréase produite en grande quantité (6% des protéines solubles).

Toutes les souches isolées en clinique produisent une uréase qui possède des propriétés uniques dans le monde bactérien. L'uréase est une métalloprotéine contenant du nickel, constituée de deux sous unités peptidiques UreA et UreB au lieu de trois observées chez les autres uréases bactériennes. Sa localisation est extracellulaire, l'uréase hydrolyse l'urée présente dans le suc gastrique en libérant de l'ammoniaque ce qui a pour effet immédiat de neutraliser le micro et la macro environnement de la bactérie, lui permettant de survivre. On connaît l'organisation génétique requise pour la réduction de l'uréase. *L.H.pylori* génétiquement dépourvu d'uréase n'est pas pathogène.

La principale activité de cette uréase lui vient de l'incorporation des ions de nickel. Certaines protéines sont nécessaires à cette fonction telle : Hpn (Histidine-rich protein) qui lie spécifiquement les ions nickel et surtout récemment découverte HspA (The heat-shock protein) qui permet soit incorporation de l'ion nickel soit la stabilisation du complexe uréase/ions nickel en milieu acide.

H.pylori a besoin d'un environnement acide pour survivre en présence d'urée .Ceci explique probablement le développement de *l'H.pylori* au niveau du fundus et sa raréfaction au niveau de l'antrum chez les patients prenant les inhibiteurs de la pompe à protons au long cours, ce qui entraîne une élévation du PH moyen gastrique sur 24H [5, 8, 9].

b. Mobilité :

Est liée à la forme spiralée et aux flagelles .Il s'agit de point commun à toutes les bactéries du mucus .*L'H.pylori* bouge encore quand la viscosité atteint 200 centipoises alors que *Escherichia coli* est immobilisé avec une viscosité de 20 centipoises .Les variantes peu ou immobiles *d'H.pylori* ne peuvent coloniser l'estomac de porclet.

c. Facteurs d'adhérences :

Après multiplication de la bactérie, une partie de celle-ci va adhérer aux cellules à mucus. *H.pylori* possèdent des adhésines qui sont des protéines lectine-like .In vivo l'adhérence *d'H.pylori* est influencée par les antigènes Lewis b, la signification clinique de cette constatation étant encore discutée (explication de grande fréquence d'ulcère duodénaux chez les sujets du groupe O ?).Sur le plan cellulaire, seules les cellules épithéliales possèdent des récepteurs spécifiques pour les adhésines de *l'H.pylori* [5,8].

3. Facteurs de virulence :

Tous les isolats *d'H.pylori* présentent certaines propriétés permettant de survivre dans la lumière de l'estomac, et de coloniser la muqueuse gastrique. Cette aptitude unique est liée aux facteurs de virulence [5, 6 ,8 ,9] :

- L'uréase dont la synthèse en très grande quantité permet la neutralisation du microenvironnement de la bactérie du fait de l'hydrolyse de l'urée gastrique et la libération d'ions ammonium ce qui tamponne l'acidité gastrique.
- Les flagelles assurant à la bactérie une très grande mobilité lui permettant de traverser la couche de mucus et d'échapper à l'acidité gastrique.
- Les molécules d'adhérences permettant une interaction spécifique avec des récepteurs des cellules épithéliales gastriques garantissant son installation et sa multiplication sous la couche de mucus au contact des cellules épithéliales.
- Les superoxydes dismutase et catalase permettent la résistance à la phagocytose et donc l'échappement aux défenses immunitaires de l'hôte.
- Les facteurs protéiques toxiques tels que la cytotoxine vacuolisant (Vac A) agissant directement sur les cellules épithéliales provoquant des lésions.
- LA Coag A : joue probablement un rôle majeur dans l'inflammation muqueuse et ceci expliquerait la plus grande intensité de la gastrite lorsque *H.pylori* est Coag A+.
- La Nix A : capte le nickel nécessaire pour l'uréase.

- La HP NAP (neutrophil activating protein) : activation des neutrophiles.
- Les hémolysines : fonction d'hémolyse.
- La lysolécithine : composé cytotoxique pouvant causer des ulcérations.
- Les facteurs mucolytiques qui favorisent la dégradation du mucus.
- L'acétaldéhyde qui provoque la dénaturation protéique.

B. Pathogénie et pouvoir pathogène de l'infection à *H.pylori* :

La muqueuse gastrique est très protégée contre les infections bactériennes. *H.pylori* est une bactérie adaptée de façon extraordinaire à cette niche écologique avec une multitude de mécanismes qui lui permettent de pénétrer le mucus, de se mouvoir, de se lier aux cellules épithéliales, d'échapper à la réponse immunitaire et enfin de persister et de coloniser la muqueuse gastrique induisant ainsi un certain nombre de lésions [5,9].

Le génome d'*H.pylori* (1,65 millions paires de bases) code pour environ 1500 protéines. Cette diversité protéique témoigne de la complexité de fonctionnement de cette bactérie et donc de la compréhension de son comportement dans l'estomac de l'homme [5].

1. Survie, colonisation et persistance d'infection à *H.pylori* dans la muqueuse gastrique :

1.1 Survie d'*H.pylori* dans l'estomac :

Les souches d'*H.pylori* sont toutes dotées de propriétés qui leur confèrent une aptitude à survivre dans l'environnement extrêmement acide que constitue le suc gastrique et ceci grâce à un ensemble de propriétés [5, 8, 9, 11, 12].

a. Synthèse d'uréase:

Toutes les souches isolées en clinique produisent une uréase qui possède des propriétés uniques dans le monde bactérien. L'uréase native *d'H.pylori* possède une masse moléculaire d'environ 540KDa (Dalton), hexamérique contenant du nickel et constituée de 2 sous unités UreA(30KDa) et UreB(62KDa). Le gène de l'uréase est constitué par 9 gènes incluant les gènes de structure UreA et UreB ainsi que des gènes de régulation impliqués dans la synthèse, et l'assemblage de l'haloenzyme. Sa localisation est extracellulaire et ce metalloenzyme à ion nickel est extrêmement abondant puisqu'elle représente 6% des protéines totales de la bactérie. L'uréase est une protéine indispensable à la colonisation bactérienne comme l'ont démontré plusieurs études sur des mutants *d'H.pylori* dépourvus d'uréase et qui étaient incapables de coloniser les porcelets gnotobiotiques ou de souris NUDE infectées par de telles souches. Cette enzyme est capable d'hydrolyser l'urée qui est présente à des concentrations de 3-5mmol/l dans le liquide gastrique, en libérant de l'ammoniaque (figure3). Cette activité s'exerce même à des PH acides. La libération d'ammoniaque à pour effet immédiat de neutraliser le micro et la macro environnement de la bactérie lui permettant ainsi de survivre [9,12].

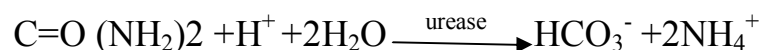


Figure 3: formule de l'hydrolyse de l'urée

L'activité de l'uréase est régulée par un canal de l'urée PH dépendant, en effet ce canal s'ouvre à PH bas et se ferme dans les situations d'un PH neutre. *H.pylori* a besoin d'un environnement acide pour survivre en présence d'urée. Ceci explique probablement le développement *d'H.pylori* au niveau du

fundus et sa raréfaction au niveau de l'antre chez les patients prenant des inhibiteurs de la pompe à proton au long cours, ce qui entraîne une élévation du PH moyen gastrique sur 24H[14]. Associées à l'expression de cette enzyme à nickel, un certain nombre de protéines à forte affinité au nickel ont été découvertes[8,10] :

- Deux systèmes de transport membranaires: la protéine NixA et un homologue de la protéine NikD d'*Escherichia.coli*.
- Hpn qui est une protéine de faible poids moléculaire comportant 47% de résidus histidine liant spécifiquement les ions nickel et ayant un rôle probable dans le transport, stockage et la régulation des ions nickel.
- HspA jouant un rôle de chaperonine spécifique de l'uréase permettant soit l'incorporation du nickel à l'enzyme soit la stabilisation du complexe uréase /ions nickel en milieu acide.

b. Mobilité :

La deuxième propriété dont l'expression est critique pour permettre à la bactérie d'échapper rapidement à l'acidité de la lumière gastrique est la synthèse de 5 à 6 flagelles unipolaires conférant à la bactérie la capacité de se mouvoir dans une substance aussi visqueuse que le mucus gastrique qui recouvre les cellules épithéliales .

Il existe un gène codant pour la flagelline majoritaire Fla A et la flagelline minoritaire Fla B, ainsi que le gène codant pour la protéine d'ancrage flgE du filament à la bactérie [9].

c. Facteurs modifiant la sécrétion acide gastrique :

Seront détaillés ultérieurement dans le chapitre pathogénie de l'infection à *H.pylori*.

1.2 Multiplication et installation de la bactérie dans l'estomac :

Lorsqu'elles se sont échappées de la lumière gastrique en pénétrant dans le mucus, les bactéries se multiplient et vont se nicher au contact des cellules épithéliales gastriques sous la couche du mucus. La multiplication en un tel site n'est possible que grâce à leur aptitude à se multiplier en atmosphère microaérobie et à l'existence d'un métabolisme adapté à cet environnement. Rappelons aussi que étant donné que *H.pylori* est retrouvée exclusivement à la surface des cellules épithéliales et qu'il ne survit qu'au niveau de la muqueuse gastrique ceci amène à supposer l'existence de récepteurs cellulaires spécifiques et complémentaires des adhésines d'*H.pylori* [5,8,9,13].

a. Adhésines bactériennes et récepteurs cellulaires :

Après multiplication des bactéries, une partie de celles-ci va adhérer aux cellules à mucus. *H.pylori* possède des adhésines qui sont des protéines lectine-like. Il existe deux types d'adhésions : certaines médiées par des structures de type fimbriae et des adhésions étroites qui s'accompagnent d'un effacement local des microvillosités.

Il existe essentiellement cinq types d'adhésines [9]:

- ✓ Adhésine fibrillaire HpaA capable de s'associer à un récepteur de type N-acétyl neuraminylactose.

- ✓ Fauchère et Blaser ont décrit un matériel superficiel entourant *H.pylori* et capable d'adhérer aux lignées cellulaires de type Hela reconnaissant un récepteur différent .
- ✓ Exoenzyme S qui est une protéine capable de s'associer spécifiquement aux glycérolipides de type phosphatidyléthanolamine, isolé de cellules gastriques humaines.
- ✓ Une adhésine bactérienne non encore connue aurait comme récepteur l'antigène Lewis b.

b. Système de captation de fer :

Comme toute bactérie l'*H.pylori* doit disposer d'un système de captation pour garantir son approvisionnement en fer. La nature de ce système est assez peu clarifiée malgré l'existence des arguments en faveur. Houston et al ont conclu à l'absence de sidérophore ,et ont montré que *H.pylori* fixerait directement le fer associé à la lactoferrine humaine ou à l'hème .

1.3 Persistance de la bactérie au site de l'infection :

Sera définie par la persistance , l'aptitude de la bactérie à se maintenir plus de deux semaines au niveau de la muqueuse gastrique. A coté des facteurs décrits ci-dessous qui interviennent également dans l'aptitude à persister il existe des facteurs qui permettent à cette bactérie d'échapper aux systèmes immunitaires de l'hôte. En effet la colonisation de la muqueuse gastrique est associée à une stimulation du système immunitaire qui se traduit par une réponse humorale spécifique et locale dirigée contre certains antigènes d'*H.pylori* . Cette bactérie grâce à des mécanismes encore mal élucidés réussit à échapper à la réponse immunitaire [8,9,11,13,14].

Deux enzymes ont été principalement identifiées et qui sont capable de résister à la phagocytose qui est l'étape crucial dans le déclenchement de la réaction immunitaire : une catalase présente chez toutes les souches d'*H.pylori* synthétisée et relarguée en grande quantité dans le milieu extracellulaire et une superoxyde dismutase, antigène récemment purifié.

Récemment ,il a été démontré que l'activité uréasique et la libération d'ammoniaque pourraient permettre une neutralisation du compartiment phagolysosomal et empêcheraient les cellules phagocytaires d'agir efficacement.

1.4 Internalisation d'H.pylori :

De nombreux auteurs, étudiant par microscopie électronique à transmission des biopsies de la muqueuse gastrique des patients infectés par *H.pylori* ,ont noté la présence de cette bactérie à l'intérieur de diverses cellules épithéliales de l'antrum et de fundus ainsi qu'au niveau des zones de métaplasie gastrique et au niveau du duodénum . Les bactéries étaient le plus souvent sous forme bacillaire . A l'intérieur de cellules gastriques ,*H.pylori* a été le plus souvent visualisé dans des vacuoles intracytotoplasmiques mais aussi directement dans le cytosol . Environ 20% des bactéries qui colonisent la muqueuse gastrique sont en contact direct avec l'épithélium gastrique . Certaines études ont montré que la proportion des bactéries intracellulaires ,bien que faible, est loin d'être négligeable ,en particulier si l'on considère que la concentration bactérienne totale est d'environ 1 million par gramme de tissu gastrique. La voie de pénétration est encore mal connue. Elle pourrait résulter d'une endocytose se déroulant au niveau des canalicules sécrétoires ou encore au niveau des espaces intercellulaires grâce à des récepteurs des membranes basolatérales. Certaines

bactéries réussissent à survivre dans les phagolysosomes et sont libérées dans le cytosol et comme conséquences avoir une évolutivité plus marquée dans les lésions gastroduodénales [10,14].

2. Pathogénie de l'infection à *H.pylori* et induction des lésions :

2.1 Mise en évidence de l'inflammation gastrique induite par l'*H.pylori* :

Il existe un certain nombre d'éléments témoignant de l'implication de l'infection à *H.pylori* dans la genèse des lésions de gastrite chronique superficielle [5] :

- ✓ L'ingestion volontaire de culture des bactéries a induit chez des sujets sains l'apparition d'une gastrite chronique.
- ✓ L'éradication d'*H.pylori* induit une amélioration de cette gastrite.
- ✓ L'absence de traitement de cette infection induit une persistance de la réponse immunitaire vis-à-vis de la bactérie.
- ✓ Le titre des anticorps spécifiques d'*H.pylori* diminue après éradication de la bactérie.

2.2 Histopathologie de l'infection à *H.pylori* :

L'infection à *H.pylori* entraîne constamment des réactions inflammatoires de l'épithélium gastrique, caractérisant la gastrite histologique. Il s'agit d'une gastrite à prédominance antrale appelée gastrite de type B (la gastrite de type A étant la gastrite auto-immune de type Biermer à prédominance fundique) [5,8,9].

Après ingestion, apparaît en quelques jours une gastrite aiguë caractérisée par une infiltration de la lamina propria par de nombreux PNN (polynucléaire neutrophile) et une dégénérescence épithéliale. Il existe du point de vue fonctionnel une hypochlorhydrie temporaire. Après quelques semaines, l'aspect est celui d'une gastrite chronique avec infiltration inflammatoire à cellules rondes (plasmocytes et lymphocytes) et persistance fréquente de PNN (polynucléaire neutrophiles) dans la lamina propria.

Une atrophie des glandes gastriques peut apparaître au long cours, de même que des lésions dégénératives de surface et une métaplasie intestinale. Parfois on peut avoir une gastrite folliculaire. L'évolution peut se faire chez certains vers une atrophie gastrique qui peut devenir très évoluée avec hypochlorhydrie et diminution voire disparition de l'infection à *H.pylori* [5]. Mais avant d'arriver à cette expression anatomopathologique de l'infection à *H.pylori* quels sont les différents mécanismes impliqués dans la genèse de ces lésions.

2.3 Mécanismes pathogéniques d'*H.pylori* :

Après colonisation de la muqueuse gastrique, l'infection à *H.pylori* peut évoluer vers la constitution des lésions gastro-duodénales qui dépendent ; étant donné que *H.pylori* n'est pas une bactérie invasive, des réactions immunologiques locales et générales de l'hôte et des mécanismes cytotoxiques. L'intensité de la gastrite va dépendre des facteurs propres à la bactérie (facteurs de virulence) et de facteurs propres à l'hôte (réactions immunitaires) [9].

a. Genèse des lésions de la muqueuse :

Uréase :

Le premier déterminant commun à toutes les souches de *H.pylori* impliqué directement dans les lésions des tissus est l'ammoniaque libérée par hydrolyse de l'urée. Elle est toxique pour les cellules épithéliales gastriques [8,9,12].

Cytotoxine vacuolisante : VacA

Cette protéine (exotoxine) a été mise en évidence en 1988 par Leunk. Elle est capable d'induire la formation de vacuoles acides dans le cytoplasme des cellules épithéliales. Environ 43 à 50% des souches d'*H.pylori* sont capables d'induire un effet cytotoxique vacuolisant. Parmi elles, 30% des souches non associées à un ulcère peptique expriment une cytotoxine, alors que ce pourcentage est de 60% pour les souches associées à la maladie ulcéreuse. Le rôle pathogénique de cette cytotoxine est toujours discuté. Elle apparaît comme un facteur de pathogénicité important.

Sa présence n'est toutefois pas indispensable à la genèse des ulcères puisque 40% des souches associées à la maladie ulcéreuse ne produisent pas de cytotoxine dont l'activité soit détectable *in vitro*. Cette toxine s'attache sur la membrane de la cellule épithéliale et forme un canal hexamérique anion-sélectif voltage dépendant à travers lequel les ions bicarbonates et ions organiques peuvent traverser la membrane et donc d'approvisionner la bactérie en nutriments dont elle a besoin pour sa multiplication et son métabolisme. Cette VacA entraîne également une réduction du cytoplasme et de la membrane mitochondriale induisant ainsi l'apoptose [9,14].

Rôle du lipopolysaccharide LPS :

Bien que faiblement immunogène , le LPS de *H.pylori* peut modifier la structure du mucus en exerçant un effet de glycosylation et de sulfatation du mucus entraînant un changement de la structure macromoléculaire en forme de faible poids moléculaire avec une vulnérabilité accrue de la surface épithéliale à l'acidité gastrique .D'autres part il stimule la sécrétion du pepsinogène [8,9,14].

Lésions induites par une adhésion étroite type « EPEC »

La possibilité pour *H.pylori* d'adhérer aux cellules épithéliales accroît certainement la toxicité de certaines molécules bactériennes telle la cytotoxine vacuolisante ,le LPS et autres protéines. Des études ont démontré qu'après cette adhésion il y a un réarrangement du cytosquelette avec phosphorylation des tyrosines kinases [9].

Activités enzymatiques potentiellement associées à la perte d'intégrité du mucus ou des cellules épithéliales :

La littérature fait état de l'expression par certaines souches de *H.pylori* de phospholipases A2 et C et d'une hémolysine dont l'activité pourrait affecter l'intégrité des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique et altérer la perméabilité des membranes cellulaires.

Il a été également publié que toutes les souches de *H.pylori* produisaient une mucinase dégradant les glycoprotéines du mucus et diminuant de ce fait la protection des cellules épithéliales gastriques contre l'acidité gastrique [9].

b. Induction et persistance de l'inflammation :

Le caractère actif de la gastrite chronique se définit par la présence de PNN ,et il convient d'identifier les facteurs bactériens impliqués dans le recrutement des PNN par chimiotactisme et surtout ceux impliqués dans leur activation [5,9,14].

Induction de l'IL-8 et la région « CAG » :

L'activation de la réponse inflammatoire par *H.pylori* fait intervenir un mécanisme impliquant la production par les lignées cellulaires mises au contact avec *H.pylori* d'un médiateur puissant de l'inflammation ,l'interleukine IL-8.

Il s'agit d'un petit polypeptide responsable du recrutement par chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des leucocytes et surtout de leur activation.La stimulation de l'IL-8 se faisait directement par des produits bactériens sans l'intervention d'autres cytokines telles IL-3,TNF alpha(Tumor necrosis factor) ou interféron gamma ceci va entraîner par la suite la sécrétion d'enzymes lysosomiales et de radicaux libres,générateurs de lésions cellulaires.

La région « CAG »de *H.pylori* :est une région d'environ 40 Kilobases qui est présente chez certaines souches de *H.pylori* et absente des autres souches.Il apparait que toutes les souches possédant cette region (environ 43%)codent entre autre pour l'antigène CagA (Cytotoxin associated gene A)ou antigène associé à la cytotoxine.Un mutant isogénique ,dans lequel le gène CagA a été inactivé est sans effet sur l'activité cytotoxique de la bactérie ,ni sur la production d'IL-8 par les cellules épithéliales .

En revanche , en inactivant spécifiquement deux phases ouvertes localisées dans la region 5' du gène CagA (picA et picB),on a démontré une forte baisse de

la stimulation de la production d'IL-8 par les cellules épithéliales, suggérant que les protéines codées par ces phases ouvertes participent à la production, sécrétion ou l'ancrage d'une protéine jouant un rôle dans la transduction d'un signal vers les cellules épithéliales induisant la synthèse d'IL-8. La région Cag confère donc aux souches qui la portent un pouvoir pro-inflammatoire plus important en stimulant activement la production d'IL-8 [8,9].

Activation des neutrophiles :

Les souches d'*H.pylori* produisant la cytotoxine VacA et portant la région Cag exprimant plus fréquemment les propriétés de chimioluminescence forte et rapide des PNN « burst oxydatif » [8].

c. Perturbation de la régulation de la sécrétion acide :

La colonisation de la muqueuse gastrique par *H.pylori* est un paramètre clé dans la genèse et l'entretien de la maladie ulcéreuse. En effet, la présence de *H.pylori* au niveau de la muqueuse gastrique conduisait à 2 anomalies physiologiques : une hypergastrinémie par synthèse accrue de la gastrine par les cellules G antrales et une diminution de la sécrétion de la somatostatine synthétisée par les cellules D et ceci par l'intermédiaire d'une multitude de facteurs notamment cytokines proinflammatoires et N-alpha-méthyl histamine [9].

d. Réponse immunitaire vis-à-vis de l'infection à H.pylori :

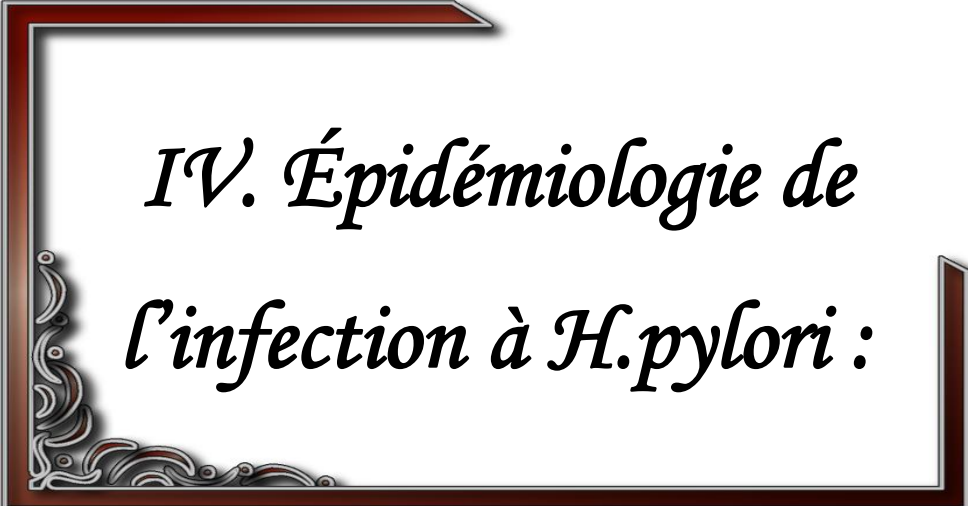
H.pylori est à l'origine d'une inflammation gastrique continue chez la personne infectée. Cette réponse immunitaire consiste en le recrutement des PNN, de lymphocytes B et T, des cellules plasmiques et de macrophages. L'invasion de la muqueuse gastrique par la bactérie et l'attachement aux cellules

épithéliales entraîne le déclenchement de la réponse immunitaire [9,14,15].L'agent pathogène peut se lier au complexe majeur d'histocompatibilité de type II(CMH) à la surface des cellules épithéliales entraînant leur apoptose . D'autres modifications cellulaires sont induites par des protéines codées par le cag-PAI et la translocation de CagA dans les cellules épithéliales gastriques .L'uréase ainsi que certaines porines contribuent à l'extravasation et au chimiotactisme des PNN(polynucléaires neutrophiles)[14,15,16].

L'épithélium gastrique des sujets infectés par *H.pylori* possède un taux d'IL-1B et le TNF alpha .Parmi elle l'interleukine-8,chémokine activatrice des neutrophiles exprimée par les cellules gastriques épithéliales,possède un rôle central dans la réaction immunitaire. *H.pylori* possédant le cag-PAI induit une réponse plus importante de l'IL-8,cette réponse dépend de l'activation d'un facteur nucléaire NF-kB et d'un facteur activateur protéique AP-1 [15,18].

H.pylori induit une réponse systémique vigoureuse et une réponse humorale muqueuse.Cette production d'anticorps ne contribue pas à l'éradication de l'infection mais entraîne plutôt des dommages tissulaires[5,9,14,18]Certains patients infectés par *H.pylori* possède des anticorps contre la H^+/K^+ ATP ase des cellules pariétales gastriques et qui est corrélé plus avec une importante atrophie du corps. Durant la réponse immunitaire spécifique,différents sous groupes de cellules T émergent.Ces cellules participent à la protection de la muqueuse ainsi à la distinction entre bactéries pathogènes et commensales.Les cellules Th immatures peuvent se différencier en deux sous types fonctionnels :cellules Th1 sécrétant IL-2,IFN-gamma et les cellules Th2 sécrétant IL-4 et IL-5 et IL-10.Les cellules Th2 stimulent les

cellules B en réponse à un pathogène extracellulaire alors que les cellules Th1 sont en général induites en réponse à un pathogène intracellulaire [17,19,20]. Dans le cas de l'infection par *H. pylori* une réponse par des cellules de type Th2 est la plus attendue vu que cette bactérie n'est pas invasive et induit une forte réponse humorale. Paradoxalement, on a remarqué que les cellules Th1 sont les plus souvent rencontrées. Les études ont démontré que les cytotoxines induites par les cellules Th1 entretiennent la gastrite alors que celles sécrétées par les Th2 sont plutôt protectrices contre l'inflammation gastrique. Cette orientation des Th1 peut être due à la production importante au niveau de l'antrum de IL-18 en réponse à l'infection à *H. pylori* [11,16,19].



*IV. Épidémiologie de
l'infection à *H. pylori* :*

L'infection à *H.pylori* est probablement l'infection bactérienne chronique la plus répandue dans le genre humain après la carie dentaire. Elle est disséminée de façon hétérogène dans le monde entier et entraîne des maladies gastro-duodénales dans tous les groupes d'âge [5]. L'épidémiologie descriptive s'est enrichie très fortement grâce à de nombreuses publications depuis une dizaine d'années, mais les sources d'infection et les voies de transmission, difficiles à étudier, demeurent incertaines et mal connues. De grands progrès sont encore à faire dans la connaissance précise des mécanismes épidémiologiques, avec un intérêt évident pour la prévention.

A. Epidémiologie descriptive :

1. Prévalence :

La technique de référence en clinique pour déterminer le statut *d'H.pylori* d'un sujet est de procéder à une endoscopie avec des échantillons de biopsie, qui permettent la détection du micro-organisme et des possibles lésions gastriques. Cette approche ne peut être utilisée dans les études épidémiologiques sur des personnes asymptomatiques pour des raisons éthiques et pratiques. Cependant, cette méthode a été exécutée chez quelques volontaires permettant ainsi la validation des autres techniques, en particulier la sérologie [13].

Le test respiratoire à l'urée marquée a été utilisé dans quelques études. Il n'est pas favorisé par rapport à la sérologie dans les études épidémiologiques. Il est dispendieux et prend beaucoup de temps à effectuer. Plus encore, le développement accru des bactéries intestinales peut fausser les résultats, spécialement chez les enfants malnutris des pays sous-développés.

La sérologie est la technique la plus indiquée pour les études épidémiologiques .Plusieurs tests sérologiques ont été développés pour diagnostiquer des infections à *H.pylori*. Il s'agit des méthodes de type Elisa (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) pour la détection des IgG spécifiques,après avoir diagnostiqué l'*H.pylori* par soit la culture soit l'histologie ou les deux chez 162 sujets ,ont évalué par la suite la précision clinique de 5 tests sérologiques déjà commercialisés .Ces auteurs ont estimé que la sensibilité de ces tests sérologiques est entre 83% et 98% et la spécificité entre 56% et 79% [13].

1.1 Prévalence dans le monde :

Il a été clairement démontré que la prévalence d'*H.pylori* varie fortement entre les pays développés et les pays en voie de développement et en fonction de l'ethnie ,du lieu de naissance et de facteurs socio-économiques et ceci même entre des personnes habitants le même pays.On connaît actuellement la séroprévalence de cette infection dans la plupart des pays du monde [1,3,22] (voir figure 4).Cette prévalence varie entre 10 et 95% selon les pays [21,23].

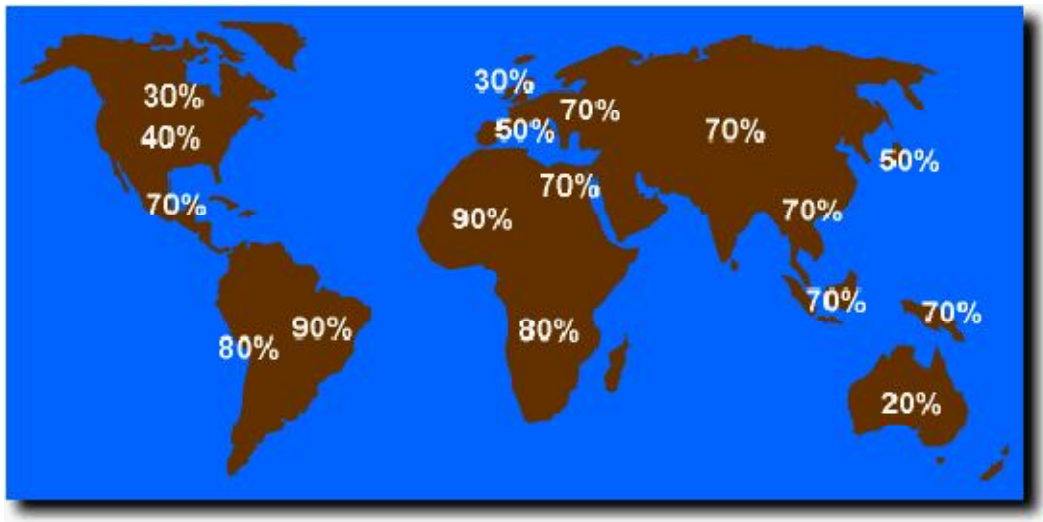


Figure 4 :répartition géographique de l'infection à H.pylori dans le monde [1]

a. Prévalence dans les pays développés :

La prévalence de l'infection à *H.pylori* serait d'environ 30% dans la pays développés [5,1,21,24]. Il est toujours difficile de comparer la prévalence obtenue dans les différentes études à cause non seulement de la variété des méthodes diagnostiques utilisées mais aussi à cause des différences dans les populations ciblées (des groupes différents de personnes en bonne santé ont été utilisés: donneurs de sang, volontaires recrutés de différentes façons , individus qui se sont présentés seuls dans les centres de santé pour des examens généraux, patients référés à l'hôpital pour un problème autre que du tractus digestif surtout les enfants [21]).

Les résultats globaux des études présentées au tableau II donnent une idée de la prévalence de l'infection à *H.pylori* à travers les pays occidentaux .La situation parait comparable dans la plupart des pays développés à quelques exceptions près [21,24].

TableauII :Séro-épidémiologie à *H.pylori* basée sur la détermination des IgG dans les pays développés[21].

Pays	Auteurs	Echantillons	Test diagnostique	Nombre de sujets testés	Prévalence(%)
Autriche	Hirschi(1987)	Donneurs de sang	Sérologie(Elisa)	282	26,2
Angleterre	Jones(1986)	Consultation générale	Sérologie(Elisa)	771	34
France	Meqraud(1989)	Population variée Examens généraux	Sérologie(Elisa)	1086	30,4
Irlande	Basso(1990)	Militaires	Sérologie(Elisa)	130	38
Italie	Varia(1990)	Donneurs de sang	Sérologie(Elisa)	545	37
Houston (USA)	Graham(1991)	Population en bonne santé(volontaires)	Sérologie(Elisa)	351	30

b. Prévalence dans les pays en voie de développements :

Ce taux est de l'ordre de 80 à 90% dans les pays en voie de développement (situés pour la plupart en Afrique,Amérique du Sud ,Asie pour l'Inde et la Chine)[6,22,23,24,25](tableau III).

Tableau III :séro-épidémiologie à *H.pylori* basée sur la détermination des IgG ou le test à l'uréase dans les pays sous-développés.

Pays	Auteurs	Echantillon	Test diagnostique	Nombre de sujets testés	Prévalence(%)
Algérie	Méqraud(1989)	Donneurs de sang	Sérologie(Elisa)	277	78
Cote d'ivoire	Méqraud(1989)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	363	69
RD CONGO	Glupezynski	Consultation générale	Test à l'urée	143	79
Arabie Saoudite	Al-Moaqel(1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	551	66
Thaïlande	Perez-Perez(1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	161	58,1
Vietnam	Méqraud(1989)	Donneurs de sang	Sérologie(Elisa)	353	60
Chine	Yang(1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	1019	60
Perou	Ramirez-Ramos(1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	361	65

Les prévalences intermédiaires étant observées dans les pays en situation d'industrialisation rapide (Corée) [5].

1.2 Prévalence selon l'âge :

L'âge est un facteur très important :Dans les pays en voie de développement ,la prévalence de l'infection à *H.pylori* est d'emblée élevée à la naissance et augmente mais faiblement avec l'âge (tableauIV).Dans les pays développés,la prévalence de l'infection à *H.pylori* est faible à la naissance et augmente de manière progressive avec l'âge [5,1,24,26](TableauV).

Tableau IV :Séroprévalence de l'infection à *H.pylori* au Brésil (région de Mato Grosso) en fonction de l'âge [6].

Age(ans)	Séropositivité
10-19	75,5%
20-29	64%
30-39	82,8%
40-49	82%
50-59%	92%
60-69%	94,1%
>70%	88,5%

Tableau V :Résultats de TRU chez une population Britanique ayant une endoscopie haute normale

Age(années) H.pylori positive

	Nombre	%
15-19	6/20	30
20-29	34/99	34
30-39	39/91	43
40-49	47/113	42
50-59	43/80	54
60-69	59/95	62
70-79	44/110	40
80-92	17/54	31
TOTAL	289/642	45

1.3 Niveau socioéconomique et niveau d'hygiène :

Dans les pays en voie de développement : le niveau socio-économique joue un rôle déterminant dans cette différence de prévalence avec les pays développés. En effet le revenu qui reste toujours médiocre, la grande densité des enfants au sein d'une même famille , usage commun d'ustensiles dans la cuisine et le bas niveau d'hygiène et d'éducation sanitaire surtout dans les collectivités (orphelinats, enfants institutionnalisés) sont les plus importants facteurs incriminés dans la diffusion de cette infection témoignant de la place de la promiscuité dans la diffusion de cette infection . Le risque de réinfection est encore débattu se situerait dans ces pays juste après éradication entre 3,2% et 7,6%/An [1,5,21].

Dans les pays développés : la prévalence de l'infection à *H.pylori* varie essentiellement selon l'ethnie et dans chaque ethnie avec l'âge et le niveau socio-économique. En effet plusieurs études ont été menées dans différents pays développés montrant la différence de prévalence de l'infection entre la population d'origine et les populations étrangères. L'exemple est celui de l'étude de Grimmet et Fischbach publiée en 2003 qui a évalué la prévalence de l'infection chez 540 personnes âgées de 7 à 9 ans en Allemagne. Cette prévalence se situe chez les enfants d'origine allemande au environ de 7,1% alors qu'elle est de 28,2% chez les enfants étrangers [1,5,6,24].

1.4 En Afrique :

L'Afrique est le continent de haute prévalence de l'infection à *H.pylori* par excellence .Une grande énigme reste encore inexplicée :c'est le contraste qui existe entre la haute prévalence de cette infection ainsi que la grande exposition

et le bas pourcentage de pathologies gastro-intestinales découvertes[20].La prévalence globale se situe entre 70 et 98% de la population[1,23,25,26].

Nous exposerons ci-dessus les résultats de certaines enquêtes qui ont permis d'évaluer la prévalence de l'infection à *H.pylori* dans différentes pathologies à travers le Maghreb.

a. Au Maroc :

Il existe très peu d'études évaluant cette prévalence. Une cohorte rétrospective formée de 3619 cas présentant tous des signes d'appel gastroduodénaux[27], colligés sur une période de 5 ans a retrouvé une prévalence globale autour de 67,4%. Cette prévalence connaît une régression progressive depuis 1996(FIGURE 5).

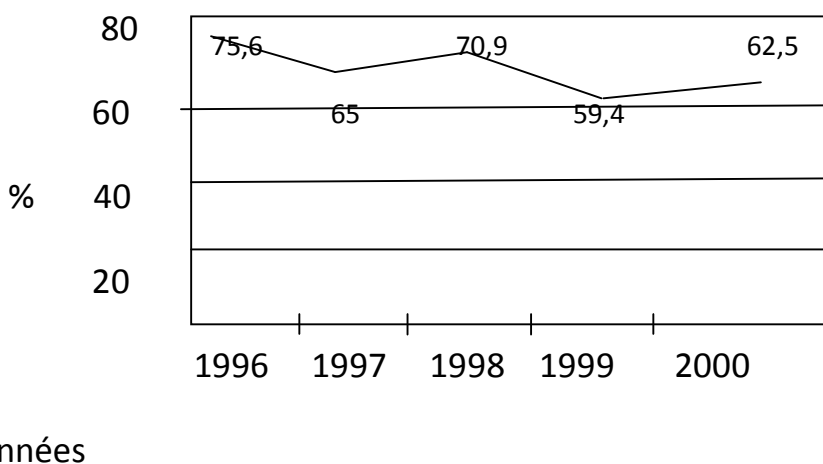


Figure 5 : prévalence de l'infection à *H.pylori* selon les années [27]

Cette prévalence est la même chez l'homme que chez la femme. Cette même étude a démontré que toutes les tranches d'âge sont touchées et le taux d'infection le plus élevé a été retrouvé au niveau de la tranche d'âge entre 20 à 39 ans (figure 6).

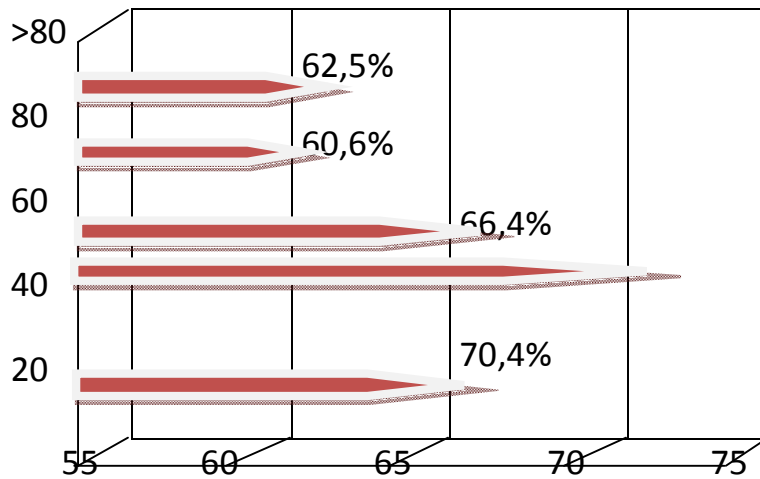


Figure 6 : Prévalence de l'infection à *H.pylori* selon l'âge.

Dans une autre étude réalisée à l'institut de Pasteur de Maroc de 1998 à 2007 chez 755 patients présentant des symptômes digestifs avaient tous bénéficié d'une fibroscopie digestive haute .La prévalence dans cette série est très élevée de 69% avec un âge moyen de 43,48 ans ,la positivité est plus élevée chez les femmes de 53% contre 47% chez les hommes [28].Le tableau VI suivant montre la répartition des patients infectés selon les classes d'âge.

Tableau VI : Répartition des personnes infectées par *Helicobacter pylori* selon les classes d'âge [28]

Classes d'âge (ans)	Nombre	%
< 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	2
>80	5	1

b. En Algérie :

Une étude prospective portant sur 308 patients de la région d'Alger présentant des épigastalgies et ayant tous bénéficié d'une endoscopie haute avec recherche d'*H.pylori* par test rapide à l'uréase ,examen anatomopathologique, sérologie et un test HpSA a permis d'obtenir des chiffres de prévalence beaucoup plus important.

L'histologie a retrouvé une prévalence de 100% de l'infection à *H. pylori* [29]. Le résultat du reste des examens figure sur le tableau VII.

Tableau VII : Prévalence de l'infection à *H.pylori* selon le type d'examen [29]

Méthode de recherche d' <i>H.pylori</i>	Prévalence selon type d'examen
Histologie	100%
Sérologie	94%
Test rapide à l'uréase	90%
Culture	75%
HpSA	72%

c. En Tunisie :

Dans une étude prospective et descriptive, menée entre septembre 2002 et juin 2007.à propos de 100 patients présentant un ulcère duodéal hémorragique. La recherche d'*H.pylori* a été réalisé par histologie (tous les patients ont eu 5 biopsies gastriques dont 2 biopsies au niveau de l'antra une biopsie au niveau l'angle de la petite courbure gastrique et 2 biopsies au niveau du corps

gastrique).L'âge moyen des patients est de 55 ans, le sexe ratio est de 3.L'infection à *H.pylori* est présente chez 88% des patients [30].

d. Dans différents pays de l'Afrique :

Dans une revue rétrospective de littérature sur l'ensemble des publications sur *H.pylori* en Afrique, une analyse de la prévalence de cette infection a été dégagée dans différents pays [26] (tableau VIII).

Tableau VIII : Résumé des études séro-épidémiologiques sur le statut *H.pylori* [26]

pays	N	<10 ans(%)	10-15 ans(%)	>50 ans(%)
Algérie	200	ND	43/100(43)	58/100(58)
Alegria	218	21/42(50)	153/176(87)	ND
Cote d'ivoire	274	64/116(55)	113/147(77)	9/11(82)
Nigeria	121	14/17(82)	148/181(82)	30/31(97)
Nigeria	43	39(91)		
Nigeria	420	160(39)		
South Arica	137	45/106(42)	25/31(81)	ND
South Africa	311	134(43)		

ND : non déterminé

2. Incidence :

2.1 Acquisition de l'infection à l'enfance :

Les études de cohorte montrent que l'incidence est surtout importante dans l'enfance :(voir tableau IX).

Tableau XI : acquisition de l'infection à l'enfance

Pays	Incidence par an(%)
Europe du nord [31]	2,6(<5ans)
Japon [32]	2,7(<5ans) 0,7(>7ans)
Brésil [33,34]	3,8(<12 ans)
Chine [35]	15-30(5 ans) 1(>5ans) 20-40 (10ans)
Nigeria [36]	61(6-12ans) 71(1ans) 75 (5-7ans)

2.2 Acquisition à l'âge adulte :

L'acquisition de l'infection à l'âge adulte semble être rare chez l'adulte ,de toute façon moins fréquente que chez l'enfant .Des suivis de cohorte ont permis de calculer des taux annuels de séroconversion .Ce taux est de 0.49% par personne par année.

Dans l'étude de Cullen en Australie, avec un suivie de 141 sujets sur 20 ans, ce taux est de 0,3% par personne /année. Le taux d'infection ne parait pas également important en cas de séjour en pays d'endémie comme l'a montré l'étude de 130 militaires irlandais séjournant pendant 6 mois au Liban sans nouveau cas d'infection à *H.pylori* malgré les mauvaises conditions d'hygiène [5].

B.Épidémiologie analytique :

1. Réservoir :

1.1 Réservoir humain :

La cavité buccale : la détection d'*H.pylori* y varie beaucoup, d'une étude à l'autre, en fonction de la technique employée et en fonction de la localisation :

- Plaqué dentaire : en employant la même technique qui est la polymérase chaîne réaction (PCR), différents auteurs ont trouvé des résultats très variable ,74% des prélèvements sont positifs pour *Banatvala* et al, contre 10% seulement pour *Cammarota* et al [37,38].La culture étant moins sensible, sur cinq études comparant PCR et culture, cette dernière n'a révélé la bactérie que dans un seul cas, contre quatre révélés par la PCR [39].

- Salive : Li et al ont trouvé 75% de PCR positives dans la salive des sujets ayant *H.Pylori* dans l'estomac .Thomas a recensé cinq études toutes positives en PCR, avec une fréquence de l'infection allant de 18% à 84%, la recherche par culture est positive deux fois sur quatre, avec des taux de positivité de 11% et 50% [39].

- Autres localisations : sur le palais, les joues et la langue, *Namavar* et al ont isolé l'*H.pylori* et par culture [40].

Un portage permanent dans la cavité buccale est vraisemblable chez la plupart des sujets infectés. En effet les différents schémas thérapeutiques n'ont pas d'efficacités prouvées sur les germes de la cavité buccale, une recherche d'*H.pylori* dans la cavité buccale de 30 ulcéreux duodénaux 4 semaines après traitement éradicateur a trouvé l'*H.pylori* positif dans 27 cultures [41].

Il existe une discordance entre la présence d'*H.pylori* dans la bouche et dans l'estomac. Dans l'étude de *Banatalva* par exemple, l'*H.pylori* était retrouvé dans la plaque dentaire et de 20% des personnes ayant l'*H.pylori* négatif dans l'estomac.

La cavité buccale constitue probablement un réservoir, mais les données bactériologiques ne permettent pas d'apprécier son importance dans la transmission interhumaine d'*H.pylori*. Le rôle de la bouche dans une nouvelle auto-infection est hypothétique.

Estomac et duodénum :

L'*H.pylori* possède des capacités enzymatiques et métaboliques de survie dans l'estomac. Outre la muqueuse antrale, l'*H.pylori* peut coloniser les zones de métaplasie gastrique du duodénum ainsi que la muqueuse corporeale. Cette dernière situation est observée lors de l'hypochlorhydrie notamment après traitement anti-sécrétoire. Les techniques d'amplifications géniques ont montré l'existence de plusieurs souches d'*H.pylori* dans l'estomac du même sujet.

Autres localisations :

L'*H.pylori* est également capable de coloniser la muqueuse gastrique ectopique située dans le diverticule de Meckel dans le rectum.

1.2 Réservoir animal :

- Le singe : l'importance épidémiologique du singe dans l'infection humaine par *H.pylori* est négligeable [41].

- Le chat : le chat pourrait être une source de l'infection, puisqu'il peut héberger la bactérie [42], mais jusqu'à présent aucune étude n'a permis de l'incriminer comme vecteur de l'infection.

- Le porc :aucune observation d'infection n'a été faite chez l'adulte [41].

1.3 Environnement :

La présence d'*H.pylori* dans les zones de métaplasie au niveau du rectum,et sa détection au niveau des selles prouvent que l'*H.pylori* survit au cours du transit intestinal ,et qu'elle peut constituer une source de contamination pour l'environnement à travers les matières fécales :Kelly a cultivé l'*H.pylori* dans les selles de 50% de patients dont l'estomac était colonisé par la bactérie .La culture échoue souvent alors que la PCR se révèle plus fréquemment positive.L'existence de formes viables,non cultivables mais détectable par PCR est une explication à cette situation [43,44].

- La forme coccoïde :c'est la forme viable non cultivable d'*H.pylori* à l'origine de l'infection par l'intermédiaire de l'environnement,elle résulte de la transformation de la forme spiralée en un organisme arrondi,de taille réduite et ne se colorant pas au GRAM,cette transformation est induite par de nombreuses perturbations de l'environnement bactérien :incubation prolongée,élévation de PH ou de température, et aérobie.Quelques observations sont en faveur de l'innocuité de cette forme,enfin cette forme peut spontanément reverser mais dans une très faible proportion,il semble s'agir d'une forme dégénérative plutôt que d'une forme de résistance [45].

- Dans l'eau :il s'agit de réservoir de formes coccoïdes ,cette dernière est capable de survivre un an dans l'eau à 4°,placée ensuite dans un milieu favorable ,elle peut reverser en une forme viable productrice d'uréase [46].

- Les aliments :L'*H.pylori* n'a jamais été mis en évidence dans les aliments.

2. Transmission :

2.1 Importance de la promiscuité :

Place prépondérante dans l'infection

De nombreuses études ont montré l'importance des contacts interhumains directs dans l'infection par *H.pylori*. La vie en promiscuité dans l'enfance définie par une densité dans le logement supérieure ou égale à 1,5 personnes par chambre, le nombre élevé de frères et sœurs, ainsi que le fait de partager son lit avec d'autres personnes, augmentent le risque d'infection par *H.pylori*, le risque relatif est d'environ 1,5. D'autres études ont montré que la séroprévalence est beaucoup plus élevée dans les familles à enfants infectés que dans celle à enfants indemnes [47,48,49].

2.2 Rôle de la mère :

Drumm a pu démontrer le rôle que joue la mère en remarquant que la séropositivité de la mère est plus fréquente dans un groupe d'enfants infectés que dans celui non infectés [48], et que le risque qu'un enfant d'être infecté avant un an est plus important en cas de séropositivité de sa mère au moment de l'accouchement, d'autres études par contre minimisent le risque de contagion intrafamiliale [50,51].

2.3 Statut marital [52,53, 54] :

Une étude anglaise a montré que le statut marital est un facteur de risque pour la transmission d'*H.pylori*, au même titre les conditions de vie dans l'enfance. Une autre étude italienne réalisée chez les époux de patients porteurs d'*H.pylori* a souligné le rôle de la transmission au sein du couple. D'autres études américaines par contre ont montré que la séropositivité d'*H.pylori* n'est pas liée au nombre de partenaires sexuels ou aux antécédents de la maladie sexuellement transmissible.

2.4 Rôle des enfants dans la transmission :

L'infection des enfants est un facteur de risque pour les parents, mais ces résultats restent encore à confirmer.

3. Moyens de transmissions :

La transmission féco-orale et oro-orale représentent les deux possibilités d'infection par *H.pylori* à prendre en compte vu les conditions sanitaires globalement mauvaises dans les pays en voie de développement.

3.1 Transmission féco-orale :

Dans les pays en voie de développement, le péril fécal joue un rôle important dans la transmission d'*H.pylori* comme l'ont témoigné plusieurs études épidémiologiques. Au Pérou, la prévalence d'*H.pylori* chez les patients se procurant l'eau d'adduction municipale est plus importante que celle retrouvée chez les personnes qui se ravitaillent aux fontaines privées, ceci peut s'expliquer par l'infestation de l'eau, comme ce qui a été objectivé par PCR qui s'est révélée positive sur les échantillons d'eau prélevés. Une étude réalisée dans les villes chiliennes, a montré le rôle des crudités dans la transmission de l'infection à *H.pylori* [55]. D'autres études ont souligné le rôle des mouches dans la transmission de l'infection, vu la persistance d'*H.pylori* sur leurs pattes qui peut arriver jusqu'à douze heures, et dans leur tube digestif jusqu'à trente heures [56]. D'autres études ont montré que l'infection à *H.pylori* a été plus fréquemment liée à la séropositivité pour la sérologie de l'hépatite A que pour le virus d'Epstein-Barr, ce qui est en faveur d'une transmission à prédominance féco-orale [57,58].

3.2 Transmission oro-orale :

Dans le cadre d'une transmission interhumaine directe, la voie orale représente un mode de contamination répandue, surtout en Afrique, vu certaines traditions telles que la pré-mastication des aliments par la mère. Schutze et al ont comparé par PCR les souches d'*H.pylori* trouvées chez deux patients lors d'une récurrence, avec des souches prélevées avant traitement et celles obtenues chez leurs épouses, dans les deux couples toutes les bactéries étaient identiques, ce qui suggère une transmission directe, la voie oro-orale reste plus probable [59]. Par contre, l'analyse bactériologique des bactéries présentes dans la bouche a objectivé la présence de nombreuses espèces bactériennes dans la bouche inhibant la croissance d'*H.pylori*. Dans le cadre d'une transmission interhumaine directe, cette voie est probablement un mode de contamination répondeur [60].

3.3 Transmission gastro-orale :

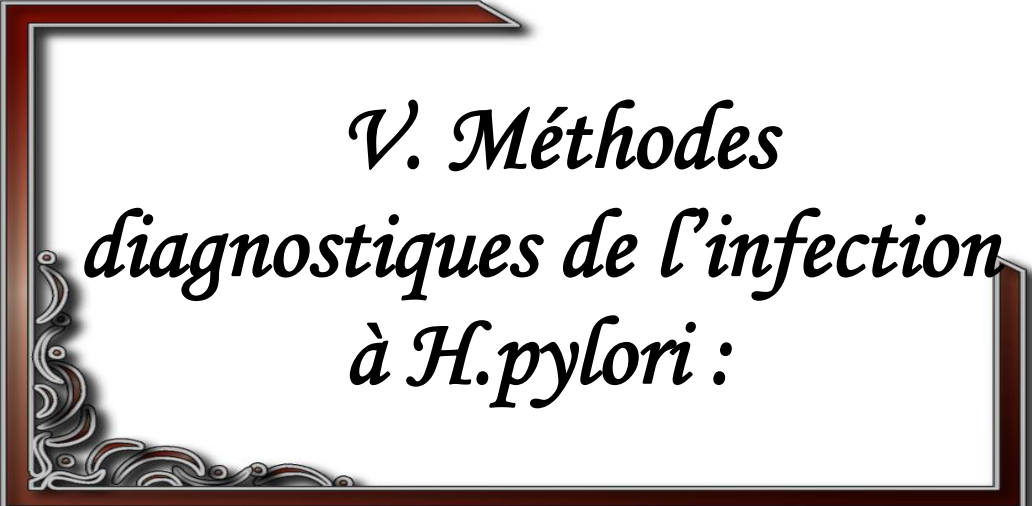
Cette voie de transmission est possible par l'intermédiaire de vomissement, les enfants présentant l'*H.pylori* dans leurs liquides gastriques peuvent contaminer leurs mères [58,61].

3.4 Transmission gastro-gastrique :

Par l'intermédiaire de fibroscopes mal ou non stérilisés, mais les mesures simples de stérilisation peuvent annuler ce risque qui reste de valeur épidémiologique non significatif.

3.5 Antropozoonose

Cette voie de transmission reste discutée [58].



*V. Méthodes
diagnostiques de l'infection
à H.pylori :*

Les méthodes permettant de faire le diagnostic d'une infection à *H.pylori* comprennent les méthodes bactériologiques, anatomopathologiques, immunologiques et celles basées sur la mise en évidence de l'activité uréasique bactérienne (test rapide de l'uréase, test respiratoire à l'urée marquée). Ces méthodes sont considérées comme invasives, car pratiquées sur des biopsies gastriques prélevées lors d'une endoscopie digestive (sérologie, recherche d'anticorps dans la salive, les urines, recherches d'antigènes dans les selles, test respiratoire à l'urée marquée...)[62,63,64]. Jusqu'à présent aucun test à lui seul ne peut prédire de détecter de façon absolue *H.pylori*, la combinaison entre deux tests est la plus recommandée. Le choix du test doit se rapporter aux circonstances cliniques, à la sensibilité et la spécificité du test et au coût de la stratégie diagnostique [64].

A. Méthodes invasives pour le diagnostic de l'infection à *H.pylori* :

Elles sont réalisées à partir de biopsies gastrique. La répartition de la bactérie dans l'estomac peut être hétérogène. Les biopsies (deux au minimum) doivent être effectuées dans l'antrum et doivent être complétées par deux biopsies de la muqueuse fundique chez les malades soumis récemment à un traitement antibiotique, anti-sécrétoire ou chez les sujets âgés. Par ailleurs la détection de la bactérie par les méthodes invasives doit être effectuée 4 à 6 semaines après l'arrêt d'un traitement anti-sécrétoire ou antibiotique qui diminue la densité bactérienne [62,64,65].

Elles comportent l'étude anatomopathologique, le test rapide à l'uréase, la culture, l'amplification génique et le frottis.

1.Examen anatomopathologique [62, 66] :

Il s'agit du moyen de détection le plus répandu .La sensibilité et la spécificité de cet examen sont supérieurs à 90%.Ces chiffres sont cependant obtenus qu'avec une standardisation de la méthode et une analyse par un anatomopathologiste expérimenté.

La méthode doit comporter une fixation des biopsies dans le formol et adopter des colorations facilitant la reconnaissance de la bactérie au microscope (Giemsa modifié ou crésyl violet)(figure 7),la coloration par l'hématéine éosine visualise mal les corps bactériens(figure 8).Le recours à l'immuno-marquage pour la recherche d'*H.pylori* n'est pas de mise.

Avantages :

Cette méthode permet l'examen de la gastrite constamment associée à *H.pylori* et la recherche de complications telle que l'atrophie, la métaplasie intestinale avec dysplasie ,le lymphome ou le cancer .La présence d'une métaplasie intestinale diminue la sensibilité de détection d'*H.pylori* .La sensibilité et la spécificité de l'examen anatomopathologique sont élevées,supérieurs à 90%.Le couple histologie culture est toujours considéré comme le gold standard.Cette technique est la seule à permettre en pratique clinique ,l'identification d'un micro-organisme proche d'*H.pylori*, *Helicobacter heilmanii*, responsable d'environ 2% des gastrites chroniques et parfois d'ulcérations gastro-duodénales.

Inconvénients :

Cette méthode nécessite une standardisation et un anatomopathologiste expérimenté.En plus sa fiabilité dépend du site ,du nombre et de la taille des

biopsies. L'atrophie sévère ainsi que la métaplasie intestinale diminuent la densité bactérienne. Ses performances sont aussi moins bonnes pour le contrôle d'éradication.



Figure 7 : coloration crésyl violet[62]



Figure 8 : coloration par HES[102]

2. Test rapide à l'uréase :

Son principe repose sur la forte activité uréasique de *H.pylori* qui hydrolyse l'urée en ammoniacque. L'ammoniacque libérée accroît le PH du milieu de réaction et fait virer de couleur de l'indicateur de PH. Les tests sur gélose (Clotest) ou sur membrane (Pyloritek) sont les plus pratiques d'emploi (figure

9).La lecture est effectuée après un délai d'une heure pendant lequel le kit doit être maintenu à 37°C pour augmenter la sensibilité du test.Ce test à une sensibilité moyenne de plus de 80% et une spécificité de 95%.

La lecture précoce à 20 min ,qui correspond plus à l'emploi pratique d'un test rapide,diminue la sensibilité et ne peut de ce fait être recommandée.La sensibilité de ce test est réduite si la densité bactérienne est faible,ce qui explique qu'il ne peut être utilisé pour évaluer l'éradication ou après la prise récente d'un traitement anti sécrétoire .La prolongation du délai d'observation jusqu'à 24h augmente la sensibilité mais au dépend de la spécificité.



Figure 9 :test rapide à l'uréase

Avantages :réponse rapide quand à la présence d'*H.pylori* en cas de densité bactérienne importante permettant ainsi de raccourcir la durée du traitement de l'ulcère bulbaire non compliqué à une de trithérapie.

Inconvénients :sa sensibilité est réduite si la densité bactérienne est faible,en cas de présence de sang dans la cavité gastrique et en cas de prise d'IPP ou anti-H2

3. Culture [63,64] :

La culture est une méthode diagnostique très spécifique. L'intérêt principal de la culture est la détermination de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques et probablement, dans le futur, la recherche de marqueurs de virulence. La bactérie est fragile et doit être maintenue viable dans une atmosphère réfrigérée à 4°C pendant l'acheminement au laboratoire de bactériologie au moins de 4 heures. Au-delà de 4 heures de délai d'acheminement, l'usage d'un milieu de transport adapté est indispensable. Ces contraintes de transport sont un obstacle à la diffusion de cette méthode diagnostique en pratique courante. Il serait néanmoins souhaitable d'améliorer sa disponibilité. Le délai de réponse est de 3 à 12 jours en fonction des caractéristiques de la souche. La sensibilité du test dépend des performances du laboratoire et des conditions de transport. Elle est d'au moins 80 à 95 % si l'on prend pour référence le test respiratoire ou la sérologie.

Inconvénients : nécessite un transport adapté et des milieux spéciaux avec une atmosphère micro aérobie à 37°C. La pousse bactérienne peut nécessiter jusqu'à 15 jours et reste coûteuse.

Avantages : permet de tester la sensibilité aux antibiotiques à l'aide d'un antibiogramme (figure 10). Elle permet même de détecter par PCR certaines mutations responsables de résistance. Enfin, elle permet de mettre en évidence des marqueurs de virulence.

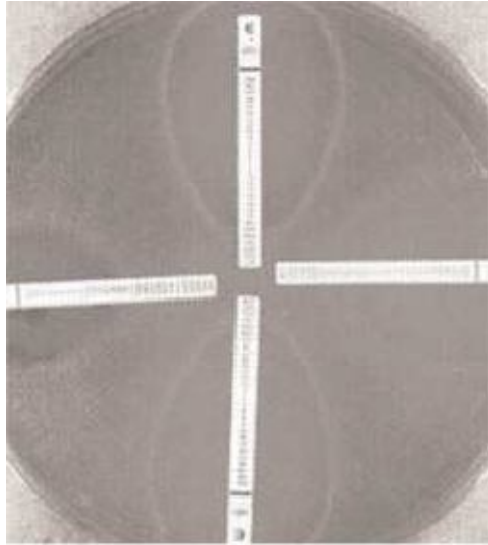


Figure 10 :antibiogramme par la méthode du E-TEST[63]

4.Amplification génique de l'ADN d'*H.pylori* [65,67] :

Consiste à produire de multiples copies d'une séquence spécifique d'ADN isolée à l'aide d'amorces, permettant d'identifier ainsi la présence d'une bactérie.

Cet examen n'est pas encore centré dans la pratique courante .L'amplification génique s'effectue à partir de biopsies gastriques avec une sensibilité de plus de 90%.La disponibilité de ces tests est encore très limitée.Il s'agit probablement d'une technique d'avenir qui permet le diagnostic de l'infection même avec des conditions de prélèvement ou de transport moins contraignants que pour la culture.

Inconvénients :disponibilité limitée,pas d'informations sur la viabilité de la bactérie.

Avantages :détection d'*H.pylori* même en cas de dégradation du prélèvement,déterminer la sensibilité aux antibiotiques.

5. Cytologie :

Effectuée sur frottis présente une sensibilité médiocre de l'ordre de 75% avec coloration Gram.

Tableau X : Les différentes méthodes invasives de diagnostic de l'*H.pylori* [67]

Méthodes invasives	Inconvénients	Avantages	Indications principales
	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopie nécessaire - Coût élevé (sauf symptômes à explorer) - Délai après traitement : <ul style="list-style-type: none"> • antibiotiques (4 sem), • antisécrétoires (2 sem) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic endoscopie : <ul style="list-style-type: none"> • maladie ulcéreuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopie (+++) : <ul style="list-style-type: none"> • diagnostic primaire • contrôle éradication
Anatomie pathologique	<ul style="list-style-type: none"> - Facteurs limitants : <ul style="list-style-type: none"> • échantillonnage biopsies (site, nombre, taille) • expérience médecin - Post-éradication (Se ↓) 	<ul style="list-style-type: none"> - Performances (+++) - Disponibilité (+++) - Relecture/centralisation - Diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> • lymphome gastrique • cancer gastrique • gastrite (typologie)... - <i>H. heilmannii</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic primaire - Contrôle éradication (+++) - Examen de routine (+++)
Test rapide de l'uréase	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité ↓ - Non-remboursement 	<ul style="list-style-type: none"> - Spécificité (lecture < 4 h) - Diagnostic rapide (+++) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ulcère duodénal
Culture	<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés techniques : <ul style="list-style-type: none"> • transport • délai long (3-12 j) - Disponibilité restreinte 	<ul style="list-style-type: none"> - Spécificité (100 %) - Antibiogramme (+++) - Marqueurs de virulence : <ul style="list-style-type: none"> • <i>ilot cag</i> (+++) 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle éradication (+++)
Amplification génique (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité restreinte - Centres de recherche : <ul style="list-style-type: none"> • coût élevé • matériel spécialisé 	<ul style="list-style-type: none"> - Performances (+++) - Transport/conservation - Sites extra-gastriques - Résistance clarithromycine 	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche clinique - Recherche fondamentale

B. Méthodes diagnostiques non invasives :

Ces méthodes ne permettant pas de déterminer la nature de la maladie qui peut être associée à l'infection, apanage de l'endoscopie. Mais elles permettent justement d'éviter l'endoscopie quand elle n'est pas nécessaire.

1. Méthodes sérologiques [62,64] :

Les tests évaluant uniquement le taux sérique des immunoglobulines G anti-*H.pylori* ont les résultats les plus reproductibles. La sensibilité et la spécificité sont supérieures à 90%. Le taux des anticorps reste élevé pendant la durée de l'infection et diminue progressivement dans les 4 à 6 mois qui suivent

la disparition de la bactérie. Du fait de ce délai le test ne peut être utilisé pour évaluer précocement le résultat de l'éradication .La détection de certains marqueurs sérologiques de virulence des souches (anticorps anti-CagA par exemple) sera probablement possible dans l'avenir grâce à la technique de l'immunoempreinte (western-blot).Les tests utilisant la méthode Elisa sont les plus couramment utilisés.Les IgG apparaissent 2 à 3 semaines après le début de l'infection.

Inconvénient :variabilité des performances des différentes méthodes proposées.La sérologie est déconseillée pour le contrôle précoce de l'éradication en raison de la diminution lente et inconstante des anticorps.

Avantages :méthode simple à la portée.Possède un intérêt dans le dépistage ou pour la confirmation de l'infection en cas de résultats équivoques des autres méthodes.

2. Test respiratoire[62,68] :

Il s'agit d'un test global évaluant la présence de la bactérie quelle que soit sa situation dans la cavité gastrique . Sa sensibilité dépasse 90% s'il est pratiqué 15 jours après l'arrêt d'un traitement antibiotique ou anti-sécrétoire. Ce test est fondé sur l'activité uréasique de la bactérie . Il détecte la production de CO₂ marquée au carbone 13 à partir de l'urée ¹³C ingérée par le sujet. L'isotope ¹³C du carbone n'est pas radioactif et peut être délivré sans précaution particulière . Le ¹³CO₂ est détecté dans l'air expiré juste avant et 30 minute après l'ingestion de l'urée . Ce test nécessite que les malades soient à jeun pour ingérer 5 min l'urée marquée,soit un repas riche en graisse,soit plus simplement une solution d'acide citrique afin de retarder la vidange gastrique . Le prélèvement peut être adressé au laboratoire sans condition particulière de transport . La concentration

de $^{13}\text{CO}_2$ dans l'air expiré est mesurée au laboratoire par un chromatographe, en phase gazeuse et un spectromètre de masse (figure 11). Cet appareillage coûteux et sophistiqué n'est disponible actuellement que dans quelques centres spécialisés. Cependant cette mesure peut être désormais effectuée par spectrométrie plus simple d'emploi et moins coûteuse.

Cette méthode diagnostique devrait être développée étant donné son intérêt pratique majeur.

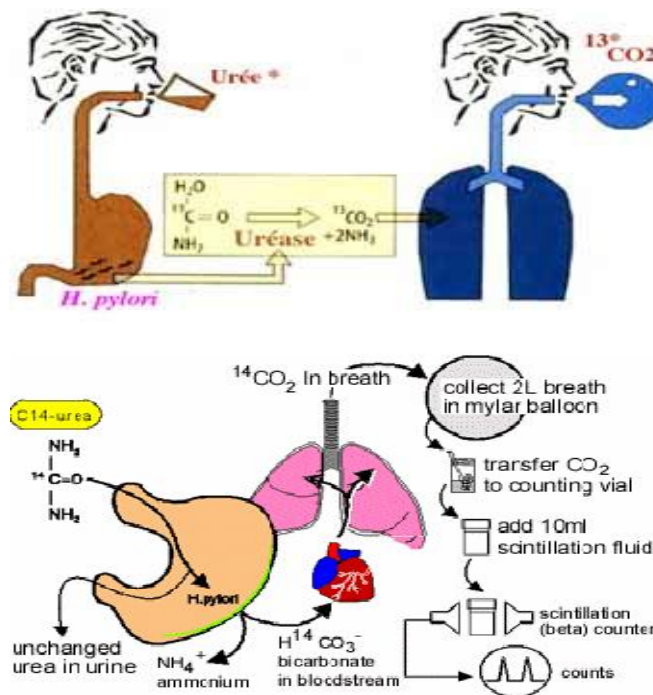


Figure 11 : modèle explicatif du test respiratoire à l'urée marquée[68]

Inconvénients : circuit de réalisation compliqué, risque de faux positifs et faux négatifs

Avantages : meilleure méthode diagnostique et contrôle d'éradication d'*H. pylori* lorsque l'endoscopie n'est pas nécessaire. Usage chez l'enfant++.

3. Détection antigénique dans les selles [62,64] :

Ce test détecte la présence d'antigènes d'*H.pylori* dans les selles par une technique ELISA. Ce test prometteur doit être évalué pour en préciser les performances. Il n'est actuellement pas utilisable en pratique courante.

Il existe deux types de tests :

- 1) Anticorps polyclonal anti-*H.pylori* le plus utilisé.
- 2) Anticorps monoclonal anti *H.pylori* le plus récent et plus sensible en post traitement.

Le HpSA(*H.pylori* stool antigen) polyclonal possède une sensibilité de 93,2% et une spécificité de 93%. La détection du *H.pylori* DNA par PCR est aussi possible.

Inconvénients : coût élevé et précautions dans le recueil des selles.

Avantages : caractère non invasif et sa simplicité, contrôle plus précoce de l'éradication.

4. Autres méthodes non invasives[64] :

Concernent essentiellement la détection des anticorps dans les urines (tests Urinelisa et Rapirum), dans la salive ou dans le transsudat gingival qui restent moins invasives que la sérologie pour le recueil des prélèvements.

Tableau XI : Les différentes méthodes non invasives pour le diagnostic d'*H.pylori* [67]

Méthodes non invasives	Inconvénients	Avantages	Indications principales
	<ul style="list-style-type: none"> - Statut digestif inconnu - Performances variables - Disponibilité variable 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopie non nécessaire - Méthodes globales - Coût global modéré 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic primaire : <ul style="list-style-type: none"> • sans endoscopie • dépistage - Contrôle éradication : <ul style="list-style-type: none"> • test respiratoire • antigènes dans les selles
Sérologie	<ul style="list-style-type: none"> - Facteurs limitants : <ul style="list-style-type: none"> • kits, populations • limites de détection - Performances variables : <ul style="list-style-type: none"> • enfant • gastrite atrophique - Pas en post-éradication 	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité (+++) - Coût faible (+++) - Marqueurs de virulence - Pas d'influence : <ul style="list-style-type: none"> • antiscrétroires • antibiotiques (court terme) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic primaire (+++) : <ul style="list-style-type: none"> • dépistage - Statut équivoque sur biopsies : <ul style="list-style-type: none"> • ulcère hémorragique • antiscrétroires...
Test respiratoire urée	<ul style="list-style-type: none"> - Délai après traitement : <ul style="list-style-type: none"> • antibiotiques (4 sem) • antiscrétroires (2 sem) 	<ul style="list-style-type: none"> - Performances (+++) : <ul style="list-style-type: none"> • quel que soit l'âge - Standardisation - Disponibilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle éradication (+++) - Diagnostic primaire : <ul style="list-style-type: none"> • sans endoscopie
Détection antigénique dans les selles	<ul style="list-style-type: none"> - Facteurs limitants : <ul style="list-style-type: none"> • kits, populations - Performances variables : <ul style="list-style-type: none"> • enfant • post-éradication - Disponibilité restreinte - Délai après traitement : <ul style="list-style-type: none"> • antibiotiques (4 sem) • antiscrétroires (1-2 sem) 	<ul style="list-style-type: none"> - Facilité de réalisation - Performances : <ul style="list-style-type: none"> • anticorps monoclonaux - Gastrectomie partielle : <ul style="list-style-type: none"> • post-éradication 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle éradication - Diagnostic primaire : <ul style="list-style-type: none"> • sans endoscopie

C. Comparaison des différents tests diagnostiques :

Les différents tests diagnostiques sont résumés en fonction des taux de sensibilité et de la spécificité dans le tableau suivant :

Tableau XII : comparaison des différents tests diagnostiques.[69,70]

Méthode	Prélèvement	Sensibilité	Spécificité
Sérologie rapide	Sérum	95%	85%
Sérologie ELISA	Sérum	95%	95%
Test respiratoire	Biopsie gastrique	95-98%	95-98%
Test rapide à l'uréase	Biopsie gastrique	90-95%	98%
Histologie	Biopsie gastrique	98%	98%
Culture	Biopsie gastrique	90-95%	100%
PCR	Biopsie/selles	95%	95%

D. Stratégie diagnostique [71,72,73] :

Le choix de la méthode diagnostique pour la recherche *d'H.pylori* dépend de plusieurs facteurs : son caractère invasif ou non, sa disponibilité et son cout, les indications de la recherche ;en distinguant le diagnostic avant le traitement et le contrôle de l'éradication ,la présentation clinique du patient et enfin les résultats de l'endoscopie lorsque celle-ci est réalisée . Sur le plan clinique ,interviennent l'âge du patient, ses antécédents et ses symptômes digestifs, les données de l'examen physique ,le traitement médicamenteux déjà pris notamment les anti-sécrétoires et les antibiotiques actifs sur *H.pylori*.Les résultats de l'endoscopie concernant le type des lésions ,leurs siège et la présence ou non de sang dans l'estomac en cas de complication hémorragique.

Recherche *d'H.pylori* avant traitement d'éradication :

Le dépistage sans recours aux biopsies gastriques : le test sérologique ELISA ou le test respiratoire sont les méthodes non invasives les plus utilisées dans cette indication. Chez l'enfant en âge de comprendre le déroulement pratique de l'examen, le test respiratoire doit être préféré à la sérologie qui est moins performante .Une alternative est représentée par la détection antigénique dans les selles ,de réalisation aisée chez l'enfant ,mais dont les performances diagnostiques doivent être confirmées,dans cette classe d'âge les tests non invasifs validés ont une place de choix dans les études épidémiologiques ,particulièrement la sérologie.

Le dépistage basé sur l'examen des biopsies gastriques :ces méthodes invasives sont indiquées en cas de recours à l'endoscopie digestive haute.L'examen anatomopathologique est le test le plus simple et le plus sensible.

Les TRU permettent un diagnostic rapide après l'endoscopie autorisant quand ceci est justifié la prescription immédiate d'un traitement anti *H.pylori*. La culture reste d'usage difficile en pratique courante. La réalisation d'un anibiogramme avant traitement n'est pas actuellement recommandée. Le recours à la culture pour le dépistage des facteurs de virulence d'*H.pylori* reste encore du domaine de recherche. Ils peuvent aussi être utiles, lorsque la détection sur biopsies gastriques n'a pas pu être réalisée lors de l'endoscopie ou s'est révélée négative malgré la forte présomption d'infection active. La sérologie est particulièrement intéressante en cas d'ulcère gastrique ou duodénal sans mise en évidence d'*H.pylori* sur les biopsies, du fait d'une hémorragie ou en raison d'un traitement anti-sécrétoire. Le test respiratoire ou la détection antigénique des selles peuvent servir à contrôler une sérologie positive, mais en respectant le délai nécessaire en cas d'administration d'anti-sécrétoire ou d'antibiotiques.

Recherche d'*H.pylori* après traitement d'éradication :

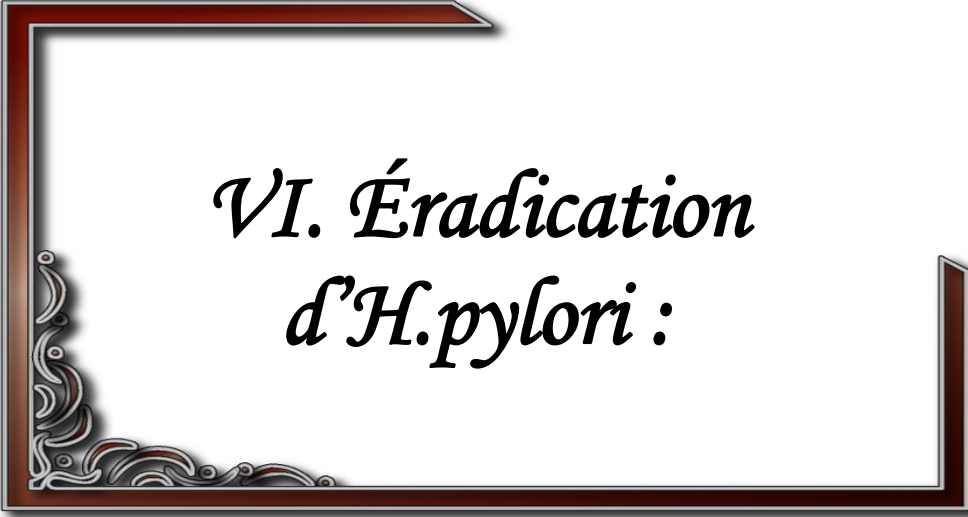
L'histologie est l'examen de choix dans le cas où un suivi endoscopique est nécessaire par exemple en cas d'ulcère gastrique, de lymphome du MALT ou de lésion néoplasique ou pré-néoplasique. Le test respiratoire a une performance comparable à l'histologie sera proposé dans toutes les autres situations. La recherche d'antigènes dans les selles (HpSA) apparaît moins performant. La sérologie avec deux prélèvements à 6 mois d'intervalle n'est pas recommandée en pratique courante, mais elle est utile pour contrôler l'efficacité des campagnes d'éradications dans les populations à risque de cancer, par exemple.

E. Recommandations actuelles du diagnostic d'*H.pylori* [74] :

Les recommandations actuelles de l'Eurogast *H.pylori* Study Group sont résumées dans le tableau suivant :(voir tableau XIII)

Tableau XIII :Recommandations du diagnostic d'*H.pylori* formulée lors de la conférence du consensus de Maastricht de 2005 .

Recommandations
<p>-Les tests non invasifs qui peuvent être utilisés pour le diagnostic d'<i>H.pylori</i> sont le test respiratoire et la recherche d'antigènes dans les selles.Certains kits pour sérologies d'une grande exactitude peuvent également être utilisés.</p> <p>-Les IPP doivent être arrêtés au moins 2 semaines avant la recherche d'<i>H.pylori</i>,car les IPP représentent la source de la fausse négativité des tests diagnostiques à l'exception de la sérologie.</p> <p>-la sérologie doit être considérée quand les autres tests de diagnostic sont faussement négatifs,comme dans les cas d'ulcère hémorragique,l'atrophie gastrique,lymphome de MALT,ou une prise récente d'IPP ou d'antibiotiques.</p> <p>-Tous les tests de sérologie ne sont pas équivalents en terme de diagnostic d'<i>H.pylori</i>,plusieurs tests peuvent être appliqués dans différentes situations.</p> <p>-La détection des antigènes spécifiques d'<i>H.pylori</i> dans les urines et dans la salive n'ont pas de rôle important dans la prise en charge des patients,mais ils jouent un rôle essentiellement dans les études épidémiologiques surtout en pédiatrie.</p> <p>-La sérologie n'as pas de rôle important dans la gestion de l'infection à <i>H.pylori</i>.</p> <p>-La recherche des facteurs de pathogénicité de l'<i>H.pylori</i> et l'étude de son polymorphisme ne joue pas un rôle dans la gestion pratique de l'infection à <i>H.pylori</i>.</p> <p>-Le test respiratoire est le moyen diagnostique de l'éradication d'<i>H.Pylori</i> de première intention.En son absence la recherche des antigènes dans les selles de préférence par des anticorps monoclonaux pourrait être utilisée.</p> <p>-La culture et l'étude de la sensibilité de l'<i>H.pylori</i> aux antibiotiques doivent être réalisées :</p> <p>.Avant l'usage d'un traitement à base de clarithromycine si la résistance primaire à la clarithromycine est supérieure à 15-20% dans la région concernée.</p> <p>. Après deux échecs thérapeutiques avec les différents antibiotiques utilisés.</p> <p>-la connaissance de la résistance primaire aux antibiotiques doit être désormais connus dans les différentes régions du monde.</p> <p>-Le test rapide à l'uréase quand il est positif est siffisant pour commencer un traitement anti <i>H.pylori</i>.</p>



*VI. Éradication
d'*H. pylori* :*

A. Moyens thérapeutiques :

1. Généralités [69,75] :

Les difficultés thérapeutiques de l'éradication d'*H.pylori* sont liées à plusieurs particularités :

- Diffusion mauvaise ou insuffisante au site de l'infection pour certains antibiotiques.
- Inactivation ou réduction d'activité de certains antibiotiques en PH acide.
- Capacité élevée de résistance microbienne.
- Croissance lente de la bactérie.

Le choix des molécules ,des posologies et des durées de traitement autorisent de nombreuses combinaisons.Un traitement efficace devrait permettre d'obtenir des taux d'éradication élevées,de limiter l'apparition des résistances et d'utiliser des posologies en accord avec les concentrations minimales inhibitrices.Par ailleurs,les schémas thérapeutiques doivent nécessairement être choisis en fonction des facilités d'observance,des effets indésirables et du cout.

Le traitement d'éradication repose sur l'association d'un anti-sécrétoire ou du bismuth et de deux antibiotiques administrés per os.

En raison de leurs propriétés antibactériennes et de leur rôle dans le traitement antiulcèreux,les sels de bismuth ont été testés les premiers,sous forme de citrate ou de salicylate de bismuth,ils permettent d'obtenir une clairance d'*H.pylori* dans 40 à 70% des cas.L'association du bismuth à deux antibiotiques est la référence dans beaucoup de pays où il est disponible.

Les anti-sécrétoires sont nécessaire à l'action des antibiotiques dont l'activité diminue en milieu acide. L'effet des antibiotiques est d'autant meilleur que le PH intra-gastrique est proche de 7,5. Cet objectif peut justifier l'utilisation des anti-sécrétoires, les plus puissants sont les inhibiteurs de la pompe à proton et l'augmentation de leurs posologies. Les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine (antihistaminiques h₂) ont été moins étudiés dans les protocoles d'éradications mais semblent être efficaces en association à deux antibiotiques.

Les antibiotiques dont l'efficacité a été démontrée sont : l'amoxicilline, les nitro-imidazolés, certains macrolides (clarithromycine). Les tétracyclines ont été essayés mais restent peu recommandées.

Le tableau IVX présente les différents médicaments anti-*H.pylori* et leurs principales caractéristiques.

Tableau IVX :Les différents médicaments anti-*H.pylori*. [75]

Médicaments	Caractéristiques
Bismut	Mode d'action mal connu
Amoxicilline	Bonne activité bactérienne Activité très dépendante du PH Pas de résistance bactérienne
Nitro-imidazolés (Métronidazole,tinidazole)	Concentration élevée au niveau du mucus gastrique Pas d'influence du PH Résistance primaire
Clarithromycine	Excellente diffusion au niveau de la muqueuse gastrique et du mucus Stabilité en milieu acide Résistance primaire rare En monothérapie, éradication supérieure à 50%
Antihistaminiques H ₂	Absence d'activité antibactérienne in vitro ou in vivo favorisent l'action des antibiotiques par élévation du PH.
Inhibiteurs de la pompe à proton	Possèdent in vitro une activité bactériostatique Optimisent l'action des antibiotiques Utilisation à double dose en 2 prises

2. Présentation des médicaments anti-*H.pylori* :

2.1 Bismuth [76] :

Dans les essais cliniques,tous les sels de bismuth semblent être actifs sur *H.pylori*.In vitro,il y a une activité bactéricide sur les souches en cours de multiplication ou à croissance lente,de même il y a une synergie avec les antibiotiques.

2.2 Antibiotiques :

a. Amoxicilline[77,78] :

➤ Mécanisme d'action :

L'amoxicilline est un antibiotique qui agit sur la paroi bactérienne au niveau du peptidoglycane pariétal,dont elle empêche la biosynthèse par inhibition irréversible des transcriptase situées sur des protéines appelées PLP(protéines de liaison aux pénicillines.).La paroi des bactéries devient instable,ce qui va entraîner leur éclatement et leur mort.

➤ Propriétés pharmacocinétiques :

L'amoxicilline est stable en milieu acide ,donc susceptible d'être administrée par voie orale en plus la voie injectable.La distribution se fait dans tout l'organisme,la diffusion dans le liquide céphalorachidien sera d'autant plus satisfaisante qu'il y aura inflammation importante.L'élimination se fait par voie rénale,la demie vie est d'une heure et elle augmente chez l'insuffisant rénal.

➤ Incidents et accidents :

Eruption cutanée de type érythème maculo papulaire,souvent précoce et transitoire,est l'effet le plus redouté.

Des troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements ou diarrhées. En général, leur bénignité n'oblige pas à interrompre le traitement.

Le choc anaphylactique.

➤ **Contre indication :**

Allergie aux pénicillines.

La mononucléose infectieuse.

La leucémie lymphoïde en raison de la fréquence élevée d'éruption cutanée.

➤ **Interaction médicamenteuse :**

Allopurinol : risque accru de phénomènes cutanés.

Probénicide : retarde l'excrétion rénale de l'amoxicilline.

Association synergique avec la fosfomycine.

b. Nitro-imidazolés [79,80] :

➤ **Mécanisme d'action :**

Les bactéries anaérobies strictes contiennent des protéines transportant les électrons ayant un faible potentiel redox. Celles-ci réduisent le groupement nitré des nitro imidazolés de façon non enzymatique, cette réduction permet de favoriser la pénétration de l'antibiotique dans la cellule et entraîne l'apparition de métabolites instables toxiques pour l'acide désoxyribonucléique bactérien.

➤ **Propriétés pharmacocinétiques :**

Les 5 nitro imidazolés sont bien résorbés par voie orale, le métronidazole peut aussi être administré par voie rectale. La distribution est bonne dans les

différents compartiments du corps humain. Le métabolisme du métronidazole conduit à deux principaux métabolites : alcool et acide, le premier a une activité bactéricide sur les bactéries estimée à 65% de celle de la molécule mère. Le métabolite acide a en revanche une activité négligeable (5%). Le tinidazole est fort peu métabolisé.

L'élimination se fait essentiellement par voie rénale, aussi bien du produit inchangé que des métabolites et des conjugués.

➤ **Incidents et accidents**

Les effets indésirables sont rares lors du traitement de courte durée. Les plus sérieux ont été rencontrés lors de l'administration de fortes doses et sont d'ordre neurologique : paresthésies des pieds et des mains, neuropathies périphériques, encéphalopathie et crise d'épilepsie.

Parmi les effets indésirables mineurs, les plus fréquents, il convient de citer : vertige, fatigue, anorexie, goût métallique, maux de tête, nausées, vomissement et éruptions cutanées.

➤ **Contres indications**

Une est absolue : l'hypersensibilité aux imidazolés, ils seront à éviter pendant la grossesse et allaitement.

➤ **Interaction médicamenteuse :**

Disulfirame : bouffées délirantes, état confusionnel.

Alcool : effet anabuse.

Anticoagulants oraux : risque d'hémorragie.

c. Macrolides [81] :

➤ **Mode d'action :**

Les macrolides inhibent la synthèse des protéines acides ribonucléiques dépendantes. Ils se lient de manière réversible à la sous-unité 50 S des ribosomes, bloquant le site P et inhibent les réactions de transpeptidation et de translocation, ces molécules ne se lient pas aux sous-unités 80 S du ribosome qui sont présentes dans les cellules humaines, c'est pourquoi ils sont sélectivement toxiques aux bactéries. En milieu acide les macrolides sont désactivés, cette transformation peut causer des problèmes gastro-intestinaux, et peut diminuer l'efficacité de cette molécule.

➤ **Propriétés pharmacocinétiques :**

Après prise orale de 400 mg de clarithromycine la concentration maximale est atteinte au bout de 1,7h. La clarithromycine génère un métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine qui possède une demi-vie plus longue que le produit original. L'activité des macrolides est augmentée à pH alcalin.

La distribution est excellente dans tous les tissus et les liquides biologiques, à l'exception du liquide céphalo-rachidien.

L'élimination est essentiellement biliaire après métabolisme hépatique.

➤ **Incidents et accidents**

L'intolérance gastro-intestinale +++ : nausée, vomissement, gastralgie, diarrhée. Ces effets indésirables sont plus fréquents chez le sujet jeune que chez les patients âgés.

Hypersensibilité cutanée.

Une augmentation transitoire des transaminases pouvant aboutir à une hépatite cholestasique.

➤ **Contre indications :**

Hypersensibilité aux macrolides.

Grossesse .

➤ **Associations médicamenteuses :**

Contre indication absolue :vasoconstricteurs de l'ergot de seigle.

Association déconseillée :avec carbamazepine ,théophilline,inducteurs enzymatiques,bromocriptine, triazolam,cimétidine,et pansements gastriques.

d. Tétracyclines [82] :

➤ **Mode d'action**

Elle inhibe la synthèse protéique en se liant de façon réversible à la sous unité 30 S du ribosome.

➤ **Propriétés pharmacocinétiques**

77% de la tétracycline est absorbée après prise orale,la liaison aux protéines est de 65%.Elle subit un métabolisme hépatique et elle est éliminée par filtration glomérulaire .

➤ **Incidents accidents :**

Cutanés :photosensibilité.

Dentaires et osseux :coloration brune des dents,dépôt dans le squelette.

Gastro-intestinaux :douleurs,nausées,vomissement,diarrhée.

Hépatiques et rénaux.

Hypersensibilité :éruption morbiliformes.....

➤ **Contre indication :**

Hypersensibilité, grossesse, allaitement, enfant de moins de 8 ans.

➤ **Interactions médicamenteuses :**

Les cations bivalents ou trivalents contenus dans le lait et certaines préparations anti acides et anti anémiques inhibent la résorption de la tétracycline par formation de chélates.

La combinaison de méthoxyflurane, un anesthésique, avec la tétracycline peut être néphrotique.

Antagonisme possible avec les bêtalactamines et les quinolones.

Augmentation des taux sériques de la digoxine.

2.3 Antisécrétoires [83,84, 85] :

a. Intérêt d'utilisation des antisécrétoires :

La niche écologique de *H.pylori* est responsable de la difficulté thérapeutique, notamment en ce qui concerne les antibiotiques. Ceux-ci doivent diffuser dans la muqueuse, passer dans le mucus, voir dans le suc gastrique. La plupart des antibiotiques sont sensibles à l'acidité. La concentration tissulaire antibiotique est donc le critère d'efficacité le plus important à considérer. Les antisécrétoires ont donc un double intérêt :

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

b. Antihistaminiques H₂

Quatre antihistaminiques H₂ sont actuellement disponible au Maroc :Cimétidine,Ranitidine,Famotidine,Nizatidine.Ils sont actifs par voie orale ou parentérale.

➤ Effets sur la sécrétion gastrique :

Les antihistaminiques H₂ont la capacité d'inhiber la sécrétion acide basale et nocturne de même ,les antagonistes compétitifs des récepteurs H₂ inhibent la sécrétion du suc gastrique provoquée par l'histamine,mais aussi celle induite par la gastrine,l'acétylcholine,l'insuline ou le repas protéique.Cette inhibition porte à la fois sur le volume des sécrétions gastrique et sur le contenu en pepsine et ion H⁺.Les antihistaminiques H₂ réduisent le débit protéique essentiellement en réduisant le volume de la sécrétion .

➤ Effet sur la flore bactérienne gastrique :

Du fait de l'élévation du PH intragastrique qu'ils entraînent ,les antihistaminiques H₂ peuvent créer des conditions favorables au développement bactérien intragastrique en particulier de bactéries nitrates réductases, potentiellement génératrices de dérivés N-nitrosés.Aux doses utilisées en thérapeutiques,ni la Cimetidine ,ni la Ranitidine n'apparaissent capables d'augmenter la formation de nitrosamines sur 24h chez le sujet sain ou ulcèreux duodéal.

➤ Incidents et accidents :

-Manifestations neurpsychiques :

.vertiges et étourdissements avec la Cimetidine et la Ranitidine.

.Syndrome confusionnel, agitation, hallucination , syndrome dépressif majeur, coma chez les sujets sous Cimetidine .

.Somnolence, rêves anormaux avec la Nizatidine.

-Manifestations digestives :

.La diarrhée est observée dans 2.3 à 10 % des cas avec la Cimetidine ,Ranitidine,ou la Famotidine.

.Elévation des transaminases au début du traitement par la Cimetidine ou la Ranitidine.

.La Cimetidine favorise la survenue de pancréatite aigue chez le rat.

-Manifestations endocriniennes :

.La Cimetidine a un effet anti androgène ,cet effet peut causer une impuissance ,une gynécomastie et plus rarement une galactorrhée.

-Manifestations hématologiques :

Des perturbations hématologiques peuvent survenir lors d'un traitement par la Cimetidine et la Ranitidine.

-Manifestations immuno allergiques :

Des rashes, des oedemes de Quincke ont été rapportés sous Cimetidine et Ranitidine.

➤ **Interactions médicamenteuses :**

Avec les topiques gastro-intestinaux qui peuvent diminuer l'absorption digestive des antihistaminiques H₂.

Interaction liées à l'élévation du PH intragastrique :diminution de la résorption du kétoconazole et de la pénicilline V.

Interaction liée à une perturbation du métabolisme hépatique :l'association avec la phénytoïne est déconseillée avec risque d'effet toxique par augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne.

c. Inhibiteurs de la pompe à proton:

Les inhibiteurs de la pompe à protons des benzimidazolés substitués avec mécanisme d'action différent des autres classes d'antisécrétoires.Leur intérêt dans le traitement d'éradication d'*H.pylori* est non seulement d'agir sur les symptômes ou de favoriser la cicatrisation des lésions,mais aussi de diminuer l'acidité intragastrique responsable de la perte d'efficacité des antibiotiques.Trois molécules existent actuellement sur le marché marocain :l'omeprazole,le lanzoprazole ,le pantoprazole,et l'esomeprazole.

➤ Mécanismes d'action :

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en inhibant l'enzyme H⁺/K⁺ adénosine triphosphate au pôle apicale de la cellule pariétale gastrique,bloquant l'étape ultime de la sécrétion acide. Cette enzyme encore appelée pompe à protons excrète un ion H⁺ en échange d'un ion K⁺. Les ions H⁺ s'associent ensuite aux ions chlore parallèlement libérés dans la lumière pour former l'acide chlorhydrique.Cette inhibition fait intervenir les groupement SH de l'enzyme,qui apparaissent comme les cibles de benzimidazolés substitués.Il résulte de cette inhibition une vraisemblable inhibition irréversible des ions H⁺/K⁺ adénosine triphosphate de nouvelles enzymes sont alors synthétisées par les cellules et permettent à l'arrêt du traitement ,un retour à une sécrétion normale.

➤ **Caractéristiques cinétiques :**

Omeprazole :

La cinétique de résorption dépend de sa présentation galénique, sous forme de suspension, la résorption est rapide, sous forme de comprimés à délitement entérique, la résorption est plus lente et très variable d'un jour à l'autre. Plusieurs études ont montré que la résorption augmente dans les 5 premiers jours de traitement pour devenir ensuite stable. L'effet du premier passage hépatique est en moyenne de $54 \pm 12\%$. L'élimination est essentiellement rénale mais aussi biliaire.

Lanzoprazole :

Le lanzoprazole se caractérise par une absorption rapide. La répétition des doses ne modifie pas les différents paramètres pharmacocinétiques. Il est intensément métabolisé, le principal métabolite circulant dans le sang étant le lanzoprazole sulfone. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1,4 h en moyenne. L'élimination se fait essentiellement sous forme de métabolites inactifs et dépourvus de toxicité, à la fois par voie urinaire et biliaire. L'étude de l'influence de différents facteurs pharmacocinétiques du produit permet de recommander l'administration du lanzoprazole en une prise quotidienne, à distance des repas.

Prantoprazole :

Le prantoprazole étant détruit en milieu acide, il s'administre par voie orale sous forme de comprimés enrobés gastro-résistants. La concentration maximale est atteinte en 1 à 6 h, la demi-vie d'élimination plasmatique est d'une

heure, le volume de distribution de 0,15l/kg et la clairance de 0,11/h/kg. La fixation aux protéines plasmatique est de 98%.

La prantoprazole est presque exclusivement éliminé par biotransformation hépatique : les métabolites sont éliminé par la voie rénale(80).

➤ **Incidents et accidents :**

Omeprazole

Des cas de diarrhée, costipation, douleurs abdominales, nausées, vomissement, céphalées et vertiges ont été signalés.

Confusion mentale réversible associée à une agitation ou à des hallucinations. Des cas isolés d'anomalies hématologiques et d'élévation de transaminases ont été notés.

Lansoprazole

Le lansoprazole est généralement bien toléré. De rares cas de troubles de transit, de nausées de céphalées ont été rapportés. De rashs cutanés ont été notés chez quelques patients.

Prantoprazole

Ont été rapportés de rares cas de céphalées, diarrhées, prurit, rashs cutanés et des sensations vertigineuses. Ces manifestations, le plus souvent transitoires, sont d'intensité modérée, et n'ont qu'exceptionnellement nécessité l'arrêt du traitement.

Contre indications :

Grossesse et allaitement : par prudence

Insuffisance hépatocellulaire :il convient ,compte tenu des données pharmacocinétiques,de surveiller la fonction hépatique dans le traitement au long cours.

➤ **Interactions médicamenteuses :**

Omeprazole

Association à surveiller avec les antiacides et pansements gastro-intestinaux,charbon,benzodiazépines.

Lanzoprazole

Avec les antiacides,il faut espacer les prises d'au moins une heure :risque de diminution de l'absorption ,mais aussi les médicaments inductible.(anti vitamine K,théophiline,contraceptifs oraux,phenytoine,rifampicine,certaines benzodiazépines...)puisque le Lanzoprazole est considéré comme inducteur enzymatique.

Prantoprazole

Des études effectuées sur un nombre de sujets,n'ont pas mis en évidence l'interaction avec l'antipyrine ,le diazépam,la digoxine,la nifédipine ,la warfarine,le diclofénac et la caféine.La prantoprazole ne modifie pas l'efficacité d'un contraceptif oral.

B. Schémas thérapeutiques :

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été testés sur l'infection à *H.pylori*,sans qu'aucun traitement ne permet d'atteindre l'éradication à 100%.La diversité des protocoles étudiés et les écarts méthodologiques ont contribué à rendre confus les résultats et il semble délicat à l'heure actuelle de proposer un

traitement idéal, les mono et les bithérapies utilisés en premier, avec un taux d'éradication entre 20-40% et 60% respectivement [86,87], ont fait la preuve de leur efficacité, elles sont donc abandonnées, cependant elles restent indispensables pour tester l'efficacité des médicaments in vitro, leurs résultats décevants ont conduit à l'essai de plusieurs associations médicamenteuses.

1. Trithérapies associant un antisécrétoire et une biantibiothérapie [71,72,83,88,87,89,90] :

1.1 Associations utilisant les inhibiteurs de la pompe à proton :

-Amoxicilline 1gx2/J+clarithromycine 500x2/J+IPP une dose x2/J pendant 7J :(protocole B)

Cette trithérapie permet un taux d'éradication à 88 %, ce taux chute à 18% en cas de résistance à la clarithromycine [74].

-Clarithromycine 500x2/J+imidazolés 500x2/J+IPP une dose X2/J pendant 7J :(protocole C)

Cette trithérapie permet un taux d'éradication à 97%, ce taux chute à 50% en cas de résistance à la clarithromycine, et à 72% en cas de résistance à la métronidazole (ce qui veut dire une diminution du taux d'éradication de 25%) [74].

-Amoxicilline 1gx2/J+imidazolés 500x2/J+IPP une dose x2/J pendant 7J :(protocole A) [74].

Cette trithérapie permet un taux d'éradication de 89% en cas de sensibilité au métronidazole, ce taux chute à 64% en cas de résistance au métronidazole.

-autres alternatives thérapeutiques sont possibles :

Une étude menée chez 132 patients a évalué l'association :azythromycine 500mg par jour pendant les 3 premiers jours et omeprazole 40 mg/jour pendant 14 jours et métronidazole 250 mgx4/J pendant 7J a montré un taux d'éradication de 73,2%.Ce résultat a été confirmé par une autre étude italienne avec une trithérapie constituée par l'azythromycine 500mg/J pendant 3J et omeprazole 40 mg/J en deux prise plus amoxicilline 1gx2/J pendant quatorze jours ce qui a montré un taux d'éradication de 91,6%.

1.2 Association utilisant la Ranitidine :

-Ranitidine 300mg+clarithromycine 500mg+Amoxicilline 1gx2/J pendant 14 J.

-Ranitidine 300 mg+clarithromycine 500 mg+imidazolés 500 mgx2/J pendant 14 J.

Les imidazolés utilisés dans toutes les schémas sont le métronidazole ou le tinidazole.

2. Trithérapies utilisant les sels de Bismuth [70,71,74,91] :

Ces trithérapies permettent un taux d'éradication de 80 à 85% :

- Bismuth 240 mg+clarithromycine 250 mg+métronidazole 400 mgx2/J pendant 10J.
- Bismuth 120 mg+tétracycline 500 mg+métronidazole 400mgx2/Jpendant 7 J.
- Ranitidine au citrate de bismuth(PYLORID)400 mg+clarithromycine 500mgx2/J pendant 14J.

Une nouvelle mono capsule contenant du bismuth nitraté colloidal 60 mg,de la tétracycline 125 mg, et du métronidazole 125 mg a été étudiée

récemment et on a démontré qu'en plus de son avantage d'être moins couteuse, elle est mieux tolérée et efficace en monothérapie de 10J,2X/J dans l'éradication de *H.pylori*. Cette monocapsule se dissout convenablement, avec une bonne distribution de ses composants dans leur site d'action.

Malheureusement, de nombreux pays ne peuvent utiliser les sels de bismuth en raison du risque démontré d'encéphalopathie hépatique survenant chez les patients dialysés.

L'azithromycine 250 mgx3/J a aussi été utilisé en association avec des sels de bismuth 120mg 4x/J et la tétracycline 500mg 4x/J pendant 14J.avec un taux d'éradication de 83% mais ces travaux doivent être confirmés.

3. Quadrithérapies [71,74,92] :

Les quadrithérapies de 7 jours combinent les trithérapie contenant bismuth,tétracycline,métronidazole à un inhibiteur de la pompe à proton.

Les schémas préconisés sont les suivants :

-Bismuth 120 mg + tétracycline500mg + métronidazole 400mgx4/J+ omeprazole 20mgx2/J pendant 7 j.

-PYLORID 400 mg + clarithromycine 500mg + tétracycline 500 mg x2/J pendant jours.

Ces schémas thérapeutiques permettent un meilleur taux d'éradication allant de 95 à 100%,mais sont moins bien tolérés que les trithérapies.

En raison du cout élevé ,de la durée allongée (7 jours ou plus) et des effets secondaires non négligeables des trithérapies à base de deux antibiotiques combinés à un antisécrétoire .Une nouvelle quadrithérapie courte a été

évaluée :omeprazole 20 mg+métronidazole 400 mg+clarithromycine 250 mg+amoxicilline 1 g x2/J pendant 5 j,ce qui a montré son efficacité thérapeutique sur l'éradication d'*H.pylori*[93].

C. Durée de la trithérapie :

La durée optimale du traitement éradicateur d'*H.pylori* ne fait pas l'objet d'un consensus international,la plupart des pays européens ont adoptés la durée d'une semaine de traitement sur la base des résultats des études MACH 1 et MACH 2 réalisées avec l'omeprazole.Les Etats-unies adoptent une durée de 10J pour les trithérapies comportant les IPP et 14J pour celles comportant la RBC. Selon les résultats de la méta-analyse de Laheij et al [94] la durée de la trithérapie n'a pas d'effet sur l'efficacité thérapeutique dans le même sens Calvet et al ont montré qu'une durée prolongée de 14 J avec les protocole B et C ,n'augmentent pas le taux d'éradication que 7 à 9 %, et ceci au dépend de l'apparition des effets secondaires,dans l'essais francais de lamouliatte et al[95] ,il n'y avait pas de différence significative entre l'efficacité thérapeutique de la trithérapie durant 7 jours et celle durant 14 jours , pour garder le même rapport cout efficacité que celui d'un traitement de 7 J des trithérapies de 10j et de 14 j devraient apporter respectivement un gain de 10 à 12 % et de 25 à 35 % en terme d'éradication [96].Il n'apparaît donc pas licite de prolonger au delà de 7J les trithérapies actuellement recommandées en France.

D. Traitement d'éradication de première ligne :

Les dernières recommandations du consensus de Maastricht III de 2005, préconisent pour l'éradication d'*H.pylori* en 1^{ère} intention [74] :

- La trithérapie IPP-clarithromycine-amoxicilline ou métronidazole dans les populations où la résistance à la clarithromycine est estimée < 15-20%, dans les populations dont la résistance au métronidazole est estimée < 40%, l'association IPP, clarithromycine et métronidazole est préférable.
- Une durée de trithérapie de 14 J montre une légère supériorité de 12%. Cependant une durée de 7 J peut être utilisée si les études locales montrent son efficacité.
- Les quadrithérapies à base de bismuth représentent une alternative thérapeutique.
- Les trithérapies citées ci-dessus représentent le traitement de 1^{ère} intention recommandée dans le monde entier, mais différentes doses peuvent être utilisées.

Une étude menée chez 2747 comparant le traitement de référence par rapport à un traitement séquentiel.

Le traitement de référence consiste à administrer IPP une dose x2/J et Amoxicilline 1gx2/J pendant 5 jours et Clarithromycine 500mgx2/J+Tinidazole 500mgx2/J pendant les 5 derniers jours. Ce traitement permet un taux d'éradication de 93,4%.

Le traitement séquentiel est devenu la référence en termes d'éradication d'*H.pylori* chez les patients n'ayant pas encore reçu un traitement d'éradication [97].

E. Échec d'éradication d'*H.pylori*:

1. Définition d'un échec :

Un échec d'éradication est défini par la persistance *d'H.pylori* sur la muqueuse gastrique ,après un traitement d'éradication bien adapté, et ceci en respectant une durée de un mois pour le contrôle d'éradication *d'H.pylori*.

2. Que faire devant un échec d'éradication ?

Devant un échec d'éradication , une mauvaise observance doit être recherchée,une attention particulière doit être portée à l'éventuelle responsabilité des effets indésirables. En cas d'échec thérapeutique et en particulier si l'observance a été bonne , la résistance bactérienne doit être incriminée, même si elle n'explique pas toutes les causes d'échec thérapeutique.

La pratique d'une culture avec antibiogramme est recommandée,si elle est réalisée ,elle permet de prescrire une nouvelle thérapie adaptée à la sensibilité bactérienne,à défaut des résultats d'un antibiogramme une attitude probabiliste peut être proposée,elle doit d'abord considérer le remplacement de la clarithromycine par le métronidazole ou inversement,si ces deux antibiotiques n'ont pas été utilisés simultanément dans la première association.

Certaines études ont évalué l'intérêt des bithérapies après échec d'éradication ,notamment les associations IPP+Amoxicilline ou IPP+clarithromycine,malgré leur efficacité thérapeutique,leur taux d'éradication demeure généralement plus faible que celui obtenus avec les trithérapies et les quadrithérapies[98].

En pratique courante, en cas d'échec d'éradication avec le protocole B, il faut utiliser une nouvelle trithérapie pendant laquelle il faut conserver l'Amoxicilline qui n'induit généralement pas de résistance et changer la clarithromycine par le métronidazole, cette stratégie aboutit à des taux d'éradication pouvant aller de 50%[99] à 81%[100]. D'autres études ont essayé d'analyser les résultats obtenus après réintroduction des mêmes schémas thérapeutiques, le taux d'éradication dans ce cas était de 53% dans certaines études et arrivant jusqu'à 76% dans d'autres études [101], vu ces discordances de résultats, il semble préférable de ne pas réintroduire la clarithromycine par le métronidazole, comme ce qu'ont montré plusieurs études mais utilisant toutes le bismuth[98](voir figure 13).

En cas d'échec thérapeutique avec le protocole A : dans ce cas, le changement de métronidazole, vu que c'est le plus pourvoyeur de résistance dans cette association, par la clarithromycine donne généralement de bons résultats, avec un taux d'éradication arrivant dans certaines études jusqu'à 80% des cas [71,98](voir figure 12).

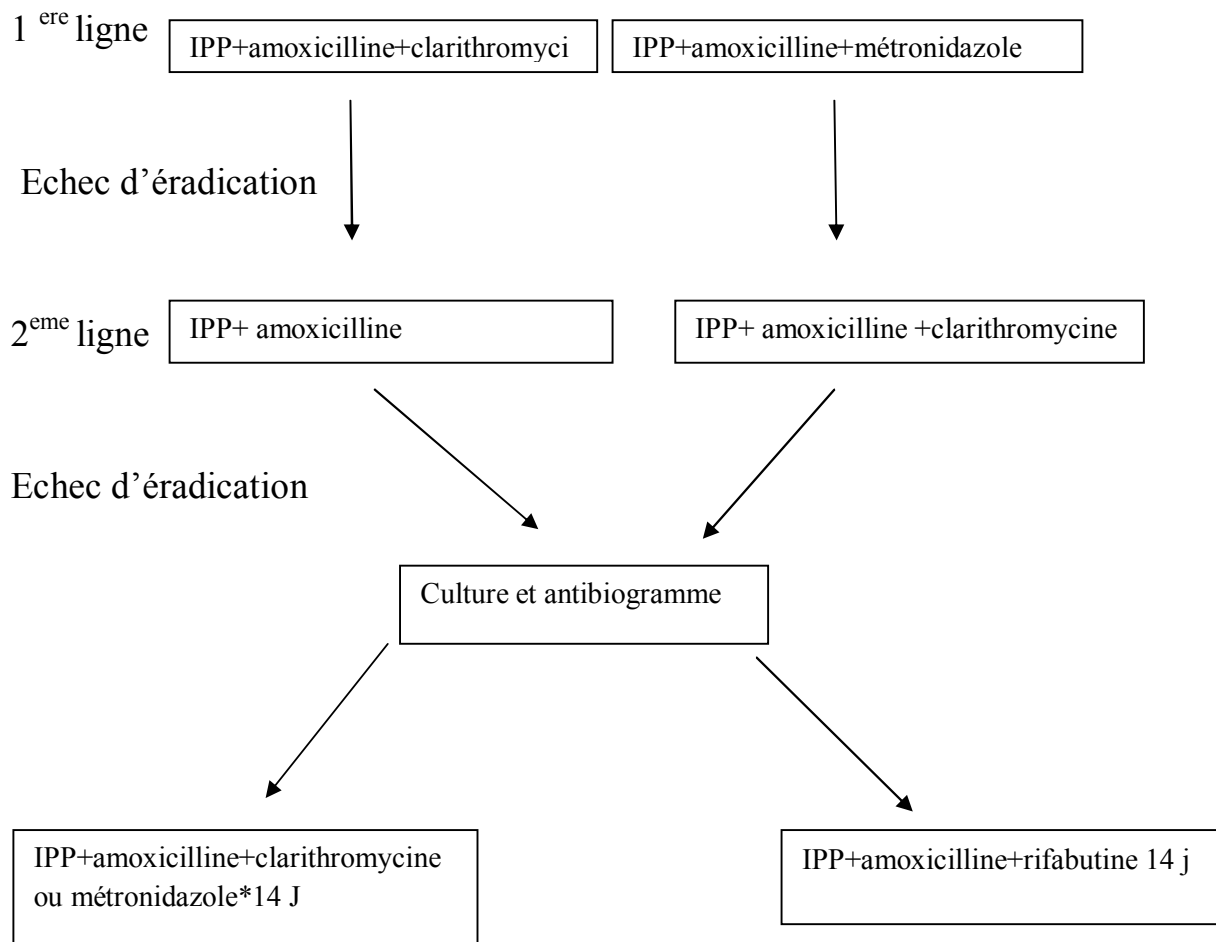


Figure 12 : **stratégie thérapeutique devant un échec d'éradication.**

Plusieurs études ont montré le rôle des IPP dans l'efficacité thérapeutique, la rapidité d'action, les différents métabolismes des différents IPP jouent également un rôle important dans l'efficacité thérapeutiques [71].

L'utilisation d'autres traitements, en cas d'échec d'éradication peut s'avérer utile d'avoir dans l'avenir, ainsi de bons résultats ont été reportés par l'usage des cyclines, ainsi que la rifabutine chez les malades avec double résistance au métronidazole et à la clarithromycine, cependant l'usage de ce dernier produit doit être fait avec précaution vu son effet inducteur enzymatique [98].

Le traitement adapté à l'antibiogramme reste un sujet de débat [98], essentiellement vu l'absence de corrélation entre la sensibilité d'*H.pylori* in vitro et la réponse aux antibiotiques in vivo. Dans ce sens une étude réalisée par lamouliatte et al, a objectivé le taux d'éradication d'*H.pylori* en cas d'adaptation des antibiotiques selon l'antibiogramme est supérieur à celui obtenu avec le changement des antibiotiques ou en cas de prolongation de la durée thérapeutique [102].

En réalité, le choix d'un traitement de deuxième ligne dépend de la prévalence de la résistance d'*H.pylori* aux antibiotiques considérés, des performances et de la simplicité des méthodes de mise en évidence, ainsi que des contraintes financières du système de soins, en particulier dans les zones de haute prévalence de résistance aux métronidazole, l'évaluation pré thérapeutique de la sensibilité d'*H.pylori* aux antibiotiques pourrait permettre de réduire le cout, jusqu'à notre jour, il parait difficile d'évaluer le cout efficacité de la réponse microbiologique de ce germe[70,103].

En cas d'échec d'éradication d'*H.Pylori* les dernières recommandations thérapeutiques du consensus de Maastricht III de 2005 préconisent pour :

-Le traitement de 2^{eme} ligne [74] :

-Une quadrithérapie à base de Bismuth en première intention, si ce dernier n'a pas été utilisé précédemment. Si non disponible :

-La trithérapie :IPP-Amoxicilline-métronidazole-avec un taux d'éradication de 64%.

-La trithérapie : IPP -tétracycline-métronidazole-avec un taux d'éradication de 91%.

-Le traitement de 3^{ème} ligne [74] :

L'usage d'autres antibiotiques tel que fluor quinolones, le levofloxacine, la rifampicine et la rifabutine, en association avec les IPP et l'amoxicilline, les associations médicamenteuses possibles sont résumés dans le tableau ci-dessous. (Voir tableau VX)[103].

Le traitement doit être basé sur les résultats de l'antibiogramme.

Tableau VX : **Taux d'éradication des schémas thérapeutiques après deux et trois échecs d'éradication.** [103]

Auteur	Schémas thérapeutiques	Durée de la trithérapie	Taux d'éradication (%95%CI)
Miehlke et al	PPI-AMX	14	76(60-88)
Cammarota et al	IPP-BS-AMX-TC	7	91
Gisbert et al	IPP-AMX-RIF	14	79(49-95)
Borody et al	IPP-AMX-LEV	12	91(82-99)
Gatta et al	IPP-LEV-TDZ	10	76(69-82)
Giannini et al	IPP-AMX-LEV	7	84(69-93)
Wong et al	IPP-LEV-TDZ	7	79
Treiber et al	IPP-BS-TC-FUR	7	90(55-100)
Quasim et al	IPP-AMX-FUR	7	60(26-88)
Coelho et al	IPP-AMX-LEV	10	83

AMX :amoxicilline, ;BS :sels de bismuth ;FUR :furazolidane ; LEV : levofloxacine .IPP :inhibiteur de la pompe à proton ;RIF :rifabutine ;TC : tetracycline ;TDZ :tinidazole.

F. Prévention de l'infection à l'*H.pylori* [103,104] :

1. Respect des règles d'hygiène :

La lutte contre la pauvreté, l'amélioration du niveau de vie, le respect des règles d'hygiène, la lutte contre la promiscuité et certaines habitudes telles que le pré mastication des aliments par la mère, représentent les facteurs essentiels capables de prévenir une infection à *H.pylori*.

2. Stérilisation du matériel d'endoscopie digestive :

La désinfection et la stérilisation du matériel médical sont des impératifs incontournables, chaque médecin doit impérativement suivre les différentes étapes de stérilisation du matériel, à savoir le pré traitement, le nettoyage le rinçage intermédiaire, la désinfection et le rinçage final.

En outre, le temps nécessaire au séchage et au refroidissement du matériel représente un handicap pour le praticien et limite son rendement quotidien .Un procédé innovant de stérilisation du matériel médical est en cours de développement et pourra vraisemblablement s'imposer à moyen terme, il est fondé sur un flux atomique ionisé, émanant d'un plasma d'azote moléculaire, l'attrait principal de ce nouveau procédé réside dans son action à sec et à basse température 60°.

3. Vaccination anti-*H.pylori* :

La prévention de l'infection à *H.pylori*, par vaccination a été réalisée dans plusieurs modèles animaux. Chez la souris, plusieurs antigènes protecteurs d'*H.pylori* on été identifiés. L'uréase et la protéine de stresse HspA sont les antigènes les plus prometteurs pour le développement d'un vaccin humain. La sécurité d'emploi et l'immunogénicité de l'uréase ont été récemment confirmées

chez l'homme. La vaccination anti *H.pylori* chez l'animal peut entraîner la cure d'une infection préexistante. Cette observation initialement faite avec l'uréase chez la souris, a été confirmée chez le furet et le singe macaque, des modèles d'infections naturelles au cours de la première étude de sécurité d'emploi et d'immunogénéicité de l'uréase chez les volontaires naturellement infectés par *H.pylori* vaccination orale a été suivie par une réduction de la densité bactérienne gastrique. L'immunisation thérapeutique s'est révélé une alternative possible au traitement actuel basé sur des antibiotiques associés à des anti-sécrétoires.

L'utilisation de combinaisons d'antigènes de meilleurs vecteurs vaccinaux ainsi que l'identification des mécanismes immunitaires protecteurs représentent autant de moyens de développer un vaccin humain efficace.

Nouvelles approches pour le développement d'un vaccin anti H.pylori

Le séquençage d'organismes pathogènes , à l'aide d'algorithmes informatiques , permet d'effectuer un criblage rapide et efficace des protéines de toute la séquence du pathogène considéré(*H. pylori*) et d'identifier celles qui possèdent les caractéristiques considérées comme idéale pour un bon candidat antigénique, cette analyse cible surtout les protéines qui sont sensées posséder une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :une localisation extracellulaire ou membranaire et une fonction essentielle à la physiologie ou à la virulence d'un pathogène donné.

Des analyses in silico, ont permis l'identification d'antigènes candidats pour des vaccins contre plusieurs germes entre autre *H.pylori*, dans l'une de ces études, les chercheurs ont défini une sélection composée d'une centaine d'antigènes candidats pour un vaccin anti *H.pylori*. A la suite d'études in vivo,

cette sélection a ensuite été réduite à une dizaine de protéines dont certaines avaient précédemment empiriquement été identifiées comme des bons candidats vaccins.

Une autre approche génomique qui concerne non pas les gènes mais les protéines d'*H.pylori*, par la technique d'électrophorèse en deux dimensions en combinaison avec la spectrométrie de masse et le double hybride a permis de déterminer la localisation des protéines d'intérêt et leurs interactions avec d'autres polypeptides.

Des études récentes ont montré qu'il y a une similitude antigénique entre les réponses humorales de souris et d'humains infectés par *H.pylori* et de confirmer que la souris est le modèle idéal pour le criblage des candidats d'antigènes pour le développement d'un vaccin à usage humain.

4. Recommandations actuelles d'éradication d'*H.pylori*[74] :

Tableau VIX : Les recommandations d'éradication d'*H.pylori* formulées au consensus de Maastricht I et II, avec niveaux scientifiques d'évidence et grade de recommandations.

Recommandations	niveau d'évidence	grade de recommandation
Les recommandations d'éradication du <i>H.pylori</i> formulées au consensus de Maastricht II, avec niveaux scientifiques d'évidence et grade de recommandation.		
Ulcère gastroduodéal (actif ou non, y compris les formes compliquées)	1a	A
Lymphome de MALT	1c	A
Atrophie gastrique	2a	
B		
Après chirurgie gastrique	3b	B
Les patients qui ont un ATCD familiale de cancer gastrique	3b	B
Premier degré		
Les recommandations d'éradication du <i>H.pylori</i> formulées au consensus de		

Maastricht II, avec niveaux scientifiques d'évidence et grade de recommandation.

-L'éradication du <i>H.pylori</i> est une option appropriée pour les malades porteurs de dyspepsie non ulcéreuse	1a	A
-La recherche d' <i>H.pylori</i> et son traitement et une option appropriée pour les patients porteurs de dyspepsie.	1a	A
-L'efficacité thérapeutique anti <i>H.pylori</i> est moindre dans les pays à faible prévalence d' <i>H.pylori</i> . Dans cette situation l'éradication d' <i>H.pylori</i> ou la suppression d'acide gastrique reste deux options thérapeutiques appropriées.	2a	B
-L'éradication d' <i>H.pylori</i> ne cause pas de reflux gastro-œsophagien	1b	A
-Dans la population de Western, l'éradication de l' <i>H.pylori</i> n'affecte pas le résultat thérapeutique par IPP chez les malade porteurs de reflux gastro-œsophagien	1b	A
-La recherche d' <i>H.pylori</i> n'est pas recommandée dans le Reflux gastro-œsophagien.	2b	A
-Chez les malades receveurs un traitement d'entretien à long terme à base d'IPP la recherche d' <i>H.pylori</i> doit être considérés.	1b	B
-En Asie, il existe une association négative entre la prévalence De l' <i>H.pylori</i> et le reflux gastro-œsophagien, mais ceci reste Incertain	2b	B
-Chez les malades porteurs d'ulcère et sous AINS à long Terme un traitement d'entretien à base d'IPP s'avère Plus efficace que l'éradication de l' <i>H.pylori</i> dans la prévention La récurrence de la maladie ulcéreuse ainsi que sa Complication en hémorragie	1b	A
-L'éradication de l' <i>H.pylori</i> est de grande valeur Chez les utilisateurs chroniques d'AINS mais reste Insuffisante pour prévenir complètement L'apparition des ulcères liés aux AINS.	1b	A
-L'éradication de l' <i>H.pylori</i> peut prévenir la survenue d'ulcère Gastroduodénale ainsi que sa complication en hémorragie Chez les utilisateurs naïfs d'AINS	1b	A

MALT :mucosa associated lymphoid tissue



Conclusion:

L'H.pylori est une bactérie à la physiologie remarquable : il peut évoluer en milieu hostile dans la lumière de l'estomac humain et infecter silencieusement son hôte durant toute sa vie, en échappant à son immunité.

L'adaptation *d'H.pylori* à l'estomac humain est telle, que sa répartition est ubiquitaire sur le globe, présente dans l'estomac de la majorité de l'humanité de plus de 50 ans.

Cette pandémie est un problème de santé publique majeur, à l'origine de très nombreux cancers gastriques, deuxième cancer au monde en termes de fréquence, et d'ulcères gastriques et duodénaux se compliquant parfois. Le coût humain et médical de cette infection est énorme.

La répartition géographique est très inégale dans le monde, plus élevée dans les pays en voie de développement par rapport au pays développés dont l'étiologie est multifactorielle.

Les méthodes bactériologiques standards ont été d'abord appliquées, à savoir l'examen microscopique et la culture, ainsi que la détection sur préparation histologique.

Ces méthodes présentent l'inconvénient de faire réaliser une endoscopie pour obtenir des biopsies gastriques. Pour ces raisons, des méthodes non invasives se sont développées : d'abord la sérologie, comme pour beaucoup d'agents infectieux, puis un autre test indirect fondé sur la production en quantité importante d'uréase par *H. pylori* : le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 (^{13}C) est un test direct fondé sur la détection d'antigènes d'*H.pylori* dans les selles. Un progrès récent réside dans le développement d'une méthode de PCR en temps réalisable sur les biopsies gastriques, mais aussi à

partir des selles, qui de plus permet de détecter une éventuelle mutation à l'origine de la résistance aux macrolides.

D'autres méthodes sont également possibles mais peu ou pas utilisées : le test rapide à l'uréase, qui permet d'obtenir un résultat rapide en appliquant une biopsie gastrique sur un milieu spécial, est considéré comme un « docteur test »; la recherche d'anticorps spécifiques au niveau de l'urine et de la salive peut également être réalisée, mais ces tests ne sont pas commercialisés dans notre pays.

Trente ans bientôt après la découverte d'*H.pylori*, la question du meilleur traitement d'éradication de la bactérie est toujours posés. Les recommandations médicales préconisent pour l'éradication d'*H.pylori* une trithérapie orale de 7 à 14 jours associant un anti-sécrétoire et deux antibiotiques, plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés, sans qu'aucun traitement ne permette une éradication dans 100% des cas.



Résumé

Résumé

Titre : Helicobacter pylori et principes de traitement

Auteurs : SELLOUTI Mohamed

Mots clés : Helicobacter pylori-Epidémiologie-principes de traitement

L'helicobacter pylori est une bactérie qui peut s'adapter à un environnement aussi acide qui constitue le suc gastrique.

L'infection à helicobacter pylori est un problème de santé publique responsable de cancer gastrique ,deuxième cancer dans le monde en matière de fréquence ,d'ulcères gastroduodénaux et de lymphome de MALT.

La répartition géographique est très inégale dans le monde, plus élevée dans les pays en voie de développement par rapport au pays développés dont l'étiologie est multifactorielle.

Le diagnostic repose sur les méthodes bactériologiques à savoir l'examen microscopique et la culture, ainsi que la détection sur préparation histologique mais ces examens nécessitent de pratiquer une endoscopie pour obtenir des biopsies gastriques. Pour ces raisons des méthodes non invasives se sont développées : la sérologie, le test respiratoire, la détection antigénique dans les selles, ainsi la détection des anticorps dans les urines.

Trente ans bientôt après la découverte d'*H.pylori*, la question du meilleur traitement d'éradication de la bactérie est toujours posée. Les recommandations médicales préconisent pour l'éradication d'*H.pylori* une trithérapie orale de 7 à 14 jours associant un anti-sécrétoire et deux antibiotiques, plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés, sans qu'aucun traitement ne permette une éradication dans 100% des cas.

Summary

Title : Helicobacter pylori : epidemiology and principle of treatment

Author: SELOUTI Mohamed

Keywords :Helicobacter pylori-Epidemiology-principles of treatment

The Helicobacter pylori is a bacterium that can adapt to an environment that is too acidic gastric juice.

The infection with Helicobacter pylori is a public health problem responsible for gastric cancer, second cancer in the world in terms of frequency of peptic ulcer disease and MALT lymphoma.

The geographical distribution is very uneven in the world, higher in developing countries relative to developed countries whose etiology is multifactorial.

The diagnosis depends on bacteriological methods is smear and culture, and the detection of histological preparation but these tests need to practice endoscopy to obtain gastric biopsies. For these reasons noninvasive methods have been developed: serology, breath test, antigen detection in stool and antibody detection in urine.

Thirty years soon after the discovery of H. Pylori, the question of the best treatment for eradication of the bacterium is always asked. Medical recommendations advocate for the eradication of H. Pylori, triple oral therapy for 7-14 days, with an anti-secretory and two antibiotics, several regimens have been proposed, without any treatment allows an eradication in 100% of case.

المخلص

العنوان: الثاقب البوابي علم الأوبئة ومبادئ العلاج

الكاتب : السلوتي محمد

الكلمات الأساسية : الثاقب البوابي - علم الأوبئة-مبادئ العلاج

يتمكن جرثوم الثاقب البوابي من التأقلم في محيط جد حمضي كالعصارة الهضمي .

إن التعفن الناتج عن جرثوم الثاقب البوابي يمثل معضلة للصحة العمومية حي يتسبب في سرطان المعدة الثاني في العالم من حيث الانتشار القرحة المعدية العفجية.

لا يوجد تكافؤ من حيث التوزيع الجغرافي لهذا التعفن حيث أنه أكثر انتشارا في الدول النامية بالمقارنة مع الدول المتقدمة و ذلك لعدة أسباب.

يعتمد التشخيص على أساليب البحث عن الجرثومة مثل التحليل المهجري و الزرع ,أيضا الرصد في الأنسجة لكن هذه الأساليب تتطلب إنجاز المنظار مع أخذ عينة, من أجل هذا تم تطوير أساليب غير غازية مثل تحليل المصل و اختبار التنفس و كشف المستضدات في البراز وكشف مضادات الأجسام في البول.

بعد مرور ثلاثين سنة عن اكتشاف جرثومة الثاقب البوابي ما زال يطرح سؤال البحث عن الوصفة الملائمة للقضاء على هذا الجرثوم.

توجد العديد من الوصفات الطبية لكنها لا تضمن القضاء على الجرثوم بالنسبة 100%



Bibliographie

- [1] Guillermo I, Dietrich R, Brenner H.
Epidemiology of Helicobacter pylori infection.
Helicobacter 2004 ;9 (Issue s 1): 1-9
- [2] Waaziz A.
Filiation Helicobacter pylori et adénocarcinome gastrique ,revue critique de la littérature [thèse no 06].Rabat :université de Rabat,2004
- [3] Brian J.Egan.
A historical perspective of Helicobacter gasrtroduodenetis and its complications. Best practice & Research Clinical Gastroenterology 2007;21:335-346.
- [4] J-D de Korwing
Infection à Helicobacter pylori:Quoi de neuf après le prix de Nobel ?
La revue de Médecine interne 2007 :28 :359-362
- [5] Bigard MA
Helicobacter pylori : de l'épidémiologie au diagnostic
Communications partenaires santé,1996.
- [6] Menouni O.
La résistance de Helicobacter pylori au traitement antibiotique.
[thèse no 64]. Rabat :université de Rabat :2003.
- [7] JD de Korwing, A Lozniewski.
Helicobacter pylori:notions fondamentales et perspectives.
EMC ,Gastroenterologie 2000,9-000-B-60,8p.

- [8] Dunn B , Cohen H,Martin J,Blaser J.
Hélicobacter pylori.
Clinical Microbiology Reviews,1997;10:720-741.
- [9] Labigne A.
Pouvoir pathogène de Helicobacter .
Annales de l'institut de Pasteur 1995;3:167-178.
- [10] Loziewski A.
Internalisation de Helicobacter pylori.
La lettre de l'infectiologie-Tome XVIII-Hors série-Mars 2003.
- [11] Adamopoulos A.B, Efstathiou S.P,Tsioulos D.I, Tzamouranis D.G,
Tsiakou A.G, Tiniakos D ,et al.
- [12] Hofman P,Waidner B ,Hofman V ,Breseswill S ,Brest P ,Mandfred K.
Pathogenesis of Helicobacter pylori infection.
Helicobacter 2004;9(issue s1) :15-22.
- [13] Martin J.Blaser and John C.Atheron
Helicobacter pylori persistence :biology and disease.
J Clin Invest.2004 February 1; 113(3):321-333
- [14] Andreas Munk Peterson and Karen Angeliki Krogfelt
Helicobacter pylori :an invading microorganism.FEMS Immunology
and Medical Microbiology 2003;36 (Issue 3):117-12.

- [15] Cadiot G.
Quel rôle aujourd'hui pour l'infection à *Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale ?
Gastroenterology Clin Biol 2003 ;27 :409-414.
- [16] Mario Milco D'Elia, Amedeo Amedei, Marisa Benagiano, Annalisa Azzurri and Gianfranco Del Prete.
Helicobacter pylori, T cells and cytokines: the dangerous liaison. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* Volume 44 , Issue 2, 1 May 2005, pages 113-119.
- [17] Robinson K, Richard H, Atherton JC.
The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection.
Best practice & Research Clinical Gastroenterology 2007;21:237-259.
- [18] Baro HJ, Logan RP,
Helicobacter and duodenal ulcer: the debate.
Proc R Coll Phys 1994;24:21-36.
- [19] Blaser MJ & Atherton JC.
Helicobacter pylori persistence: biology and disease.
J Clin Invest Feb 2004;113(3):321-333.
- [20] Atherton JC.
The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases.
Annu Rev Pathol Mech Dis February 2006;1:63-96.

- [21] Suerbaum S ,Michetti P.
Helicobacter pylori infection :médical Progress.
N Engl J Med, 2002 ;347 :1175-1185.
- [22] Hoda M .Malaty.
Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Best Practice &
Research Clinical Gastroenterology 2007 ;21 :205-214.
vue Tunisienne d'infectiologie Janvier 2010,Vol. 4 :15-17.
- [23] Hoda M .Malaty.
Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Best Practice &
Research Clinical Gastroenterology 2007 ;21 :205-214
- [24] Vincent P,Gautrand F,Leclerc H .
Épidémiologie d'helicobacter pylori: Disparité dans la distribution de
l'infection .Conférence de consensus :texte des experts.
- [25] Robert W,Frenck Jr,Clemens J.
Helicobacter in the developing World.
Microbes and Infection 2003;5 :705-713.
- [26] Kidd M , Louw J,Marks N .
Helicobacter pylori in Africa :Observation on ana enigma within
enigma.
J Gastroenterol Hépatol 1999;14: 851-858
- [27] Profil épidémiologique de l'infection à helicobacter pylori dans la
région de Gharb-chrarda –Béni Hssen.
Biologie et santé 2004 ;4 (no 1) :25-34

- [28] H.A.H Joutei , A .Hilali, T.Fechatli ,N.Rhallabi et benomar.
L'infection à H.pylori chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : institut Pasteur du Maroc 1998-2007.
Eastern Mediterranean Health Journal .Vol.16 No.7.2010.
- [29] Touchene B,Matougui N ,Moufok F,BouhadeF A,Guechi Z,Berrah F.
Infection à Hélicobacter pylori chez une population algérienne se plaignant d'épi gastralgies.
GCB 2004, 30 : 0354-8220[Poster].
- [30] R.Jmaa , B.Issaoui ,L.Golli , A.Jmaa J.Al Qaddi A. Ben Slama
Prévalence de l'infection à Hélicobacter pylori dans l'ulcère duodéal hémorragique en Tunisie.
- [31] Vincent P .Aspect épidémiologique et écologique de l'infection à H.pylori.
Hepato-Gastro.1996 ;2 (Suppl.2) :7-12.
- [32] Mitchell H.M., LI.y.y, Liu.Q., HCENM et aLL .
Epidemiology of H.pylori in southern. China :identification of early childhood as the critical period for a acquisition J.infection Dis.1992;166:149-153.
- [33] Bardhan P.K.
Epidemiological features of Helicobacter pylori infection in developpement countries.Clin.Inf.Dis.1997;25: 973-978.

- [34] DWYER B, Kaldor, J; Tee W, Marakowsky E.
Antibody response to *Campylobacter pylori* in diverse ethnic groups
scand.J.infection.Dis.1988;20:349-350
- [35] Vincent P, Gottrand F, Leclerc H.
Épidémiologie de *Helicobacter pylori* : Disparité dans la distribution
de l'infection. Gastroentérologie clin Biol. 1996 ; 20 : S27-S33.
- [36] Holcombe C., Tsimiri S. , Eldridge J., Jones DM.
Prevalence of antibody to *Helicobacter pylori* in children in northern
Nigeria. Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg.1993;87:19-21.
- [37] Banatvala N., Romero. Lopez C. , Owen RK, Hurtado A, et al.
Use of Polymerase chain reaction to detect *Helicobacter pylori* in the
dental plaque of healthy and symptomatic individuals
Mic.Ecol.Heal.Dis.1994; 7:1-8.
- [38] Camarota G, Tursi A, Montalto M, Pala A et al .
Role of dentalin the transmission of *Helicobacter pylori*. J .clin
.Gastroenterol. 1996; 22 (3): 174-177.
- [39] Thomas E , Jiang C , Chid , Ferguson D .
The role of oral cavity in *Helicobacter pylori* infection .The Am. J
.Gastroenterol 1992; 12 : 2148-2154
- [40] Namavar E., Roosendal R, Kuipers EJ , De Groot P , et al .
Presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity, oesophagus and
faeces of patients with gastritis. Eur. J .Clin.Microtio. Infect. Dis
1995;14 :234-237.

- [41] Fox J .G. Non-human reservoir of *Helicobacter pylori* .*Aliment Pharmacol .Ther* .1995 ;9 (supper-2) :93-103
- [42] Wang JD, Zhang WD , XUZM ,Song M ,H.pylori.
Were bound in the gastric mucosa of cats Xth World congress of gastro-entomology-los Angeles 1997
- [43] Thomas J .E .,GBSON GR ,Darboe M.K., Dale A., Weaver L.T
Isolation of H.pylori from human faeces .*Lancet* 1992; 340: 1195-1196.
- [44] Kelly SM, Pitcher M.C.L., Frmery S.M, Gibson G.R.
Isolation of H.pylori of patients with dyspepsia in the united kingdom
Gastroenterology 1994;107 :1671-1674.
- [45] Anderson AP., Elliott DA., Lawson M, Barland P , et al. Growth and morphological transformation of H.pylori in broth media *J. clin Microbiol* .1997; 35(11) :2918-2922.
- [46] Hsahamat M ,Mai U , Paszko-Kolva , et al .
Use of autoradiography to assess the viability of H.pylori in water
. *Appl.Enviro .Microbiology* .1993 : 1231-1235.
- [47] Webb. PM , Knight T. ,Greaves S , Wilson A , Newell DG et al .
Relation between infection with H.pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life
BMJ 1994;308:750-753.

- [48] Drumm NB ,Perez-Perez GI,Blaser MJ ,Hserman PM Intrafamilial clustering of h.pylori infection .New Engl J.Med.1990; 322(6) : 359-363.
- [49] Mac Callion WA.Murray JL,baille AG,Dalzell AM,et al.
Household conditions and H.pylori infection in children undergoing elective day surgery. Gut 1995;37 (suppl.1): 70.
- [50] Believa OI, Paikov .Mather's H.pylori positivity as a risk factor of infant infection .Gut 1995;(suppl 1) : A 27.
- [51] Mendall MA. , Goggin PM , Molineaux N, et al . The transmission of H.pylori infection ithin families Gut 1995 ; 37 (suppl.1) :S3.
- [52] Perez-Perez GI, Witkin SS, et al.
Seroprevalence of H.pylori in couples. J Microbiol .1991 ;29 (29) :662-664.
- [53] Mendell M.A et al.
Evidence for interpersonal transmission of H.pylori between adults .Gut 1995 ; 37 (suppl.1) :S39.
- [54] Parente F , maconi G et al .
Prevalence of H.pylori and related gastroduodenal lesions in epouses of H.pylori positive duodenal ulcer patients.
- [55] Hopkins RJ , VIAL.PA,Ferreccio .c,et al .Prado P.
Seroprevalence of H.pylori in chile:vegetables may serve as one route f transmission. J .Infect Dis 1993 ; 168 :222-226.

- [56] Grubel.P.et al
Vector potential of houseflies(*Musca domestica*)for
H.pylori.L.Clin.Microbiol.1997;36(6) :1300- 1303.
- [57] Hazell.SL et al
Hepatitis A and evidence against the community dissemination of
H.pylori via feces J.Infect . Dis 1994,170:686-689
- [58] Murray. LJ et al .viral markers for mode of transmission in *H.pylori*
infected adolescents. Gut 1995 ;37(supp.1) :A70.
- [59] Schutze K et al.*H.pylori* reinfection with identical organisms
:transmission by the patients epouses Gut 1995 ; 36 : 831-833.
- [60] Pshihara K ,Muir T , Kimizuka R et al .
Oral bacteria inhibit *H.pylori* growth FEMS.Microbiol .Lettre .1997 ;
152 (2) :355-161.
- [61] Axon ATR.Is *H.pylori* transmitted by the gastro-oral route? Aliment
pharmacol.ther 1995;9:585-588.
- [62] Karen A, Lehours PH , Megraud F.
Diagnosis of *H.pylori* infection
Helicobacter 2005 ; 10 (SUppl 1) :5- 13.
- [63] Makrriat A, Hirscht A ,Lehours PH
Diagnosis of *H.pylori* infection

- [64] JD de Korwin.
Avantages et inconvénient des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à H.pylori.
Gastroenterol Clin Biol 2003 ; 27 : 380-390.
- [65] Vaira D , Gatta L ,Ricci C ,Miglioli M.
Review article :diagnosis of H.pylori infection.
Aliment pharmacol ther 2002 ; 16(suppl 1) : 16-23.
- [66] Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection
the Maastricht III
Consensus report.
Gut 2007;56;772-781.
- [67] Debongnie JC.
Helicobacter pylori:diagnostic.
Acta endoscopica 1998 ;28(3) :197-203.
- [68] Alan F .Cutler.
H.pylori : diagnostic testing and treatment.
Clinical Practice of gastroenterology 1996;1 .
- [69] Dyan S.maladie ulcèreuse et H.pylori .L 'objectif médical.2002 :22-25.
- [70] Adrienne Z .Ables , Pharm.D,Simon ,MD and Emily R .Melton MD.
Update on H.pylori treatment. American family physician.2007; 75 :3.

- [71] Jean Louis dupas. Comment éradiquer l'H.pylori en première intention en France ?
Gastro-entérologie Clin.Biol.2003 ;27 :467-472.
- [72] Jean-Dominique de Korwin et al.
Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à H.pylori.
Gastrentérol.Clin .Biol.2003 ;27 :380-390.
- [73] Anne courillon-Mallet.
Quand et comment contrôler l'éradication de H.pylori après un traitement de première ligne ?
Gastroenterology Clin Biol.27 :473-477.
- [74] Peter Malfertheiner ,Francis Megraud,colm O'Morain Franco Bazzoli ,Emad El-Omar,David Graham,Richar Hunt ,Theodore Rokkas et al.
Current concepts in the management of H.pylori Report.Gut 2006;2,1016-34.
- [75] Colin R.Helicobacter pylori :pourquoi un consensus.L'objectif médicale.2001 :8-17.
- [76] Charmonad P , DennumyKP .
Diminution du nombre des cellules D à somatostatine de la muqueuse antrale au cours de l'infection par H.pylori Gastroduodenale.Clin.Blio.2002 :402-411
- [77] Doroz PH.L'amoxicilline .Guide pratique des médicaments Doros Z.2001 :96-100

- [78] EMC. Maladies infectieuses. Les aminopenicillines 2002 ;8-004-C10 :15-19.
- [79] Galusser. Antibiotiques anti-anaérobies :5 nitro-imidazolés. Les concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 1999 :731-734.
- [80] Kerambaum. 5 nitro imidazolés et infection à anaérobie pharmacologie clinique, base de la thérapeutique expansion scientifique française. 1988 ; 1913-1519.
- [81] Auchenthaler RW ,francillon C. Les macrolides pharmacologie :des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. L'objectif médical .1998 :723-727
- [82] Baumgartner JD . Les tétracyclines pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. L'objectif médical. 1998 :715-716
- [83] Choulet P ,Fauchere JL ,Korwin JD. La résolution H.pylori collection gastro-entérologie pratique en médecine générale 2003.
- [84] Buxerand J . Les antiulcéreux :inhibiteurs de la pompe à proton. Actualités pharmacocinétiques 1997 ; 350 :17-18.
- [85] Dictionnaire européen des médicaments et leurs équivalents .Les inhibiteurs de la pompe à proton seconde édition 2000 : 1419-1421.
- [86] Lamouliatte .H. Traitement de l'infection à H.pylori et conséquences économiques. La lettres de l'infectiologue 1994,(4) :38-42.

- [87] Lamouliatte Herve ,Remy Cayla .comment éradiquer H.pylori ?
Annales de l'institut Pasteur 1995 ;6(3) : 224-236.
- [88] Amrani N.Benaissa A.
Les ulcers gastro-duodénaux : de la physiopathologie au traitement le
point en 1994.Espérance médicale 1994 , no : 5-9.
- [89] Catalamo F.et al.Omeprazole versus tow different dose of
lanzoprazole in triple therapy on H.pylori positive duodenal ulcer .Gut
1999 ;(2) :A.32.
- [90] Cayla R . Eradication d'H.pylori.Hepato-gastro.1998;12(2):53-61.
- [91] Gosslin G .Ulcère d'estomac, ulcère du duodénum. Connaitre maladie
sept .1999.
- [92] What is the best first choice treatment option for H.pylori ? Turk J .
Gastroenterology 2007 , 18 (1) :1-4.
- [93] Triber .G et al . A new short quadruples therapy for H.pylori
eradication .H.pylori March 1998 ; 3(1) :54.
- [94] Laheij.RJ, Rossum .LG, Jansen. JB, Straatman.H, Werbeek.AL.
Evaulation of treatment regimes to cure H.pylori infection . A meta –
analysis .Aliment pharmacology.Ther .1999, 13 :857-64.
- [95] Lamouliatte H,Perie F et al.Traitement de l'infection par H.pylori par
lanzoprazole 30 mg ou de 60 mg associé à deux antibiotiques chez les
ulcéreux duodénaux gastro-entérologie clin biol.24 :495-500.

- [96] Fauchere JL. Infections gastriques à H.pylori
Gastro-entérologie Clin.Biol.1998 ;38 :212-216.
- [97] Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naïve to treatment.
- [98] Stanislas Bruley des varannes. Quel traitement peut-on proposer après un échec d'éradication de H.pylori ? *Gastroenterol. Clin.biol.* 2003 ; 27 : 478-48.
- [99] Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F, Nieves RM et al. Re-treatment after H.pylori eradication failure. *Eur. J.Gastroenterol hepatol.* 1999 ;11 :1049-54.
- [100] Nagaharo A, Miwa H, Ohkura R, Yamada T, Sato K, Hojo M et al. Strategy for retreatment of therapeutic failure. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1991 ;11 :1049-54.
- [101] Ali.A, Menegatti M, Gatta L et al. A second line anti H.pylori in patients with previously failed treatment. *Am.J.Gastroenterology* 1999 ;94 :2321-3.
- [102] Lamouliatte A et al. Traitement de seconde ligne après un premier échec d'éradication de l'H.pylori : étude prospective randomisée évaluant quatre stratégies thérapeutiques. *Gastroentérologie Clin .Biol.* 2001 ;25 :A28.

- [103] K. Wolle, P.Mafertheiner .treatment of H.pylori.Best practice and research clinical.Gastroenterology 2007 ; 21(2):315-324.
- [104] What is the best first choice treatment option for H.pylori ? Turk J . Gastroenterology 2007 , 18 (1) :1-4.

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 الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن 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 اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

الثاقب البوابي:
علم الأوبئة ومبادئ العلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : محمد السلوتي

المزاد في: 14 يونيو 1986 بطنجة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الثاقب البوابي – علم الأوبئة – مبادئ العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : سكيينة الحمزاوي

أعضاء

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : حورية شاهد وزاني

أستاذة في الجهاز الهضمي

السيدة : حياة النفوس كرامي

أستاذة في الجهاز الهضمي