

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 165

RÉSISTANCE D'HELICOBACTER PYLORI
AUX ANTIBIOTIQUES :
ACTUALITÉS ET MÉTHODES DE DIAGNOSTIC

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mourad ABABOU

Né le 04 Juillet 1991 à Marrakech

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

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

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Helicobacter pylori – Résistance – Mécanismes – Antibiotiques –
Diagnostic.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

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

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

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

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

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

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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



Novembre 2000

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

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

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*

Pédiatrie
Neurologie

ORL

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



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

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

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale



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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

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



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

Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*

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

0.

Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie



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

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique



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

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

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

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

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
 Tahri latifa

Dermatologie
 Rhumatologie



JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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

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





Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général
des Forces Armées Royales
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUAK

*Inspecteur Général des FAR et Commandant
de la Zone Sud*

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Général

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed Abbar

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération

A
Monsieur le Médecin Colonel Major
Khalid SAIR
Professeur de chirurgie viscérale
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech
En témoignant de notre grand respect
Et Notre profonde considération



A
Monsieur le Médecin Colonel Major
Abdelouahed BAITE
Professeur d'Anesthésie Réanimation
Directeur de l'E.R.S.M
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.



A
Monsieur le Médecin Colonel
BOUSNANE Abdelaziz
Commandant du groupement formation et instruction
ERSSM
En témoignant de notre grand respect
Et notre profonde considération

A mes tres chers Parents

Layachi ABABOU

et

Latifa ELASSMAOUI

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense
amour que je vous porte ni la profonde gratitude
que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous
n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction
et mon bien-être.*

A toi maman,

*Sans toi, je ne serais ce que je suis devenue aujourd'hui
Ce travail est le fruit de tes acharnements et de longues années de
sacrifices que tu as consenti afin que je puisse parvenir à ce résultat.
Je te demande maman en plus de ta bénédiction et de tes conseils de
continuer à prier pour moi afin que je puisse être un modèle à suivre.
Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et
j'espère avoir réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves.*

A toi papa,

*Aucune dédicace, aucun mot ne saurait exprimer tout
le respect, toute l'affection et tout l'amour que je te porte.*

*C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble
profession et c'est à travers tes critiques que je me suis forgée. Papa ton
rêve est en train de devenir réalité ; voir tes enfants épanouis et réussir
dans leur vie professionnelle.*

*Je sais que tu ne cesses de prier pour nous, moi et mes frères je te
demande de continuer à le faire parce que j'ai besoin de ta bénédiction.*

*Maman, papa, Ce travail est votre œuvre, vous qui m'avez donné tant
de choses et vous continuez à le faire... J'aimerais pouvoir vous rendre
tout l'amour que vous m'avez offert, mais une vie entière n'y suffirait
pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer
santé, bonheur et longue vie...*

Sans vous, je ne suis rien, je vous dois tout.

A mon très cher frère Mounir

*En plus d'être mon frère jumeau, tu es aussi un ami
éternel, mon confident.*

*Nous n'avons pas seulement partagé notre enfance où nous avons
vécu les meilleurs et les plus agréables moments, mais toute notre vie.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,
Ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.*

Je te souhaite la réussite dans ta vie privée et professionnelle.

A mon très cher petit frère Youssef

Le 13 juin 2001 restera une date gravée dans mon cœur, la date où j'étais très heureux d'avoir un nouveau membre de notre petite famille. Je te souhaite tout ce qu'il y a de meilleur au monde et je serais toujours

là pour t'épauler dans tout ce que tu entreprends.

Je te souhaite la réussite dans ton parcours scolaire.

A mes grands-parents maternels

Je sais que vous êtes fiers de voir cet accomplissement se concrétiser. Puisse dieu vous accorder santé et longue vie pour être témoins du reste et de vous en réjouir.

A La mémoire de mes grands-parents paternels

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

*Que vos âmes reposent en paix. Puisse dieu le tout puissant
vous couvrir de sa sainte miséricorde et vous accueille
dans son éternel paradis.*

A mes chers oncles et tantes et leur époux

*Je vous dédie ce travail en gage de mon amour
et de mon respect, et en souvenir aux bons moments de famille.*

A mes cousins et cousines,

*Que vous trouviez dans ce travail l'expression
de mon amour et mon attachement. Je vous souhaite bonheur,
amour et beaucoup de succès.*

A toute la famille ABABOU

A toute la famille EL ASSMAOUI

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression
de mes sentiments les plus chaleureux.*

*Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect
que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir
que j'aie depuis toujours pour vous honorer.*

Tous mes vœux de bonheur et de santé.

A mes chers amis et collègues

A ceux qui me sont cher et que j'ai omis de citer

De ma promotion de médecine militaire 2010.

De ma promotion de médecine 2010

De ma promotion d'internat 2016

De ma promotion CRPTA 2008

De l'AMIR, Mes anciens et jeunes

A

E.Kamal, A.Mouad, N.Jaouad, L.Nouredine,

A.Mohamed amine, H.Ali, S.Youssef, N.Amr, A.Youssef, B.Adelhamid,

J.Achraf, C.Morad, B.Ayoub, B.Moad, F.Ahmed, H.Anas, H.Oualid,

E.Elhaj, F. Benamer, O. Outman, E.Hamza, E.Mouhssine, M.Amine,

A.Abdelkerim, Z.Hamza, M.Amine, F.Ahmed, A.Abdelilah, C.Khalil,

H, Ismail, O. Benyamet, A. Mohamed, B.Houda, M.Houda ,

M.Najoua, R.Imane, K.Farah, B.Sara, F.Jihane

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération
et de reconnaissance envers votre soutien et vos encouragements
le long de mes études. Vous avez toujours donné l'exemple
des amis attentifs et fidèles, et des camarades serviables et marrant.
Pour toute l'amitié, les moments de joie et de souffrance passés
ensemble ainsi qu'à la solidarité qui nous a lié. Je vous souhaite santé,
bonheur et prospérité. Je prie Dieu pour que notre
amitié et fraternité soient éternelles.
A tout le personnel des services avec qui j'ai passé
mes stages d'internat :*

Ceux de la médecine interne A de l'HMIMV

Ceux du service des urgences l'HMIMV

Ceux de la gynéco-obstétrique de l'HMIMV

*À tous les professeurs qui ont participé
à ma formation.*

À tous ceux qui m'ont appris des choses.

*À tous ceux qui ont pour mission de soulager
les souffrances
et d'aider les personnes nécessiteuses de soins,*

*Seul Dieu saura vous récompenser ...
Pour tous vos efforts, pour avoir transmis
votre savoir et avoir donné vos précieux
conseils aux plus jeunes.*



Remerciements

*A notre Maître et Président du jury
Monsieur le professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de microbiologie et chef du service
de Bactériologie Du CHU Ibn Sina*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.*

*Nous vous prions de croire en notre sincère reconnaissance
et nos infinis remerciements. Veuillez trouver dans ce travail,
le témoignage de notre profond respect et de notre grande estime.*

*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur de microbiologie et
Chef de Service du Laboratoire de Recherche et
de Biosécurité- P3 A L'Hôpital militaire
d'instruction Mohammed V (HMIMV)*

*Je tiens à vous remercier mon encadrant, pour votre encadrement
attentionné, vos conseils directifs qui m'ont été d'une grande utilité,
votre encouragement, votre disponibilité, votre soutien ainsi
pour la confiance que vous m'avez accordée du début
à la fin du travail.*

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

*Aucun mot ne saurait exprimer ma sympathie, ma profonde
gratitude et ma sincère reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Sakina EL HAMZAOU
Professeur de microbiologie et chef du service
Hygiène et Collectivité à l'HMIMV*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Nous avons apprécié votre accueil bienveillant,
votre gentillesse ainsi que votre compréhension.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre
grande attention et notre profond respect.*

*À notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Saida TELLAL
Professeur de biochimie à l'HMIMV*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très
grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect
et nos vifs remerciements.*

À notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Mariama CHADLI
Professeur de microbiologie à l'HMIMV

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande
sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.
Nous vous remercions pour le temps et l'intérêt
que vous y avez porté. Recevez ici le témoignage
de notre grand respect
et de notre gratitude.*

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien.
Alp A	: Alkaline phosphatase A.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	: Acide Ribonucléique.
ARNr	: Acide Ribonucléique ribosomique.
ATCC	: American Type Culture Collection
Bab A2	: Adhesine Blood group antigen binding A2.
BGN	: Bacille gram negative
Bio-Amox	: Amoxicilline marquee
CagA	: Cytotoxin associated gene A
CLO	: Campylobacter-like organisme.
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
CNRCH	: Centre National de Référence des Campylobacters et Helicobacters
CO₂	: Dioxyde de carbone.
CT	: Toxine Cholérique
CYP2C19	: Cytochrome P450 2C19
DCI	: Dénomination Commune Internationale
EHMSG	: European Helicobacter and Microbiota Study Group.
ELISA	: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay.
E-test	: Epsilometer-test.
FDA	: Food and Drug Administration
Fdx	: Ferrédoxine.
FISH	: fluorescence in situ hybridization (Hybridation in situ en fluorescence).
GEFH	: Groupe d'études Français des Helicobacters.
HAS	: Haute Autorité de Santé
Hsp	: Heat shock protein.

IARC	: International Agency for Research on Cancer
Ig	: Immunoglobine
IL-8	: Interleukine 8.
INCa	: Institut National du Cancer
IPP	: Inhibiteur de la pompe à protons.
kDa	: Kilo Dalton
LIPA	: Line Probe Assay.
LPS	: Lipopolysaccharide.
LT	: Toxine Labile
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue.
NAPDH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.
NHPH	: Non <i>H. pylori</i> Helicobacter
O₂	: Oxygène
OLA	: Oligonucleotid Ligation Assay (test de ligature des oligonucléotides)
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie
PBP	: Penicillin Binding Proteins (Protéines liant la pénicilline)
PCR	: Polymerase Chain Reaction.
PGN	: Peptidoglycane.
PLP	: Protéine liant la pénicilline.
PMF	: Force Motrice des Protons
PTI	: Purpura Thrombocytopénique idiopathique
QRDR	: Quinolone Resistance Determining Region
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism (Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction).
RGD	: Reflux gastro-œsophagien
TRU	: Test respiratoire à l'urée.
Vac	: Active vacuolating cytotoxin, cytotoxine vacuolisante

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : BJ Marshall et JR Warren, 2005	7
Figure 2 : Morphologie d' <i>H. pylori</i> en microscopie électronique.....	9
Figure 3 : <i>H. pylori</i> vue par microscopie électronique en transmission	9
Figure 4 : <i>H. pylori</i> observé au Microscope électronique à balayage.....	10
Figure 5 : Aspect d'une culture d' <i>H. pylori</i> sur milieu de Mueller-Hinton Additionné de 10% de sang de cheval : colonies ponctiformes brillantes	11
Figure 6 : Prévalence de l'infection à <i>H. Pylori</i>	16
Figure7 : Fonctions cellulaires de la cytotoxine VacA.....	22
Figure 8 : Résumé de la pathogénicité d' <i>H. pylori</i>	24
Figure 9 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13.....	32
Figure 10 : Recommandations thérapeutiques actuelles du Groupe d'Etudes Français des Helicobacter (GFEH) pour la prise en charge de l'infection à <i>H. pylori</i>	45
Figure 11 : Traitement bismuthée et concomitant dans le traitement d' <i>H. pylori</i>	46
Figure 12 : Taux de résistance d' <i>H. pylori</i> aux différents antibiotiques.....	55
Figure 13 : Détermination de l'affinité de pbp1, pbp2, et pbp3 pour l'amoxicilline marquée (bio-Amox) par chimioluminescence	59
Figure 14 : Structure secondaire de la boucle centrale du domaine V de l'ARNr 23 S et mutations survenant dans ce domaine et conférant une résistance à la clarithromycine	68
Figure 15 : Alignement des séquences du gène de l'ARNr 16S des deux souches <i>H. pylori</i> résistant à la tétracycline et sa comparaison du gène de l'ARNr 16S d' <i>H. pylori</i> consensus	78
Figure 16 : Structure secondaire de l'ARNr 16S d'un bacille résistant. On remarque la substitution : AGA 926-928 UUC	81

Figure 17: Taux de résistance des antibiotiques les plus couramment utilisés dans l'éradication d' <i>H. Pylori</i> dans différents continents.....	86
Figure 18 : Mécanisme de résistance d' <i>H. pylori</i> ; incluant la mutation des cibles cellulaires, les modifications du système d'efflux ou de la membrane cellulaire, l'expression des enzymes inactivant les composés antibiotiques, la sécrétion de facteurs de virulence affectant l'activité antibiotique, et l'initiation de mécanismes d'échappement	87
Figure 19 : Alignement des séquences multiples des gènes codant pour des protéines de la membrane externe d' <i>H. pylori</i>	89
Figure 20 : Détermination de la sensibilité bactérienne par E-test.....	92
Figure 21 : Etapes d'amplification d'ADN in vitro par PCR	94
Figure 22 : principe du Polymorphisme de Longueur d'Éclat de Restriction (RFLP).....	95
Figure 23 : Analyse par PCR-RFLP des mutations A2142G, A2143G et A2142C survenant dans le domaine V du gène de l'ARNr 23S de <i>H. pylori</i>	96
Figure 24 : Détermination des résistances aux macrolides et aux quinolones par HelicoDR®	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification d' <i>H. pylori</i>	8
Tableau II : Inhibiteurs de la pompe à protons disponibles pour le traitement d'éradication d' <i>H. pylori</i>	35
Tableau III : Taux de résistance aux antibiotiques des différent continents.....	55
Tableau IV : Détermination de la CMI (µg/ml) pour le bacille résistant à l'amoxicilline et le bacille sensible à l'amoxicilline.....	58
Tableau V: Mutations de PBP1, PBP2 et PBP3 survenant dans des isolats cliniques d' <i>H. pylori</i> présentant une résistance et une faible sensibilité à l'amoxicilline	60
Tableau VI : Sensibilité des souches transformées par mutation des PBPs à partir de la souche sensible ATCC 700392	61
Tableau VII : Mutations et leurs sites d'expression des cinq souches isolées au cours de l'étude Qureshi 2014	63
Tableau VIII: Concentration minimale inhibitrice CMI (mg / L) de la souche 26695 et des transformants de cette souche pour l'amoxicilline en présence ou en l'absence de naphthylméthyl-pipérazine(un inhibiteur de la pompe d'efflux)	63
Tableau IX : Mise en évidence des mutations du gène codant pour l'ARNr 23S chez des isolats cliniques provenant de plusieurs pays.....	67
Tableau X : Etude de l'effet (en général stop signal) et de la CMI en fonction de la mutation.	72

SOMMAIRE

Introduction	1
I. Généralités Sur <i>Helicobacter Pylori</i>	4
1. Rappels historiques.....	4
2. Epidémiologie	8
2.1. Agent pathogène.....	8
2.1.1. Taxonomie	8
2.1.2. Caractères morphologiques	8
2.1.3. Caractères cultureux	10
2.1.4. Caractères biochimiques et enzymatiques	11
2.1.5. Caractéristiques génotypiques	12
2.2. Réservoirs	13
2.2.1. Réservoir humain	13
2.2.2. Réservoir animal.....	14
2.2.3. Réservoir environnemental	14
2.3. Modes de Transmission	14
2.3.1. Transmission interhumaine	14
2.3.1.1. Transmission oro-ORALE et gastro-ORALE	14
2.3.1.2. Transmission féco-ORALE	15
2.3.2. Transmission par les sources d'eau et les aliments.....	15
2.3.3. Transmission iatrogénique.....	16
2.4. Prévalence et répartition géographique	16
3. Physiopathogénie	17
3.1. Survie et multiplication	18
3.1.1. Résistance à l'acidité	18
3.1.2. Mobilité	18
3.1.3. Adhérence.....	19
3.1.4. Inefficacité du système immunitaire	19

3.2. Facteurs impliqués dans la pathogenèse	20
3.2.1. Propriétés pro-inflammatoires de certaines souches	20
3.2.2. Genèse des lésions de la muqueuse	21
3.2.2.1. Uréase	21
3.2.2.2. Cytotoxine vacuolisante.....	21
3.2.2.3. Lipopolysaccharide	23
3.2.2.4. Activités enzymatiques.....	23
3.2.3. Dérégulation de la sécrétion acide	23
4. Diagnostic d'une infection à <i>H. pylori</i>	25
4.1. Manifestations cliniques	25
4.1.1. Pathologies digestives	25
4.1.1.1. Gastrites	25
4.1.1.2. Ulcères gastroduodénaux	25
4.1.1.3. Cancer gastrique	26
4.1.1.4. Lymphome gastrique du MALT	26
4.1.2. Pathologies extra-digestives	26
4.1.2.1. Purpura thrombopénique idiopathique.....	26
4.1.2.2. Anémie ferriprive inexpliquée	27
4.1.2.3. Carence en vitamine B12	27
4.1.2.4. Urticaire chronique idiopathique	27
4.1.2.5. Associations encore hypothétiques	28
4.2. Méthodes diagnostiques.....	28
4.2.1. Méthodes diagnostiques invasives	28
4.2.1.1. Examen anatomopathologique (histologie)	28
4.2.1.2. Test rapide à l'uréase	29
4.2.1.3. Culture d' <i>H. Pylori</i>	29
4.2.1.4. Amplification génique.....	30
4.2.2. Méthodes diagnostiques non invasives	30
4.2.2.1. Sérologie	30
4.2.2.2. Détection des antigènes dans les selles	31
4.2.2.3. Test respiratoire à l'urée marquée au 13C (TRU 13C).....	31

II. Traitement d'<i>Helicobacter pylori</i>	34
1. Médicaments utilisés	34
1.1. Médicaments anti sécrétoires	34
1.2. Antibiotiques	36
1.2.1. Amoxicilline :	36
1.2.2. Clarithromycine :	36
1.2.3. Métronidazole :	36
1.2.4. Lévofoxacine :	37
1.2.5. Tétracyclines :	37
1.2.6. Autres antibiotiques :	37
1.3. Médicament à base de sels de bismuth (Pylera®)	38
2. Facteurs influençant l'efficacité du traitement	39
2.1. Mauvaise observance du traitement	39
2.2. Résistance aux antibiotiques	40
2.3. Autres facteurs d'échec d'éradication	40
3. Stratégies thérapeutiques recommandées	41
4. Alternatives thérapeutiques	47
4.1. Essais vaccinaux	47
4.2. Utilisation des probiotiques	48
4.3. N-acétylcystéine	49
4.4. Extraits de plantes	49
4.4.1. Canneberge	49
4.4.2. Réglisse	50
4.4.3. Brocoli	50
4.4.4. Gingembre	50
4.4.5. Mastic	51
4.4.6. Camomille romaine	51
III. Résistance d'<i>Helicobacter pylori</i> aux antibiotiques : mécanismes et méthodes de diagnostics	53
1. Mécanismes des résistances	53
1.1. Résistance à l'Amoxicilline	56
1.1.1. Prévalence et impact sur le traitement	56
1.1.2. Mécanismes	56

1.2. Résistance à la Clarithromycine	64
1.2.1. Prévalence et impact sur le traitement	64
1.2.2. Mécanismes	65
1.3. Résistance au Métronidazole	69
1.3.1. Prévalence et impact sur le traitement	69
1.3.2. Mécanismes	70
1.4. Résistance aux Tétracyclines	75
1.4.1. Prévalence et impact sur le traitement	75
1.4.2. Mécanismes	76
1.5. Résistance à la Lévoﬂoxacine	82
1.5.1. Prévalence et impact sur le traitement	82
1.5.2. Mécanismes	83
1.6. Résistance au Rifabutine	84
1.6.1. Prévalence et impact sur le traitement.....	84
1.6.2. Mécanismes	85
2. Techniques de mise en évidence de la résistance <i>d'Helicobacter pylori</i> aux antibiotiques :.....	88
2.1. Méthodes de mise en évidence de nouvelles mutations	88
2.1.1. Séquençage (sequencing)	88
2.1.2. Transformation	90
2.2. Méthodes usuelles de détection de la résistance.....	90
2.2.1. Méthodes phénotypiques	91
2.2.1.1. Méthodes de dilution en milieu gélosé	91
2.2.1.2. Méthodes de diffusion en milieu gélosé	92
2.2.1.3. E-test (Epsilometer test)	92
2.2.2. Méthodes génotypiques	93
2.2.2.1. Réaction de polymérase en chaine (Généralités)	93
2.2.2.2. Polymorphisme de longueur d'éclat de Restriction	95
2.2.2.3. Dosage de ligature d'oligonucléotides	97
2.2.2.4. Line probe assay.....	97
2.2.2.5. HelicoDR génotype	97
2.2.2.6. Hybridation in situ en fluorescence	99
Conclusion	101
Résumés	104
References bibliographiques et webographiques	108



Introduction

1982, l'année où *Helicobacter pylori* a vu lumière dans le domaine de recherche et fut cultivée pour la première fois par les deux chercheurs australiens Barry James Marshall et John Robin Warren à partir de biopsies gastriques [1]. Cette découverte, a prouvé donc que l'acidité de l'estomac n'assure pas la stérilité du milieu et qu'une telle bactérie peut y résister, elle a mis ainsi pour la première fois la relation entre *H. pylori* et l'ulcère gastrique [1, 2].

Depuis cette date, plusieurs études se sont intéressées à cette bactérie, notamment sa répartition géographique, les modes de transmission, les mécanismes de sa survie, les pathologies y associées, et ainsi les outils pour son éradication.

H. pylori a été incriminé par la suite dans plusieurs pathologies autres que les ulcères gastroduodénaux [BO3], telles que la gastrite chronique [4], et les deux néoplasies gastriques (l'adénocarcinome et le lymphome du mucosa associated lymphoid tissu MALT) [5, 6]. Ainsi, une simple antibiothérapie permet de prévenir ou de traiter ces maladies ; c'est une nouvelle révolution qui s'opère dans le monde de gastro-entérologie et donc une telle découverte valut aux deux chercheurs australien le prix de Nobel en 2005 [7].

Comme toute espèce bactérienne, la médecine et la science sont confrontées au problème de la résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques [8, 9]. Son éradication est devenue un enjeu mondial de santé publique. Des consortiums de scientifiques se réunissent régulièrement à travers le monde, afin de mettre à jour les nouvelles connaissances et réévaluer les stratégies thérapeutiques face aux nouvelles capacités de résistance de cette bactérie [10].

On va s'intéresser dans notre travail à décrire :

- Les actualités d'*H. pylori* sur l'épidémiologie et le diagnostic.
- Les mécanismes de résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques, ainsi la prévalence de cette résistance à l'échelle mondiale.
- Les méthodes de diagnostic de cette résistance.



Généralités

I. Généralités Sur *Helicobacter Pylori* :

1. Rappels historiques :

La découverte d'*Helicobacter pylori* a été tardive en raison de son habitat principal qui est l'estomac humain. En effet ce dernier, compte tenu de son hyperacidité fut longtemps considéré comme un milieu stérile et hostile à toute présence bactérienne [11].

De nombreuses observations suspectant la présence de bactéries dans l'estomac humain n'ont pas été validées par la communauté scientifique jusqu'à la mise en évidence d'*H. pylori* dans l'estomac humain par Barry Marshall et Robin Warren en 1982 [2].

Après avoir échoués plusieurs fois à cultiver la bactérie les deux chercheurs ont finalement réussi à visualiser les colonies en 1982 quand ils ont involontairement laissé leurs boîtes de Pétri incubant pendant cinq jours au cours du week-end de Pâques [1].

Ils la baptisèrent initialement *Campylobacter-like organisme* (CLO) en pensant que c'était une nouvelle espèce du genre *Campylobacter* [1]. La bactérie fut ensuite nommée *Campylobacter pyloridis* sur base de la suggestion de Skirrow [12] . Pour des raisons de grammaire latine, elle prit le nom de *Campylobacter pylori* [12, 13]. Puis finalement la bactérie devint *Helicobacter pylori* en 1989 après un séquençage de son ADN et d'autres études sur sa morphologie.

De ces études, ils ont découvert qu'il n'appartient pas au genre *Campylobacter*, mais plutôt à son propre genre celui des *Helicobacter* [14].

La découverte d'*H. pylori* a révolutionné l'approche de l'ulcère, et l'axiome classique « pas d'acide, pas d'ulcère » s'est complété par « pas d'*Helicobacter pylori* pas d'ulcère » [15].

H. pylori est classé carcinogène de type I par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1994 [5].

En 2005 Barry Marshall et Robin Warren reçoivent le prix Nobel de physiologie et de médecine pour leurs travaux sur *H. pylori* et l'ulcère gastroduodéal.

Aujourd'hui, il est clairement établi que *H. pylori* est un germe pathogène de la muqueuse gastrique de l'homme [16].

Dates clés dans l'histoire d'*Helicobacter pylori* [17, 18] :

- **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 d'*H. Pylori* dans la cure de l'ulcère bulbaire.
- **1989** : Suggestions du génie d'*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 d'*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 oméprazole produit le taux le plus élevé d'éradication.
- **1997** : Consensus de Maastricht.
- **1999** : Étude de MACH2 : tests de susceptibilité.
- **2001** : Le cancer gastrique se développe uniquement chez les patients infectés par *H. Pylori*.
- **2002** : Deuxième consensus de Maastricht.
- **2005** : Sérum pepsinogène est un bon marqueur prédictif de développement du cancer gastrique.
- **2005**: Prix Nobel: Robin Warren ET Barry Marshall.
- **2006** : Troisième consensus Maastricht.
- **2012** : Quatrième consensus Maastricht
- **2015** : Cinquième consensus Maastricht



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005

"for their discovery of the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease"



Barry J. Marshall
Australia

b. 1951



J. Robin Warren
Australia

b. 1937

Figure 1 : BJ Marshall et JR Warren, 2005

(Prix Nobel de Médecine et de Physiologie) [7]

2. Epidémiologie :

2.1. Agent pathogène :

2.1.1. Taxonomie :

H. pylori est une bactérie classée dans le règne des *Bacteria*, la division *Proteobacteria*, la classe *Epsilonproteobacteria* et l'ordre des *Campylobacterales*. Elle appartient à la famille des *Helicobacteriaceae* (tableau I) [19].

Le genre *Helicobacter* rassemble de nombreuses espèces de bactéries, lesquelles se caractérisent par une spécificité d'hôte. Ainsi, *H. pylori*, chef de file du genre, est spécifique de l'Homme, *Helicobacter suis* du porc, *Helicobacter bovis* du bovin [20].

Tableau I : Classification d'*H. pylori* [19]

Domaine	<i>Bacteria</i>
Division	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Epsilon Proteobacteria</i>
Ordre	<i>Campylobacterales</i>
Famille	<i>Helicobacteraceae</i>
Genre	<i>Helicobacter</i>

2.1.2. Caractères morphologiques :

H. pylori est un bacille gram négatif (BGN), spiralé, non sporulé mesurant de 2 à 6 µm de long et 0,5 à 1 µm de large [21], pouvant également exister sous une forme ronde dite coccoïde viable mais non cultivable in vitro [22]. Il se caractérise par la présence de 3 à 5 flagelles unipolaires (Figure 2, 3 et 4), engainés par une double couche phospholipidique et composés de deux sous-unités structurales distinctes : les flagellines FlaA et FlaB. Cet appareil flagellaire lui confère une parfaite mobilité dans la muqueuse gastrique [23].



Figure 2 : Morphologie d'*H. pylori* en microscopie électronique [24].

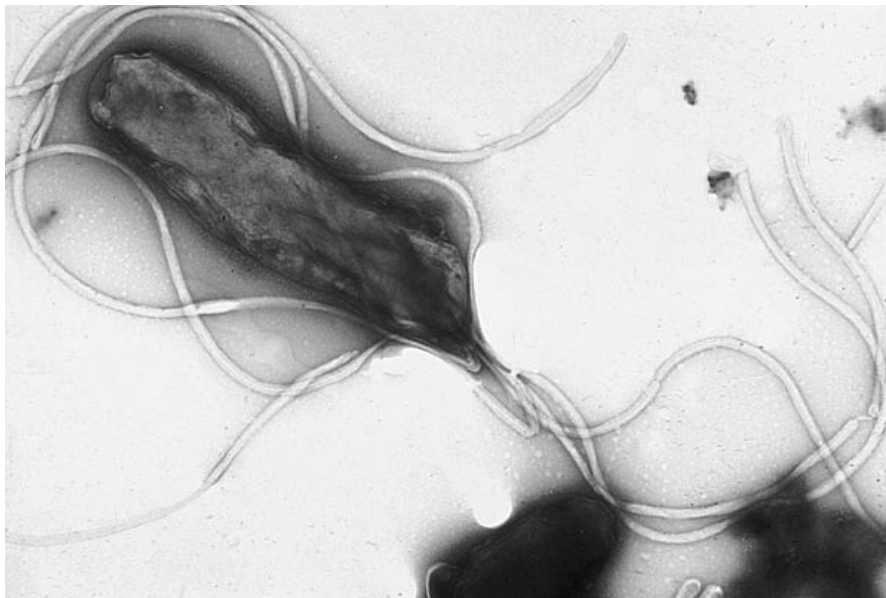


Figure 3 : *H. pylori* vue par microscopie électronique en transmission [25].

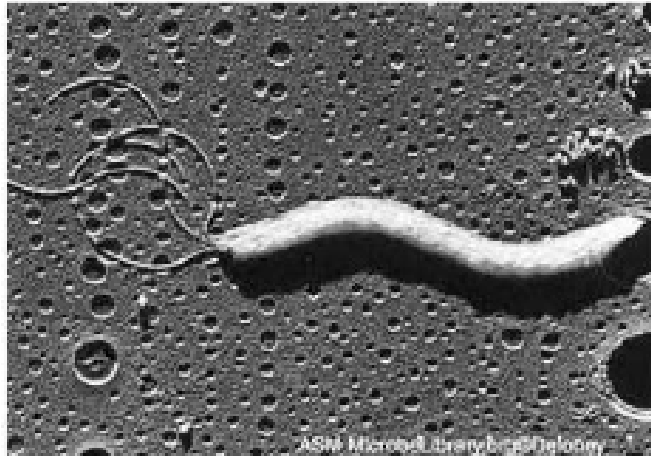


Figure 4 : *H. pylori* observe au Microscope électronique à balayage [26].

2.1.3. Caractères cultureux :

H. pylori est une bactérie micro-aérophile, sa croissance est optimale dans une atmosphère humide contenant un taux d'O₂ de 2 à 5 % et un taux de CO₂ de 10 % [19]. Bien que l'habitat naturel de la bactérie soit l'estomac humain, *H. pylori* ne survit que brièvement à un pH très acide. Sa croissance est possible dans une gamme de pH comprise entre 5.5 et 8 et de façon optimale à pH neutre[27].

H. pylori est une bactérie exigeante. L'isolement et la culture requièrent des milieux de croissance enrichis en sang ou sérum tels que :

- La gélose sélective *H. pylori* de bioMérieux.
- La gélose Columbia /brucella de Wilkins Chalgren enrichie à 10% sang de cheval ou de sang de mouton.

La croissance est optimale à 37°C et nécessite 2 à 5 jours d'incubation. La présence de la bactérie se traduit généralement par l'apparition de colonies translucides, régulières, non pigmentées et d'un diamètre de 1 mm (figure 5).

Par ailleurs, *H. pylori* doit être viable pour être cultivé. Or, c'est une bactérie fragile. Afin qu'elle puisse être isolée vivante à partir de biopsies gastriques, il est nécessaire d'adopter certaines précautions lors du prélèvement et de l'acheminement au laboratoire. Pour un transport à court terme (4 heures maximum), les biopsies peuvent être placées dans une solution saline ou dans un milieu de transport adapté maintenu à 4°C. Sinon, elles doivent subir une congélation à -70°C. La culture d'*H. pylori* n'est seulement réalisée que par des laboratoires spécialisés.



Figure 5 : Aspect d'une culture de *H. pylori* sur milieu de Mueller-Hinton Additionné de 10% de sang de cheval : colonies ponctiformes brillantes [28].

2.1.4. Caractères biochimiques et enzymatiques :

L'uréase fournie par *H. pylori* a une activité enzymatique très caractéristique, indispensable à sa survie. Elle lui permet de convertir l'urée, présente dans le milieu gastrique, en ammoniac et CO₂. Le pH environnant est alors augmenté et lui permet de résister à l'acidité gastrique. *H. pylori* possède aussi une catalase, une oxydase, une superoxyde dismutase qui décompose les ions superoxydes en peroxyde d'hydrogène et oxygène [19]. Elle synthétise également une gamma glutamyl transférase, une leucine aminopeptidase et une phosphatase alcaline [29].

2.1.5. 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% . 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 . Leur génome consiste à une structure chromosomique circulaire de 1,64 à 1,67 méga bases (million de bases) dont 90,8 à 91% sont constituées de régions codantes. La comparaison des séquences 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.

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

2.2.Réservoirs :

2.2.1. Réservoir humain :

L'Homme est le principal réservoir d'*H. pylori* et l'estomac, son habitat majoritaire [30].

Ses propriétés de virulence lui assurent une parfaite adaptation au milieu gastrique en lui permettant de résister à l'acidité, d'interagir avec les cellules épithéliales et d'échapper à la réponse immunitaire. *H. pylori* peut ainsi persister dans l'estomac humain durant des décennies en l'absence d'éradication. Sa localisation est essentiellement antrale mais la bactérie peut être présente dans toutes les parties de l'estomac.

En dehors de la muqueuse gastrique, *H. pylori* a pu être détecté dans la salive, les selles [31] et la plaque dentaire [32] par des méthodes de Polymerase Chain Reaction (PCR). Ces réservoirs extra gastriques sont transitoires et seraient impliqués dans la transmission de la bactérie. De plus, la présence de *H. pylori* dans la plaque dentaire pourrait expliquer la ré-infection chez certains sujets [32].

Par ailleurs, d'autres *Helicobacter* gastriques peuvent être rencontrés au niveau de l'estomac humain. Ces bactéries sont souvent désignées, à tort, comme « *Helicobacter heilmannii* ». Elles appartiennent, en fait, à un groupe de non *H. pylori* *Helicobacter* (NHPH) de morphologie typique en spirale et difficilement cultivables. Spécifiques de leur hôte, elles colonisent l'estomac de certains animaux domestiques (porc, chien, chat) et peuvent être transmises à l'Homme lors de contacts étroits. Ces infections à NHPH, considérées comme des zoonoses, sont toutefois très rares chez les humains et engendrent des pathologies gastriques similaires à celles rencontrées avec *H. pylori*, notamment la gastrite chronique et le lymphome du MALT [19].

Helicobacter suis, isolé de l'estomac des porcs, est l'espèce de NHPH la plus fréquemment rencontrée chez l'Homme. Il a récemment été démontré que *Helicobacter suis* peut être présent sur la viande de porc et y survivre, ce qui suggère que la consommation de viande contaminée peut être une source d'infection pour l'Homme [33].

2.2.2. Réservoir animal :

H. pylori a été détecté fortuitement dans l'estomac de quelques primates non humains (singes). Cependant, ces réservoirs restent très négligeables comparativement à l'Homme [34, 35]. Ils ne peuvent être incriminés dans la transmission de la bactérie en raison du contact insignifiant entre les humains et les singes.

Par ailleurs, il est aujourd'hui établi que les *Helicobacter* rencontrés dans l'estomac de certains animaux sont spécifiques de leur hôte [20].

2.2.3. Réservoir environnemental :

Plusieurs études, réalisées principalement dans les pays en développement, suggèrent l'existence de réservoirs environnementaux (nourriture et sources d'eau) [36, 37]. De l'ADN appartenant à *H. pylori* a bien été retrouvé dans l'eau, au sein de biofilms et dans des aliments par des techniques moléculaires [38-40].

2.3. Modes de Transmission :

2.3.1. Transmission interhumaine :

Les caractéristiques exactes de contamination sont encore mal comprises. Toutefois, les études épidémiologiques reconnaissent certains modes de transmission ; le principal étant la contamination interhumaine par contact direct selon des modalités variables : oro-orale, féco-orale et gastro-orale [41, 42]. La contamination indirecte par des sources d'eau et les aliments est aussi évoquée ainsi que plus rarement une voie iatrogénique durant les endoscopies.

2.3.1.1. Transmission oro-orale et gastro-orale :

Elles représentent les voies de contamination interhumaine prédominantes et nécessitent un contact étroit entre individus ; la survie de la bactérie étant très brève en dehors de l'estomac. Elles se font par le biais de la salive ou du liquide gastrique contaminés, lors de vomissements ou de reflux gastro-oesophagien (RGO) [42, 43].

Elles concernent aussi bien les pays industrialisés que les pays en développement mais avec des taux d'incidence différents selon le statut socio-économique du pays.

Dans les pays en développement, la surpopulation, la vie en communauté, le manque d'hygiène, les vomissements fréquents favorisent fortement la contamination [44, 45]. Certaines pratiques culturelles peuvent également faciliter la transmission oro-orale. Par exemple, dans certains pays africains, le taux d'incidence chez les enfants en bas âge est plus élevé dans les familles pratiquant la pré-mastication des aliments que dans celles n'y ayant pas recours [39].

Dans les pays développés, les contaminations oro-orale et gastro-orale sont aussi majoritaires notamment au sein d'une même famille, par la salive et/ou liquide gastrique, des parents aux enfants. L'acquisition est aussi possible au sein des couples si l'un des conjoints est porteur [46].

2.3.1.2. Transmission féco-orale :

H. pylori ne survit que très rarement au passage intestinal en raison du changement de pH et de la présence de sels biliaires [47]. Cependant, à l'occasion d'une diarrhée, les selles peuvent renfermer des bactéries vivantes mais de manière inconstante, ce qui suggère une contamination féco-orale possible par l'intermédiaire des mains. Cette voie est préférentielle dans les pays les moins avancés en regard des diarrhées fréquentes, de l'hygiène fécale sommaire et de l'absence d'assainissement des eaux usées [41]. Dans les pays développés où les familles sont plus petites, les diarrhées moins fréquentes, l'hygiène adaptée et le traitement de l'eau efficace, la probabilité d'une telle transmission semble relativement faible.

2.3.2. Transmission par les sources d'eau et les aliments :

Cette transmission concerne les pays en développement où la prévalence de l'infection est élevée et l'accès à l'eau potable limité [41]. A Lima, des études ont rapporté très tôt que l'eau de boisson fournie par la municipalité semblait être une source importante de contamination pour les enfants, et ceci dans les familles à bas et haut niveau socioéconomique [48]. La consommation de légumes crus a aussi été incriminée en raison d'une probable pollution par de l'eau contaminée [49]. Dans les zones rurales, des études ont montré que les enfants nageant dans les rivières et consommant l'eau ont un risque plus élevé d'infection [48, 50].

2.3.3. Transmission iatrogénique :

Cette voie concerne essentiellement les gastro-entérologues qui ont un risque plus élevé d'infection à *H. pylori* lors des endoscopies [51], ainsi que les infirmiers manipulant les sondes gastriques. La transmission peut aussi avoir lieu chez les patients par le biais des appareillages médicaux (endoscopes, instruments d'hygiène dentaire) mal désinfectés. Cependant, les procédures de désinfection minimisent fortement ce mode de contamination.

2.4. Prévalence et répartition géographique :

L'infection à *H. pylori* est l'infection bactérienne chronique la plus répandue (figure 6). Elle concerne la moitié de la population mondiale : de 20 à 90 % des sujets sont infectés selon les pays [39, 52]. La prévalence de l'infection à *H. pylori* varie en fonction des conditions socio-économiques du pays et de l'âge des individus.

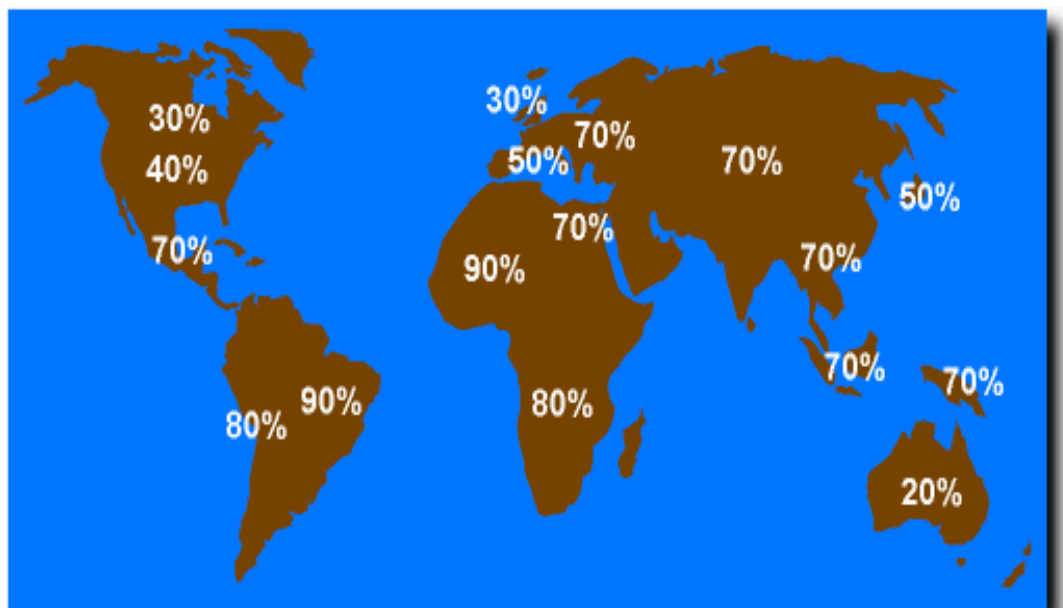


Figure 6 : Prévalence de l'infection à *H. pylori* [39].

L'infection à *H. pylori* est davantage présente dans les pays en voie de développement (80 à 90 %) que dans les pays industrialisés (25 à 30 %) .

L'infection à *H. pylori* peut toucher jusqu'à 90 % de la population d'un pays révélant un réel problème de santé publique étant donnée sa pathogénicité. Ainsi, en Amérique du Sud, Turquie et Pakistan, la prévalence est de plus de 80 % [53]. Au Bangladesh, elle est de 90 % [53].

Dans les pays développés, la prévalence varie entre 20 et 50 % [53]. Elle est de 26 % en Suisse, 11 % en Suède [53] . En France, l'infection à *H. pylori* concerne 20 à 50 % de la population [54].

En Afrique, la prévalence globale se situe entre 70 et 98% de la population [52, 55].

Au Maroc l'infection à *H. Pylori* concerne 70% de la population [56-58]. Une cohorte rétrospective formée de 3619 cas présentant tous des signes d'appel gastroduodénaux [57], colligés sur une période de 5 ans, a retrouvé une prévalence globale autour de 67.4%. Cette prévalence a connu une régression progressive depuis 1996.

L'infection à *H. pylori* survient essentiellement pendant l'enfance [59]. Les études montrent qu'elle s'acquiert à un âge souvent inférieur à cinq ans [60, 61]. Le risque diminue par la suite du fait de contacts moins étroits et moins prolongés entre l'enfant et la mère.

3. Physiopathogénie :

H. pylori possède un arsenal de facteurs de virulence qui lui permettent de :

- Résister à l'acidité gastrique (production d'ammoniac par l'uréase et présence de flagelles engagés) ;
- Pénétrer la couche de mucus (flagelles) ;
- Adhérer à la surface de l'épithélium (adhésines) ;
- Lésier les cellules épithéliales (toxine vacuolisante, protéase, phospholipase) ;
- Résister à la réponse immunitaire et notamment à la phagocytose (catalase, superoxyde dismutase).

Ces facteurs de virulence sont regroupés en 3 catégories :

- Facteurs de colonisation permettant à la bactérie de survivre.
- Facteurs de persistance de la bactérie à l'origine de sa multiplication.
- Facteurs de pathogénicité induisant les lésions tissulaires.

3.1. Survie et multiplication :

3.1.1. Résistance à l'acidité : [62, 63]

Toutes les souches isolées en clinique produisent une uréase en quantité abondante (près de 6% des protéines totales). L'uréase est une métalloenzyme multimérique à ions nickel qui hydrolyse l'urée présente dans l'estomac en libérant de l'ammoniac qui a pour effet immédiat de neutraliser l'environnement à proximité de la bactérie permettant sa survie en milieu acide

Pour être catalytiquement active, l'uréase requiert l'expression de deux sous unités structurales (Ure A, Ure B) et de quatre protéines dites auxiliaires (Ure E, Ure F, Ure G, Ure H) qui permettent l'activation de l'uréase en enzyme fonctionnelle par incorporation des ions nickel aux sites actifs du complexe enzymatique [64].

Une autre protéine Ure I, co-exprimée avec les protéines auxiliaires n'est pas nécessaire à la synthèse d'une uréase active, cependant elle joue un rôle prépondérant dans la résistance à l'acidité. Elle est essentielle à la colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori*.

3.1.2. Mobilité :

La morphologie spiralée de la bactérie ainsi que la présence de 4 à 6 flagelles unipolaires confèrent à la bactérie sa mobilité [65]. Cela permet à *H. pylori* d'échapper rapidement à l'acidité de la lumière gastrique et de pénétrer la couche épaisse de mucus pour atteindre la surface de l'épithélium gastrique où le pH est voisin de la neutralité. Les filaments flagellaires sont constitués de deux flagellines : la flagelline majeure Fla A et la flagelline mineure Fla B qui sont indispensables à *H. pylori* pour coloniser durablement la muqueuse gastrique [66].

3.1.3. Adhérence :

A ce jour deux types d'adhésines ont été génétiquement et biochimiquement caractérisés :

- L'adhésive Blood group antigen binding A2 (Bab A2) impliquée dans l'interaction avec l'antigène de groupe sanguin Lewis b exprimé à la surface des cellules gastriques [67].
- Les deux adhésines homologues Alkaline phosphatase A (Alp A) et Alkaline phosphatase B (Alp B) produites par tous les isolats d'*H. pylori* et permettant à cette bactérie d'interagir avec les tissus gastriques [68] .

3.1.4. Inefficacité du système immunitaire : [69, 70]

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*.

En dépit de cette réponse immunitaire, *H. pylori*  chappe aux défenses immunitaires par des mécanismes qui ne sont pas encore connus.

Différentes hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer l'échec de la réponse immunitaire :

- La première suppose la saturation des anticorps opsonisants par une libération abondante, programm e ou non par *H. pylori*, d'antigènes extrêmement immunogènes tels que l'uréase, la catalase ou encore la protéine de choc thermique Heat shock protein B (Hsp B).
- Une autre hypothèse repose sur le mimétisme moléculaire du lipopolysaccharide d'*H. pylori*. Il se distingue de celui des autres bactéries par un faible pouvoir endotoxique 1000 fois inférieur à celui d'*Escherichia coli*, mais surtout par la présence, très inhabituelle chez les bactéries de motifs antigéniques de type

Lewisx et/ou Lewisy, également présents à la surface des cellules épithéliales gastriques.

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

3.2. Facteurs impliqués dans la pathogenèse :

Le pouvoir pathogène d'*H. pylori* résulte de trois principaux facteurs [71-73]:

- -Sa capacité à causer une réaction inflammatoire persistante ;
- -Sa capacité à synthétiser des produits qui vont endommager la muqueuse gastrique (directement ou indirectement) ;
- -Son aptitude à perturber le contrôle de la sécrétion acide par les cellules pariétales

3.2.1. Propriétés pro-inflammatoires de certaines souches :

L'induction et la persistance de l'inflammation entraînent la sécrétion par les neutrophiles activés d'un certain nombre d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres. Le maintien pendant des décennies d'une telle réponse inflammatoire peut provoquer des altérations voire la destruction des cellules des muqueuses que ces cellules aient un rôle protecteur, régulateur ou sécréteur.

La réponse inflammatoire est liée à l'induction de la sécrétion d'Interleukine-8 (IL-8) qui est un médiateur puissant de l'inflammation par les cellules épithéliales gastriques en contact avec *H. pylori*.

L'IL-8 est un polypeptide responsable du recrutement par chimiotactisme des neutrophiles et des lymphocytes et surtout de leur activation.

De nombreux facteurs protéiques codés par *H. pylori* sont capables de stimuler cette réponse in vitro. Certains sont regroupés au sein de l'îlot de pathogénicité Cag dont la délétion complète ou l'insertion de mutations dans certains des gènes le constituant conduisent à la diminution de l'induction d'IL-8 par *H. pylori* [72] .

Bommelaer et al. ont montré que la protéine CagA, expression du gène CagA, est associée à des lésions histologiques plus sévères. Ces résultats confirment les travaux ayant décrit in vitro le rôle de CagA dans le déclenchement de la réponse inflammatoire [71].

Toutefois la virulence de CagA n'a pas une traduction clinique constant [73].

3.2.2. Genèse des lésions de la muqueuse :

3.2.2.1. Uréase [69, 74, 75]:

L'ammoniac produit par l'uréase, complexé à des ions hydroxydes ou chlorures est extrêmement cytotoxique in vitro. Cependant l'importance d'un tel phénomène dans l'endommagement des tissus gastriques n'a pas été clairement établie in vivo.

3.2.2.2. Cytotoxine vacuolisante [76, 77]:

La moitié des souches de *H. pylori* produise La cytotoxine vacuolisante, c'est une protéine codée par un gène VacA et qui induit une vacuolisation des cellules épithéliales en culture ainsi qu'in vivo chez l'homme (figure 7).

Les souches d'*H. pylori* produisant une cytotoxine sont généralement considérées comme plus virulentes car elles ont été plus souvent isolées chez les malades souffrant d'ulcère et de cancer gastriques que de gastrite chronique

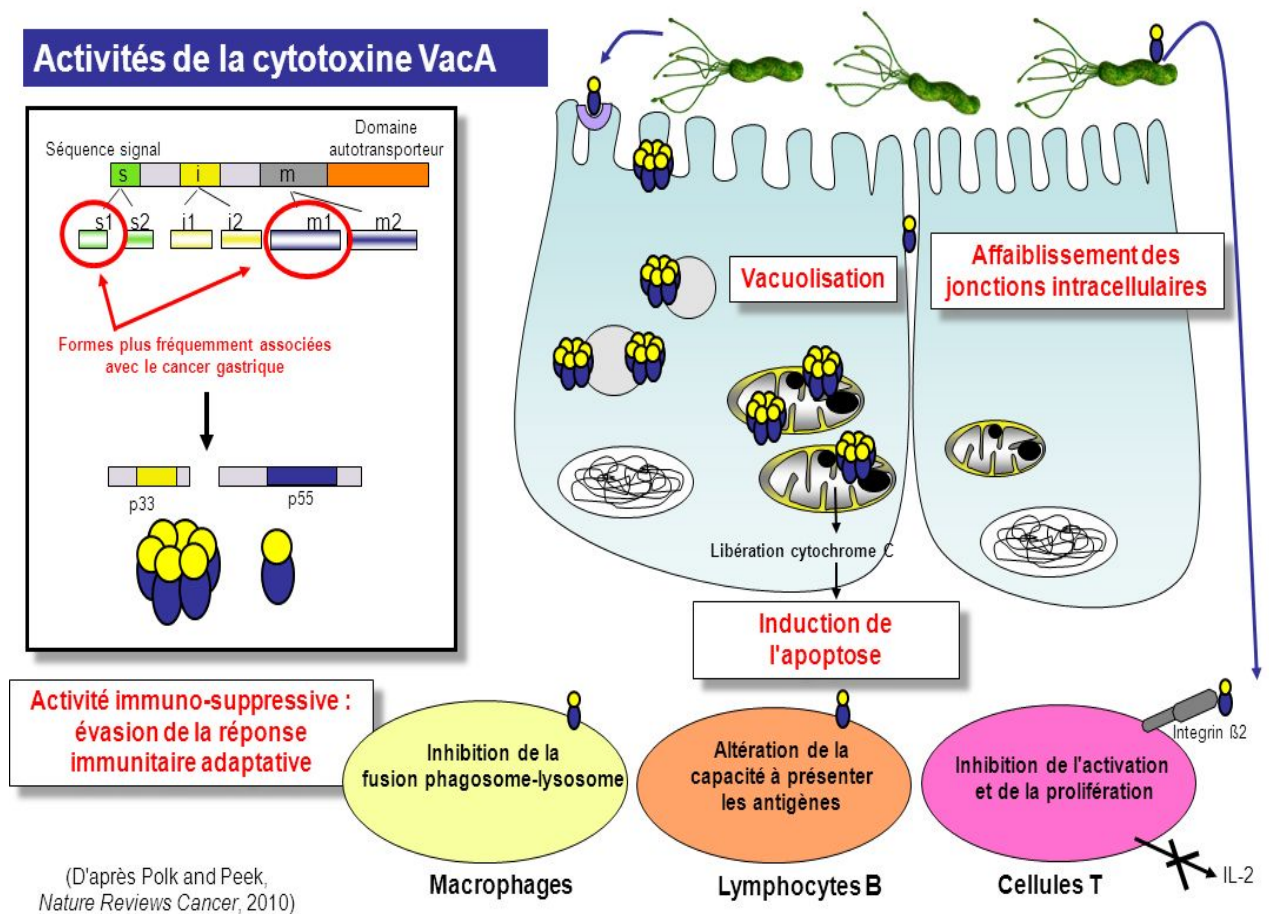


Figure7 : Fonctions cellulaires de la cytotoxine VacA [78]

3.2.2.3. Lipopolysaccharide :

Le lipopolysaccharide (LPS) , situé à la surface bactérienne, est uniquement présent chez les bactéries à gram négatif. Il se compose d'une chaîne antigénique O exposée à la surface de la bactérie, d'une région polysaccharidique centrale appelée core et d'une région lipidique (lipide A) ancrée dans la membrane externe. Il joue un rôle clé dans l'activation du système immunitaire et de la réponse inflammatoire. Il stimule la libération de cytokines notamment IL-8 et active les monocytes. Il inhibe la synthèse de mucine et stimule la sécrétion de pepsinogène, précurseur de la pepsine impliquée dans le catabolisme des protéines [27].

3.2.2.4. Activités enzymatiques [74, 79, 80]:

Potentiellement associées à la perte d'intégrité du mucus ou des cellules épithéliales. L'activité de phospholipases et d'une hémolysine produite par certaines souches d'*H. pylori* pourrait affecter l'intégrité des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique et altérer la perméabilité des membranes cellulaires.

3.2.3. Dérégulation de la sécrétion acide [81]:

L'infection aiguë à *H. pylori* induit une hypochlorhydrie alors que celle chronique induit une hypergastrinémie par inhibition de la sécrétion de somatostatine par les cellules D, et par synthèse accrue de gastrine par les cellules G. Ces deux anomalies disparaissent après élimination de la bactérie, toutefois les mécanismes moléculaires impliqués dans la dérégulation de la sécrétion acide sont encore incompris.

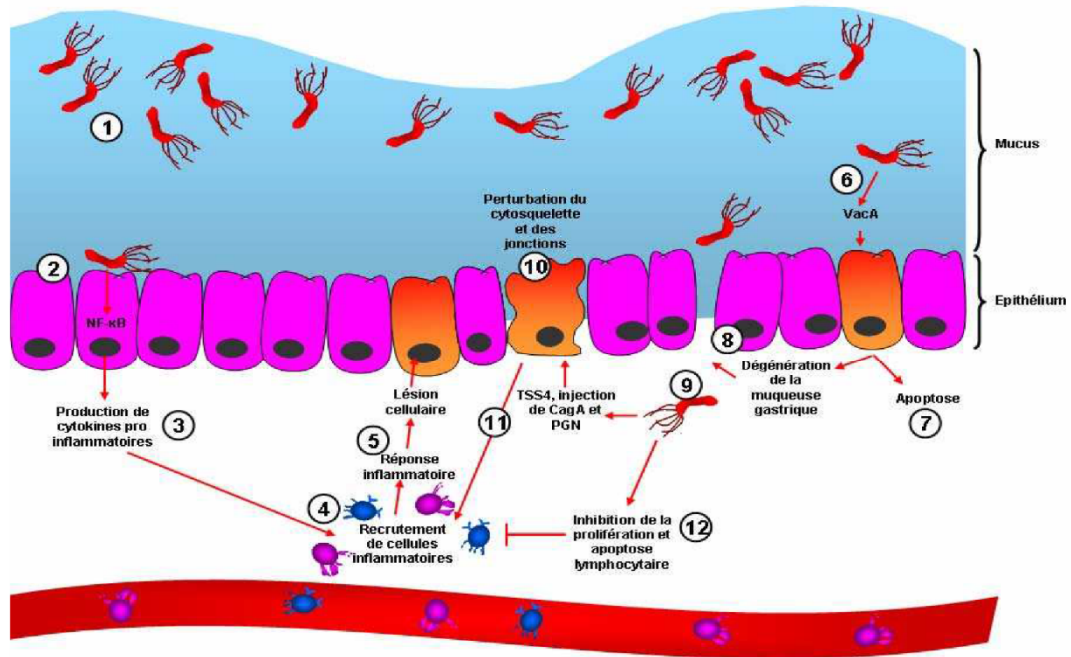


Figure 8 : Résumé de la pathogénicité d'*H. pylori* [82]

Légende :

1. Les flagelles et la forme spiralée de *H. pylori* permettent une mobilité dans le mucus. L'uréase bactérienne permet de créer un microenvironnement tamponné favorable à sa survie.
2. La présence d'adhésines permet une adhérence à la surface cellulaire.
3. Cette liaison induit la production de cytokines pro inflammatoires.
4. Ces cytokines pro-inflammatoires recrutent les cellules de l'immunité circulante.
5. Ces cellules sont responsables d'une inflammation locale entraînant des lésions cellulaires.
6. D'autre part, *H. pylori* sécrète la cytotoxine vacuolisante, VacA.
7. L'internalisation de VacA et sa localisation mitochondriale induit un relargage du cytochrome C et l'apoptose cellulaire.
8. Vac A est responsable d'une dégénération de la muqueuse gastrique.
9. Les bactéries injectent la protéine CagA et le peptidoglycane (PGN).
10. 10 : CagA perturbe les voies de signalisation cellulaire et modifie la morphologie épithéliale en désorganisant les jonctions intracellulaires.
11. Recrutement de cellules immunitaires.
12. *H. pylori* bloque également la maturation des lymphocytes et induit leur apoptose.

4. Diagnostic d'une infection à *H. pylori* :

4.1. Manifestations cliniques :

4.1.1. Pathologies digestives :

4.1.1.1. Gastrites :

La forme aiguë est transitoire et passe souvent inaperçue ; par la suite, la gastrite devient chronique et active par la persistance de la bactérie. La gastrite est la lésion élémentaire et le point clé dans la pathogénie liée à *H. pylori*.

La gastrite chronique induite par *H. pylori* est asymptomatique chez la majorité des sujets, environ 70 % [4]. Selon le terrain génétique de l'hôte et les facteurs liés à la bactérie, elle peut évoluer vers des formes diverses : la gastrite antrale prédominante, la pangastrite, la gastrite fundique atrophique. Selon sa localisation, la gastrite chronique va induire un effet positif ou négatif sur la sécrétion acide [83]. Le degré d'acidité influence, par la suite, l'évolution vers la maladie ulcéreuse gastrique ou duodénale ou vers des lésions néoplasiques [42].

4.1.1.2. Ulcères gastroduodénaux :

H. pylori est le principal agent impliqué dans la survenue des ulcères gastriques et duodénaux, il est retrouvé chez 90 % des sujets ulcéreux [3]. En revanche, la maladie ulcéreuse ne concerne que 10 à 15 % des sujets infectés par *H. pylori* [54]. D'autres paramètres entrent donc en jeu pour expliquer l'ulcérogenèse. On peut notamment citer les facteurs liés à l'hôte tels que le stress, la sécrétion acide et le polymorphisme génétique. Les facteurs environnementaux favorisent également l'apparition d'ulcères notamment le tabac et l'alimentation.

L'ulcère gastrique est secondaire à l'apparition d'une atrophie multifocale associée à une normochlorhydrie ou une hypochlorhydrie. Sept ulcères gastriques sur dix sont liés à *H. pylori* [84]. L'ulcère duodénale bien que sa colonisation soit strictement limitée à l'estomac, *H. pylori* est responsable de neuf ulcères duodénaux sur dix [84]. Il fait suite à la gastrite antrale.

4.1.1.3. Cancer gastrique :

H. pylori a été reconnu agent carcinogène de type 1 par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer en 1994 [5]. Il est en cause dans environ 80 % des cancers de l'estomac [85]. Il a été établi, qu'après 30 ans d'évolution de l'infection, le risque de développer un cancer chez un malade infecté par *H. pylori* est de 1 % [86]. L'infection à *H. pylori* est donc la principale cause du cancer gastrique mais n'est pas la seule responsable; d'autres facteurs participent à la carcinogenèse gastrique (facteurs génétiques et environnementaux).

Histologiquement, l'adénocarcinome gastrique, induit par *H. pylori*, débute par une lésion pré-cancéreuse représentée par une gastrite chronique inflammatoire. Il peut se présenter sous deux formes : l'adénocarcinome de type diffus et l'adénocarcinome de type intestinal plus fréquent [87].

4.1.1.4. Lymphome gastrique du MALT :

L'association entre le lymphome gastrique du MALT (se développant à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses) et la présence d'*H. pylori* a été évoquée dans les années 90 [88]. Elle est aujourd'hui bien établie. Environ 90% des sujets malades sont porteurs de la bactérie [6]. Un diagnostic précoce du lymphome gastrique est difficile car il ne présente pas de signes d'appels caractéristiques. En effet, les principaux symptômes sont non spécifiques : une fatigue, une fièvre, des nausées, une constipation, une perte de poids, une anémie et des douleurs abdominales. L'adénopathie ganglionnaire est absente. Le traitement repose sur une antibiothérapie. L'éradication d'*H. pylori* permet une rémission complète du lymphome de bas grade dans plus de 80 % des cas avec rechutes peu fréquentes [89].

4.1.2. Pathologies extra-digestives :

4.1.2.1. Purpura thrombopénique idiopathique :

L'association entre *H. pylori* et le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) a été évoquée pour la première fois par Gasbarrini [90] qui décrit une amélioration du nombre de plaquettes chez 8 patients sur 11 après éradication de *H. pylori*. Par la suite, le lien entre

l'éradication de *H. pylori* et l'amélioration du taux plaquettaire a été conforté par différentes études [91-95], des rémissions partielles ou complètes ont été observées. Le mécanisme évoqué serait une réactivité croisée avec des antigènes d'*H. pylori* tels que la protéine CagA, ou avec les antigènes Lewis exprimés à la fois à la surface des plaquettes et de certaines souches d'*H. pylori* [96].

4.1.2.2. Anémie ferriprive inexpliquée :

Une corrélation entre l'infection à *H. pylori* et l'anémie en fer est établi dans nombreux cas cliniques [97]. Le mécanisme principal incriminé serait une malabsorption du fer secondaire à la

pangastrite à *H. pylori*. En effet, pour que l'absorption du fer puisse avoir lieu, une réduction du fer ferrique en fer ferreux est nécessaire et ceci sous influence d'un pH acide et de l'acide ascorbique. Or, l'infection à *H. pylori* entraîne une hypochlorhydrie et une baisse de la sécrétion d'acide ascorbique [98]. Les saignements consécutifs aux lésions gastriques et l'augmentation de la capture du fer par la bactérie sont aussi en cause dans l'anémie ferriprive.

4.1.2.3. Carence en vitamine B12 :

L'inflammation de la muqueuse du corps gastrique par *H. pylori* et l'éventuelle progression de la gastrite vers l'atrophie s'accompagnent d'une diminution de la sécrétion d'acide et de pepsinogène indispensables à la libération de la vitamine B12 des protéines. Il en résulte un déficit d'absorption de la vitamine, laquelle est nécessaire à la méthylation de l'homocystéine dont la concentration s'accroît alors dans le plasma [99, 100].

4.1.2.4. Urticaire chronique idiopathique :

L'urticaire chronique est une maladie multifactorielle d'origine inconnue. De nombreuses études concernant le lien avec l'infection à *H. pylori* ont montré des résultats probants [101-103]. La guérison peut survenir après éradication de la bactérie et une amélioration des symptômes a été observée chez un grand nombre de sujets [104]. Les explications physiopathologiques concernant le rôle d'*H.pylori* sont encore très floues.

4.1.2.5. Associations encore hypothétiques :

Des études semblent montrer l'existence d'une association entre l'infection à *H. pylori* et la maladie athéroscléreuse [105-107]. Le rôle d'*H. pylori* a aussi été évoqué dans diverses maladies auto-immunes : diabète sucré [108], thyroïdite auto-immune.

4.2. Méthodes diagnostiques :

De nombreuses techniques sont disponibles et validées pour aider à la détection de l'infection à *H. pylori*. Elles se répartissent selon deux approches diagnostiques : les méthodes directes ou invasives effectuées sur biopsies gastriques obtenues par voie endoscopique et les méthodes indirectes ou non invasives ne nécessitant pas de gastroscopie [84].

4.2.1. Méthodes diagnostiques invasives :

Différentes techniques diagnostiques peuvent être pratiquées sur les biopsies endoscopiques. En dehors du diagnostic initial de l'infection, les biopsies ont également un grand intérêt puisqu'elles permettent de visualiser les lésions gastriques induites par la bactérie. Autre avantage, elles sont indispensables à la réalisation de la culture bactérienne nécessaire à l'antibiogramme.

4.2.1.1. Examen anatomopathologique (histologie) :

Lorsqu'une exploration endoscopique est réalisée, le gastro-entérologue se doit de pratiquer plusieurs biopsies sur différents sites afin d'augmenter les chances de prélever la bactérie et ainsi d'améliorer la sensibilité du test. En effet, la répartition et la densité de la population bactérienne est très hétérogène dans l'estomac, l'infection prédomine généralement au niveau de l'antrum mais parfois, elle peut être plus marquée dans le fundus.

Les recommandations françaises actuelles préconisent au moins cinq biopsies : deux situées au niveau de l'antrum, deux fundiques et une dans l'ogive. Elles doivent être réalisées au moins deux semaines après la prise d'anti-sécrétoires et au minimum quatre semaines après l'arrêt des antibiotiques. Le respect de ces critères est essentiel pour éviter les résultats faussement négatifs [109].

En pratique, au laboratoire, les biopsies réalisées peuvent être examinées à l'état frais, ou après fixation et coloration spécifique. Le diagnostic initial repose sur la reconnaissance directe de la bactérie.

4.2.1.2. Test rapide à l'uréase :

Ce test est basé sur la détection de l'enzyme uréase produite abondamment par *H. pylori*. Les biopsies prélevées lors de la gastroscopie sont déposées dans un milieu enrichi en urée et contenant un indicateur de pH. L'uréase bactérienne, en hydrolysant l'urée, libère de l'ammoniac et des bicarbonates qui alcalinisent le milieu. Une modification de la couleur de l'indicateur indique la présence de la bactérie [110].

La réponse du test est rapide, 60 minutes environ. Toutefois, si le test est réalisé seul en salle d'endoscopie, un résultat positif est suffisant pour confirmer le diagnostic, sa spécificité est de (90%) [4]. Par contre, un résultat négatif ne peut être interprété comme une absence d'infection.

4.2.1.3. Culture d'*H. Pylori* :

La culture est la méthode de référence pour le diagnostic d'*H. pylori*. Cependant, elle est coûteuse n'est réalisable que par quelques laboratoires spécialisés. Sa spécificité est excellente. Cependant, la sensibilité est très variable en raison de certaines contraintes inhérentes à la bactérie.

En pratique, la culture n'est réalisée qu'à la demande, généralement après deux échecs d'éradication afin d'obtenir un antibiogramme. Deux biopsies sont réalisées, l'une antrale et l'autre fundique en plus des cinq biopsies déjà préconisées pour l'examen anatomo-pathologique [109].

La culture permet aussi de caractériser certains marqueurs de virulence et de réaliser un typage génétique pour les études épidémiologiques [111].

4.2.1.4. Amplification génique :

L'amplification génique par PCR est une technique moléculaire permettant de détecter l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'*H. pylori*. Elle peut être réalisée sur différents supports : biopsie fraîche, liquide gastrique, selles, urines, salive, plaque dentaire [112].

Elle a une excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'infection, supérieures à celle de l'histologie [113] et donne un résultat rapide en deux, trois heures.

En plus du diagnostic de l'infection, l'amplification génique permet de détecter les principales mutations en cause dans la résistance aux antibiotiques ainsi de rechercher des gènes de virulence tels que *cagA* ou *vacA* [114].

4.2.2. Méthodes diagnostiques non invasives :

Les recommandations actuelles privilégient l'endoscopie par voie haute avec biopsies gastriques pour le diagnostic initial de l'infection, notamment parce qu'elle permet la visualisation de la muqueuse gastrique. Cependant, il existe des situations pour lesquelles l'endoscopie avec biopsies n'est pas recommandée ou peut être évitée ; l'utilisation d'une méthode non invasive est alors envisagée.

4.2.2.1. Sérologie :

La sérologie permet de poser un diagnostic initial par recherche, dans le sérum du patient, des anticorps IgG spécifiques d'*H. pylori* qui apparaissent deux à trois semaines après le début de l'infection. Cette technique nécessite une simple prise de sang pour le malade. Au laboratoire, la méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est la plus couramment utilisée pour la détection des anticorps [115, 116].

Contrairement aux autres tests, les résultats sérologiques ne sont pas influencés par l'hémorragie, la prise médicamenteuse ou la densité bactérienne. Ainsi, la sérologie est intéressante lorsque l'utilisation des autres techniques est impossible ou risque de donner des faux négatifs. La sérologie peut aussi conforter un résultat notamment en cas de doute sur la négativité d'un autre test.

En revanche, elle ne peut être utilisée pour affirmer une éradication, les anticorps pouvant rester présents dans le sérum pendant des mois voire des années malgré un traitement efficace [84].

4.2.2.2. Détection des antigènes dans les selles :

La recherche d'antigènes d'*H. pylori* dans les selles permet d'identifier une infection active. Elle se réalise par méthode ELISA ou immuno-chromatographie à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre la bactérie. Ce test offre une excellente sensibilité et spécificité [117]. Il peut notamment être utilisé dans le contrôle de l'éradication. C'est une méthode très facile à réaliser. Cependant, ce test est peu diffusé car non remboursé et nécessite des précautions particulières de transport [4].

4.2.2.3. Test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (TRU ^{13}C):

Le TRU ^{13}C est la technique de référence pour le contrôle de l'éradication. Il peut aussi être utilisé pour le diagnostic initial in vivo de l'infection à *H. pylori* lorsque la gastroscopie n'est pas réalisée.

Ce test est très fiable, la sensibilité et la spécificité sont excellentes. Toutefois, le test doit être réalisé au moins quatre semaines après la prise d'antibiotiques ou de bismuth, au moins deux semaines après la prise d'IPP et deux heures après des antiacides. Ces précautions indispensables évitent les résultats faussement négatifs dus à la diminution de la charge bactérienne [84].

Comme pour le test rapide à l'uréase, la détection de l'infection repose sur l'activité uréasique d'*H. pylori*. Ce test consiste à ingérer de l'urée marquée avec un isotope non radioactif (^{13}C) différent de l'isotope habituellement présent ^{12}C . L'éventuelle présence d'*H. pylori* dans l'estomac fait apparaître le métabolite $^{13}\text{CO}_2$ issu de l'hydrolyse de l'urée marquée. Ce métabolite est absorbé au niveau de la muqueuse gastrique, passe dans le sang et est éliminé dans l'air expiré où il est quantifié [84].

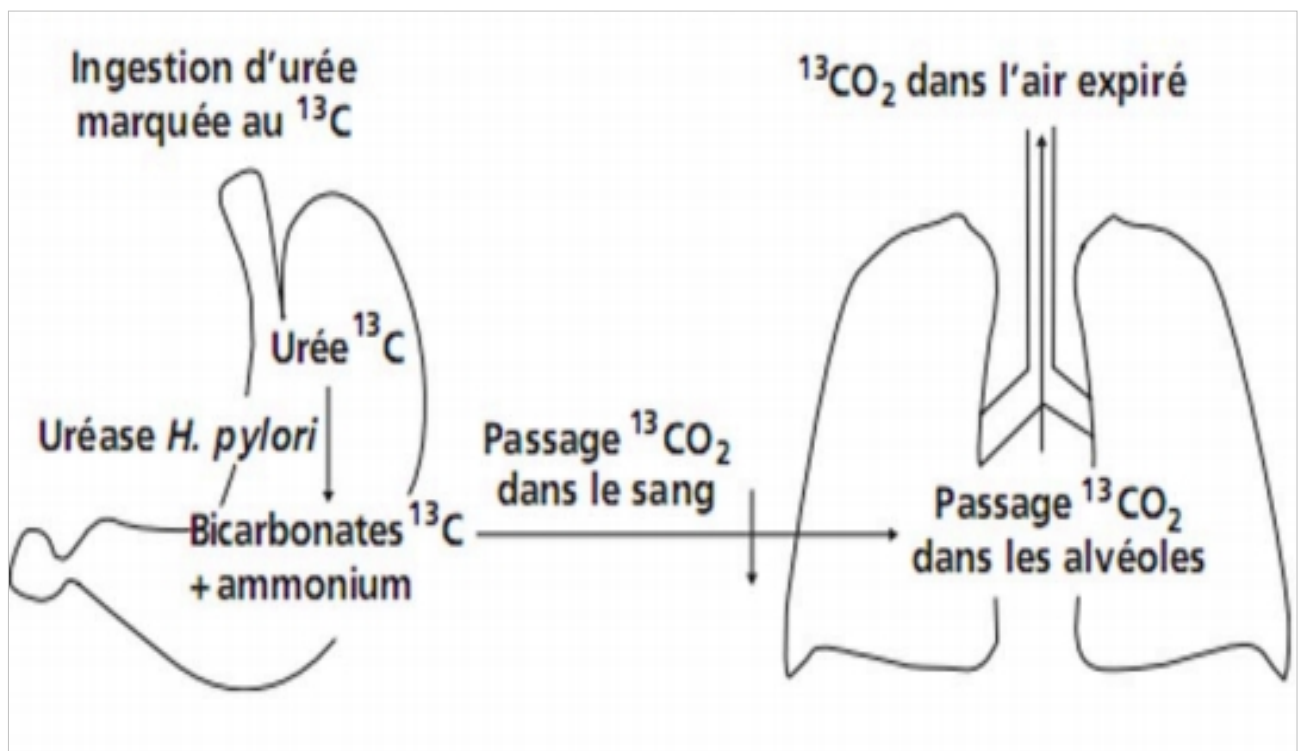


Figure 9 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 [118].

*Traitements
d'*Helicobacter pylori**

II. Traitement d'*Helicobacter pylori* :

Le traitement est envisagé dès lors que la présence de la bactérie a été confirmée par une méthode diagnostique. La sensibilité variable d'*H. pylori* aux antibiotiques et les difficultés d'éradication ont conduit à l'élaboration de plusieurs schémas thérapeutiques.

1. Médicaments utilisés :

1.1. Médicaments anti sécrétoires :

La ranitidine, antihistaminique H2 disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'éradication d'*H. pylori*, a progressivement été abandonnée au profit des inhibiteurs de la pompe (IPP) qui sont plus performants pour l'obtention d'un traitement efficace [119].

Les cinq IPP recommandés par la conférence de consensus dans l'éradication d'*H. pylori* et justifiant d'une AMM sont l'oméprazole, le rabéprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole [120]; Ils ont une efficacité équivalente en terme d'éradication bien que l'oméprazole soit le plus utilisé [121].

Les IPP ont donc une activité inhibitrice directe sur *H. pylori* in vitro [19] ; mais utilisés seuls, ils ne permettent pas de l'éradiquer. Leur rôle dans le traitement éradicateur est primordial et lié essentiellement à l'augmentation du pH intragastrique car la plupart des antibiotiques ne sont pas actifs à pH faible [122].

Pour atteindre un pH optimal, une double dose est nécessaire, répartie en deux prises [123].

**Tableau II : Inhibiteurs de la pompe à protons disponibles pour le traitement
d'éradication d'*H. pylori* [124].**

Dénomination commune Internationale (DCI) chez l'adulte	Spécialité	Posologie recommandée
Esoméprazole	Inexium®	20 mg matin et soir
Lanzoprazole	Lanzor Ogast	30 mg Matin et soir
Oméprazole	Mopral Zolium	20 mg matin et soir
Pantoprazole	Eupantol Inipomp	40 mg matin et soir
Rabéprazole	Pariet	20 mg matin et soir

1.2. Antibiotiques :

1.2.1. Amoxicilline :

L'amoxicilline est l'antibiotique de référence dans le traitement d'éradication d'*H. pylori*. C'est un antibiotique bactéricide appartenant à la famille des bêtalactamines. Son action s'exerce par blocage des enzymes PLP (Protéines Liant les Pénicillines). Ces enzymes sont des transporteurs de dipeptides nécessaires à la synthèse du PG, élément essentiel de la paroi bactérienne.

C'est une molécule de choix au cours du traitement d'*H. pylori* et entre dans la majorité des combinaisons d'antibiothérapie. La posologie efficace recommandée est un gramme deux fois par jour [109]. Sa prise est plutôt bien tolérée. Toutefois, des troubles digestifs peuvent apparaître, mais le principal facteur limitant son utilisation est la réaction allergique possible du patient qui représente une contre-indication formelle [125].

1.2.2. Clarithromycine :

Antibiotique considéré comme bactériostatique, la clarithromycine fait partie de la famille des macrolides. Elle inhibe la synthèse protéique par fixation sur l'ARN ribosomal 23S, notamment au niveau du domaine V [126]. Son activité bactériostatique est supérieure sur *H. pylori* comparativement aux autres macrolides en raison de sa bonne diffusion tissulaire.

Par ailleurs, la clarithromycine est un puissant inhibiteur enzymatique, elle présente de nombreuses interactions médicamenteuses contre-indiquées ou déconseillées, Notamment avec la rifabutine, autre molécule utilisée dans le traitement d'éradication d'*H. pylori* en raison de la majoration des effets indésirables de cette dernière (uvéite) [109].

1.2.3. Métronidazole :

Le métronidazole appartient à la famille des 5-nitroimidazolés. Il s'agit de dérivés semi-synthétiques de l'azomycine produite par les Streptomyces. Ils ont été longuement utilisés uniquement pour leurs propriétés antiparasitaires. C'est l'ajout de la fonction nitro en position

5 qui leur confère l'activité antibactérienne, spécifiquement sur les bactéries anaérobies ainsi que sur certaines espèces microaérophiles dont *H. pylori*. Il agit par inhibition de synthèse de l'ADN bactérien.

Le métronidazole est administré sous forme de promédicament. C'est la réduction du NO₂ du nitro-imidazole (par une nitroréductase bactérienne) qui va lui conférer son activité in vivo dans le cytoplasme bactérien. Il en résulte d'importants dommages entraînant la mort bactérienne.

1.2.4. Lévofoxacine :

Issue de la famille des fluoroquinolones, la lévofloxacin est un antibiotique bactéricide, inhibiteur d'une enzyme codée par le gène *gyrA*, l'ADN gyrase, qui permet le déroulement de l'ADN bactérien nécessaire à la division lors de la croissance bactérienne. Elle est utilisée en deuxième et troisième ligne de traitement.

1.2.5. Tétracyclines :

Les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous unité 30S du ribosome où elles bloquent la fixation de l'aminocyl-ARNt, résultant la synthèse d'un peptide tronqué. Les molécules utilisées sont la tétracycline et la doxycycline. Elles sont souvent utilisées en quadruple thérapie grâce à la synergie avec les sels de bismuth.

La tétracycline a été utilisée dans le but de contrer la résistance croissante aux imidazolés et à la clarithromycine.

1.2.6. Autres antibiotiques :

- **Rifabutine** : La rifabutine est un dérivé de la rifampicine et appartient à la famille des rifamycines. Elle inhibe l'enzyme ARN polymérase. Cet antibiotique est généralement utilisé dans le traitement des mycobactérioses aviaires chez les sujets immunodéprimés notamment (SIDA, tuberculose). Pour l'instant, la résistance acquise à la rifabutine reste peu élevée 1,1 % [127] en raison de l'utilisation limitée des rifamycines. Ainsi, pour l'éradication d'*H. pylori*, elle est prescrite en traitement de dernier recours en s'appuyant sur les données de l'antibiogramme afin d'éviter l'émergence d'une résistance mais aussi en raison de certains effets indésirables rares mais potentiellement graves.

- **Furazolidone** : dérivé du nitrofurane, étudiée dès les années 90 pour son activité anti-*H. pylori* [128]. En pratique, c'est face à la flambée de la résistance aux antibiotiques de premier choix que son usage est actuellement préconisé [129].

- **Molécules en cours d'études cliniques** : les dérivés de la benzamide, les pyloricidines, et la nitazoxanide [129, 130].

1.3. Médicament à base de sels de bismuth (Pylera®) :

Une nouvelle spécialité a été développée pour l'indication suivante : « éradication d'*H. pylori* et prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori* ». Elle est associée à la prise d'oméprazole [131]. Commercialisée sous le nom (Pylera®, Aptalis Pharma) sous forme de gélules aux États-Unis en mai 2007 et a reçu l'autorisation mise sur le marché en France en avril 2013, et reste encore non disponible au Maroc, elle renferme un nouveau composant sur le marché : le sous-citrate de bismuth [132, 133].

Sels de bismuth ont un effet antibactérien par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. En outre, ils alcalinisent le milieu (accroissent le contenu en ions HCO_3^- au niveau de la muqueuse gastrique), ce qui potentialise l'effet des antibiotiques auxquels ils sont associés.

La spécialité Pylera® est une combinaison fixe de trois principes actifs réunis dans une seule gélule. Elle se compose de 125 mg de métronidazole, de 125 mg de tétracycline chlorhydrate et de 140 mg de sous-citrate de bismuth potassique [131]. Elle nécessite une prescription médicale et est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

En pratique, le traitement par Pylera® est plus contraignant que les autres thérapies d'éradication et nécessite une attention particulière du patient afin d'éviter les oublis de prise. Il dure dix jours à raison de trois gélules par prise, et ceci quatre fois par jour : après le petit-déjeuner, après le déjeuner, après le dîner et au coucher, soit un total de 12 gélules par jour. Simultanément à la prise de Pylera®, une gélule d'oméprazole de 20 mg est ingérée deux fois par jour, au petit déjeuner et au dîner, au cours des dix jours. L'oméprazole augmente l'absorption du bismuth [125]. La prise de Pylera® et d'oméprazole doit avoir lieu après le repas afin de réduire l'absorption du bismuth et donc diminuer le risque toxique potentiel [131].

2. Facteurs influençant l'efficacité du traitement :

Les principales causes d'échec de traitement (absence d'éradication d'*H. pylori* de la muqueuse gastrique, persistance des lésions de gastrites) sont la résistance aux antibiotiques et la non observance du traitement.

2.1. Mauvaise observance du traitement :

Reliée à la lourdeur des thérapies et aux effets secondaires des antibiotiques, la mauvaise observance semble être une importante cause d'échec de traitement.

Graham et al avaient démontré que le taux d'éradication était de 96% pour les patients ayant pris plus de 60% des médicaments prescrits et 69% pour les patients qui étaient moins assidus [134].

Une bonne collaboration entre le médecin traitant, le gastro-entérologue et le patient est donc nécessaire.

Par ailleurs, certaines recommandations sont à apporter lors de la délivrance selon les traitements :

- Il faut tout d'abord s'assurer de l'absence d'allergie à l'un des antibiotiques, particulièrement à la pénicilline.
- Le soleil est déconseillé avec la lévofloxacine et le Pylera® (tétracycline) pour éviter les risques de photosensibilisation.
- Le Pylera® ne doit pas être pris avec du lait, cela diminue l'absorption de la tétracycline et sa prise doit avoir lieu minimum une heure avant le coucher afin d'éviter les risques d'œsophagite.
- L'alcool doit être proscrit pendant les dix jours de traitement pour éviter les effets indésirables liés au métronidazole.
- Le tabac doit aussi être limité car il réduit l'efficacité du traitement. Il est aussi néfaste pour la cicatrisation des ulcères [135].

- Les anti-acides et pansements gastro-intestinaux doivent être pris à distance des autres médicaments (deux heures minimum).
- Les antécédents de tendinite ou de rupture du tendon d'Achille doivent être demandés lors de la délivrance de lévofloxacine.
- L'importance d'attendre un minimum de quatre semaines après l'arrêt du traitement éradicateur, avant de réaliser le test à l'urée marquée, ainsi que la nécessité d'être à jeun au moins 12 heures.

2.2. Résistance aux antibiotiques :

Des cas de résistance d'*H. pylori* ont été décrits pour tous les antibiotiques proposés pour l'éradication [136].

Le taux de résistance aux antibiotiques est beaucoup plus élevé en cas d'échec d'éradication [137-139], il est proportionnel au nombre de tentatives infructueuses [140]. La résistance aux antibiotiques conduit à un échec d'éradication global de 55 à 70% pour la clarithromycine et de 25 à 37% pour le métronidazole [8, 141-143]. La résistance aux fluoroquinolones a été associée à une diminution de 66,7% du taux d'éradication [144].

2.3. Autres facteurs d'échec d'éradication :

- **Polymorphisme du Cytochrome P450 :** Les IPP sont métabolisés différemment chez les patients, selon le polymorphisme du CYP2C19 avec comme conséquence un pH moins élevé chez les métaboliseurs rapides [145]. Il ressort d'une méta-analyse que comparé aux métaboliseurs lents, le taux d'éradication est moins bon chez les métaboliseurs rapides, indépendamment de la dose d'IPP [146].
- **Durée du traitement :** controversée en Europe [147].
- **Tabagisme :** Le fait de fumer pourrait réduire de moitié l'efficacité d'un traitement d'éradication [135].
- **Nature et posologie des antibiotiques :** Les autres macrolides sont moins efficaces que clarithromycine [148].
- **Age des patients :** Les données sont fort variables. On note généralement plus de difficultés d'éradication chez les patients de moins de 50 ans.

3. Stratégies thérapeutiques recommandées :

Le traitement repose sur la prescription d'une combinaison d'antibiotiques pendant une durée prolongée avec adjonction de molécules augmentant le pH de l'estomac afin d'amener les formes quiescentes à se répliquer.

Depuis 1997, Les recommandations concernant la recherche et le traitement de l'infection à *H. pylori* reposent essentiellement sur les données des conférences de consensus européen de Maastricht qui réunirent plusieurs experts :

❖ Maastricht I (1997) [149] :

C'est la première conférence de consensus européenne ; elle recommandait l'utilisation d'une trithérapie pendant sept jours associant un IPP à dose simple parmi l'oméprazole (20 mg), le lansoprazole (30 mg), ou le pantoprazole (40 mg) avec soit :

- Métronidazole 400 mgx2/j ou tinidazole 500mg x2/j et clarithromycine 250mg x2/j
- Amoxicilline 1000mgx2/j et clarithromycine 500mgx2/j si une résistance au métronidazole était suspectée
- Amoxicilline 500mgx3/j et métronidazole 400mgx3/j si une résistance à la clarithromycine était suspectée.

En cas d'échec de cette première ligne de traitement il était proposé de traiter à nouveau le patient en tenant compte du traitement précédent et des sensibilités bactériennes. Une quadrithérapie bismuthée associant un IPP à un traitement triple avec bismuth pouvait être utilisée en cas d'échec de la première ligne de traitement.

❖ Maastricht II (2000) [150] :

La seconde conférence de consensus européenne modifiait les recommandations de la précédente en conseillant l'utilisation en première intention d'une trithérapie reposant sur un IPP ou sur de la ranitidine bismuthée citratée, avec clarithromycine et amoxicilline ou métronidazole selon le schéma initial tri thérapeutique.

En cas d'échec de cette première ligne de traitement, il était proposé de traiter le patient avec une quadrithérapie à base d'IPP, bismuth, métronidazole et tétracycline. Lorsque le bismuth n'est pas disponible une trithérapie tenant compte du traitement précédent et des sensibilités était recommandée.

❖ **Maastricht III (2007) [147] :**

La troisième conférence de consensus européenne voit la résistance à la clarithromycine et du métronidazole augmenter à 15-20%. Les posologies et la durée de la trithérapie sont alors optimisées de sept à quatorze jours (14 jours) avec une combinaison associant IPP x2/j à dose simple, clarithromycine à 500 mg x2/j et amoxicilline 1000 mg x2/j ou métronidazole 400 or 500 mg x2/j.

Une quadrithérapie contenant du bismuth pendant 10 ou 14 jours était une option thérapeutique de première intention possible et constituait le traitement de deuxième ligne en cas d'échec thérapeutique.

Deux nouveaux traitements ont alors émergé dans le traitement d'*H. pylori*. Une fluoroquinolone la levofloxacin et une rifamycine (la rifabutine). Ils constituaient un choix de troisième intention.

❖ **Maastricht IV (2012) [120] :**

La quatrième conférence de consensus européenne retrouvait que la trithérapie proposée lors de la première conférence de Maastricht et appliquée mondialement, perdait son efficacité du fait d'une résistance accrue à la clarithromycine > 20% et au métronidazole >40%. Elle ne permettait de traiter qu'un maximum de 70% de patients, en dessous du seuil minimum de 80% attendu. La trithérapie a donc été abandonnée au profit d'un traitement dit séquentiel, incluant un traitement par IPP et amoxicilline pendant 5 jours, suivi d'un IPP, clarithromycine et métronidazole ou tinidazole pendant 5 jours.

Il était proposé que ces trois antibiotiques puissent être pris simultanément avec un IPP, constituant ainsi la quadrithérapie non bismuthée et pouvant être proposée en première ou deuxième intention selon le traitement prescrit en premier.

❖ Maastricht V (2015) [18] :

La dernière conférence de consensus européenne d'octobre 2015 dite de Maastricht V, s'est tenue à l'instigation de l'European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG). La modification principale du traitement concernait l'abandon du traitement séquentiel dans les pays à taux de résistance primaire à la clarithromycine supérieur à 15 % du fait de son infériorité démontrée par rapport à la quadrithérapie concomitante (IPP - amoxicilline - clarithromycine - métronidazole) pendant 10 à 14 jours. C'est le cas du Maroc où la résistance à la clarithromycine atteint plus de 25% [151].

La quadrithérapie concomitante permet d'escompter un taux d'éradication supérieur à 90 % même en présence d'une résistance à la clarithromycine, contrairement au traitement séquentiel. Seule la double résistance à la clarithromycine et au métronidazole entraîne un taux d'échec significatif (50 %).

La quadrithérapie bismuthée est l'autre possibilité de traitement de première ligne, avec un taux de succès rapporté jusqu'alors supérieur à 90 % avec le Pyléra®. Pour cette quadrithérapie bismuthée, la résistance au métronidazole ne semble pas d'avoir d'effet significatif sur les taux d'éradication.

La trithérapie guidée par la PCR ou la culture devrait être utilisée chaque fois que possible car mieux tolérée que les quadrithérapies qui entraînent plus de vomissements, diarrhées et douleurs abdominales sans pour autant entraîner plus d'arrêt du traitement [152]. Elle doit être impérativement utilisée en cas d'échec des quadrithérapies. Elle doit être utilisée sous sa forme optimisée, c'est-à-dire avec un IPP en privilégiant ceux au métabolisme indépendant du polymorphisme de CYP2C19 (Esomeprazole 40 mg ou Rabéprazole : 20 mg) deux fois par jour, de l'amoxicilline 1 g au minimum deux fois par jour et au mieux trois fois par jour, en association à de la clarithromycine 500 mg deux fois par jour en cas de souche sensible à la clarithromycine et à la lévofloxacine 500 mg deux fois par jour en cas de souche résistante à la clarithromycine et sensible aux quinolones (figure 10).

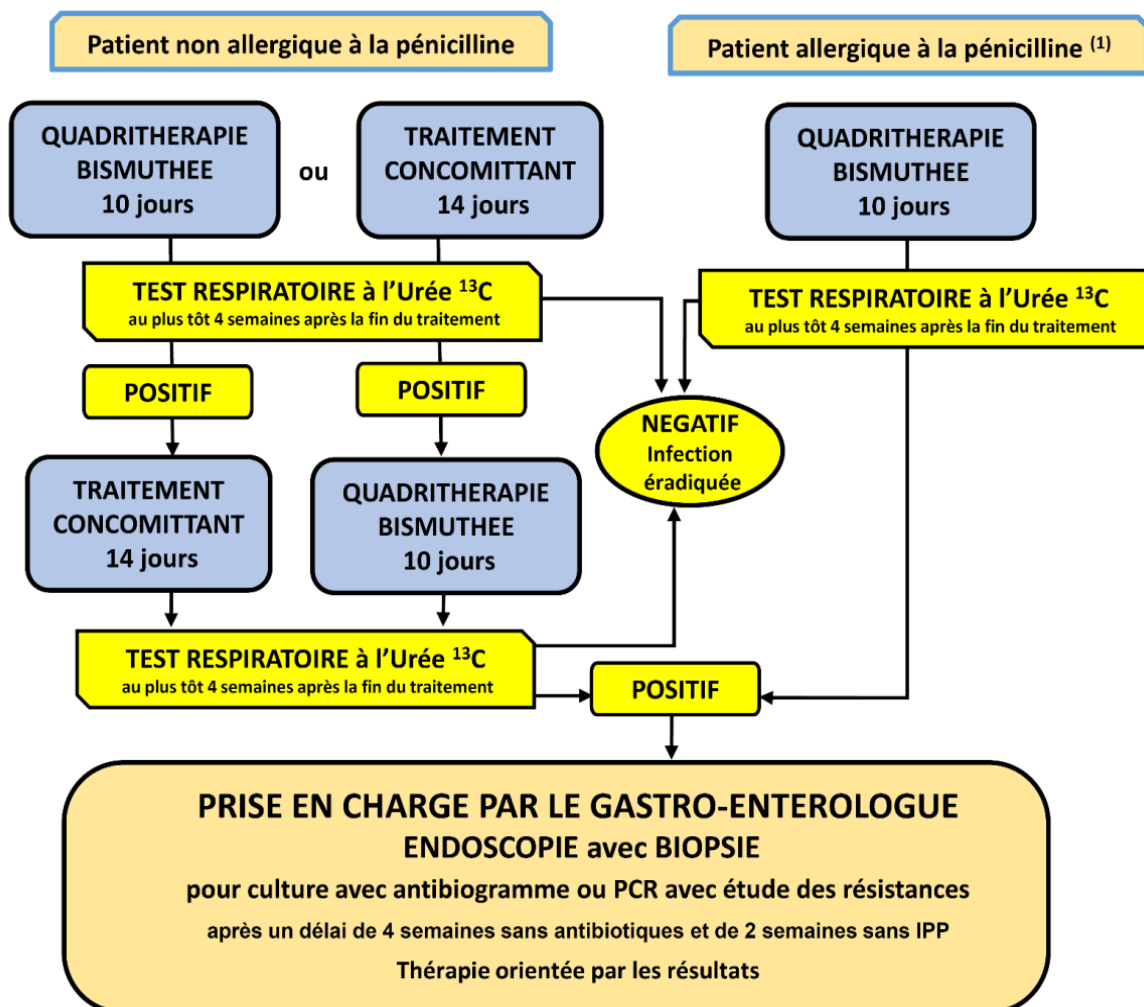
En cas de résistance aux deux antibiotiques, une trithérapie IPP - amoxicilline - métronidazole 500 mg deux fois par jour peut être proposée. Dans tous les cas la durée optimale est de 14 jours.

On observe donc depuis les années 1990 une complexification des traitements qui deviennent de moins en moins satisfaisants écologiquement, ce qui place de nombreux espoirs dans le développement de nouvelles thérapies.

Comment traiter et contrôler ?



Si le patient a bénéficié d'une endoscopie avec étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques (culture ou PCR), il faut privilégier un traitement orienté (deux antibiotiques + IPP) proposé par le gastro-entérologue. En l'absence de renseignement sur la sensibilité bactérienne, suivre alors les propositions suivantes :



(1) : s'assurer de la réalité de l'allergie

Figure 10 : Recommandations thérapeutiques actuelles du Groupe d'Etudes Français des Helicobacter (GEFH) pour la prise en charge de l'infection à *H. pylori* [153].

QUADRITHERAPIE BISMUTHEE : 10 jours

Pylera* : 3 gélules 4 fois/j
(après le repas du matin, du midi, du soir et au coucher)
et Oméprazole 20 mg matin et soir

Chaque gélule de Pylera contient : 140 mg de sous citrate de bismuth , 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline*

Prendre le Pylera* après le repas, avec un grand verre d'eau (au coucher)

Prévenir patient des effets secondaires : selles noires- diarrhées, dysgueusie (goût métallique), langue noire et effet antabuse (lié au métronidazole) , .. Eviter consommation d'alcool et exposition solaire

Contre indiqué chez les femmes enceintes, les enfants <12 ans, les insuffisants hépatiques ou rénaux

TRAITEMENT CONCOMITTANT : 14 jours

Amoxicilline 1gr : matin et soir
Métronidazole 500 mg : matin et soir
Clarithromycine 500 mg : matin et soir
IPP* : matin et soir

Deux IPP ont été retenus :

Esoméprazole 40 mg matin et soir ou Rabéprazole : 20 mg matin et soir

Prévenir le patient des effets secondaires: troubles digestifs, réactions cutanées, effet antabuse (lié au métronidazole), .. Eviter consommation d'alcool ++

Figure 11 : Traitement bismuthée et concomitant dans le traitement d'*H. pylori* [153]

4. Alternatives thérapeutiques :

Les problèmes inhérents à la thérapeutique contre *H. pylori* dans la pratique clinique aujourd'hui conduisent à la recherche de nouvelles approches thérapeutiques. L'élaboration d'un vaccin ainsi que l'apport d'adjuvants dans le traitement sont évoquées. La découverte de nouvelles molécules avec une activité antibiotique constituerait une alternative appréciable

4.1. Essais vaccinaux :

Compte tenu du caractère ubiquitaire d'*H. pylori*, de la multiplicité des affections, digestives et extra-digestives, associées à l'infection, la mise au point d'un vaccin permettant la prévention ou la guérison serait une avancée considérable. La nécessité d'un vaccin est particulièrement évidente dans les pays à forte prévalence à l'infection à *H. pylori* ainsi que dans les pays présentant une résistance croissante aux antibiotiques.

La recherche d'un vaccin contre *H. pylori* a commencé dès les années 1990 [154]. Les travaux sur la vaccination ont permis de montrer la capacité de la muqueuse gastrique à développer des réponses protectrices contre *H. pylori* et d'identifier des antigènes candidats. Plusieurs antigènes ont été identifiés comme des agents potentiels pour l'induction d'une réponse immunitaire : l'uréase, CagA, VacA et la catalase sont reconnus par des anticorps. De ce fait, ces antigènes semblent les meilleurs candidats pour une formulation vaccinale, en particulier l'uréase qui est fortement exprimée par toutes les souches d'*H. pylori* [155].

Parmi les adjuvants, la toxine cholérique (CT) et la toxine labile (LT) d'*Escherichia coli* ont été testées. Chez les modèles animaux, les CT et LT sont des adjuvants forts qui induisent une protection qui se définit par une diminution de la charge bactérienne.

Cependant, chez l'Homme, ces adjuvants ont des effets secondaires importants ce qui empêche leur application clinique. La meilleure alternative pour les études humaines est l'hydroxyde d'aluminium déjà approuvé aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) [155].

En 2015, Ming Zeng et ses collaborateurs ont formulé un vaccin chinois par fusion protéique de la sous-unité B de l'uréase et de la sous-unité B de l'entérotoxine thermosensible d'*H. pylori* ce vaccin testé sur des enfants a montré des résultats encourageants et les effets indésirables associés à ce vaccin étaient mineurs et spontanément réversibles. Cependant, un suivi plus prolongé de ces enfants et de nouvelles recherches devront confirmer ces premiers résultats et montrer une diminution des pathologies gastriques, en particulier cancéreuses, avant d'envisager une éventuelle commercialisation de ce vaccin [156].

4.2. Utilisation des probiotiques :

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui exercent un effet bénéfique sur la santé en améliorant ou en prévenant certaines maladies. Ce sont des bactéries ou des levures qui sont rencontrés dans certains aliments notamment les produits laitiers fermentés ou qui constituent le principe actif de certains médicaments validés par une AMM dont les effets thérapeutiques ont été démontrés à travers des études cliniques [157].

Les bactéries productrices d'acide lactique *Lactobacillus sp* et *Bifidobacterium sp* sont les plus communément utilisées. D'autres genres bactériens sont aussi représentés : *Escherichia coli*, *Streptococcus sp*, *Enterococcus sp*, *Bacillus sp.*, ainsi que des levures *Saccharomyces boulardii* [158].

Dans le cas de l'infection à *H. pylori*, plusieurs études humaines ont montré, lors de l'association d'antibiotiques avec des probiotiques, une amélioration de la gastrite à *H. pylori* et une augmentation de l'éradication et surtout, une atténuation des effets indésirables gastro-intestinaux. Cependant, aucune étude n'a pu démontrer une éradication complète de la bactérie lors d'une utilisation exclusive de ces probiotiques [154].

Ainsi, une méta-analyse, publiée en 2007, a regroupé les données de 14 essais randomisés contrôlés et a montré un meilleur taux d'éradication chez les malades avec probiotiques et une diminution des effets indésirables. Les taux d'éradication respectifs avec et sans probiotiques étaient de 83,6 % et 74,8 %. La fréquence de survenue d'événements indésirables était respectivement de 24,7 % et 38,5 %, avec un effet particulièrement net sur la survenue des diarrhées [159].

Les probiotiques représentent donc une aide précieuse dans la stratégie thérapeutique contre *H. pylori*. En prévenant ou limitant les effets indésirables, ils améliorent le confort du patient et augmentent ainsi l'observance et la réussite du traitement. Il est donc judicieux de proposer une supplémentation en probiotiques aux patients lors de la mise sous traitement.

4.3. N-acétylcystéine

N-acétylcystéine est un dérivé synthétique de la cystéine. Grâce à ses propriétés mucolytiques, un prétraitement à la N-acétylcystéine pourrait dissoudre le biofilm d'*H. pylori* et rendre les bactéries plus vulnérables à l'attaque des antibiotiques. Une étude italienne randomisée incluant 40 patients en échec d'éradication a montré un succès d'éradication de 65% chez les patients prétraités à la N-acétylcystéine, comparé à 20% chez les témoins [160].

L'infection par *H. pylori* peut entraîner d'importants dommages oxydatifs, notamment, par la formation des radicaux libres. L'association de Vitamine C à un schéma thérapeutique contenant la clarithromycine pourrait améliorer le traitement [161]. Par ailleurs, la prise simultanée de vitamine C ou de vitamine E conduirait à des effets protecteurs contre la gastrite induite par *H. pylori*. Malheureusement, en cas de persistance de l'infection, ces effets semblent s'estomper au fil du temps [162, 163].

4.4. Extraits de plantes :

4.4.1. Canneberge :

La canneberge (*Vaccinium oxycoccos*) exerce une action anti-infectieuse et permet une meilleure absorption de la vitamine B12 dans les gastrites atrophiques.

Elle présente certaines molécules de haut poids moléculaires (proanthocyanidines) qui empêchent l'adhésion d'*H. pylori* aux cellules gastriques. Les bactéries sont alors éliminées naturellement lorsque l'estomac se vide [164-166].

4.4.2. Réglisse

L'extrait de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) est couramment utilisé comme base des médicaments antiulcéreux. Il possède une action anti-inflammatoire en inhibant la production des prostaglandines et du pepsinogène [167, 168] .

Cette plante renferme plusieurs flavonoïdes (la glabridine, le glabrène, la licochalcone

A, la licoricidine, la licoisoflavone B...) possédant une activité inhibitrice de la croissance d'*H. pylori* in vitro [168, 169] .

In vitro, l'extrait hydroalcoolique de la Réglisse inhibe les souches d'*H. pylori* avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 50 à 400 mg/ml [167, 168].

4.4.3. Brocoli

Les pousses du brocoli (*Brassica oleracea*) contiennent le sulforaphane, ce dernier a montré, lors d'une étude in vivo chez les souris, son efficacité dans la prophylaxie et le traitement des maladies gastriques associées à *H.* Néanmoins, des études supplémentaires chez l'homme sont nécessaires [170].

4.4.4. Gingembre

La racine de gingembre (*Zingiber officinalis*) a été utilisée traditionnellement pour le traitement des affections gastro-intestinales.

Les gingerols, sont isolés à partir de gingembre et connus pour être les constituants actifs.

Une étude ayant testé in vitro l'effet des gingérols, a montré son activité importante dans l'inhibition de la croissance des différentes souches d'*H. pylori*, y compris les Cag+ [171].

4.4.5. Mastic

La résine de mastic (*Pistacia lentiscus*) est un remède naturel utilisé depuis plusieurs centaines d'années comme antiseptique, antioxydant alimentaire et comme remède contre les affections gastro-intestinales.

Des études ont testé la résine de mastic in vitro, et ont constaté son efficacité énorme (même à de très faibles concentrations) à tuer différentes souches de *H. pylori*, incluant celles résistantes aux antibiotiques [172].

4.4.6. Camomille romaine

La camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) est bien connue pour son action anti-inflammatoire locale. Son utilisation dans une méta-analyse a contribué à une diminution nette de la dyspepsie et de l'acidité stomacale. Ainsi, son huile essentielle a montré une inhibition in vitro d'*H. pylori* [173, 174].

*Résistance d'*H. pylori*
aux antibiotiques : Mécanismes
et méthodes de diagnostic*

III. -Résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques : mécanismes et méthodes de diagnostics :

1. Mécanismes des résistances :

De nouvelles formes de résistance des germes aux antibiotiques ont émergé du fait de l'utilisation massive des agents antimicrobiens, cette utilisation massive et souvent anarchique aboutit à la sélection de souches résistantes. La détermination de la résistance aux antibiotiques et des mécanismes qui la régissent est aujourd'hui primordiale pour une thérapie antimicrobienne d'une efficacité optimale [175].

Plusieurs mécanismes de résistance ont été jusqu'à ce jour décrits, les principaux sont [175] :

- 1- Présence d'une enzyme responsable de l'inactivation de l'agent antimicrobien
- 2- Présence d'une enzyme alternative permettant de compenser l'inactivation d'une autre enzyme.
- 3- Mutation au niveau de gène codant pour la cible de l'agent bactérien, ce qui entraîne la non-liaison de l'agent antibactérien avec la cible.
- 4- Diminution de la captation de l'agent microbien
- 5- Efflux actif de l'agent anti-microbien, par l'intermédiaire de pompes actives.

On distingue deux types de résistance : la résistance naturelle et la résistance acquise [176].

• **La résistance naturelle** concerne toutes les souches d'une même espèce à un antibiotique, elle fait partie du patrimoine génétique de l'espèce dont le support est le chromosome. Chez *H. Pylori*, la résistance naturelle concerne quelques antibiotiques : principalement la vancomycine, les sulfamides, la polymyxine, le triméthoprim.

• **La résistance acquise** correspond à l'apparition d'une résistance à un antibiotique chez une souche normalement sensible au départ. Elle s'acquiert à la suite d'évènements génétiques variés : mutations chromosomiques ou acquisition de gènes (plasmides ou transposons).

H. pylori est concerné par les résistances survenant par mutation chromosomique ponctuelle. Elles peuvent exister avant même la mise sous traitement, on parle de résistance primaire ou bien, survenir en cours de traitement : c'est la résistance secondaire.

Concernant *H. pylori*, la résistance acquise concerne l'amoxicilline, la clarithromycine, le métronidazole, les tétracyclines, lévofloxacine et les rifamycines.

La résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques couramment utilisés, est en croissance rapide dans le monde entier [177]. Cela du essentiellement à l'utilisation antérieure de ces antibiotiques pour des infections autres qu'*H. pylori* [178].

En 2015, Ghotaslou et al ont réalisé une étude statistique menées de 2009 à 2014 incluant les résultats de 87 études sur la résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques dans les différents pays [177].

Dans l'ensemble, les taux de résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques étaient de 47,22% ; (30,5% -75,02%) pour le métronidazole, 19,74% (5,46% -30,8%) pour la clarithromycine, 18,94% (14,19% -25,28%) pour lévofloxacine, 14,67% (2% -40,87%) pour l'amoxicilline, 11,70% (0% -50%) pour la tétracycline et 6,75% (1% -12,45%) pour la rifabutine [177] (figure 12) et (tableau III).

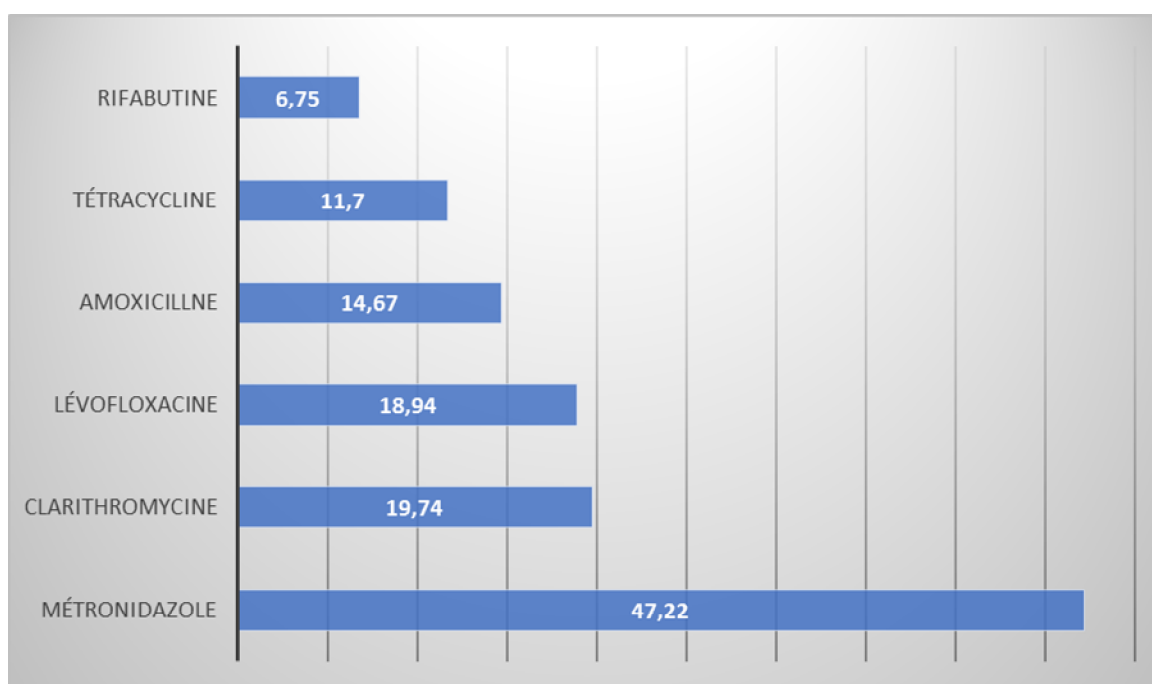


Figure 12 : Taux de résistance d'*H. pylori* aux différents antibiotiques [177]

Tableau III : Taux de résistance aux antibiotiques des différent continents [177] :

Régions (n)	Cla %	Amo %	Met %	Tet %	Lev %	Rif %	Fur %
Asie (23748)	27.46	23.61	46.57	7.38	25.28	12.45	23
Amérique du sud (587)	12.88	6.56	52.85	0	21.23	NR	0
Amérique du Nord (818)	30.8	2	30.5	0	19	NR	NR
Europe (26024)	22.11	0.35	31.19	1.15	14.19	1	NR
Afrique (831)	5.46	40.87	75.02	50	15	NR	NR
Total (52008)	19.74	14.67	47.22	11.70	18.94	6.75	11.5

Amox :Amoxciline ; Cla :Clarytromycien ; Met : Metronidazole ; Tet : Tétracycline ; Lev :Levofloxacin ; Rif : Rifabutine ; Fur : Furazolidone ; n : numéro; NR: non reporté

1.1.Résistance à l'amoxicilline :

1.1.1. Prévalence et impact sur le traitement :

La résistance d'*H. pylori* à l'amoxicilline n'a été détectée que très rarement. En effet, jusqu'à la fin de l'année 1997, seuls 14 souches résistances avaient été rapportées dans la littérature [179]

L'un des 1ers cas a été décrit 1996 aux Pays-Bas chez un patient ayant été traité plusieurs fois par amoxicilline suite à une infection respiratoire chronique. La souche d'*H. pylori* isolée montrait une résistance stable (CMI = 8 µg/ml) non reliée à une production de B-lactamase [180].

Actuellement cette résistance reste exceptionnelle (< 1 %) en Europe et en Amérique du nord (2%) [177]. Alors que ce taux de résistance à l'amoxicilline est plus important en Afrique (40.87%) et en Asie (23.61%) [177].

Des études récentes ont montré une élévation du taux de résistance à l'amoxicilline jusqu'à (49,5 à 72,7%) chez *H. pylori* après deux ou trois échecs d'éradication [181].

1.1.2. Mécanismes :

Plusieurs études se sont attachées à comprendre les mécanismes qui régissent cette résistance. En fait la résistance des bacilles gram (-) BGN (dont fait partie *H. pylori*) aux Béta-lactamines est bien connue, plusieurs mécanismes ont déjà été incriminés dans cette résistance [182, 183] :

- Production de bêta-lactamase, qui est soit codée par l'intermédiaire d'un gène spécifique, soit médiée par l'intermédiaire d'un plasmide.
- Altération des protéines liant la pénicilline (penicillin binding proteins ou PBP(s)). Cette altération empêche la liaison de la pénicilline avec la bactérie, et est due à des mutations au niveau du gène codant pour les pbs (s).

- D'autres mécanismes moins importants ont été décrits ; comme la présence de pompes (efflux pumps) qui assurent une élimination active de l'antibiotique.

Chez *H. Pylori*, la résistance semble être liée à une altération des PBP (s) et non une production de bêta-lactamase, cela est prouvé d'ailleurs par plusieurs études [180, 184-191].

4 types de PBP (s) ont été identifiés à ce jour [192, 193] :

- PBP1 de 66 kDa
- PBP2 de 63 kDa
- PBP3 de 60 kDa
- PBP4 de 47 kDa

Pour étudier la résistance d'*H. Pylori* à l'amoxicilline, C.R Deloney et al [184] a étudié un bacille résistant à l'amoxicilline (CMI entre 4et 8µg/ml), et un autre bacille, sensible.

Pour chacun de ces bacilles, la sensibilité à l'amoxicilline a été déterminée, mais aussi à d'autre bêta-lactamines : ampicilline, pénicilline G, oxacilline, mezlocilline, cefuroxime, ceftriaxone et azythromycine.

Cette étude a montré tout d'abord que le bacille sensible à l'amoxicilline, l'était aussi pour les autres bêta-lactamines ; et c'était le cas aussi pour le bacille résistant. (Tableau IV).

**Tableau IV :Détermination de la CMI (µg/ml) pour le bacille résistant
à l'amoxicilline et le bacille sensible à l'amoxicilline [184]**

Béta-lactamines	CMI (µg/ml)	
	Amoxicilline sensible	Amoxicilline résistant
Amoxicilline	0,03-0,06	4-8
Ampicilline	0,03-0,06	4-8
Pénicilline G	0,03-0,06	4-8
Oxacilline	2-4	31-62
Mezlocilline	0,125-0,25	4-8
Cefuroxime	0,03-0,06	2-4
Ceftriaxone	0,125-0,25	4-8
Azythromycine	4-8	16-31

La production de la bêta-lactamase s'est avérée négative aussi pour le bacille sensible que pour le bacille résistant ; et donc pour étudier la liaison des pénicillines binding proteins à l'amoxicilline, l'auteur a incubé les membranes du bacille résistant et du bacille sensible avec de l'amoxicilline marquée (ou bio-Amox) et par la suite séparé les PBP(s) (PBP1), (PBP2), (PBP3), par électrophorèse.

Les différentes PBP(s) ont été visualisées par chimiluminescence ; et plusieurs bandes ont été obtenues dont l'épaisseur correspond à l'intensité du marquage par la bio-Amox (Figure 13).

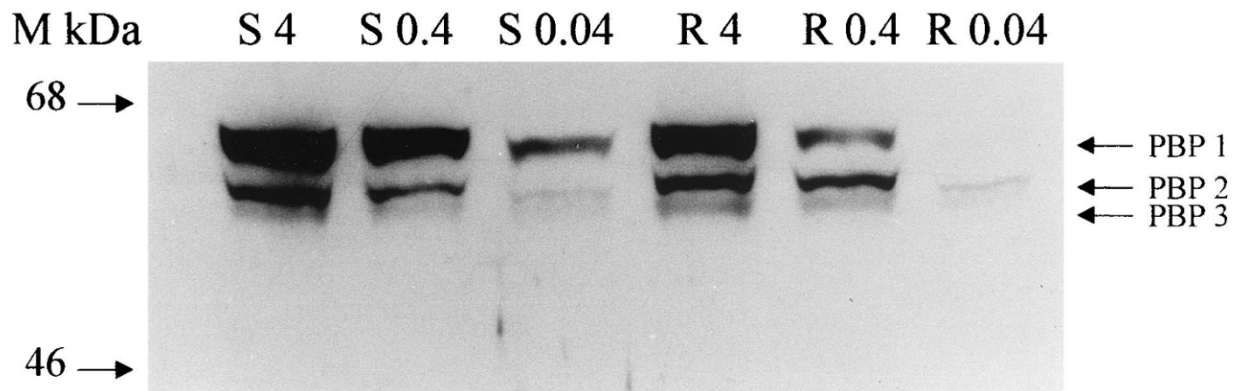


Figure 13 : Détermination de l'affinité de pbp1, pbp2, et pbp3 pour l'amoxicilline marquée (bio-Amox) par chimioluminescence [184].

L'auteur a remarqué que le degré de liaison de l'amoxicilline à la PBP1 était fort par rapport au degré de liaison de l'amoxicilline aux PBP2 et PBP3. Ainsi, la PBP1 du bacille résistant ne liait que très faiblement l'amoxicilline, par rapport à celle du bacille sensible.

Cette étude a donc prouvé que le site de liaison de l'amoxicilline avec *H. Pylori* est surtout la PBP1, et que le phénomène de résistance d'*H. Pylori* est dû en très grande partie à la faible liaison de la PBP1 à l'amoxicilline. Et plusieurs études l'ont prouver ainsi par la suites [186, 188].

Plusieurs études ont été faites par la suite pour mieux comprendre les mécanismes de résistances, ainsi de déterminer les éventuelles mutations responsables de l'apparition des souches résistantes à l'amoxicilline.

Jusqu'à 2002, dans la majorité des cas décrits, les mutations impliquent le gène *pbp1a*, codant pour PBP1, où l'on note une substitution de la sérine par l'arginine en position 414 [194].

Cependant, d'autres études démontrent que les mutations ponctuelles du PBP1 ne peuvent expliquer que les faibles niveaux de résistance, ce qui suggère que des niveaux élevés de résistance doivent nécessiter des mécanismes supplémentaires [195-197]

En 2003, un autre mécanisme de résistance a été trouvé pour 4 souches (Sardaigne et Etats-Unis) avec des CMI > à 256 µg/ml. Leur résistance pourrait s'expliquer par un mosaïsme de l'extrémité C-terminale de la PBP1 qui serait constamment transféré en bloc [195].

En 2008, Rimbara et al [189] a décrit l'implication de plusieurs gènes notamment les gènes *pbp1*, *ftsI* et *pbp2* codant respectivement pour PBP1(HP0597), PBP2(HP1556) et PBP3(HP1565). Cette étude a permis la comparaison des séquences d'acides aminés entre des souches résistantes TH743 et TS1289, des souches de faible sensibilité à l'amoxicilline TS281 et TS1112 et trois souches sensibles de référence ATCC (American Type Culture Collection) ATCC 43504, ATCC 700392 (souche 26695) et ATCC 700824.

Dans l'étude de Rimbara 2008, initialement six, quatre et deux mutations de PBP1, PBP2 et PBP3, respectivement, ont été détectés uniquement chez les souches résistantes à l'amoxicilline (tableau V).

Tableau V: Mutations de PBP1, PBP2 et PBP3 survenant dans des isolats cliniques d'*H. pylori* présentant une résistance et une faible sensibilité à l'amoxicilline [189]

Position des acides aminées													
Souche	Amoxicillin MIC (mg/L)	PBP1, encodé par <i>pbp1</i>						PBP2, encodé par <i>ftsI</i>				PBP3, encodé par <i>pbp2</i>	
		369	374	414	423	562	593	296	494	541	572	499	536
Amoxicillin-susceptible strains (<i>n</i> = 12)	≤0.031	Ala	Val	Ser	Leu	Asn	Thr	Ala	Asn/Ser	Ala/Val	Glu	Ala	Glu
TH743	8	Thr	Leu	Arg	Phe	Tyr	Ala	Val	His	Met	Gly	Val	.
TS1289	0.5	.	.	Arg	.	Tyr	.	.	His	.	.	.	Lys
TS1112	0.125	Thr	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
TS281	0.125	Thr	.	Arg	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Suite à La transformation naturelle de la souche sensible à l'amoxicilline (ATCC 700392), l'équipe a trouvé que les mutations combinées de PBP1 et PBP3 conféraient une plus grande résistance à l'amoxicilline que les mutations dans PBP1 et PBP2, ou des mutations seulement dans PBP1. En outre, les mutations combinées dans PBP1, PBP2 et PBP3 ont conféré une résistance à l'amoxicilline 256 fois plus élevée avec ATCC 700392 (tableau VI).

**Tableau VI : Sensibilité des souches transformée par mutation des PBPs
à partir la souche de la souche sensible ATCC 700392 [189]**

Receveur/Donneur ADN, Souche	CMI (mg/Là)				Position des acides aminées										
					PBP1					PBP2				PBP3	
	Amox	benzylpenicilline	ceftazidime	ceftriaxone	369	374	414	423	562	593	296	494	541	572	499
–/– ATCC 700392	0.016	0.016	1	0.25	Ala	Val	Ser	Leu	Asn	Thr	Ala	Ser	Ala	Glu	Ala
–/– TH743	8	16	64	32	Thr	Leu	Arg	Phe	Tyr	Ala	Val	His	Met	Gly	Val
ATCC 700392/TH743 <i>pbp1</i>															
TF1a	0.125	0.25	2	2	.	.	Arg	Phe	Tyr	Ala	.	.	.	.	.
TF1b	0.25	0.25	4	2	Thr	Leu	Arg	Phe	Tyr	Ala	.	.	.	.	.
ATCC 700392 / TH743 <i>ftsI</i>															
TF2	0.031	0.031	4	2	.	.	.	.	.	.	Val	His	Met	Gly	.
TF1a (TF1b ^a)/TH743 <i>ftsI</i>															
TF3a	0.25	0.5	4	4	.	.	Arg	Phe	Tyr	Ala	Val	His	Met	Gly	.
TF3b ^a	0.125	0.25	4	4	Thr	Leu	Arg	Phe	Tyr	Ala	Val	His	Met	Gly	.
TF1a (TF1b ^a)/TH743 <i>pbp2</i>															
TF4a	1	0.5	2	2	.	.	Arg	Phe	Tyr	Ala	.	.	.	.	Val
TF4b ^a	1	0.5	4	2	Thr	Leu	Arg	Phe	Tyr	Ala	.	.	.	.	Val
TF3a/TH743 <i>pbp2</i>															
TF5	4	4	8	8	.	.	Arg	Phe	Tyr	Ala	Val	His	Met	Gly	Val

^aTF3b et TF4b ont été obtenu par la transformation de TF1b avec les gènes *ftsI* et *pbp2* de la souche TH743 respectivement.

En 2014, une équipe de l'université de California aux Etats-Unis [197] a étudié la progression spontanée des mutations génétiques chez *H. pylori* lorsqu'il est exposé à des concentrations croissantes d'amoxicilline in vitro. Au cours du processus de sélection, cinq souches ont été isolées dont chacune avait des niveaux progressivement plus élevés de résistance.

Cette étude a pu identifier des mutations dans un certain nombre de gènes, notamment *pbp1*, *pbp2*, *hefC*, *hopC* et *hofH*, et cartographier l'ordre et l'accumulation progressive de ces mutations (tableau VII).

Et par la suite, quatre souches transformées à partir de la souche sensible ATCC 700392 (souche 26695) et exprimant individuellement les mutations trouvées *pbp1*, *hefC* ou *hofH*, ont été caractérisés au cours de cette étude [197] par la concentration minimale inhibitrice CMI, l'absorption d'amoxicilline et par étude d'efflux. (Tableau VIII).

**Tableau VII : Mutations et leurs sites d'expression des cinq souches
isolées au cours de l'étude Qureshi 2014 [197]**

Gène et mutation	Locus	Description du gène	26695	IS1	IS2	IS3	IS4	IS5
MIC mg/L			0.06	0.5	1	2.5	3.5	4
HP0597 T438M	631507	Penicillin-binding protein 1	–	–	–	–	+	+
HP0597 P372S	631706	Penicillin-binding protein 1	–	+	+	+	+	+
HP0602 70 bp upstream	638854	3 methyl adenine DNA glycosylase	–	–	–	+	+	+
HP0607 D131E	643852		–	–	+	+	+	+
HP0607 L378F	644591	Acriflavine resistance protein HefC	–	–	–	+	+	+
HP0912 R302H	966081	Omp 20 (Hop C)	–	–	+	+	+	+
HP0946 G434W	1007964	Hypothetical Nhap; Na ⁺ /H ⁺ antiporter	–	–	+	+	+	+
HP0958 D98Y	1017441	Post-transcriptional regulator of FlaA	–	–	+	+	+	+
HP1565 E536K	1647429	Penicillin-binding protein 2	–	–	–	–	–	+
HP0181 (indel)	188235	Putative colicin V protein	–	+	+	+	+	+
HP1167 G228W	1233499	OMP 3. Putative outer membrane protein HofH	–	–	–	–	–	+

MIC : Concentration minimale inhibitrice ; le «+» : indique la première mutation dans cet isolat

**Tableau VIII: Concentration minimale inhibitrice CMI (mg / L) de la souche 26695 et des
transformants de cette souche pour l'amoxicilline en présence ou en l'absence de
naphtylméthyl-pipérazine(un inhibiteur de la pompe d'efflux) [197]**

Souche	Mutations	CMI sans NMP	CMI avec NMP
26695	n/a	0.06	0.06
PBP1-T	T438M P372S	0.5	0.5
HofH-T	G228W	1.0	0.25
HefC-T	D131E L378F	1.0	0.06
HefC-LF-T	L378F	0.5	0.06
n/a : non appliqué			

1.2.Résistance à la Clarithromycine :

1.2.1. Prévalence et impact sur le traitement :

La résistance d'*H. pylori* à la clarithromycine est un problème préoccupant, puisque cet antibiotique est à la base du traitement anti- *H. Pylori*. Selon plusieurs études, cette résistance diminuerait l'efficacité du traitement de 70% environ et reste la cause majeure des échecs d'éradication [141, 198-200].

Cet impact fâcheux, de la résistance d'*H. Pylori* à la clarithromycine, sur le traitement anti- *H. Pylori* est plus important quand il s'agit d'enfants infectés par *H. pylori*. Ainsi dans une étude menée par Kalach et al. [201] sur 61 enfants *H. Pylori* (+), ayant reçu un traitement anti *H. Pylori* pendant une semaine (trithérapie à base de clarithromycine, d'oméprazole et d'amoxicilline) avec contrôle de l'éradication par test respiratoire à l'urée six semaines après le traitement. L'éradication a été obtenue chez l'ensemble des patients infectés par des souches sensibles à la clarithromycine. (la sensibilité à la clarithromycine a été évaluée avant le traitement par E.test), alors qu'elle n'a été obtenue chez aucun patient infecté par une souche résistante à la clarithromycine.

Ce qui est encore plus inquiétant c'est que la résistance d'*H. Pylori* à la clarithromycine est en nette et rapide augmentation. En France, deux études datées de 1996-1997 et 1999-2001 ont d'ailleurs confirmé ce fait, avec des taux de résistance respectifs estimés à 14,5 % et 18,1 % soit une augmentation de 3,5 % en quatre, cinq ans [42].

Les taux élevés de résistance à la clarithromycine chez les souches isolées chez les enfants sont alarmants [202]. Dans une Étude européenne décrivant la susceptibilité aux antimicrobiens dans *H. pylori*, une association a été trouvée entre l'utilisation de macrolides à action prolongée et la résistance à la clarithromycine; Les pays du Nord, par exemple les Pays Bas, ont un taux de résistance plus faible de l'ordre de 5,6 % que les pays du Sud (31 % au Portugal) s'expliquant par une utilisation plus raisonnée des antibiotiques dans les pays nordiques [42].

Actuellement, d'après une étude récente sur la prévalence de la résistance d'*H. pylori* [177] la résistance d'*H. Pylori* à la clarithromycine est estimée à 19,74 % à l'échelle mondiale avec en Europe un taux de 22,11 %, en Asie 27,46 %, en Amérique du nord 30,8 %, en Amérique du sud 12,88%, et en Afrique 5,46%.

Au Maroc, le taux de résistance à la clarithromycine a été de 28,6% [151] ; ce taux a été parmi les taux les plus élevés observés dans le monde [177]. La distribution des CMI de la clarithromycine a démontré que 39% des souches présentaient des CMI élevées allant de (16 à 256mg/L).

1.2.2. Mécanismes :

Devant l'apparition et l'amplification de ce phénomène de résistance, plusieurs études se sont interrogées quant aux mécanismes pouvant aboutir à cette résistance.

D'abord le mécanisme d'action des macrolides (dont la clarithromycine) est bien connu : Ils ont un effet bactériostatique en se liant à l'unité 23 S de l'ARNr et en empêchant ainsi la synthèse protéique.

La résistance d'une bactérie à cet antibiotique est donc logiquement due à un ou plusieurs facteurs empêchant la liaison de l'antibiotique au niveau de l'ARNr 23s.

Par ailleurs, la résistance d'autres bactéries aux macrolides avait déjà été étudiée par le passé, en particulier la résistance de l'*Escherichia Coli* à l'Erythromycine, étudiée en 1982 par Sigmund et al [203]. La résistance de l'érythromycine avait alors été reliée à des mutations ponctuelles au niveau des positions 2058 et 2059 du gène codant pour une région particulière de ARN 23 S, le domaine V ou peptidyl-transférase.

Devant ces éléments et par analogie, Versalovic et al [204, 205] eut pour idée de rechercher par séquençage, des mutations au niveau du gène codant pour le domaine V de l'ARNr 23S, chez *H. pylori*. Il mit alors en évidence chez des souches résistantes d'*H. pylori*, des mutations ponctuelles A->G au niveau des positions 2142 et 2143 du gène codant pour le domaine V de l'ARNr 23S. Par ailleurs, il constata que les souches sensibles à la clarithromycine ne comportaient pas ces mutations, (leur génotype étant similaire à celui du type sauvage). Versalovic remarqua également que le niveau de résistance différait en fonction de la mutation mise en évidence au niveau du gène codant pour l'ARN r 23S.

En fait les mutations ponctuelles au niveau du gène codant pour le domaine V de l'ARNr 23 S seraient responsables d'un changement de la conformation de ce dernier, rendant aléatoire la liaison du macrolide au Ribosome.

En plus de deux mutations A2142 G et A 2143G mises en évidence par Verlasovic et al, d'autres mutations sont décrites sporadiquement au niveau du gène codant pour le domaine V de l'ARNr 23 S et corrélées au phénomène de résistance, en particulier :

- Une transversion (A- C) au niveau de la position 2143 [206]
- Les mutations G 2115 A et G 2141 A [207, 208]
- A2515G, T2717C, A2116C, G2141A, A2144T, T2182C, G2224A, C2245, C2136T, C2310A et C2428T [209-211] .

Des mutations dans d'autres gènes, comme le facteur d'initiation de la traduction Les gènes IF-2 (infB) et ribosomique de la protéine L22 (rpl22) ont également été décrits récemment [212].

Dans une étude [213] portant sur 299 patients, Leen-Jan Van Doorn et al ont trouvé en utilisant la méthode de PCR-Lipa que chez 45,5% des souches résistantes à la clarithromycine, la résistance était liée à la mutation A2143G et que chez 33,3% des mutants résistants, la résistance était liée à la mutation A2142G. Des mutations multiples ont été retrouvées chez 19,8% des souches résistantes. Par ailleurs la mutation A2142C n'a été corrélée au phénomène de résistance que chez 1,6% des souches prélevées (tableau IX).

**Tableau IX : Mise en évidence de mutations du gène codant pour l'ARNr 23S
chez des isolats cliniques provenant de plusieurs pays [213]**

Mutation (s) détectée (s) Origine des isolats	A 2142 G	A 2142 C	A 2143 G	Mutations Multiples	Total
Pays Bas	9		9	4	22
France	5		13	6	24
Australie	3		9	10	22
Belgique	11	2	10	2	25
Suisse	10		6	2	18
Brésil	4		10	4	18
Total	42 (32,6%)	2 (1,6%)	57 (44,1%)	28 (21,7%)	129

Plusieurs études [114, 200, 213-216]. faites par la suite ont ainsi prouvé qu'une seule mutation au niveau du gène codant pour le domaine V de l'ARNr 23 S est suffisante pour obtenir un haut degré de résistance d'*H. Pylori* à la clarithromycine et que les trois mutations les plus fréquentes A2142G, A2143G, A2142C sont responsables de plus de 90 % des cas de résistance dans les pays industrialisés [200] .

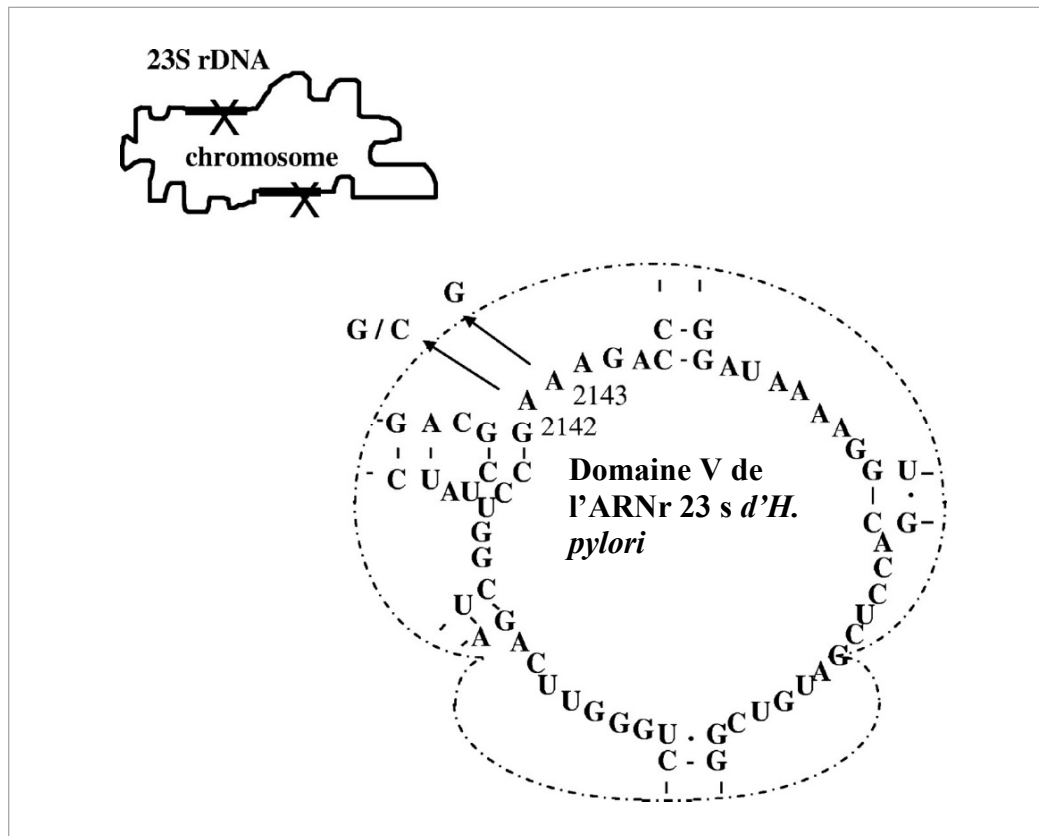


Figure 14 : Structure secondaire de la boucle centrale du domaine V de l'ARNr 23 S et mutations survenant dans ce domaine et conférant une résistance à la clarithromycine [19].

Des mutations dans d'autres gènes, comme le facteur d'initiation de la traduction Les gènes IF-2 (infB) et ribosomique de la protéine L22 (rpl22) ont également été décrits récemment [212].

Au cours de l'infection par *H. pylori*, de multiples souches pourraient coloniser même hôte [217] et des génotypes hétérogènes se réfère à une infection avec une ou plusieurs souches présentant différents génotypes de résistance à la clarithromycine [218].

Actuellement les efforts portent non pas tant sur la recherche de nouvelles mutations, mais sur des méthodes standardisées, précises et rapides permettant de les détecter. Des techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui de détecter ces mutations associées à la résistance à la clarithromycine [114, 219-221].

D'ailleurs, l'étude menée par Guilera-Correa en 2017 [221], a utilisé un kit disponible dans le commerce (GenoType® HelicoDR, Allemagne) pour détecter l'infection à *H. pylori* et le génotype de résistance à la clarithromycine dans des biopsies obtenues chez des enfants symptomatiques. 111 sur 136 (81,6%) biopsies étaient *H. pylori* positif par génotypage: (47 (42,3%) ont montré Génotype de type sauvage, génotype résistant à 53 (47,7%) et 11 génotype hétérogène (9,9%)). Alors que la culture était négative dans 27 des 111 biopsies génotypées. La Mutation A2143G était présente chez 87,5% des souches résistantes isolées, suivie par A2142G (7,5%) et double mutant A2142C-A2143G (5%). Ces résultats sont donc concordant avec les études publiées au paravent [114, 200, 213-216]. Les 11 biopsies de génotypes hétérogènes ont montré une souche sauvage avec A2143G dans 9 et A2142G dans

L'utilisation directe de la PCR sur les biopsies est donc très avantageuse puisqu'elle permet d'avoir un résultat rapide en deux, trois heures et permettant aussi la détection de la résistance à la clarithromycine et des génotypes hétérogènes. Elle pourrait dans l'avenir remplacer l'utilisation de la culture avec antibiogramme plus longue et contraignante.

1.3.Résistance au Métronidazole :

1.3.1. Prévalence et impact sur le traitement :

La résistance d'*H. pylori* au métronidazole est très variable, ainsi, elle est actuellement de 47.22% (30.5%-75.02%) dans le monde [177] avec un taux de 31,19 % en Europe avec une nette prédominance dans les pays de l'Ouest et centraux [127]; 30,50% en Amérique du nord ; 46,57% en Asie ; 52,85% en Amérique du sud ; Et 75 ,02 % en Afrique [177].

Au Maroc cette prévalence est estimée de (40,1%) [58], elle apparaît donc plus élevée que celle rapportée dans les études européennes, mais reste inférieur à celle trouvée en Tunisie (56%) [222] et en Sénégal (85%) [223].

Le Métronidazole est utilisé de façon très fréquente et anarchique, en particulier dans les protozooses, les infections à germes anaérobies, et les infections gynécologiques. Cet usage fréquent a pour effet de favoriser la sélection de souches résistantes. Ainsi, c'est un ingrédient essentiel dans le traitement d'éradication d'*H. Pylori*. Dès 1985 (Deux ans après la découverte d'*H. Pylori*), Mac Nulty et al [224] se sont intéressés à la sensibilité d'*H. Pylori* (alors dénommé *Campylobacter pylori*) au Métronidazole ; ils l'ont trouvée supérieure à 90% ce qui a encouragé l'utilisation de ce dernier dans le traitement d'éradication.

En 1992, Rautelin et al [225] ont remarqué que chez les patients traités avec une thérapie à base d'IPP, de métronidazole et de clarithromycine, le taux d'éradication d'*H. pylori* chutait à 63% en cas de résistance au métronidazole, (contre 91% en l'absence de cette dernière).

D'autres études par la suite, ont incriminé la résistance au métronidazole dans l'échec thérapeutique. Ainsi Dore et al [141] ont, (à travers une méta-analyse portant sur 3594 patients (2434 portant des *H. Pylori* résistants au métronidazole et 1160 portant des *H. Pylori* sensibles au métronidazole) et s'étendant sur la période allant de 1984 à 1997), mis en relief le rôle primordial que joue le métronidazole dans le traitement anti H.P. Dans cette étude la résistance d'*H. pylori* au métronidazole a été impliquée dans la baisse du taux d'éradication d'*H. Pylori* (37.3%) (Contre 55% en cas de résistance à la clarithromycine).

L'impact sur les taux d'éradication est moindre qu'avec la clarithromycine. Les raisons sont encore mal comprises [110] mais reste aussi un des facteurs principaux de l'échec d'éradication.

1.3.2. Mécanismes :

Devant l'ampleur de ce phénomène et devant l'augmentation continue de la résistance d'*H. Pylori* au métronidazole, plusieurs mécanismes expliquant cette résistance ont été proposés [226], mais la plupart n'ont pas été retenus. Ces mécanismes sont :

- Anomalie du transport du métronidazole
- Modification de la drogue (métronidazole)

- Modification de la cible
- Perte de la fonction d'une réductase (le métronidazole doit en effet être réduit en un composé toxique pour exercer son action) ; C'est ce dernier mécanisme qui sera retenu plus tard, il s'appuie sur la connaissance du mécanisme d'action du métronidazole.

L'action du métronidazole est due à sa réduction par la NADPH-nitroréductase (Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-nitroréductase) en hydroxylamine [227, 228], qui est un composé actif très toxique pour les macromolécules (en particulier l'ADN). En 1998, Goodwin et al [229] ont isolé le gène codant pour la NADPH-nitroréductase (Rdx A) (le génome complet ayant été déterminé par Tomb et al en 1997 [230]) et pour prouver l'implication de ce gène dans la résistance, ils ont transformé des bacilles sensibles au métronidazole avec le gène Rdx A en bacilles résistants.

De la même manière, dans une étude menée par Solca et al [231] sur 30 bacilles d'*H. pylori*, l'auteur a procédé d'abord à la détermination de la sensibilité de ces bacilles au métronidazole (par méthode de dilution), 16 souches ont été considérées résistantes (CMI > 8µg/ml). Un séquençage du gène Rdx A de ces différentes souches a été fait pour étudier le type de mutations (délétion, insertion, faux-sens, non-sens, frameshift...) ainsi leur rôle exact dans la résistance au métronidazole.

L'auteur a trouvé un total de 122 mutations ponctuelles (au niveau des gènes Rdx A des bacilles sensibles et des bacilles résistants).

Sur ces 122 mutations, 41 étaient de type, faux-sens, (c'est à dire responsable d'un changement d'acide aminé). Ce type de mutation a été trouvé tout aussi bien au niveau des bacilles résistants qu'au niveau des bacilles sensibles. On ne peut donc pas les incriminer dans le phénomène de résistance.

Par ailleurs, l'auteur a mis en évidence 4 mutations de type non-sens (c'est à dire que ce type de mutation aboutit à un "stop signal" (ou "stop codon") qui met fin de manière prématurée à la lecture de la séquence nucléotidique et aboutit de ce fait à une protéine tronquée inactive) (tableau X).

Une insertion d'un nucléotide "A" au niveau de la séquence du gène Rdx A a également été mise en évidence. Cette insertion du nucléotide "A" a également été à l'origine d'un "stop signal" et d'une protéine tronquée inactive (tableau X).

L'insertion du nucléotide "A" ainsi que les 4 substitutions (mutations de type nonsense) ont été observées exclusivement au niveau des gènes Rdx A de bacilles résistants.

**Tableau X : Etude de l'effet (en général stop signal)
et de la CMI en fonction de la mutation [231].**

Bacille	Type de mutation	Effet	CMI (µg/ml)
350a	Insertion d'un nucléotide "A" en la position 141	T AA stop codon à la position 175	32
7a	T148C	T AG stop codon au niveau de la position 148	48
84a	T148C	T AG stop codon au niveau de la position 148	48
342C	T223G	T AA stop codon au niveau de la position 223	32
136C	T523G	T AG stop codon au niveau de la position 523	12

Plusieurs études par la suite se sont intéressées à déterminer les mutations au niveau du gène Rdx A et leur association avec le phénomène de résistance. Une multitude de mutations ont été détectées de différents types : faux-sens, frameshift (mutation du cadre de lecture), délétion, insertion.

Ces mutations comprennent :

- R16C / H [232-234],
- 2011: V32A, T16A, P106S, G27G, A22S, H97T, M56V, S111L, L71P, E27V, L71F, codon Q113stop, S111L, Codon A16stop, M56V, S111L, codon R56stop, E6stop codon, T110S, E169K, T26E, codon L121stop, E27Q, Codon E60stop, codon E78stop, N22S, H97Y, R115I [232],
- 2013 : C46T, G238A et G352A [235].
- 2014 : W209R [236]; C19Y, T31E, R90K, H97T, S108A, A118T / S, G189C [233],
- 2015 : G3A [237],
- 2016 : D59N, T31E et R131K [238].

En fait, un autre mécanisme a été trouvé, similaire à celui impliquant le gène Rdx A. Il implique également des mutations et survient au niveau des gènes codant pour des réductases, également responsables de la transformation (réduction) du métronidazole en un produit toxique. Plusieurs auteurs [207, 239-241] se sont penchés sur cette question, ils ont analysé les séquences génomiques des gènes Frx A codant pour la NADPH Flavin oxidoréductase (Frx A) et le gène Fdx B codant pour une protéine federroxin-like.

L'inactivation de ces deux gènes obéit aux mêmes lois que celle du gène Rdx A, c'est à dire des mutations de type nonsense ou frameshift qui sont à l'origine de l'occurrence d'un stop signal (ou stop codon au niveau du gène incriminé).

Par ailleurs, selon plusieurs études [239], le niveau de résistance (reflété par la CMI), n'est pas le même selon le type de gène (Rdx A, Frx A ou Fdx B) incriminé.

L'inactivation des gènes Rdx A et Frx A est associée à des niveaux de résistance similaires (intermédiaires à élevés). L'inactivation du gène Fdx B ne serait associée qu'à des niveaux très faibles de résistance chez les bacilles dont les gènes Rdx A ou Frx A ne sont pas inactivés. Le rôle du gène Fdx B semble être un rôle secondaire en comparaison avec ceux occupés par les gènes Rdx A et Frx A.

Jusqu'à nos jours, les principaux sites de mutation détectés au niveau du gène Frx A des souches résistantes sont :

- V44G, T60P, H6L, S7P, T110S, G169L, T26G, G120L, M126P, T26G [232].
- 571TA [237].
- F72S, G73S, N111H, A153V, C193S [238].

En outre, certains auteurs ont constaté que les souches avec un CMI élevé affichaient une mutation du cadre de lecture en position 18 du gène *frxA*, avec ou sans *rdxA* participation [242]. En plus des mécanismes suscités d'autres études plus récentes ont évoqué autres, notamment :

- l'inactivation d'un mécanisme d'efflux de type TopC augmenterait la sensibilité des souches d'*H. pylori* au métronidazole [243] .
- Nombreuses enzymes bactériennes (thioredoxine reductase, alkylhydroperoxide reductase, superoxide dismutase) peuvent réduire le métronidazole, en fonction du potentiel redox des cellules [244].
- Tu et al. Ont trouvé que la protéase Lon peut indirectement augmenter la résistance au métronidazole en changeant l'activité de la nitroréductase codée par *rdxA* in vitro [245].
- Récemment, Binh et al. [237] ont découvert que les mutations *rpsU* codant pour la protéine S21 de la sous-unité 30S ribosomique pouvaient également être associées à la résistance au métronidazole. Auparavant, le gène *rpsU* était associé à la résistance aux antibiotiques chez *Escherichia coli*.

Le grand nombre de mutations n'a pas permis donc d'établir des tests moléculaires pour leur détection. Les résistances sont déterminées par l'établissement d'un antibiogramme. Seulement, les résultats des tests de sensibilité sont peu fiables car très variables d'un laboratoire à un autre.

1.4.Résistance aux Tétracyclines :

1.4.1. Prévalence et impact sur le traitement :

La tétracycline est un antibiotique fondamental dans la quadrithérapie à base de bismuth pour l'éradication d'*H. pylori* avec des valeurs de CMI de 0,25-2 mg / L [246, 247].

De rares cas de résistance d'*H. pylori* aux tétracyclines ont été décrits. Le 1er cas remonte à 1996, en Australie, où une souche résistante à la tétracycline a été isolée chez un malade après une tentative d'éradication infructueuse [248] (Midolo et al, 1996).et depuis d'autres souches résistantes à cette famille d'antibiotiques sont rapportées avec des valeurs de CMI ≥ 4 [19].

En général, la résistance d'*H. pylori* à la tétracycline est estimée à 11,7% dans le monde [177]. Le taux total de résistance à la tétracycline n'a pas varié en Amérique du Sud et en Amérique du Nord (résistance absente), il est très faible en Europe 1,15% alors que ce taux est relativement élevé en Afrique (50%) [177]. En Asie, la résistance est absente en Thaïlande, et très faible en Chine (0,6%) et en Corée du Sud (0,01%). En revanche, des valeurs accrues ont été observées en Inde (53,8%) et en Iran (11,7%).

La prévalence de la résistance à la tétracycline reste très faible (moins de 7,4%) dans presque toutes les parties du monde sauf en Afrique. La comparaison des données a montré que la résistance à la tétracycline est en baisse dans le monde, de 26,85% en 2009 à 6,11% en 2014 [177, 249].

Au Maroc , une étude prospective de 5 ans (2011-2016), qui a compris 367 patients adultes adressés pour endoscopie digestive n'a pas détecté de résistance à la tétracycline [58]. Et ainsi le même résultat été trouvé lors d'une étude similaire menée en Algérie entre novembre 2015 et août 2016 [250]

La tétracycline est un agent antimicrobien bactériostatique et à large spectre qui est actif contre *H. pylori* ainsi d'autres maladies infectieuses [251]. Elle est largement utilisée dans de nombreux pays, mais la résistance à cet antibiotique n'est pas encore devenue un problème majeur. Un échec de la gestion dû à la résistance à la tétracycline a été signalé [252, 253]- 112 113 -, bien qu'il n'y ait pas suffisamment de données disponibles jusqu'à maintenant pour déterminer l'impact de cette résistance sur l'échec d'éradication d'*H. Pylori*.

1.4.2. Mécanismes :

La tétracycline est un inhibiteur de la synthèse protéique, elle est captée activement au niveau de la bactérie, et s'accumule dans le cytoplasme où sa cible est le ribosome.

La tétracycline comme agent bactériostatique contre les espèces Gram positif et Gram négatif en inhibant la liaison codon-anticodon au niveau de la sous-unité ribosomique 30S, bloque l'attachement des aminoacyl-ARNt au site accepteur. Les souches résistantes montrent un large éventail de valeurs de CMI (2-256 mg / L). Le mécanisme le plus incriminée dans la résistance est la mutation au niveau de l'ARNr 16S.

Ce mécanisme a été étudié chez l'agent causal de l'acné vulgaire : *Pronibactérium cutané*. plusieurs mutations G— C au niveau de la position 1058 du gène codant pour l'ARNr 16 S [254] ont été trouvée chez ces bactéries. Cette mutation a engendré un niveau très variable de la résistance à la tétracycline, allant de 2 à 64 pg/ml (CMI) (La CMI du type sauvage de *Propionibactérium* est de 0.12 à 1 µg/ml).

Trieber et al [255] a voulu prouver que des mutations au niveau du gène codant pour l'ARNr 16 S sont responsables de la résistance d'*H. pylori* à la tétracycline.

Cette étude a concerné deux souches d'*H. pylori* résistant à la tétracycline, isolées à partir d'échantillons de biopsie d'un patient, souche 108 et souche 109 (ont été obtenus auprès de P. Midolo Monash Medical Center, Melbourne, Australie ; CMI = 64pg/ml déterminée par les méthodes de dilution) [248]. L'auteur a séquencé le gène codant pour l'ARNr 16S des deux bacilles résistants à tétracycline (bacilles 108 et 109) et a fait la comparaison avec une souche sensible (figure 15) :

Le gène codant pour l'ARNr 16S du premier bacille résistant (108) comportait quatre substitutions de nucléotides : AGA 926-928 TTC et G360A.

Le gène codant pour l'ARNr 16S du second bacille résistant (109) comportait 4 substitutions et deux délétions : AGA 926-928 TTC, G360A, AG 771 et AG 942.

Par ailleurs, Des gènes d'ARNr 16S contenant les mutations individuelles ont été construites et testés pour la capacité à conférer une résistance. Seul le gène de l'ARNr 16S contenant la triple mutation, AGA 926-928TTC, était capable de conférer une résistance à la tétracycline à *H. pylori* sensible 26695.

1
 Hp16S TTTATGGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGAGTGAACGCTGGCGGCTGCCAATACATGCAAGTCGAACGATGAAGCTTCTAGCTTGCTAGAAATGCTGATTA 100
 108AGAGTTTGATCTCGCTCAGAGTGAACGCTGGCGGCTGCCAATACATGCAAGTCGAACGATGAAGCTTCTAGCTTGCTAGAAATGCTGATTA
 109AGAGTTTGATCTCGCTCAGAGTGAACGCTGGCGGCTGCCAATACATGCAAGTCGAACGATGAAGCTTCTAGCTTGCTAGAAATGCTGATTA

201
 Hp16S GTGGCGCACGGGTGAGTAAACGCATAGGTTCATGTGCCCTCTAGTTTGGGATAGCCATTGGAAACGATGATTAAATACCAGATACCTCCCTACGGGGGAAAGAT 200
 108 GTGGCGCACGGGTGAGTAAACGCATAGGTTCATGTGCCCTCTAGTTTGGGATAGCCATTGGAAACGATGATTAAATACCAGATACCTCCCTACGGGGGAAAGAT
 109 GTGGCGCACGGGTGAGTAAACGCATAGGTTCATGTGCCCTCTAGTTTGGGATAGCCATTGGAAACGATGATTAAATACCAGATACCTCCCTACGGGGGAAAGAT

301
 Hp16S TTATCGCTAAGAGATCAGCCTATGTCTCTATCAGCTTGTGGTAAGGTAATGGCTTACCAAGGCTATGACGGGTATCCGGCTGAGAGGGTGAACGGACAC 300
 108 TTATCGCTAAGAGATCAGCCTATGTCTCTATCAGCTTGTGGTAAGGTAATGGCTTACCAAGGCTATGACGGGTATCCGGCTGAGAGGGTGAACGGACAC
 109 TTATCGCTAAGAGATCAGCCTATGTCTCTATCAGCTTGTGGTAAGGTAATGGCTTACCAAGGCTATGACGGGTATCCGGCTGAGAGGGTGAACGGACAC

401
 Hp16S ACTGGAAC TGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTACGGAATATTGCTCAATGGGGGAAACCCCTGAAGCAGCAACGCCGCTGGAGGATGA 400
 108 ACTGGAAC TGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTACGGAATATTGCTCAATGGGGGAAACCCCTGAAGCAGCAACGCCGCTGGAGGATGA
 109 ACTGGAAC TGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTACGGAATATTGCTCAATGGGGGAAACCCCTGAAGCAGCAACGCCGCTGGAGGATGA

501
 Hp16S AGGTTT TAGGATTTGTAACCTCCTTTTGTAGAGAAGATAATGACGGTATCTAACGAATAAGCACC GGCTAACTCCGTGCCAGCAGCGCGGTAAATACGGA 500
 108 AGGTTT TAGGATTTGTAACCTCCTTTTGTAGAGAAGATAATGACGGTATCTAACGAATAAGCACC GGCTAACTCCGTGCCAGCAGCGCGGTAAATACGGA
 109 AGGTTT TAGGATTTGTAACCTCCTTTTGTAGAGAAGATAATGACGGTATCTAACGAATAAGCACC GGCTAACTCCGTGCCAGCAGCGCGGTAAATACGGA

601
 Hp16S GGGTGCAACGGT TACTCGGAATCAGTGGCGCTAAGAGCGCGTAGGCGGGATAGTCAGTCAGGTGTGAAATCCTATGGCTTAACCATAGAACTGCATTTTG 600
 108 GGGTGCAACGGT TACTCGGAATCAGTGGCGCTAAGAGCGCGTAGGCGGGATAGTCAGTCAGGTGTGAAATCCTATGGCTTAACCATAGAACTGCATTTTG
 109 GGGTGCAACGGT TACTCGGAATCAGTGGCGCTAAGAGCGCGTAGGCGGGATAGTCAGTCAGGTGTGAAATCCTATGGCTTAACCATAGAACTGCATTTTG

701
 Hp16S AAAC TACTATTCTAGAGTGTGGGAGAGGTAGGTGGAATCTCTGGTGTAGGGGTAAAATCCGTAGAGATCAAGAGGAATACTCATTTGCGAAGGCGACCTGCG 700
 108 AAAC TACTATTCTAGAGTGTGGGAGAGGTAGGTGGAATCTCTGGTGTAGGGGTAAAATCCGTAGAGATCAAGAGGAATACTCATTTGCGAAGGCGACCTGCG
 109 AAAC TACTATTCTAGAGTGTGGGAGAGGTAGGTGGAATCTCTGGTGTAGGGGTAAAATCCGTAGAGATCAAGAGGAATACTCATTTGCGAAGGCGACCTGCG

801
 Hp16S TGGAAACAT TACTGACGCTGATTGCGCGAAAGCTGGGGAGCAAAACAGGATTAGATACCCCTGGTAGTCCACGCCCTAAACGATGGATGCTAGTTGTTGGAG 800
 108 TGGAAACAT TACTGACGCTGATTGCGCGAAAGCTGGGGAGCAAAACAGGATTAGATACCCCTGGTAGTCCACGCCCTAAACGATGGATGCTAGTTGTTGGAG
 109 TGGAAACAT TACTGACGCTGATTGCGCGAAAGCTGGGGAGCAAAACAGGATTAGATACCCCTGGTAGTCCACGCCCTAAACGATGGATGCTAGTTGTTGGAG

901
 Hp16S GGCTTAGTCTCTCCAGTAATGCAGCTAACGCATTAAGCATCCCGCTGGGGAGTACGGTCGCAAGATTAAAAC TCAAAGGAATAGACGGGGACCCGCACA 900
 108 GGCTTAGTCTCTCCAGTAATGCAGCTAACGCATTAAGCATCCCGCTGGGGAGTACGGTCGCAAGATTAAAAC TCAAAGGAATAGACGGGGACCCGCACA
 109 GGCTTAGTCTCTCCAGTAATGCAGCTAACGCATTAAGCATCCCGCTGGGGAGTACGGTCGCAAGATTAAAAC TCAAAGGAATAGACGGGGACCCGCACA

1001
 Hp16S AGCCG TGGAGCATGTGGTTTAATTGCAACATACACGAAGAACCTTACCTAGGCTTGACATTGAGAGAATCCGCTAGAAATAGTGGAGTGTCTRGCTTGCGY 1000
 108 AGCCG TGGAGCATGTGGTTTAATTGCAACATACACGAAGAACCTTACCTAGGCTTGACATTGAGAGAATCCGCTAGAAATAGTGGAGTGTCTRGCTTGCGY
 109 AGCCG TGGAGCATGTGGTTTAATTGCAACATACACGAAGAACCTTACCTAGGCTTGACATTGAGAGAATCCGCTAGAAATAGTGGAGTGTCTRGCTTGCGY

1101
 Hp16S AGACCTTGAAAACAGGTGCTGCACGGCTGTCGTGAGCTCGTGTGCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCCCAACCCCTTTTCTTAGTTGCTAAC 1100
 108 AGACCTTGAAAACAGGTGCTGCACGGCTGTCGTGAGCTCGTGTGCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCCCAACCCCTTTTCTTAGTTGCTAAC
 109 AGACCTTGAAAACAGGTGCTGCACGGCTGTCGTGAGCTCGTGTGCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCCCAACCCCTTTTCTTAGTTGCTAAC

1201
 Hp16S AGGTYATGCTGAGAACTCTAAGGATACTGCCTCCGTAAGGAGGAGGAAGGTGGGGACGACGTCAAGTCATCATGCCCCCTTACGCCCTAGGGCTACACACGT 1200
 108 AGGTYATGCTGAGAACTCTAAGGATACTGCCTCCGTAAGGAGGAGGAAGGTGGGGACGACGTCAAGTCATCATGCCCCCTTACGCCCTAGGGCTACACACGT
 109 AGGTYATGCTGAGAACTCTAAGGATACTGCCTCCGTAAGGAGGAGGAAGGTGGGGACGACGTCAAGTCATCATGCCCCCTTACGCCCTAGGGCTACACACGT

1301
 Hp16S GCTACAATGGGTTCCACAAAGAGAAGCAATAC TGGCAAGTGGAGCCAATCTTCAAACACCTCTCAGTTCGGATTGTAGGCTGCAACTCGCCTGCATGAA 1300
 108 GCTACAATGGGTTCCACAAAGAGAAGCAATAC TGGCAAGTGGAGCCAATCTTCAAACACCTCTCAGTTCGGATTGTAGGCTGCAACTCGCCTGCATGAA
 109 GCTACAATGGGTTCCACAAAGAGAAGCAATAC TGGCAAGTGGAGCCAATCTTCAAACACCTCTCAGTTCGGATTGTAGGCTGCAACTCGCCTGCATGAA

1401
 Hp16S GCTGGAATCGCTAGTAATCGCAAAATCAGCCATGTTGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACTACCGCCCGTCACACCATTGGGAGTTGTGTTTGCTT 1400
 108 GCTGGAATCGCTAGTAATCGCAAAATCAGCCATGTTGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACTACCGCCCGTCACACCATTGGGAGTTGTGTTTGCTT
 109 GCTGGAATCGCTAGTAATCGCAAAATCAGCCATGTTGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACTACCGCCCGTCACACCATTGGGAGTTGTGTTTGCTT

1501
 Hp16S AAGTCAGGATGCTAAATTTGGCTACTGCCACGGCACACACAGCGACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAACCGTAGGTTGAACCTGCGGCTGGATCACCTC 1500
 108 AAGTCAGGATGCTAAATTTGGCTACTGCCACGGCACACACAGCGACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAACCGTAGGTTGAACCTGCGGCTGGATCACCTC
 109 AAGTCAGGATGCTAAATTTGGCTACTGCCACGGCACACACAGCGACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAACCGTAGGTTGAACCTGCGGCTGGATCACCTC

Figure 15 : Alignement des séquences du gène de l'ARNr 16S des deux souches *H. pylori* résistant à la tétracycline et sa comparaison du gène de l'ARNr 16S d'*H. pylori* consensus [255]

Une année après, Gerrits et al [256], en utilisant une autre souche résistante, a observé que la même triple mutation était présente, ce qui indiquant une forte probabilité d'une association causale. Il a déduit ainsi les niveaux de résistance sont proportionnels au nombre de mutations dans le triplet AAG en position 926-928. Une simple mutation ponctuelle ou une double mutation sont associées à des valeurs faibles et intermédiaires de la CMI alors que les niveaux de résistance élevés sont observés en présence de la triple mutation [256].

Des mutations simultanées à trois points de la position 926 à 928 dans la boucle de l'hélice 31, c'est-à-dire la partie cruciale du site accepteur primaire (site P), sont reconnues donc comme le mécanisme principal de la résistance à la tétracycline (figure 16). La mutation ponctuelle principale est une substitution d'un AGA par un triplet TTC et réduit l'affinité de 24% -52% [257].

Plusieurs études après ont donc confirmé cette association entre les mutations de l'ARNr 16S au niveau de la position 926-928 et la résistance d'*H. pylori* aux tétracyclines :

- AGA926-928ATC [258].
- AGA926-928TTC, A928C, AG926. -927GT, A926G / A928C [259].
- AGA 926-928GGA / AGC et A939C [260].
- AGA926-928AGC [261].

D'ailleurs, la nécessité d'avoir ces 3 mutations contiguës peut expliquer la rareté de la résistance à la tétracycline de haut niveau.

La suppression de G942 était trouvée dans plusieurs souches résistantes [214]. Cette base guanine est située sur le site Tet-4, à proximité du site primaire P. Puisque l'affinité de la tétracycline pour le site Tet-4 est significativement inférieure à celle du site P primaire, le Tet-4 peut être considéré comme un site accessoire pour l'activité antibiotique dans les souches sensibles. Par conséquent, la perte d'affinité due à une délétion G492 dans un tel site peut exercer un rôle marginal dans l'augmentation de la résistance bactérienne.

En 2005, Wu et Jeng [257] ont montré qu'un mécanisme d'efflux conduit également à une diminution de l'accumulation de tétracycline à l'intérieur des cellules bactériennes. Li et Dannelly [262] ont rapporté que la mutation du gène Hp1165 (qui code une protéine d'efflux similaire à TetA (P)) rend *H. pylori* plus sensible à la tétracycline.

Ainsi, dans une étude plus poussée faite par Anoushiravani [263] a montré que La pompe à efflux HefABC et les systèmes Efflux dépendant de la force motrice des protons (PMF) étaient impliqués dans la résistance à la tétracycline d'*H. pylori*.

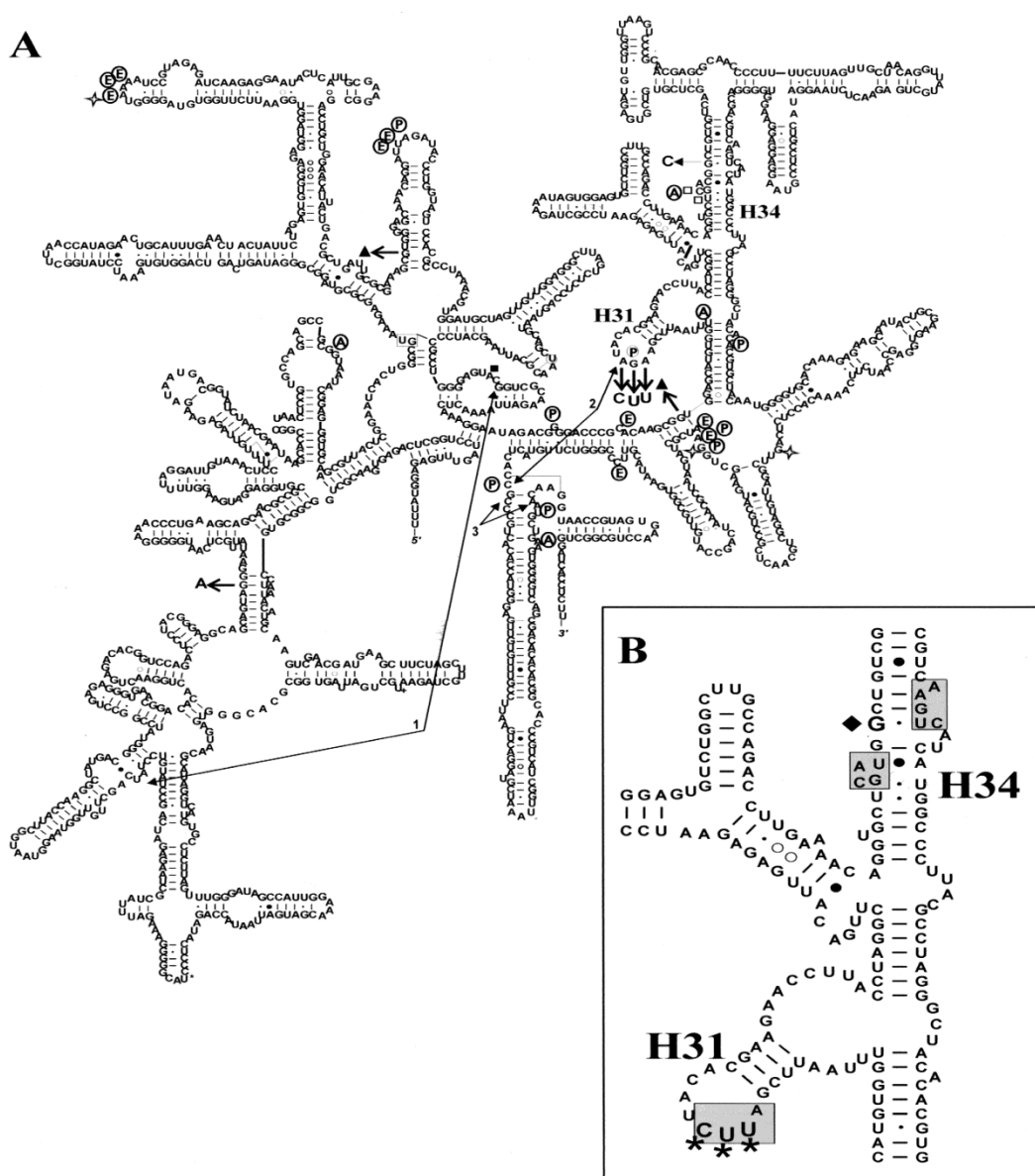


Figure 16 : Structure secondaire de l'ARNr 16S d'un bacille résistant.
On remarque la substitution : AGA 926-928 UUC [255]

1.5.Résistance à la Lévofoxacine :

1.5.1. Prévalence et impact sur le traitement :

La lévofoxacine est issue de la famille des fluoroquinolones ; utilisée en deuxième et troisième ligne de traitement [264].

La résistance à la lévofoxacine est estimée actuellement à (19%) dans le monde entier [177]. Le taux de prévalence est plus élevé en Asie (25,28%) et en Amérique du Sud (21,23%) qu'en Afrique et en Europe (moins de 15%).cette résistance à la lévofoxacine diffère largement dans les régions asiatiques : environ 57% au Japon, 24,55% en Corée du Sud, 5,3% en Iran et 2,6% en Malaisie. En outre, le taux de résistance à la lévofoxacine diffère entre les pays européens, allant de 7% à 33,9% [177]. Au Maroc ce taux est estimé à 10,7% [58]

L'émergence de la résistance à la lévofoxacine est récente. Depuis quelques années, elle pose problème en Europe et semble se développer très rapidement depuis dix ans. La prévalence était évaluée à 3-4 % en France dans les années 1990 [8] . Une nette augmentation du taux de résistance primaire a été observée entre la période 2004- 2005 (7,3%) et 2006-2007 (14,1 %) [265].

Ainsi ce taux semble être en augmentation universelle de 4,25% en 2009 à 17,55% en 2014. En outre, au cours des 3 dernières années, les taux de résistance à la lévofoxacine ont même augmenté davantage.

Cette croissance est en corrélation avec l'utilisation accrue des fluoroquinolones dans le traitement de certaines infections (ORL, urinaires) [120]. Cette augmentation est particulièrement inquiétante puisque la lévofoxacine est utilisée lors des traitements de recours dans les stratégies d'éradication. Et comme pour la clarithromycine, cette résistance est associée à des taux d'échecs d'éradication importants. Elle ne peut pas être surmontée par une augmentation des doses ou de la durée du traitement [264]. Ce qui rend l'utilisation de la lévofoxacine comme traitement de première intention déconseillée, et son utilisation doit être réservée en deuxième intention ou en cas d'échec d'une clarithromycine et / ou régime à base de métronidazole [266]

1.5.2. Mécanismes :

Les fluoroquinolones (notamment la levofloxacin) exercent un effet bactéricide dose-dépendant en liant la sous-unité A de l'ADN gyrase (topoisomérase $\square$), cette dernière est une enzyme constituée de deux sous-unités A codées par le gène *gyrA* et la sous-unités B codées par le gène *gyrB* [267], elle est nécessaire pour maintenir la structure de l'hélice d'ADN, jouant un rôle dans la réplication, la recombinaison et la transcription de l'ADN.

L'inhibition de l'ADN gyrase bactérienne entraîne des dommages irréversibles à l'ADN bactérien. Par conséquent, des mutations dans les gènes *gyrA* et *gyrB* peuvent empêcher la liaison des antibiotiques et des enzymes.

Plusieurs études ont montré que l'acquisition de la résistance aux fluoroquinolones est liée à la survenue de mutations dans la « Quinolone Resistance Determining Region » (QRDR) du gène *gyrA* au niveau des codons 87 et 91 [52, 211, 268-273] :

- Position 91 (Asp91Gly, Asn, Ala ou Tyr)
- Position 87 (Asn87Lys ou Tyr)

Murakami a montré que la résistance aux quinolones de bas niveau peut être associée à une mutation ponctuelle en position 91, tandis qu'une mutation en position 87 peut entraîner un haut niveau de résistance [274].

D'autres auteurs ont pu incriminer d'autres mutations moins fréquentes au niveau du même gène *gyrA* notamment :

- H57Y, V77A [275],
- D91H, A88P [276] ,
- V199I, V199A [277] ,
- N87A, A88N, V65I [278] ,
- D86N et T87I [211].
- S63P, P188S, D99V, V172I, R130K [279],

- A88V, D155N [280]
- A129T, R140K, D192N, D34N, D161N, D34Y, et R140K [234],

Ce n'est qu'en 2016 que des mutations au niveau du gène *gyrB* ont été liées à la résistance à la résistance aux quinolones, mais elles coexistent généralement avec les mutations *gyrA* [279] et leur incidence reste significativement inférieure à celle des mutations de *gyrA* :

- E463K [281].
- D481E, R484K, D484K, F438S [275, 277].

Il n'a pas été démontré, à ce jour, de rôle probant de l'efflux dans le mécanisme de cette résistance [282].

1.6.Résistance au Rifabutine :

1.6.1. Prévalence et impact sur le traitement :

La rifabutine est structurellement apparentée au groupe rifampicine, et il a une efficacité potentielle contre *H. pylori* [283]. La rifabutine est habituellement utilisée pour traiter les maladies à *Mycobacterium*, de sorte que la résistance d'*H. pylori* à la rifabutine n'est actuellement pas attendue chez les personnes en bonne santé.

Peu de données sont disponibles, sur les 31 études répertoriées par De Francesco et al, ce n'est que 2 études qui rapportent une résistance à cet antibiotique : en Angleterre 6,6 % de résistance parmi 255 isolats, et en Allemagne, 1,4 % sur 1585 isolats testés [284].

Celons les études faites jusqu'à nos jours, le taux de résistance à la rifabutine est plus élevé en Asie (12,45%) qu'en Europe (1%), avec une grande variation dans les pays asiatiques, allant de 28,6% en Iran à environ 7% en Chine et en Malaisie [177]. Cependant les études sur la résistance d'*H. pylori* à la rifabutine restent insuffisantes en Amérique du Sud, en Amérique du Nord et en Afrique, aucune n'a été réalisée au cours des six années précédentes.

1.6.2. Mécanismes :

L'ARN polymérase dépendante de l'ADN est une enzyme complexe composée de multiples sous unités protéiques, qui est responsable de la transcription de l'ADN en ARN. La sous-unité B codée par le gène *rpoB* joue un rôle important dans la résistance à *H. pylori*, en effet la rifampicine agit via l'inhibition de cette sous-unité B. la survenue de mutations ponctuelles au sein du gène *rpoB* de la bactérie peut donc empêcher l'activité des rifampicines [19].

Depuis l'étude de Heep et al en 1999 jusqu'à nos jours plusieurs mutations ont été identifiées au niveau de ce gène chez les souches résistantes aux rifampicines :

- L525P, Q527K, Q527R, D530V, S545L, I586N, I586L [285, 286].
- D530G, D530I, D530Y, D530L, D530F, Q527R, H540Y [287].
- H540N. , L525I, D530N, D540V, L525P [258, 288, 289].
- D530N [290].

En particulier, les 4 résidus (codons 527, 530, 540, 545) qui abritent plus de 80% de tous les isolats cliniques résistants à *Mycobacterium tuberculosis* ont également montré les mutations les plus fréquentes chez *H pylori* [285].

Cependant, certains chercheurs ont rapporté que les mutations de *rpoB* n'étaient pas retrouvées dans des souches ayant une résistance intermédiaire à la rifabutine, mais étaient présentes dans 100 souches sensibles au rifabutine [290]. Ces résultats suggèrent que les mutations de *rpoB* ne sont pas la seule cause de la résistance à la rifampicine. Il peut y avoir d'autres mécanismes pertinents à explorer.

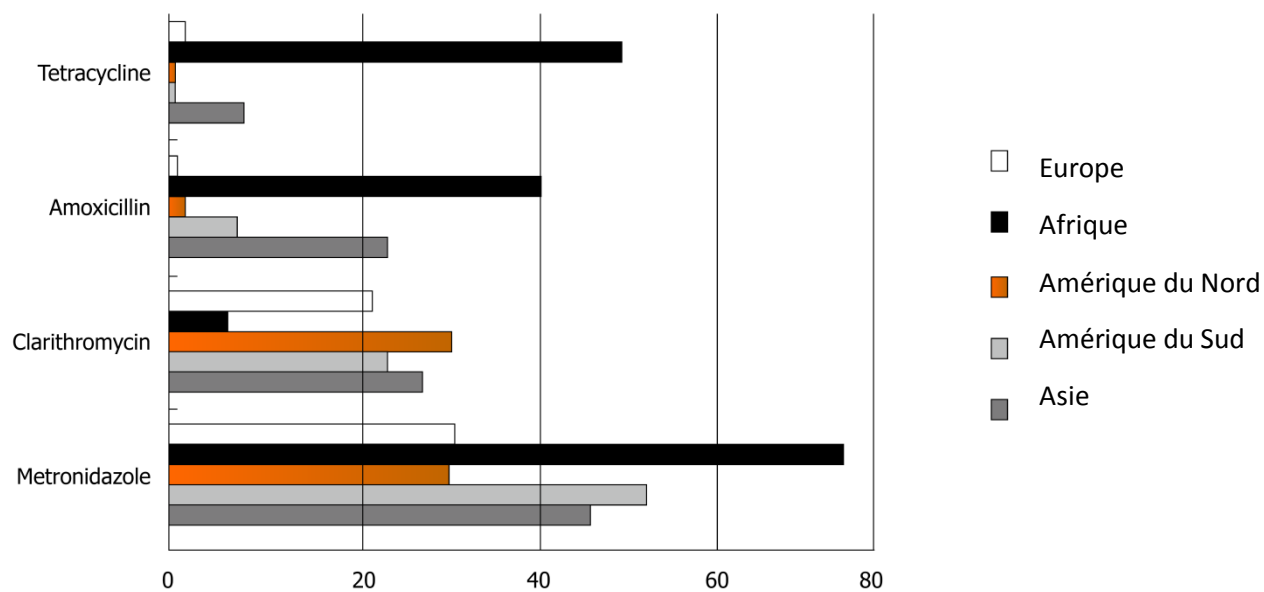


Figure 17: Taux de résistance des antibiotiques les plus couramment utilisés dans l'éradication d'*H. Pylori* dans différents continents [177].

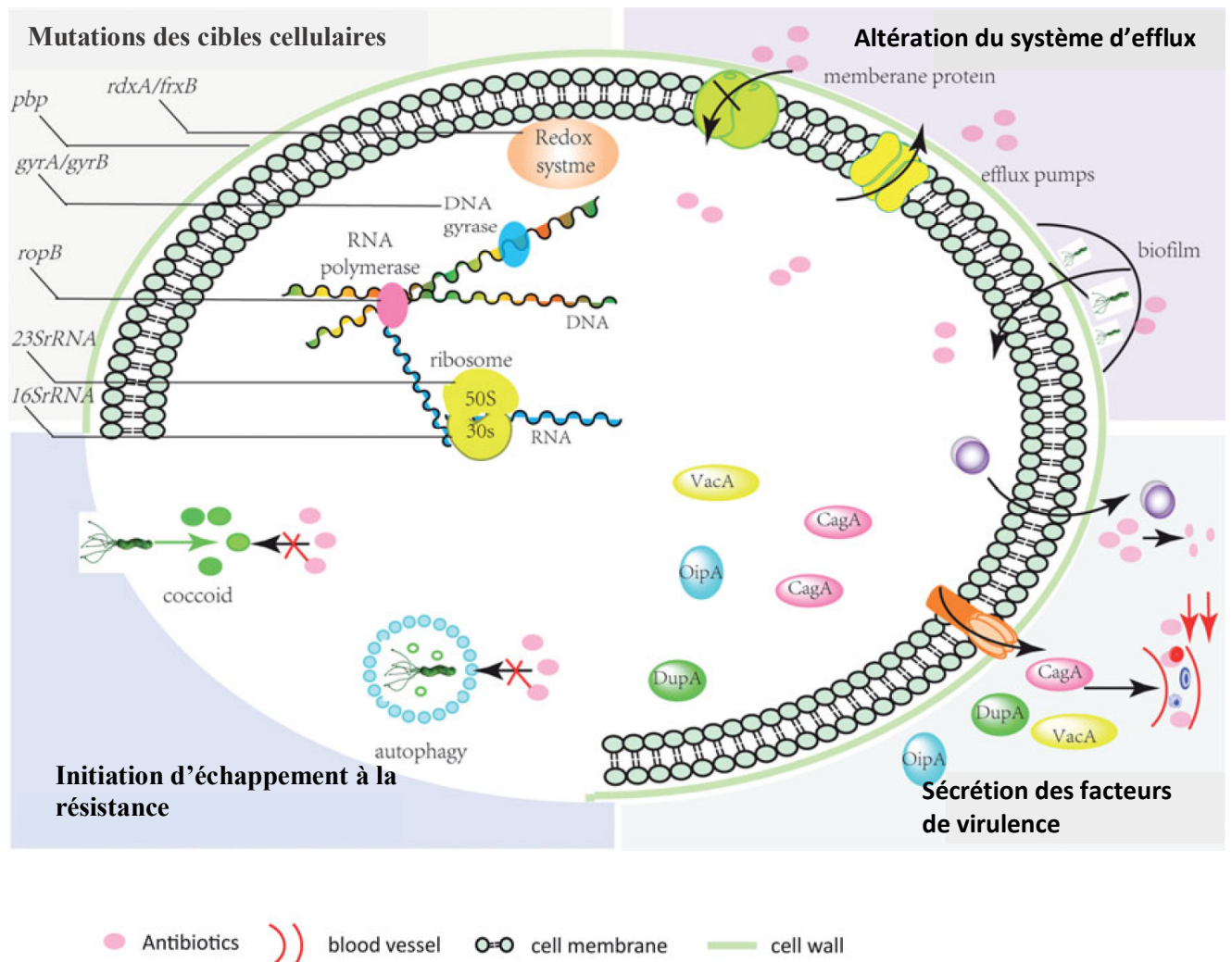


Figure 18 : Mécanisme de résistance d'*H. pylori* ; incluant la mutation des cibles cellulaires, les modifications du système d'efflux ou de la membrane cellulaire, l'expression des enzymes inactivant les composés antibiotiques, la sécrétion de facteurs de virulence affectant l'activité antibiotique, et l'initiation de mécanismes d'échappement [291].

2. Techniques de mise en évidence de la résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques :

2.1. Méthodes de mise en évidence de nouvelles mutations :

(Ces méthodes ne sont pas d'usage courant mais utilisées principalement par les laboratoires de recherche)

2.1.1. Séquençage (sequencing) :

C'est la méthode de référence, développée par Sanger et al en 1980 [292]. Grâce au séquençage, plusieurs mutations ont été détectées au niveau du génome des souches résistantes, notamment :

- Des mutations au niveau du gène codant pour le domaine V de l'ARNr 23 S (A-G au niveau des positions 2142 et 2143) par Verlasovic et al [205] (mécanisme impliqué dans la résistance d'*H. pylori* au clarithromycine) ;
- Des mutations au niveau du gène codant pour la protéine Rdx A (mécanisme impliqué dans la résistance d'*H. pylori* au métronidazole) [229],
- Ainsi que celles au niveau des gènes codant pour la pbpl (pénicilline binding protein 1) et pour l'ARNr 16S, (respectivement impliquées dans les mécanismes de résistance d'*H. pylori* à l'amoxicilline et à la tétracycline) [194].

Le principe du séquençage se base sur la détermination de la séquence génomique (génotype) d'un gène, puis sa comparaison avec celle du gène du type sauvage (le génome complet d'*H. pylori* a été déterminé par Tomb et al en 1997 [230] afin de détecter d'éventuelles mutations.

Le séquençage comprend plusieurs étapes :

- Tout d'abord la synthèse par PCR de plusieurs copies du gène que l'on désire étudier Pour chaque copie on procède à la séparation des deux brins d'ADN.
- On rajoute alors progressivement les nucléotides (A, G, T et C) qui vont

Figure 19 : Alignement des séquences multiples des gènes codant pour des protéines de la membrane externe d'*H. pylori*. [230]

2.1.2. Transformation :

Pour confirmer qu'un gène muté est bien à l'origine de la résistance à un antibiotique donné, beaucoup d'auteurs ont recours au processus de transformation, c'est à dire le transfert d'ADN (en l'occurrence le gène que l'on veut étudier) d'une bactérie résistante vers une bactérie sensible ou l'inverse.

Ce transfert s'effectue par l'intermédiaire d'un plasmide (ADN à double brin, circulaire, cytoplasmique, doué de réplication autonome). Le gène que l'on souhaite transférer est inséré au niveau du plasmide.

La membrane bactérienne est rendue perméable aux plasmides par traitement au CaCl₂.

La transformation d'une bactérie initialement sensible en bactérie résistante après transfert du gène muté prouve l'implication de ce gène dans le phénomène de résistance.

2.2. Méthodes usuelles de détection de la résistance :

La détection de la résistance d' *H. Pylori* aux antibiotiques devient de plus en plus cruciale ; Certains auteurs [293, 294] ont même suggéré de rendre systématique cette recherche avant le traitement, surtout pour les antibiotiques dont la résistance est étroitement corrélée à l'échec thérapeutique comme la clarithromycine.

Aussi, la recherche de la résistance à *H. Pylori* fait l'objet de recherches constantes afin d'améliorer la précision et la rapidité des méthodes de détection d'une part et de proposer les tests les plus standardisés possibles.

Le consensus de Maastricht a insisté sur la nécessité de la détection des mutations diminuant la sensibilité à la clarithromycine pour choisir le meilleur traitement dans les zones à haute résistance [295]

Il existe deux grandes classes de méthodes de détection de la résistance à *H. Pylori* :

- **Les méthodes phénotypiques** qui utilisent les méthodes traditionnelles de culture d'*H. Pylori* afin de déterminer la concentration minimale inhibitrice (méthodes de dilution, de diffusion en milieu gélosé et E-test).

• Et les **méthodes génotypiques** qui détectent les anomalies génétiques (mutations incriminées dans le phénomène de résistance). Ces méthodes (génotypiques) sont très diverses et sont très en vogue aujourd'hui car elles permettent une détection simple, rapide et efficace de la résistance.

2.2.1. Méthodes phénotypiques :

Les méthodes phénotypiques évaluent la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique donné en déterminant la concentration minimale inhibitrice ou CMI, c'est à dire la plus petite concentration de l'antibiotique permettant d'inhiber la croissance bactérienne.

Une bactérie est dite sensible si la CMI est inférieure à une concentration critique de l'antibiotique. Cette valeur critique est déterminée après la distribution des concentrations inhibitrices d'une population de souches.

Ces méthodes ont l'avantage de détecter les résistances "méconnues" dont le mécanisme n'a pas encore été élucidé.

Leur Inconvénient, c'est que la culture d'*H. pylori* est hasardeuse et difficile. Par ailleurs il faut attendre 10 à 12 jours pour obtenir des colonies d'*H. Pylori*. Donc, ces méthodes est sont lentes et difficiles à réaliser.

2.2.1.1. Méthodes de dilution en milieu gélosé :

C'est la méthode de référence. Des milieux gélosés contenant des concentrations décroissantes d'antibiotiques sont confectionnés, après inoculation et incubation des milieux, la CMI est donnée par la concentration minimale qui inhibe toute croissance bactérienne visible.

2.2.1.2. Méthodes de diffusion en milieu gélosé :

Des disques imprégnés d'une quantité définie d'antibiotique sont déposés à la surface du milieu gélosé préalablement ensemencé avec des bactéries. La diffusion de l'antibiotique dans la gélose à partir du disque permet d'obtenir un gradient de concentration.

La croissance bactérienne s'arrête là où la concentration d'antibiotique est supérieure à la CMI.

La mesure du diamètre d'inhibition de la croissance permet d'évaluer donc la résistance.

2.2.1.3. E-test (Epsilometer test) :

Il s'apparente à la méthode précédente et il permet de déterminer des CMI très faibles indétectables par méthode de diffusion sur milieu gélosé à l'aide d'une bandelette contenant un gradient prédéfini et continu de 15 concentrations d'antibiotique, (figure 20).

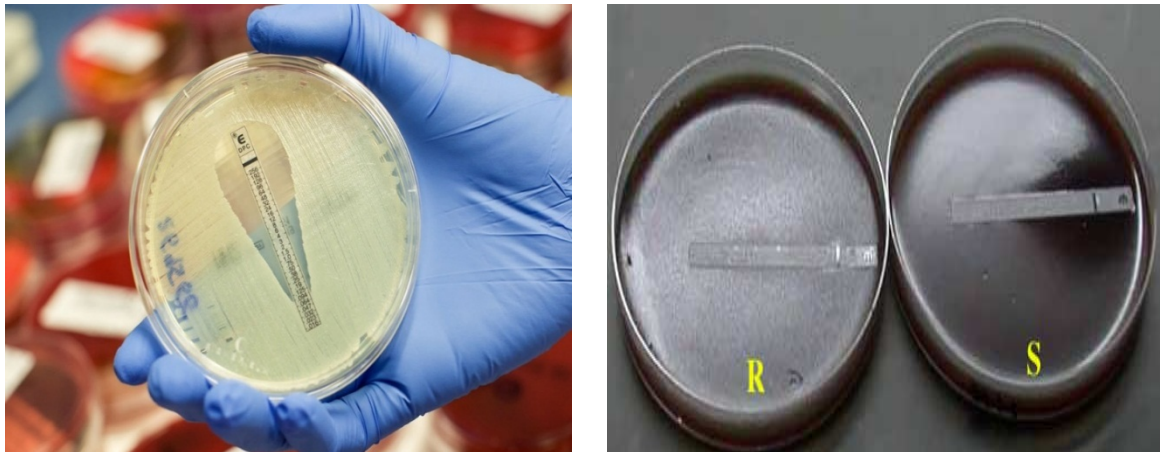


Figure 20 : Détermination de la sensibilité bactérienne par E-test [296, 297]

2.2.2. Méthodes génotypiques :

Il s'agit de tests moléculaires de détermination de la sensibilité aux antibiotiques qui sont fondées sur l'étude de l'ADN bactérien.

Leur avantage réside dans leur rapidité, l'absence de conditions de transport rigoureuses et la standardisation. Leur limite c'est qu'ils ne peuvent pas être utilisés pour tous les antibiotiques et ils ne détectent pas la résistance causée par des mutations non encore connues, ainsi que celle impliquant d'autres mécanismes [298].

2.2.2.1. Réaction de polymérase en chaine (Généralités) :

La réaction de polymérase en chaine (PCR) (polymerase chain reaction) est une technique d'amplification d'ADN in vitro décrite pour la première fois par Mullis [299]; sa première application été publiée par la suite par Saiki et al [300]. Depuis cette date, la PCR commence à être largement utilisée à des buts diagnostiques, en particulier dans le domaine des résistances microbiennes aux antibiotiques [294] (en l'occurrence celles d'*H. Pylori*).elle devient bien connue, ses applications dans la détection de la résistance à *H. pylori* sont diverses et variées.

Le principe de la PCR est simple (figure 21), il consiste en la fabrication de plusieurs copies d'un gène, et comporte trois phases [301]: une phase de dénaturation, une phase d'hybridation avec des amorces et une phase d'élongation. Les produits de chaque étape de synthèse servent de matrice pour les étapes suivantes, ainsi on réalise une amplification exponentielle.

- Dénaturation : C'est la séparation des deux brins d'ADN, obtenue par élévation de la température.

- **Hybridation** : En abaissant la température, les amorces spécifiques s'hybrident sur les molécules simple brin d'ADN. Les amorces sont constituées de courtes séquences d'ADN complémentaires de la séquence de l'ADN à amplifier. Il s'agit toujours d'un couple d'amorces, complémentaire encadrant le fragment d'ADN à amplifier.
- **Elongation** : C'est la synthèse du brin complémentaire. Une enzyme polymérase, la Taq polymérase, ajoute à l'extrémité de l'amorce des oligonucléotides présents dans le milieu de réaction.

Un cycleur, sorte de bain-marie, où les montées et descentes en température sont programmées, permet de réaliser un nombre de cycles déterminé.

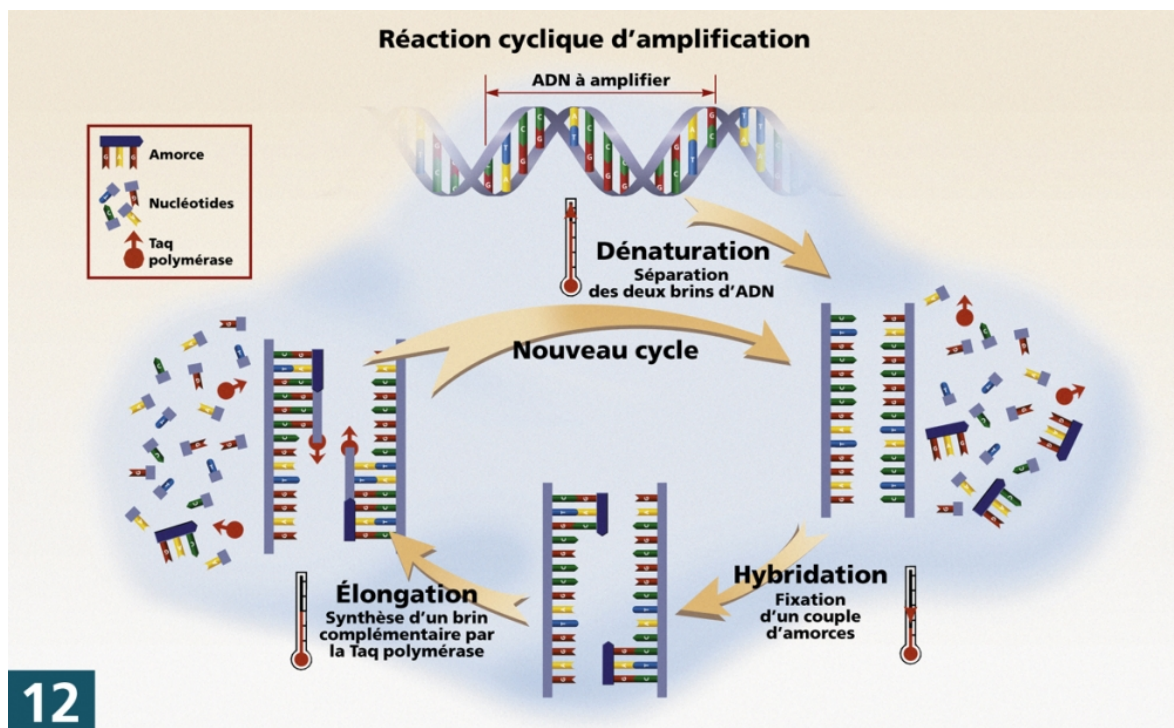


Figure 21 : Etapes d'amplification d'ADN in vitro par PCR [301]

2.2.2.2. Polymorphisme de longueur d'éclat de Restriction :

Le polymorphisme de longueur d'éclat de Restriction (Restriction Fragment Length Polymorphism : RFLP) consiste en une première étape à amplifier la séquence génomique que l'on désire étudier ; par la suite, on utilise des endonucléases de restriction, capables de reconnaître une mutation spécifique (Par exemple A -G) modifiant un site de restriction enzymatique et de "couper" la séquence génomique en cet endroit. La taille des fragments obtenus permet d'indiquer la présence ou l'absence de cette mutation. La taille de ces fragments est aisément déterminée par électrophorèse [302].

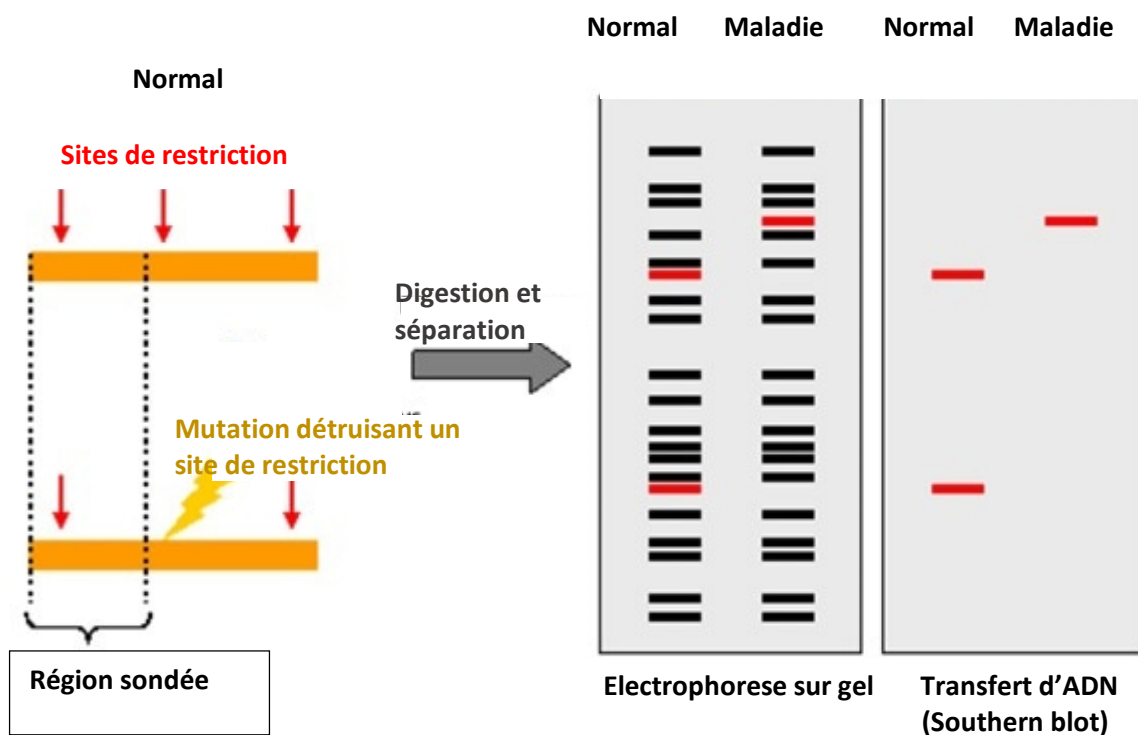


Figure 22 : principe du Polymorphisme de Longueur d'Éclat de Restriction (RFLP) [303]

Par exemple : la présence au niveau du gène codant pour le domaine V de l'ARNr 23S, de la mutation A2142G crée un site de restriction pour l'enzyme MboII, donnant deux fragments de 700bp.

Les enzymes de restriction les plus utilisées sont :

- BbsI et MboII pour détecter la mutation A2142 G [304].
- BsaI pour détecter la mutation A2143 G [305].
- BceAI pour détecter la mutation A2141 C [305].

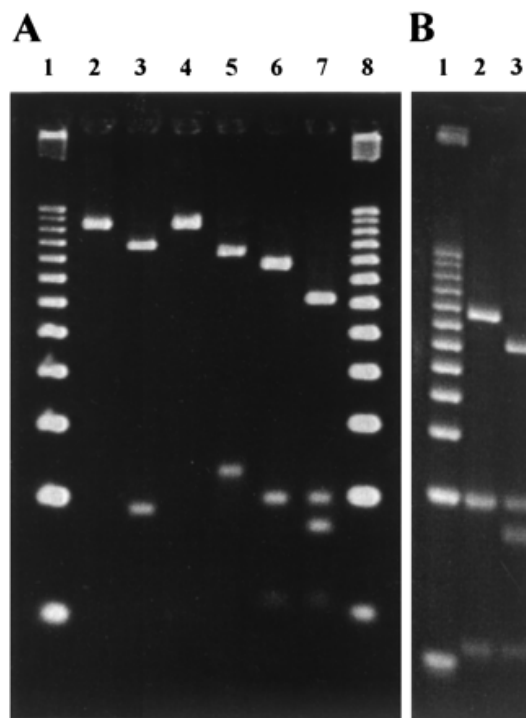


Figure 23 : Analyse par PCR-RFLP des mutations A2142G, A2143G et A2142C survenant dans le domaine V du gène de l'ARNr 23S d' *H. pylori* [305]

1 et 8, Marqueurs de taille moléculaire d'ADN à échelons de 25 pb

Les colonnes 2 et 3 représentent respectivement le type sauvage et le gène avec la mutation A2142 (l'enzyme de restriction BbsI a été utilisée).

Les colonnes 4 et 5 représentent respectivement le type sauvage et le gène avec la mutation A2143G (l'enzyme BsaI a été utilisée).

Les colonnes 6 et 7 représentent respectivement le type sauvage et le gène avec la mutation A2142C (l'enzyme de restriction BceAI a été utilisée).

2.2.2.3. Dosage de ligature d'oligonucléotides :

Après PCR, les mutations sont détectées par reconnaissance d'un oligonucléotide marqué, spécifique de la mutation. Le dosage de ligature d'oligonucléotides (Oligonucleotid Ligation Assay : PCR-OLA) est une technique mise au point par Stone [306], elle permet de détecter tous les types de mutations contrairement à la PCR-RFLP.

En effet, la PCR-RFLP ne met en évidence que des mutations modifiant un site de restriction enzymatique, alors qu'avec la PCR-OLA, il est toujours possible de créer des oligonucléotides marqués correspondant aux mutations décrites.

Par exemple : Cette méthode permet de détecter la mutation A→C au niveau du gène codant pour l'ARNr 23 S (en relation avec la résistance d'*H. pylori* à la clarithromycine).

Jusqu'à très récemment, avant la découverte de l'enzyme de restriction BceAI, cette mutation (A→C) n'était pas identifiable par PCR-RFLP.

2.2.2.4. Line probe assay :

Line probe assay connu sous le nom PCR-LIPA s'inspire de la méthode précédente en l'améliorant car plus standardisée [213, 215]. Elle repose sur le principe d'hybridation. Elle commence par l'amplification par PCR d'un gène dont on veut déterminer les mutations (par exemple le gène codant pour l'ARNr 23 S en cas de recherche de la résistance d'*H. pylori* à la clarithromycine). On obtient ainsi plusieurs copies de ce gène (ou amplifiats).

Par ailleurs des oligonucléotides spécifiques de chaque mutation recherchée sont fixés en lignes parallèles sur des microplaques et sont utilisés comme sondes au niveau des amplifiats.

Les résultats obtenus par Van Doorn et al [213] en utilisant la technique de PCR-Lipa étaient similaires à ceux obtenus par séquençage et PCR-RFLP en termes de précision. Cette méthode offre l'avantage d'être plus rapide, et plusieurs études encouragent son utilisation dans la détection de la résistance d'*H. Pylori* aux antibiotiques.

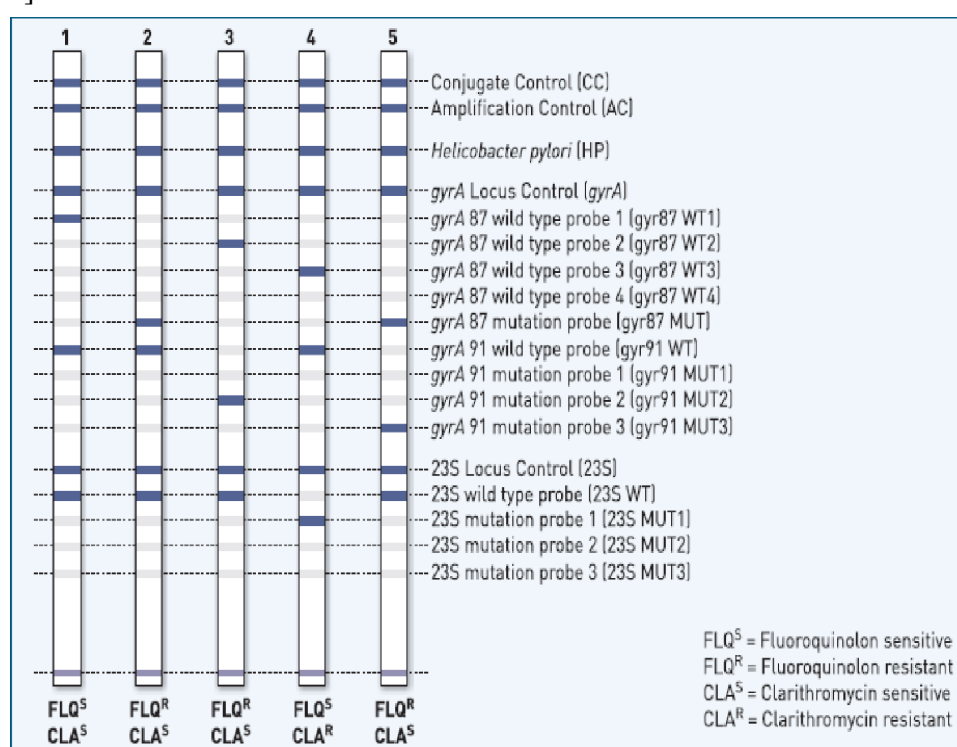
2.2.2.5. HelicoDR génotype :

HelicoDR® est une technique récente qui présente une excellente sensibilité (94 %) et spécificité (99 %) [114]. Actuellement, cette technique porte sur les résistances à la clarithromycine et aux fluoroquinolones dont les mutations sont bien définies [114].

Concrètement, l'ADN bactérien est extrait à partir de biopsies gastriques pour subir une PCR multiplexe. Le résultat est rendu par hybridation sur bandelettes avec des sondes qui correspondent au diagnostic d'*H. pylori*, aux principales mutations du gène de la *gyrA* qui confèrent une résistance aux quinolones, et aux mutations de l'ARN ribosomal 23S responsables de la résistance à la clarithromycine (Figure 24).

La PCR permet désormais d'apporter une réponse dans 24 heures en recherchant directement sur la biopsie les mutations responsables de la résistance [124]

Cette méthode HelicoDR® a été utilisée au cours d'une étude nommée Helicostic, impliquant dix laboratoires de bactériologie et menée en France d'avril 2010 à septembre 2011 [307].



**Figure 24 : Détermination des résistances aux macrolides
et aux quinolones par HelicoDR® [307]**

2.2.2.6. Hybridation in situ en fluorescence :

L'hybridation in situ en fluorescence (FISH, de l'anglais fluorescence in situ hybridization) est une technique de biologie moléculaire d'hybridation in situ utilisant des sondes marquées à l'aide d'un marqueur fluorescent et utilisées sur des coupes en microscopie et en imagerie moléculaire (figure 25).

RUSSMANN et al [308] ont comparé les tests de susceptibilité phénotypique de la clarithromycine par E-test et par diffusion sur disque de 109 isolats d'*H. pylori* cultivés à la détermination de la susceptibilité génotypique par hybridation fluorescente in situ (FISH). Aucune discordance n'a été trouvée entre ces trois méthodes. Cependant, FISH a l'avantage d'être rapide et de fournir des résultats après 3 h. autres études faite par la suite ont ainsi confirmé ce fait [309, 310].

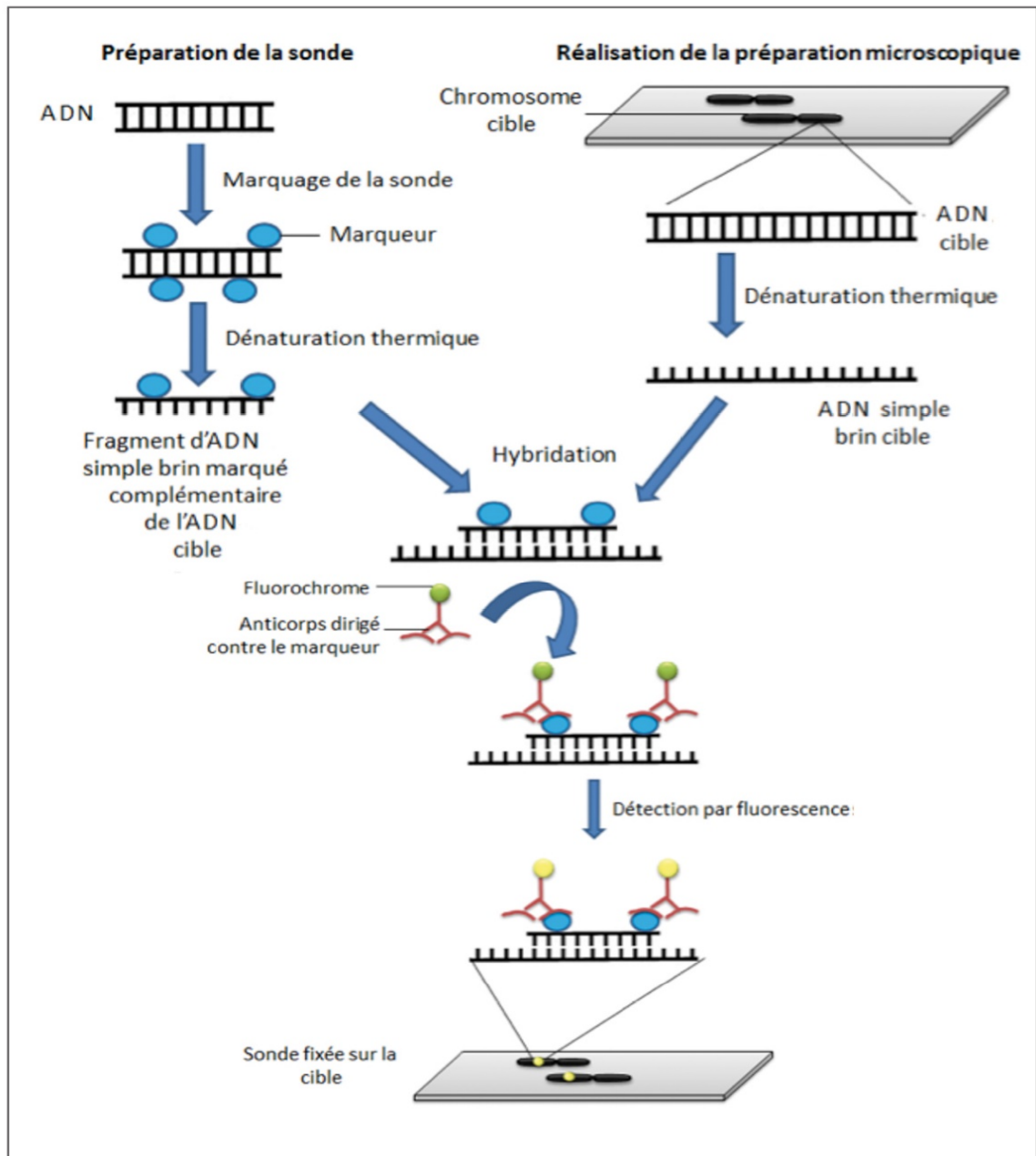


Figure 25 : Principe d'hybridation fluorescente in situ. Obtention d'une sonde marquée par Nick Translation, hybridation in situ avec l'ADN dénaturé puis traitement avec des anticorps fluorescents pour localiser le gène d'intérêt au microscope à épifluorescence [311].



Conclusion

H. pylori est une bactérie de découverte récente, elle figure actuellement parmi les infections bactériennes les plus répandues dans le monde. Dans les pays en développement, l'infection se contracte dans la petite enfance, et la prévalence de l'infection y est élevée. Le Maroc est un pays de haute prévalence, près de 71% de marocains sont infectés [151].

L'Homme est le principal réservoir de cette bactérie et l'estomac, son habitat majoritaire. Le mode de contamination privilégié est la contamination interhumaine par contact direct selon des modalités variables : oro-orale, féco-orale et gastro-orale.

H. pylori joue un rôle majeur dans la genèse des lésions de la muqueuse gastrique ; à l'origine de pathologies gastroduodénales telles que les Ulcères, les lymphomes de MALT, l'adénocarcinome gastrique. Elle est impliquée ainsi dans d'autres pathologies extra-digestives telles que le PTI, l'anémie ferriprive et la carence en vitamine B12.

De nombreuses techniques sont actuellement disponibles et validées pour aider à la détection de l'infection à *H. pylori*. Elles se répartissent selon deux approches diagnostiques : les méthodes directes ou invasives effectuées sur biopsies gastriques obtenues par voie endoscopique et les méthodes indirectes ou non invasives telles que la sérologie, la détection des antigènes dans selles et le test respiratoire à l'urée marquée.

Vue son implication pathologique et son impact épidémiologique, le traitement d'éradication de cette bactérie est clairement indiqué, et doit être envisagé dès la confirmation de sa présence dans l'estomac. Les principaux antibiotiques utilisés sont : l'amoxicilline, la clarithromycine, le métronidazole, les tétracyclines, et la levofloxacin.

Afin d'endiguer cette maladie infectieuse, des stratégies d'éradication basées sur l'association de plusieurs antibiotiques et d'un antisécrétoire ont été préconisées dès les années 90. Prometteuses à leur début, elles ont progressivement connu une perte d'efficacité qui s'est accentuée cette dernière décennie en raison d'un accroissement des résistances aux antibiotiques, particulièrement à la clarithromycine, conduisant à l'augmentation des taux d'échec d'éradication évalué. Les stratégies thérapeutiques ont connu alors des actualisations permanentes à travers de multiples réunions d'experts afin de faire face à cette bactérie.

Actuellement, il est recommandé d'étudier la sensibilité bactérienne aux différents antibiotiques (par culture ou PCR) afin de prescrire un traitement orienté et efficace associant deux antibiotiques et un IPP. A défaut, un traitement probabiliste sera envisagé, soit le traitement concomitant de 14 jours (Amoxicilline 1gr : matin et soir ; Métronidazole 500 mg : matin et soir ; Clarithromycine 500 mg : matin et soir ; IPP* : matin et soir) ou la quadrithérapie bismuthée de 10 jours (Pylera : 3 gélules 4 fois/j et Oméprazole 20 mg matin et soir). Le test respiratoire à l'urée marqué au plus tôt 4 semaines est toujours nécessaire à la fin du traitement.

La prévalence de cette résistance et ses mécanismes ont été abordés dans plusieurs articles de recherche. Jusqu'à nos jours, plusieurs mutations ont été incriminées notamment au niveau du gène codant pour l'ARNr 23 S (résistance d'*H. pylori* à la clarithromycine), au niveau des gènes Rdx A, Frx A et Fdx B (résistance au Métronidazole), au niveau des gènes pbp1, ftsI et pbp2 (résistance à l'amoxicilline), au niveau du gène codant pour l'ARNr 16 S (résistance à la tétracycline) et au niveau des gènes gyrA et gyrB (résistance à la lévofloxacine). Autres mécanismes que les mutations ont été aussi impliquée dans cette résistance notamment, les modifications du système d'efflux et la sécrétion de facteurs de virulence affectant l'activité antibiotique.

Le diagnostic des résistances d'*H. pylori* ainsi l'exploration des différents mécanismes a nécessité le développement de plusieurs techniques phénotypiques, telles que les méthodes de dilution en milieu gélosé, les méthodes de diffusion en milieu gélosé et E-test, et aussi des techniques génotypiques comme la PCR-RFLP, la PCR OLA, la PCR LIPA, HelicoDR génotype, et la FISH.

La recherche d'un vaccin contre *H. pylori* a commencé dès les années 1990 ; En 2015, un vaccin chinois a été fabriqué et testé sur des enfants avec des résultats encourageants. Les perspectives d'avenir sont donc la confirmation de ces résultats, et le développement d'un tel vaccin afin d'envisager son utilisation comme une arme efficace contre ce petit organisme qui est *H. pylori*.



RESUME

Titre : Résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques, actualités et méthodes de diagnostic.

Rapporteur : Professeur SEKHSOKH Yassine.

Auteur : ABABOU Mourad

Mots clés : *Helicobacter pylori*, antibiotiques, résistances, mécanismes, diagnostic.

Trente-cinq ans après sa découverte, *Helicobacter pylori* continue a suscité un grand intérêt de recherche médicale. Son éradication présente un défi majeur de santé publique vue son caractère pandémique (elle concerne plus de la moitié de la population mondiale), son pouvoir pathogène (incriminée dans plusieurs pathologies digestives telles que l'ulcère gastro-duodénal, le cancer gastrique et le lymphome de MALT, et aussi dans d'autres affections extra-digestives), ainsi vue ses propriétés de survie et de résistance.

En raison de la haute résistance de *H. pylori* aux différents antibiotiques, Les stratégies thérapeutiques recommandées n'ont pas cessé d'évoluer et d'être actualisé grâce à multiples réunions d'experts. La prévalence de cette résistance et ses mécanismes ont été abordés dans plusieurs articles de recherche avec des actualisations permanentes.

Jusqu'à nos jours, plusieurs mutations ont été incriminées notamment au niveau du gène codant pour l'ARNr 23 S (résistance de *H. pylori* à la clarithromycine), au niveau des gènes Rdx A, Frx A et Fdx B (résistance au Métronidazole), au niveau des gènes pbp1, ftsI et pbp2 (résistance à l'amoxicilline), au niveau du gène codant pour l'ARNr 16 S (résistance à la tétracycline) et au niveau des gènes gyrA et gyrB (résistance à la lévofloxacine). Autres mécanismes que les mutations ont été aussi impliquée dans cette résistance notamment, les modifications du système d'efflux et la sécrétion de facteurs de virulence affectant l'activité antibiotique.

En revanche, l'évaluation de la sensibilité de le *H. pylori* aux antibiotiques ainsi que la détection de ces différents mécanismes, n'est possible que grâce au développement de plusieurs méthodes phénotypiques et génotypiques de diagnostic.

ABSTRACT

Title: Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics, news and diagnosis methods.

Director: Professor SEKHSOKH Yassine.

Author: ABABOU Mourad

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotics, resistance, mechanisms, diagnosis.

Thirty-five years after its discovery, *Helicobacter pylori* continues to arouse great interest in medical research. Its eradication presents a major public health challenge, given its pandemic nature (it concerns more than half of the world population), its pathogenicity (incriminated in several digestive pathologies such as peptic ulcer, gastric cancer and MALT lymphoma, and also in other extra-digestive diseases), and thus its properties of survival and resistance.

Due to the high resistance of *H. pylori* to different antibiotics, the recommended therapeutic strategies have not stopped evolving and being updated thanks to multiple expert's meetings. The prevalence of this resistance and its mechanisms have been addressed in several research articles with continued updates.

To date, several mutations have been incriminated, particularly at the gene level coding for 23S rRNA (resistance of *H. pylori* to clarithromycin), at the level of genes Rdx A, Frx A and Fdx B (resistance to Metronidazole), at the level of the genes pbp1, ftsI and pbp2 (resistance to amoxicillin), at the level of the gene coding for 16S rRNA (tetracycline resistance) and at the level of the genes gyrA and gyrB (resistance to levofloxacin). Other mechanisms have also been implicated in this particular resistance include alteration in the efflux system and virulence factors secretion affecting antibiotic activity.

On the other hand, the evaluation of the sensitivity of *H. pylori* to antibiotics as well as the detection of these different mechanisms, is only possible thanks to the development of several phenotypic and genotypic methods of diagnosis.

ملخص

العنوان: مقاومة الملوية البوابية للمضادات الحيوية، مستجدياتها وطرق تشخيصها.

المقرر: الأستاذ ياسين السخسوخ

الكاتب: مراد عبابو

كلمات البحث: الملوية البوابية ، المقاومة، المضادات الحيوية، الآليات، التشخيص.

بعد خمسة وثلاثين عاما من اكتشافها، لا تزال بكتيريا الملوية البوابية تثير اهتماما كبيرا في مجال الأبحاث الطبية. يعتبر القضاء عليها من المشكلات الصحية العمومية الكبرى، و ذلك لطابعها البائي أولا (يتعلق الأمر بأكثر من نصف سكان العالم)، و ثانيا لتورطها في مجموعة من الامراض(العديد من أمراض الجهاز الهضمي مثل قرحة الهضمية وسرطان المعدة وسرطان الغدد الليمفاوية المرتبطة بالأغشية المخاطية ، وايضا امراض اخرى خارج الجهاز الهضمي)، واخير لقدرتها على البقاء قيد الحياة والمقاومة.

ونضرا لمقاومة الملوية البوابية العالية و المستمرة للمضادات الحيوية المختلفة، واصلت الاستراتيجيات العلاجية الموصى بها في التطور ويتم تحديثها من خلال اجتماعات متعددة لخبراء عالمين. فقد تمت مناقشة مدى انتشار هذه المقاومة وآلياتها في العديد من المقالات والبحوث مع تحديثات دائمة

تم تجريم العديد من الطفرات على مستوى الجينات في هذه المقاومة، طفرات على مستوى الجين ARNr 23 S(مقاومة الملوية البوابية للكلاريثرومايسين)، و على مستوى الجينات Fdx B و Frx A و Rdx A (مقاومة للميترونيدازول)، و على مستوى الجينات pbp 1 و ftsI و pbp 2 (مقاومة للأموكسيسيلين)، و طفرات جينية وعلى مستوى ARNr 16 S (مقاومة التتراسيكلين)، وعلى مستوى gyr A و gyr B (مقاومة الليفوفلوكساسين). بالإضافة الى هذه الطفرات، هناك اليات اخرى مسؤلة عن هذه المقاومة، كالتغيرات في نظام التدفق وإفراز عوامل الفوعة التي تؤثر على نشاط المضادات الحيوية.

من ناحية أخرى ، فإن تقييم حساسية الملوية البوابية للمضادات الحيوية وكذلك الكشف عن هذه الآليات المختلفة، لم يكن متاحا الا بفضل تطوير العديد من طرق التشخيص المظهرية والوراثية.

*References bibliographiques
et webographiques*

1. **Marshall B, Warren JR.** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*. 1984;323(8390):1311-5.
2. **Kidd M, Modlin IM.** A Century of *Helicobacter pylori*. *Digestion*. 1998;59(1):1-15.
3. **Bouarioua N, Merrouche M, Pospai D, Mignon M.** Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'«*Helicobacter pylori*». *EMC-Gastro-entérologie* janv. 2007;2(4):1-12.
4. **De Korwin J, Lehours P.** *Helicobacter pylori*: notions fondamentales, épidémiologie, méthodes de diagnostic. *Encycd Méd Chir*. 2010;1-16.
5. **Cancer IAfRo.** IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: International Agency for Research on Cancer; 1994.
6. **Konturek P, Konturek S, Starzyska T, Marlicz K, Bielanski W, Pierzchalski P, et al.** *Helicobacter pylori*–gastrin link in MALT lymphoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14(10):1311-8.
7. **Marshall B, Warren J.** The bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine*. 2005.
8. **Megraud F.** *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004;53(9):1374-84.
9. **Megraud F.** 30th anniversary of the European *helicobacter* & microbiota study group! *Helicobacter*. 2017;22 Suppl 1.
10. **Bjorkman DJ, Steenblik M.** Best Practice Recommendations for Diagnosis and Management of *Helicobacter pylori*-Synthesizing the Guidelines. Current treatment options in gastroenterology. 2017;15(4):648-59.
11. **Rochard E.** Contribution à l'étude de l'infection de l'estomac par les bactéries du genre *Helicobacter* chez les carnivores domestiques: Thèse pour le diplôme de docteur vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire de Nantes. France 140 p; 2000.
12. **Marshall B, Warren JR, Blincow E, Phillips M, Goodwin CS, Murray R, et al.** Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *The Lancet*. 1988;332(8626-8627):1437-42.
13. **Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ.** Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *The medical journal of Australia*. 1985;142(8):436-9.
14. **Liddell HG, Scott R.** A greek english lexicon. rev. HS Jones and R McKenzie [= LSJ], 9th ed with Supplement (Oxford, 1968), sv TLWrIL III. 1966;11.

15. **Mamoudou K, Meriem M.** Caractérisation et sensibilité aux antibiotiques des souches *Helicobacter pylori* impliquées dans les pathologies gastroduodénales.
16. **Gottrand F.** Place d'*Helicobacter pylori* dans les douleurs abdominales de l'enfant. Archives de pédiatrie. 2000;7(2):197-200.
17. **Egan BJ, O'Morain CA.** A historical perspective of *Helicobacter* gastroduodenitis and its complications. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2007;21(2):335-46.
18. **Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Gisbert J, Kuipers E, Axon A, et al.** Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017;66(1):6-30.
19. **Mégraud F, Lehours P.** *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. Clinical microbiology reviews. 2007;20(2):280-322.
20. **Solnick JV, Schauer DB.** Emergence of diverse helicobacterspecies in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. Clinical microbiology reviews. 2001;14(1):59-97.
21. **Goodwin cs, armstrong ja, chilvers t, peters m, collins md, sly l, et al.** Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 1989;39(4):397-405.
22. **Kusters J, Gerrits M, Van Strijp J, Vandenbroucke-Grauls C.** Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. Infection and immunity. 1997;65(9):3672-9.
23. **Paul W, Lane MC, Porwollik S.** *Helicobacter pylori* motility. Microbes and infection. 2000;2(10):1207-14.
24. **Docplayer.fr.** Etude des bacteries/helicobacterpylori. Available from: <http://docplayer.fr/57413212-Etude-des-bacteries-de-l-espece-helicobacter-pylori.html>.
25. **En.wikipedia.** *Helicobacter pylori*. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Helicobacter_pylori#/media/File:EMpylori.jpg.
26. **Faculty.ccbcmd.** Available from: http://faculty.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit3/bacpath/helicobacter_em.html.
27. **Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ.** Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clinical microbiology reviews. 2006;19(3):449-90.
28. **Docplayer.fr.** Diagnostic bacteriologique moleculaire helicobacter pylori.
29. **Megraud F, Bonnet F, Garnier Mt, Lamouliatte H.** Characterization of" *Campylobacter pyloridis*" by culture, enzymatic profile, and protein content. Journal of clinical microbiology. 1985;22(6):1007-10.

30. **Cover TL, Blaser MJ.** *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1863-73.
31. **Momtaz H, Souod N, Dabiri H, Sarshar M.** Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18(17):2105.
32. **Al Sayed A, Anand PS, Kamath KP, Patil S, Preethanath R, Anil S.** Oral cavity as an extragastric reservoir of *Helicobacter pylori*. *ISRN gastroenterology*. 2014;2014.
33. **De Cooman L, Houf K, Smet A, Flahou B, Ducatelle R, De Bruyne E, et al.** Presence of *Helicobacter suis* on pork carcasses. *International journal of food microbiology*. 2014;187:73-6.
34. **Fox J.** Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1995;9:93-103.
35. **Handt LK, Fox JG, Yan LL, Shen Z, Pouch WJ, Ngai D, et al.** Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a colony of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Journal of clinical microbiology*. 1997;35(1):165-8.
36. **Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK.** *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? *Gut pathogens*. 2010;2(1):2.
37. **Bellack N, Koehoorn M, MacNab Y, Morshed M.** A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. *Epidemiology & Infection*. 2006;134(3):439-49.
38. **Giao MS, Azevedo N, Wilks SA, Vieira M, Keevil CW.** Persistence of *Helicobacter pylori* in heterotrophic drinking-water biofilms. *Applied and environmental microbiology*. 2008;74(19):5898-904.
39. **Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ.** The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter*. 2009;14(s1):1-7.
40. **Atapoor S, Dehkordi FS, Rahimi E.** Detection of *Helicobacter pylori* in various types of vegetables and salads. *Jundishapur journal of microbiology*. 2014;7(5).
41. **Brown LM.** *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiologic reviews*. 2000;22(2):283-97.
42. **Megraud F.** When and how does *Helicobacter pylori* infection occur? *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2003;27(3 Pt 2):374-9.
43. **Leung W-K, Siu KL, Kwok CK, Chan S-Y, Sung R, Sung JJ.** Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(10):2881.

44. **Webb P, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell D, Elder J, et al.** Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *Bmj*. 1994;308(6931):750-3.
45. **Nurgalieva ZZ, Malaty HM, Graham DY, Almuchambetova R, Machmudova A, Kapsultanova D, et al.** *Helicobacter pylori* infection in Kazakhstan: effect of water source and household hygiene. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2002;67(2):201-6.
46. **Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Dieudonne P, Adler G.** Active infection with *Helicobacter pylori* in healthy couples. *Epidemiology & Infection*. 1999;122(1):91-5.
47. **Azevedo N, Guimaraes N, Figueiredo C, Keevil C, Vieira M.** A new model for the transmission of *Helicobacter pylori*: role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity. *Critical reviews in microbiology*. 2007;33(3):157-69.
48. **Klein PD, Opekun A, Smith E, Graham D, Gaillour A, Group GPW.** Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *The Lancet*. 1991;337(8756):1503-6.
49. **Vale F, Vitor J.** Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: does food play a role in rural and urban areas? *International journal of food microbiology*. 2010;138(1-2):1-12.
50. **Goodman KJ, Correa P, Aux HJT, Ramirez H, DeLany JP, Pepinosa OG, et al.** *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *American journal of epidemiology*. 1996;144(3):290-9.
51. **Peters C, Schablon A, Harling M, Wohler C, Costa JT, Nienhaus A.** The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC infectious diseases*. 2011;11(1):154.
52. **Secka O, Berg DE, Antonio M, Corrah T, Tapgun M, Walton R, et al.** Antimicrobial susceptibility and resistance patterns among *Helicobacter pylori* strains from The Gambia, West Africa. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(3):1231-7.
53. **Hunt R, Xiao S, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, Van der Merwe S, et al.** *Helicobacter pylori* in developing countries. World gastroenterology organisation global guideline. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2011;20(3):299-304.
54. **Has-sante.fr.** Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* 2010. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/argumentaire_-_depistage_de_linfection_a_helicobacter_pylori.pdf.
55. **Oyedeji K, Smith S, Coker A, Arigbabu A.** Antibiotic susceptibility patterns in *Helicobacter pylori* strains from patients with upper gastrointestinal pathology in western Nigeria. *British journal of biomedical science*. 2009;66(1):10-3.

56. **Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, El Abkari M, Nejari C, Amarti A, et al.** Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: result of the HPFEZ randomised study. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2013;37(4):416-21.
57. **Attaf N, Cherkaoui N, Choulli M, Ghazali L, Mokhtari A, Soulaymani A.** Profil épidémiologique de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la région du Gharb-Chrarda-Beni Hssen. *Biologie & Santé*. 2004;4(1):25-34.
58. **BOUIHAT N.** Épidémiologie et résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques dans une population marocaine: étude phénotypique et génotypique. 2018.
59. **Granström M, Tindberg Y, Blennow M.** Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *Journal of clinical microbiology*. 1997;35(2):468-70.
60. **Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, et al.** Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2002;359(9310):931-5.
61. **Salih BA.** *Helicobacter pylori* infection in developing countries: the burden for how long? Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2009;15(3):201.
62. **Meyer-Rosberg K, Scott DR, Rex D, Melchers K, Sachs G.** The effect of environmental pH on the proton motive force of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1996;111(4):886-900.
63. **Williams C, Preston T, Hossack M, Slater C, McColl K.** *Helicobacter pylori* utilises urea for amino acid synthesis. *Pathogens and Disease*. 1996;13(1):87-94.
64. **Ferrero RL, Cussac V, Courcoux P, Labigne A.** Construction of isogenic urease-negative mutants of *Helicobacter pylori* by allelic exchange. *Journal of bacteriology*. 1992;174(13):4212-7.
65. **Chaput C, Boneca IG.** Bases moléculaires de l'interaction de *Helicobacter pylori* avec les cellules épithéliales gastriques. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2006;13(5):379-88.
66. **Ottemann KM, Lowenthal AC.** *Helicobacter pylori* uses motility for initial colonization and to attain robust infection. *Infection and immunity*. 2002;70(4):1984-90.
67. **Ilver D, Arnqvist A, Ögren J, Frick I-M, Kersulyte D, Incecik ET, et al.** *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*. 1998;279(5349):373-7.
68. **Odenbreit S, Till M, Hofreuter D, Faller G, Haas R.** Genetic and functional characterization of the alpAB gene locus essential for the adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric tissue. *Molecular microbiology*. 1999;31(5):1537-48.

69. **Warren JR, Marshall B.** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The lancet*. 1983;321(8336):1273-5.
70. **De Korwin J, Lozniewski A.** *Helicobacter pylori*: notions fondamentales et perspectives. *Encycl Med Chir Gastroentérologie*. 2000;9-000.
71. **Bommelaer g, varannes sb, flejou j-f, matysiak t, poynard t, richard a, et al.** Statut cagA et virulence des souches de *Helicobacter pylori*: Résultats d'une étude multicentrique prospective française: Tube digestif et pancréas. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2001;25(12):1084-9.
72. **Li SD, Kersulyte D, Lindley IJ, Neelam B, Berg DE, Crabtree JE.** Multiple Genes in the Left Half of the cagPathogenicity Island of *Helicobacter pylori* Are Required for Tyrosine Kinase-Dependent Transcription of Interleukin-8 in Gastric Epithelial Cells. *Infection and immunity*. 1999;67(8):3893-9.
73. **LAMARQUE D.** Les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori*, quelle importance? *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2001;25(12):1079-81.
74. **Skouloubris S, De HR, Labigne A.** Bacteriology and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *La Revue du praticien*. 2000;50(13):1409-13.
75. **Penston J, Wormsley K.** Nine years of maintenance treatment with ranitidine for patients with duodenal ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1992;6(5):629-45.
76. **Hotchin NA, Cover TL, Akhtar N.** Cell Vacuolation Induced by the VacA Cytotoxin of *Helicobacter pylori* Is Regulated by the Rac1 GTPase. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(19):14009-12.
77. **Boncristiano M, Paccani SR, Barone S, Ulivieri C, Patrussi L, Ilver D, et al.** The *Helicobacter pylori* vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms. *Journal of Experimental Medicine*. 2003;198(12):1887-97.
78. **Pasteur.fr.** cytotoxine vacuolisante. Available from: www.pasteur.fr/formation/AAEIP/Downloads/Hilde_de_Reuse.ppt.
79. **Ottlecz A, Romero JJ, Hazell SL, Graham DY, Lichtenberger LM.** Phospholipase activity of *Helicobacter pylori* and its inhibition by bismuth salts. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38(11):2071-80.
80. **Segal E, Tompkins L.** Identification of an RTX-like hemolysin produced by *Helicobacter pylori*. *Acta-Gastro-Enterologica Belgica*. 1993;56(suppl 63).
81. **Smolka AJ, Backert S.** How *Helicobacter pylori* infection controls gastric acid secretion. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(6):609-18.

82. **Ferrand J.** *Helicobacter pylori* dans un modèle de carcinogenèse gastrique impliquant les cellules souches mésenchymateuses: Bordeaux 2; 2009.
83. **McColl KE, El-Omar E, Gillen D.** *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterology Clinics*. 2000;29(3):687-703.
84. **Mégraud F.** Infection à *Helicobacter pylori*: bonnes pratiques. *La Presse Médicale*. 2010;39(7-8):815-22.
85. **e-cancer.fr.** Cancer-de-l-estomac/Facteurs-de-risques 2014. Available from: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-de-lestomac/facteurs-de-risques>.
86. **Courillon-Mallet A.** *Helicobacter pylori* et cancer gastrique: qui «prévenir»? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2009;33(4):301-5.
87. **Polk DB, Peek Jr RM.** *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(6):403.
88. **Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al.** *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(18):1267-71.
89. **Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter P, Megraud F, Palazzo L, De Mascarel A, et al.** Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut*. 2001;48(3):297-303.
90. **Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G.** Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. 1998;352(9131):878.
91. **Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K-i, Takagi A, Ogawa Y, et al.** Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura—a randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(6):1265.
92. **Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D.** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(2):237-46.
93. **Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al.** Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *haematologica*. 2009;94(6):850-6.
94. **Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al.** Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009;113(6):1231-40.

95. **Matsukawa Y, Iwamoto M, Kato K, Mizuno S, Gon Y, Hemmi A, et al.** Long term changes in platelet counts after H. pylori eradication in non-ITP patients. *Platelets*. 2010;21(8):628-31.
96. **George JN.** Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*; 2009.
97. **Thomson MJ, Pritchard DM, Boxall SA, Abuderman AA, Williams JM, Varro A, et al.** Gastric *Helicobacter* infection induces iron deficiency in the INS-GAS mouse. *PloS one*. 2012;7(11):e50194.
98. **Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, et al.** Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut*. 2003;52(4):496-501.
99. **Sipponen P, Laxen F, Huotari K, Härkönen M.** Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2003;38(12):1209-16.
100. **Sarari AS, Farraj MA, Hamoudi W, Essawi TA.** ***Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B12 deficiency.** *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2008;2(05):346-9.
101. **Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A.** Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *Journal of gastroenterology*. 2004;39(9):827-30.
102. **Loh JA, Kanani AS, Stark DF.** Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection and Chronic Urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(2):AB28.
103. **Chiu Y-C, Tai W-C, Chuah S-K, Hsu P-I, Wu D-C, Wu K-L, et al.** The clinical correlations of *Helicobacter pylori* virulence factors and chronic spontaneous urticaria. *Gastroenterology research and practice*. 2013;2013.
104. **Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF.** *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *International journal of dermatology*. 2009;48(5):464-9.
105. **Franceschi F, Niccoli G, Ferrante G, Gasbarrini A, Baldi A, Candelli M, et al.** CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis*. 2009;202(2):535-42.
106. **Tamer GS, Tengiz I, Ercan E, Duman C, Alioglu E, Turk UO.** *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with acute coronary syndromes. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(6):1253.

107. **Rogha M, Nikvarz M, Pourmoghaddas Z, Shirneshan K, Dadkhah D, Pourmoghaddas M.** Is helicobacter pylori infection a risk factor for coronary heart disease? *ARYA atherosclerosis*. 2012;8(1):5.
108. **Wedi B, Kapp A.** Helicobacter pylori infection in skin diseases. *American journal of clinical dermatology*. 2002;3(4):273-82.
109. **Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin J-D, Delchier J-C, Fauchère J-L, et al.** Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori (sans références bibliographiques). *Hépatogastro- & Oncologie Digestive*. 2012;19(7):475-94.
110. **De Korwin J-D.** Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à H. pylori. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2003;27(3-C2):380-90.
111. **GEFH.** diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie 2012. Available from: <http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie>.
112. **Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY.** PCR detection of Helicobacter pylori in clinical samples. *PCR Detection of Microbial Pathogens*: Springer; 2013. p. 279-87.
113. **Tankovic J, Chaumette-Planckaert M-T, Deforges L, Launay N, Le Glaunec J-M, Soussy C-J, et al.** Routine use of real-time PCR for detection of Helicobacter pylori and of clarithromycin resistance mutations. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2007;31(10):792-5.
114. **Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, Corbel C, Lascols C, Deforges L, et al.** Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in Helicobacter pylori. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(11):3600-7.
115. **Graham DY, Evans Jr DJ, Peacock J, Baker JT, Schrier WH.** Comparison of rapid serological tests (FlexSure HP and QuickVue) with conventional ELISA for detection of Helicobacter pylori infection. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91(5).
116. **Monteiro L, De Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, et al.** Diagnosis of Helicobacter pylori infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(2):353.
117. **KARIRE N.** les infections gastriques à Helicobacter pylori: évaluation de la recherche d'antigène dans les selles par rapport à l'étude histologique: étude prospective d'une Série de 80 échantillons 2014.
118. **Campus.cerimes.fr.** hepato-gastro-enterologie/enseignement/item290 2010. Available from: <http://umvf.univ-nantes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item290/site/html/iconographie.html>.

119. **Gisbert J, Khorrami S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares J.** Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H2-receptor antagonists—their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18(8):757-66.
120. **Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al.** Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
121. **Vergara M, Vallve M, Gisbert J, Calvet X.** Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18(6):647-54.
122. **Lind T, Mégraud F, Unger P, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, et al.** The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology*. 1999;116(2):248-53.
123. **Vallve M, Vergara M, Gisbert J, Calvet X.** Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(6):1149-56.
124. **Bouyssou C.** Évolution des stratégies thérapeutiques pour *Helicobacter pylori*. *Actualités Pharmaceutiques*. 2014;53(536):25-30.
125. **vidal. 2018.** Available from: <https://www.vidal.fr/>.
126. **Weisblum B.** Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(3):577.
127. **Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al.** *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2012;gutjnl-2012-302254.
128. **Xiao S, Liu W, Xia D, Jiang S, Wang R, Zhang Z, et al.** The efficacy of furazolidone and metronidazole in the treatment of chronic gastritis associated with *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori*—a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Hepato-gastroenterology*. 1990;37(5):503-6.
129. **Graham DY, Fischbach L.** *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143-53.
130. **Campo S, Zullo A, Hassan C, Morini S.** Antibiotic treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Recent patents on anti-infective drug discovery*. 2007;2(1):11-7.
131. **Zacharie S.** Faculté de Pharmacie: UNIVERSITE DE LIMOGES; 2014.

132. **Lamouliatte H, Zerbib F, Fotsing G, Chabrun E, Mégraud F, Cayla R, et al.** Bismuth-Containing Quadruple Therapy is Superior to Sequential Treatment for the Eradication of *Helicobacter Pylori*: Results of a Comparative Study in Daily Practice. *ACTA ENDOSCOPIA*. 2015;45(5):198-202.
133. **Blin P, Lelièvre B, Rouyer M, Zerbib F, Diquet B, Mégraud F, et al.** Étude pharmacocinétique et de sécurité du Pylera® en pratique courante en France: étude SAPHARY. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2017;65:S120-S1.
134. **Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans Jr DJ, Klein PD, et al.** Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992;102(2):493-6.
135. **Camargo MC, Piazuolo MB, Mera RM, Fontham ET, Delgado AG, Yopez MC, et al.** Effect of smoking on failure of *H. pylori* therapy and gastric histology in a high gastric cancer risk area of Colombia. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. 2007;37(4):238.
136. **Vakil N, Megraud F.** Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007;133(3):985-1001.
137. **Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T, López-Brea M.** High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(10):3703-7.
138. **Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, Song Q, Swerdlow D, Friedman C, et al.** Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(6):1088.
139. **Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al.** Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut*. 2006;55(12):1711-6.
140. **Deyi VM, Vanderpas J, Bontems P, Van den Borre C, De Koster E, Cadranel S, et al.** Marching cohort of *Helicobacter pylori* infection over two decades (1988–2007): combined effects of secular trend and population migration. *Epidemiology & Infection*. 2011;139(4):572-80.
141. **Dore MP, Leandro G, Realdi G, Sepulveda AR, Graham DY.** Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy. *Digestive diseases and sciences*. 2000;45(1):68-76.
142. **Fischbach L, Zanten S, Dickason J.** Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(10):1071-82.
143. **Van der Wouden E, Thijs J, Van Zwet A, Sluiter W, Kleibeuker J.** The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(7):1751.

144. **Nishizawa T, Suzuki H, Hibi T.** Quinolone-based third-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2009;44(2):119-24.
145. **Furuta T, Shirai N, Xiao F, Ohashi K, Ishizaki T.** Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;70(5):484-92.
146. **Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH.** The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(7):1467.
147. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al.** Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772-81.
148. **Calabrese C, Di Febo G, Areni A, Scialpi C, Biasco G, Miglioli M.** Pantoprazole, azithromycin and tinidazole: short duration triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14(12):1613-7.
149. **Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Bell D, Porro BG, Deltenre M, et al.** Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht Consensus Report. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1997;9(1):1-2.
150. **Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin A, Jones R, Axon A, et al.** Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(2):167-80.
151. **Bouilhat N, Burucoa C, Benkirane A, El Idrissi-Lamghari A, Al Bouzidi A, El Feydi A, et al.** High-level primary clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Morocco: a prospective multicenter molecular study. *Helicobacter*. 2015;20(6):422-3.
152. **Molina-Infante J, Lucendo A, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al.** Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(6):581-9.
153. **GEFH/helicobacter.fr.** Recommandations de prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori* 2016. Available from: <http://www.helicobacter.fr/images/Fiche2016.pdf>.
154. **Vale FF, Oleastro M.** Overview of the phytomedicine approaches against *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(19):5594.
155. **Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, de la Cruz-Herrera CF, Romero I.** Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(6):1450.

156. **Zeng M, Mao X-H, Li J-X, Tong W-D, Wang B, Zhang Y-J, et al.** Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;386(10002):1457-64.
157. **Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al.** Probiotiques et prébiotiques. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2011.
158. **Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A.** Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(9):1069-79.
159. **Tong J, Ran Z, Shen J, Zhang C, Xiao S.** Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(2):155-68.
160. **Cammarota G, Branca G, Ardito F, Sanguinetti M, Ianiro G, Cianci R, et al.** Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(9):817-20. e3.
161. **Chuang C-H, Sheu B-S, Kao A-W, Cheng H-C, Huang A-H, Yang H-B, et al.** Adjuvant effect of vitamin C on omeprazole-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Hepato-gastroenterology*. 2007;54(73):320-4.
162. **Sezikli M, Çetinkaya ZA, Sezikli H, Güzelbulut F, Tiftikçi A, Tüzün İnce A, et al.** Oxidative stress in *Helicobacter pylori* infection: does supplementation with vitamins C and E increase the eradication rate? *Helicobacter*. 2009;14(4):280-5.
163. **Sun YQ, Girgensone I, Leanderson P, Petersson F, Borch K.** Effects of antioxidant vitamin supplements on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Helicobacter*. 2005;10(1):33-42.
164. **Burger O, Weiss E, Sharon N, Tabak M, Neeman I, Ofek I.** Inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2002;42(S3):279-84.
165. **Gotteland M, Andrews M, Toledo M, Muñoz L, Caceres P, Anziani A, et al.** Modulation of *Helicobacter pylori* colonization with cranberry juice and *Lactobacillus johnsonii* La1 in children. *Nutrition*. 2008;24(5):421-6.
166. **Burger O, Ofek I, Tabak M, Weiss EI, Sharon N, Neeman I.** A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2000;29(4):295-301.
167. **Wittschier N, Faller G, Hensel A.** Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa. *Journal of ethnopharmacology*. 2009;125(2):218-23.

168. **Asha MK, Debraj D, Edwin JR, Srikanth H, Muruganantham N, Dethe SM, et al.** In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of a flavonoid rich extract of *Glycyrrhiza glabra* and its probable mechanisms of action. *Journal of ethnopharmacology*. 2013;145(2):581-6.
169. **Fukai T, Marumo A, Kaitou K, Kanda T, Terada S, Nomura T.** Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. *Life sciences*. 2002;71(12):1449-63.
170. **Haristoy X, Angioi-Duprez K, Duprez A, Lozniewski A.** Efficacy of sulforaphane in eradicating *Helicobacter pylori* in human gastric xenografts implanted in nude mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(12):3982-4.
171. **Mahady GB, Pendland SL, Yun GS, Lu Z-Z, Stoia A.** Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of *Helicobacter pylori*. *Anticancer research*. 2003;23:3699.
172. **Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A, Ala'Aldeen DA.** Mastic gum kills *Helicobacter pylori*. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(26):1946-.
173. **Srivastava JK, Shankar E, Gupta S.** Chamomile: a herbal medicine of the past with a bright future. *Molecular medicine reports*. 2010;3(6):895-901.
174. **Stamatis G, Kyriazopoulos P, Golegou S, Basayiannis A, Skaltsas S, Skaltsa H.** In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of Greek herbal medicines. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003;88(2-3):175-9.
175. **Hajar MH.** La résistance bactérienne: mécanismes et méthodes de detection au laboratoire. 2017.
176. **Tenover FC.** Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American journal of infection control*. 2006;34(5):S3-S10.
177. **Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asl YM.** Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World journal of methodology*. 2015;5(3):164.
178. **Testerman TL, Morris J.** Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(36):12781.
179. **Han S-R, Bhakdi S, Maeurer MJ, Schneider T, Gehring S.** Stable and unstable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*: should antibiotic resistance testing be performed prior to eradication therapy? *Journal of clinical microbiology*. 1999;37(8):2740-1.
180. **Van Zwet A, Vandenbrouke-Grauls C, Thijs J, Van der Wouden E, Gerrits M, Kusters J.** Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. 1998;352(9140):1595.
181. **Nishizawa T, Suzuki H, Tsugawa H, Muraoka H, Matsuzaki J, Hirata K, et al.** Enhancement of amoxicillin resistance after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(6):3012-4.

182. **Livermore DM.** beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical microbiology reviews.* 1995;8(4):557-84.
183. **Stewart PS, Costerton JW.** Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The lancet.* 2001;358(9276):135-8.
184. **DeLoney CR, Schiller NL.** Characterization of an in vitro-selected amoxicillin-resistant strain of *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2000;44(12):3368-73.
185. **Paul R, Postius S, Melchers K, Schäfer KP.** Mutations of the *Helicobacter pylori* Genes *rdxA* and *pbp1* Cause Resistance against Metronidazole and Amoxicillin. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2001;45(3):962-5.
186. **Gerrits MM, Godoy AP, Kuipers EJ, Ribeiro ML, Stoof J, Mendonça S, et al.** Multiple Mutations in or Adjacent to the Conserved Penicillin-Binding Protein Motifs of the Penicillin-Binding Protein 1A Confer Amoxicillin Resistance to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2006;11(3):181-7.
187. **Okamoto T, Yoshiyama H, Nakazawa T, Park I-D, Chang M-W, Yanai H, et al.** A change in PBP1 is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2002;50(6):849-56.
188. **Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M.** Correlation between Substitutions in Penicillin-Binding Protein 1 and Amoxicillin Resistance in *Helicobacter pylori*. *Microbiology and immunology.* 2007;51(10):939-44.
189. **Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M.** Mutations in penicillin-binding proteins 1, 2 and 3 are responsible for amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2008;61(5):995-8.
190. **Matteo MJ, Granados G, Olmos M, Wonaga A, Catalano M.** *Helicobacter pylori* amoxicillin heteroresistance due to point mutations in PBP-1A in isogenic isolates. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2008;61(3):474-7.
191. **Qureshi NN, Morikis D, Schiller NL.** Contribution of specific amino acid changes in penicillin binding protein 1 to amoxicillin resistance in clinical *Helicobacter pylori* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2011;55(1):101-9.
192. **DeLoney CR, Schiller NL.** Competition of various β -lactam antibiotics for the major penicillin-binding proteins of *Helicobacter pylori*: antibacterial activity and effects on bacterial morphology. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1999;43(11):2702-9.
193. **Zapun A, Macheboeuf P, Vernet T.** Penicillin-Binding Proteins and β -Lactam Resistance. *Antimicrobial Drug Resistance: Springer;* 2017. p. 177-211.
194. **Gerrits M, Schuijffel D, Van Zwet A, Kuipers E, Vandenbroucke-Grauls C, Kusters J.** Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to β -lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2002;46(7):2229-33.

195. **Kwon DH, Dore M, Kim J, Kato M, Lee M, Wu J, et al.** High-level β -lactam resistance associated with acquired multidrug resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(7):2169-78.
196. **Schiller NL.** Resistance mechanisms in an in vitro-selected amoxicillin-resistant strain of *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(12):4174-6.
197. **Qureshi NN, Gallaher B, Schiller NL.** Evolution of amoxicillin resistance of *Helicobacter pylori* in vitro: characterization of resistance mechanisms. *Microb Drug Resist*. 2014;20(6):509-16.
198. **Rimbara E, Noguchi N, Kijima H, Yamaguchi T, Kawai T, Sasatsu M.** Mutations in the 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* from Japan. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;30(3):250-4.
199. **Beek D, De Craen A.** A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy—the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13(8):1047-55.
200. **Giorgio F, Principi M, De Francesco V, Zullo A, Losurdo G, Di Leo A, et al.** Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*: Is this the main reason for triple therapy failure? *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2013;4(3):43.
201. **Kalach N, Benhamou PH, Dupont C, Raymond J.** Choosing triple therapy for *Helicobacter pylori* in children: antimicrobial resistance testing of first gastric biopsy culture may predict outcome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(2):225-6.
202. **Vega AE, Alarcón T, Domingo D, López-Brea M.** Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in frozen gastric biopsies from pediatric patients by a commercially available fluorescent in situ hybridization. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2007;59(4):421-3.
203. **Sigmund CD, Morgan EA.** Erythromycin resistance due to a mutation in a ribosomal RNA operon of *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1982;79(18):5602-6.
204. **Versalovic J, Osato MS, Spakovsky K, Dore MP, Reddy R, Stone GG, et al.** Point mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with different levels of clarithromycin resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1997;40(2):283-6.
205. **Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK, et al.** Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(2):477-80.
206. **Mégraud F.** Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *British medical bulletin*. 1998;54(1):207-16.

207. **Jeong J-Y, Mukhopadhyay AK, Dailidienė D, Wang Y, Velapatiño B, Gilman RH, et al.** Sequential inactivation of *rdxA* (HP0954) and *frxA* (HP0642) nitroreductase genes causes moderate and high-level metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Journal of bacteriology*. 2000;182(18):5082-90.
208. **Rothenbacher D, Bode G, Berg G, van Doornum G, Gommel R, Gonser T, et al.** Prevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection in preschool children: a population-based study from Germany. *International Journal of Epidemiology*. 1998;27(1):135-41.
209. **Becerikli T, Yilmaz Ö, Demiray-Gürbüz E, Soytürk M, Sanoğlu S, Ellidokuz H, et al.** Is Genotype Helicodr Method Efficient Enough To Detect *Helicobacter Pylori* in Comparison With Traditional Phenotypic Methods? *Helicobacter*. 2013;18:120.
210. **Tanir NF, Ndip RN.** Molecular detection of antibiotic resistance in South African isolates of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology research and practice*. 2013;2013.
211. **Trespalacios AA, Rimbara E, Otero W, Reddy R, Graham DY.** Improved allele-specific PCR assays for detection of clarithromycin and fluoroquinolone resistant of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies: identification of N87I mutation in *GyrA*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2015;81(4):251-5.
212. **Binh TT, Shiota S, Suzuki R, Matsuda M, Trang TTH, Kwon DH, et al.** Discovery of novel mutations for clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* by using next-generation sequencing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(7):1796-803.
213. **Van Doorn L-J, Glupczynski Y, Kusters JG, Mégraud F, Midolo P, Maggi-Solcà N, et al.** Accurate prediction of macrolide resistance in *Helicobacter pylori* by a PCR line probe assay for detection of mutations in the 23S rRNA gene: multicenter validation study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(5):1500-4.
214. **De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Ierardi E.** Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2011;2(3):35.
215. **Van Doorn L-J, Debets-Ossenkopp YJ, Marais A, Sanna R, Mégraud F, Kusters JG, et al.** Rapid detection, by PCR and reverse hybridization, of mutations in the *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene, associated with macrolide resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(7):1779-82.
216. **Deyi VYM, Burette A, Bentatou Z, Maaroufi Y, Bontems P, Lepage P, et al.** Practical use of GenoType® HelicoDR, a molecular test for *Helicobacter pylori* detection and susceptibility testing. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2011;70(4):557-60.
217. **Blaser MJ, Kirschner D.** The equilibria that allow bacterial persistence in human hosts. *Nature*. 2007;449(7164):843.

218. **Kao C-Y, Lee A-Y, Huang A-H, Song P-Y, Yang Y-J, Sheu S-M, et al.** Heteroresistance of *Helicobacter pylori* from the same patient prior to antibiotic treatment. *Infection, Genetics and Evolution*. 2014;23:196-202.
219. **de Korwin J-D.** Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à *helicobacter pylori*. *La Presse Médicale*. 2013;42(3):309-17.
220. **Wang Yh, Li Z, Wang L, Zhu-ge Ly, Zhao Rl, Wu S, et al.** A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2018.
221. **Aguilera-Correa JJ, Urruzuno P, Barrio J, Martinez MJ, Agudo S, Somodevilla A, et al.** Detection of *Helicobacter pylori* and the genotypes of resistance to clarithromycin and the heterogeneous genotype to this antibiotic in biopsies obtained from symptomatic children. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2017;87(2):150-3.
222. **Mansour KB, Burucoa C, Zribi M, Masmoudi A, Karoui S, Kallel L, et al.** Primary resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin of *Helicobacter pylori* isolated from Tunisian patients with peptic ulcers and gastritis: a prospective multicentre study. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2010;9(1):22.
223. **Seck A, Burucoa C, Dia D, Mbengue M, Onambele M, Raymond J, et al.** Primary antibiotic resistance and associated mechanisms in *Helicobacter pylori* isolates from Senegalese patients. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2013;12(1):3.
224. **McNulty C, Dent J, Wise R.** Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter pyloridis* to 11 antimicrobial agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985;28(6):837-8.
225. **Rautelin H, Seppälä K, Renkonen O, Vainio U, Kosunen T.** Role of metronidazole resistance in therapy of *Helicobacter pylori* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1992;36(1):163-6.
226. **Cederbrant G, Kahlmeter G, Ljungh Å.** Proposed mechanism for metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1992;29(2):115-20.
227. **Dutra Souto FJ, Jesus Fernandes Fontes C, Aguiar Rocha G, Rocha de Oliveira AM, Nogueira Mendes E, Magalhães Queiroz DMd.** Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1998;93(2):171-4.
228. **Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemec H, Schutze K, et al.** Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(5):308-12.

229. **Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G, Veldhuyzen van Zanten SJ, Berg DE, Hoffman PS.** Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* is due to null mutations in a gene (*rdxA*) that encodes an oxygen-insensitive NADPH nitroreductase. *Molecular microbiology*. 1998;28(2):383-93.
230. **Tomb J-F, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al.** Corrections: The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997;389(6649):412.
231. **Piffaretti J-C, Solcà NM, Bernasconi MV.** Mechanism of Metronidazole Resistance in.
232. **Tanih N, Ndip L, Ndip R.** Characterisation of the genes encoding resistance to metronidazole (*rdxA* and *frxA*) and clarithromycin (the 23S-rRNA genes) in South African isolates of *Helicobacter pylori*. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 2011;105(3):251-9.
233. **Rasheed F, Campbell BJ, Alfizah H, Varro A, Zahra R, Yamaoka Y, et al.** Analysis of clinical isolates of *Helicobacter pylori* in Pakistan reveals high degrees of pathogenicity and high frequencies of antibiotic resistance. *Helicobacter*. 2014;19(5):387-99.
234. **Miftahussurur M, Syam AF, Nusi IA, Makmun D, Waskito LA, Zein LH, et al.** Surveillance of *Helicobacter pylori* antibiotic susceptibility in Indonesia: different resistance types among regions and with novel genetic mutations. *PloS one*. 2016;11(12):e0166199.
235. **Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, Ho DD, Hoang HH, Ta L, et al.** The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(3):233.
236. **Mirzaei N, Poursina F, Moghim S, Rahimi E, Safaei HG.** The mutation of the *rdxA* gene in metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Advanced biomedical research*. 2014;3.
237. **Binh TT, Suzuki R, Trang TTH, Kwon DH, Yamaoka Y.** Search for novel candidate mutations for metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* using next-generation sequencing. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(4):2343-8.
238. **Butlop T, Mungkote N, Chaichanawongsaroj N.** Analysis of allelic variants of *rdxA* associated with metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*: detection of common genotypes in *rdxA* by multiplex allele-specific polymerase chain reaction. *Genet Mol Res*. 2016;15(3).
239. **Kwon D-H, El-Zaatari FA, Kato M, Osato MS, Reddy R, Yamaoka Y, et al.** Analysis of *rdxA* and involvement of additional genes encoding NAD (P) H flavin oxidoreductase (*FrxA*) and ferredoxin-like protein (*FdxB*) in metronidazole resistance of *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(8):2133-42.

240. **Jeong J-Y, Berg DE.** Mouse-colonizing *Helicobacter pylori* SS1 is unusually susceptible to metronidazole due to two complementary reductase activities. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(11):3127-32.
241. **Marais A, Bilardi C, Cantet F, Mendz GL, Mégraud F.** Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Research in microbiology*. 2003;154(2):137-44.
242. **Gong Y, Yuan Y.** Resistance mechanisms of *Helicobacter pylori* and its dual target precise therapy. *Critical reviews in microbiology*. 2018:1-22.
243. **Van Amsterdam K, Bart A, van der Ende A.** A *Helicobacter pylori* TolC efflux pump confers resistance to metronidazole. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(4):1477-82.
244. **Kaakoush NO, Asencio C, Megraud F, Mendz GL.** A redox basis for metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(5):1884-91.
245. **Tu IF, Liao JH, Yang FL, Lin NT, Chan HL, Wu SH.** Lon protease affects the RdxA nitroreductase activity and metronidazole susceptibility in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2014;19(5):356-66.
246. **Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, et al.** Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001;47(4):459-61.
247. **Ngoyi EN.** Résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques et d'autres substances antimicrobiennes.: Aspects moléculaires des mécanismes de détection: Université de Bordeaux; 2016.
248. **Midolo P, Korman M, Turnidge J, Lambert J.** *Helicobacter pylori* resistance to tetracycline. *The Lancet*. 1996;347(9009):1194-5.
249. **De Korwin J.** *Helicobacter pylori* 30 years after: What's new? *La Revue de medecine interne*. 2014;35(9):561.
250. **Raaf N, Amhis W, Saoula H, Abid A, Nakmouche M, Balamane A, et al.** Prevalence, antibiotic resistance, and MLST typing of *Helicobacter pylori* in Algiers, Algeria. *Helicobacter*. 2017;22(6).
251. **Megraud F, Lamouliatte H.** the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(11):1333-43.
252. **Realdi G, Dore MP, Piana A, Atzei A, Carta M, Cugia L, et al.** Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies. *Helicobacter*. 1999;4(2):106-12.

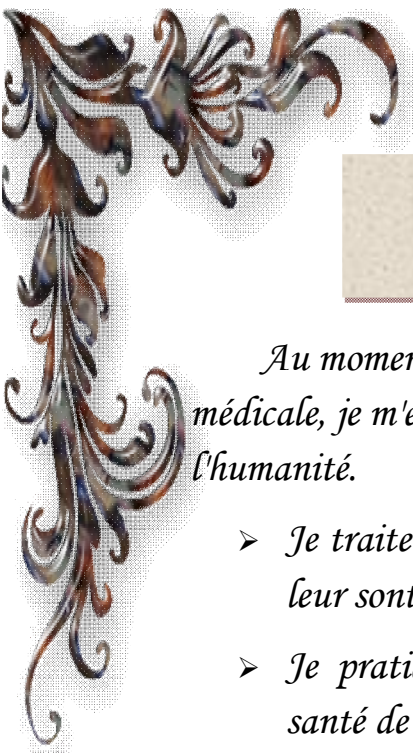
253. **Ecclissato C, Marchioretto M, Mendonca S, Godoy A, Guersoni R, Deguer M, et al.** Increased primary resistance to recommended antibiotics negatively affects *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2002;7(1):53-9.
254. **Ross JI, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ.** 16S rRNA mutation associated with tetracycline resistance in a gram-positive bacterium. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(7):1702-5.
255. **Trieber CA, Taylor DE.** Mutations in the 16S rRNA genes of *Helicobacter pylori* mediate resistance to tetracycline. *Journal of bacteriology*. 2002;184(8):2131-40.
256. **Gerrits MM, Berning M, Van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG.** Effects of 16S rRNA gene mutations on tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(9):2984-6.
257. **Wu JY, Kim JJ, Reddy R, Wang W, Graham DY, Kwon DH.** Tetracycline-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates with and without mutations in 16S rRNA-encoding genes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(2):578-83.
258. **Wueppenhorst N, Stueger H-P, Kist M, Glocker E.** Identification and molecular characterization of triple-and quadruple-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63(4):648-53.
259. **Toledo H, López-Solís R.** Tetracycline resistance in Chilean clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;65(3):470-3.
260. **Dadashzadeh K, Milani M, Rahmati M, Akbarzadeh A.** Real-time PCR detection of 16S rRNA novel mutations associated with *Helicobacter pylori* tetracycline resistance in Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(20):8883-6.
261. **Ngoyi O, Nina E, Atipo Ibara BI, Moyon R, Apendi A, Clausina P, et al.** Molecular detection of *Helicobacter pylori* and its antimicrobial resistance in Brazzaville, Congo. *Helicobacter*. 2015;20(4):316-20.
262. **Li Y, Dannelly HK.** Inactivation of the putative tetracycline resistance gene HP1165 in *Helicobacter pylori* led to loss of inducible tetracycline resistance. *Archives of microbiology*. 2006;185(4):255-62.
263. **Anoushiravani M, Falsafi T, Niknam V.** Proton motive force-dependent efflux of tetracycline in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Journal of medical microbiology*. 2009;58(10):1309-13.
264. **Giannini E, Bilardi C, Dulbecco P, Mamone M, Santi M, Testa R, et al.** A study of 4-and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(2):281-7.

265. **Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C.** High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter*. 2010;15(1):21-7.
266. **Selgrad M, Meile J, Bornschein J, Kandulski A, Langner C, Varbanova M, et al.** Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(11):1257-60.
267. **Jim HS, Park JY, Permuth-Wey J, Rincon MA, Phillips KM, Small BJ, et al.** Genetic predictors of fatigue in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy: preliminary findings. *Brain, behavior, and immunity*. 2012;26(7):1030-6.
268. **Moore RA, Beckthold B, Wong S, Kureishi A, Bryan LE.** Nucleotide sequence of the *gyrA* gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(1):107-11.
269. **Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit J-C, Soussy C-J.** Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low-and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(12):3942-4.
270. **Cattoir V, Nectoux J, Lascols C, Deforges L, Delchier J-C, Megraud F, et al.** Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a *gyrA* polymorphism associated with hypersusceptibility. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;29(4):389-96.
271. **Lee JW, Kim N, Nam RH, Park JH, Kim JM, Jung HC, et al.** Mutations of *Helicobacter pylori* associated with fluoroquinolone resistance in Korea. *Helicobacter*. 2011;16(4):301-10.
272. **Sanches BS, Martins GM, Lima K, Cota B, Moretzsohn LD, Ribeiro LT, et al.** Detection of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in Brazil: A national survey. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(33):7587.
273. **Trespacios-Rangél AA, Otero W, Arévalo-Galvis A, Poutou-Piñales RA, Rimbara E, Graham DY.** Surveillance of levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Bogota-Colombia (2009-2014). *PloS one*. 2016;11(7):e0160007.
274. **Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Tanahashi J, Fujioka T, Ikeda F, et al.** Sitaflaxacin activity against *Helicobacter pylori* isolates, including those with *gyrA* mutations. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(7):3097-9.
275. **Chang WL, Kao CY, Wu CT, Huang AH, Wu JJ, Yang HB, et al.** Gemifloxacin can partially overcome quinolone resistance of *H. pylori* with *gyrA* mutation in Taiwan. *Helicobacter*. 2012;17(3):210-5.
276. **Garcia M, Raymond J, Garnier M, Cremniter J, Burucoa C.** Distribution of spontaneous *gyrA* mutations in 97 fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* isolates collected in France. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(1):550-1.

277. **Teh X, Khosravi Y, Lee WC, Leow AHR, Loke MF, Vadivelu J, et al.** Functional and molecular surveillance of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Kuala Lumpur. *PloS one*. 2014;9(7):e101481.
278. **Phan TN, Santona A, Tran VH, Tran TNH, Cappuccinelli P, Rubino S, et al.** High rate of levofloxacin resistance in a background of clarithromycin-and metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in Vietnam. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;45(3):244-8.
279. **Miftahussurur M, Shrestha PK, Subsomwong P, Sharma RP, Yamaoka Y.** Emerging *Helicobacter pylori* levofloxacin resistance and novel genetic mutation in Nepal. *BMC microbiology*. 2016;16(1):256.
280. **Hanafi A, Lee WC, Loke MF, Teh X, Shaari A, Dinarvand M, et al.** Molecular and proteomic analysis of levofloxacin and metronidazole resistant *Helicobacter pylori*. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:2015.
281. **Deguchi R, Nakaminami H, Rimbara E, Noguchi N, Sasatsu M, Suzuki T, et al.** Effect of pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(5):888-92.
282. **Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, Bessède E, Lehours P, Mégraud F.** *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(8):715-8.
283. **Gisbert J, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, Cosme A, Molina-Infante J, Rodrigo L, et al.** Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(8):941-7.
284. **De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, et al.** Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*. 2010;19(4).
285. **Heep M, Beck D, Bayerdörffer E, Lehn N.** Rifampin and Rifabutin Resistance Mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(6):1497-9.
286. **Heep M, Rieger U, Beck D, Lehn N.** Mutations in the beginning of the *rpoB* Gene can induce resistance to Rifamycins in both *helicobacter pylori* and *mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(4):1075-7.
287. **Glocker E, Bogdan C, Kist M.** Characterization of rifampicin-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates from Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;59(5):874-9.
288. **Suzuki S, Suzuki H, Nishizawa T, Kaneko F, Ootani S, Muraoka H, et al.** Past rifampicin dosing determines rifabutin resistance of *Helicobacter pylori*. *Digestion*. 2009;79(1):1-4.

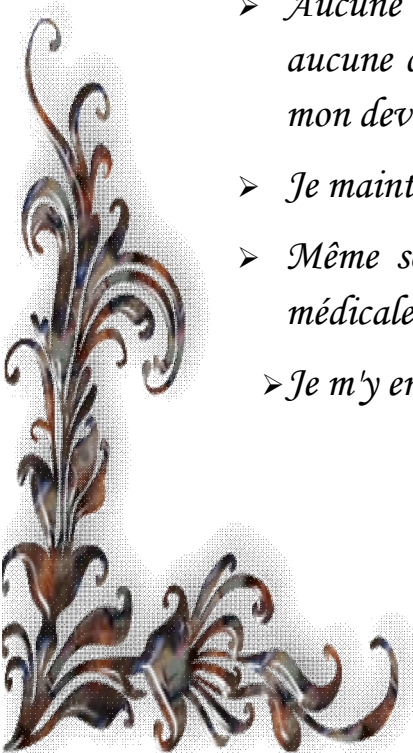
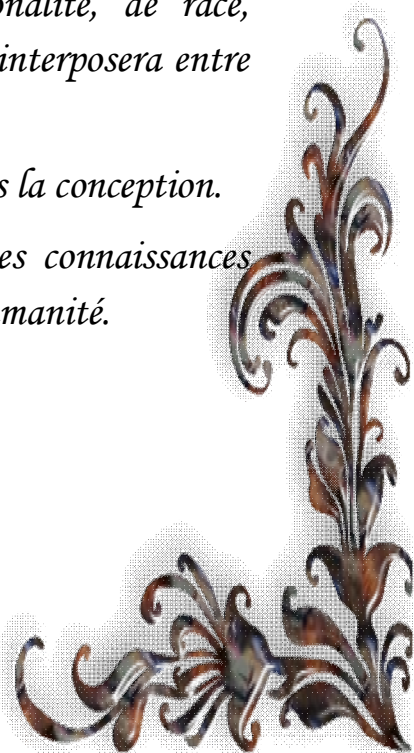
289. **Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F.** Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2013;18(s1):5-11.
290. **Nishizawa T, Suzuki H, Matsuzaki J, Muraoka H, Tsugawa H, Hirata K, et al.** *Helicobacter pylori* resistance to rifabutin in the last 7 years. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(11):5374-5.
291. **Gong Y, Yuan Y.** Resistance mechanisms of *Helicobacter pylori* and its dual target precise therapy. *Critical reviews in microbiology*. 2018;44(3):371-92.
292. **Barrell BG, Anderson S, Bankier A, de Bruijn M, Chen E, Coulson A, et al.** Different pattern of codon recognition by mammalian mitochondrial tRNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1980;77(6):3164-6.
293. **Kalach N, Benhamou P, Campeotto F, Bergeret M, Dupont C, Raymond J.** Clarithromycin Resistance and Eradication of *Helicobacter pylori* in Children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(7):2134-5.
294. **Sevin E, Lamarque D, Delchier J, Soussy C, Tankovic J.** Co-detection of *Helicobacter pylori* and of its resistance to clarithromycin by PCR. *FEMS microbiology letters*. 1998;165(2):369-72.
295. **O'connor A, Lamarque D, Gisbert JP, O'morain C.** Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2017. *Helicobacter*. 2017;22(S1).
296. **Analisisclinicarotger.es.** E-TEST. Available from: <http://www.analisisclinicarotger.es/en/workarea/microbiology-4-2-2-2>.
297. **Microbes-edu.org.** E-test of HP. <http://www.microbes-edu.org/glossaire/detail.cfm?cle=181>
298. **Mégraud F, Bénéjat L, Ngoyi ENO, Lehours P.** Molecular approaches to identify *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance. *Gastroenterology Clinics*. 2015;44(3):577-96.
299. **Mullis KB, Faloona FA.** Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Recombinant DNA Methodology*: Elsevier; 1989. p. 189-204.
300. **Saiki RK, Chang C-A, Levenson CH, Warren TC, Boehm CD, Kazazian Jr HH, et al.** Diagnosis of sickle cell anemia and β -thalassemia with enzymatically amplified DNA and nonradioactive allele-specific oligonucleotide probes. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(9):537-41.
301. **Gnis-pedagogie.** PCR principe. Available from: <http://www.gnis-pedagogie.org/biotechnologie-biologie-amplification-fragment-adn.html>
302. **Yan W, Chen J, Yu J, Li Z, Huang X, Zhang X.** Rapid detection of clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* from children's gastric biopsy specimens by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Zhonghua er ke za zhi= Chinese journal of pediatrics*. 2009;47(11):848-51.

303. **News-medical.net.** Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)-Technique 2016 Available from: [https://www.news-medical.net/life-sciences/Restriction-Fragment-Length-Polymorphism-\(RFLP\)-Technique-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Restriction-Fragment-Length-Polymorphism-(RFLP)-Technique-(French).aspx).
304. **Occhialini A, Urdaci M, Doucet-Populaire F, Bébéar CM, Lamouliatte H, Mégraud F.** Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(12):2724-8.
305. **Ménard A, Santos A, Mégraud F, Oleastro M.** PCR-restriction fragment length polymorphism can also detect point mutation A2142C in the 23S rRNA gene, associated with *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46(4):1156-7.
306. **Stone GG, Shortridge D, Versalovic J, Beyer J, Flamm RK, Graham DY, et al.** A PCR-oligonucleotide ligation assay to determine the prevalence of 23S rRNA gene mutations in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(3):712-4.
307. **helicobacter.fr.** helicostic 2012. Available from: <http://www.helicobacter.fr/index.php/etudes-en-cours/helicostic>.
308. **Rüssmann H, Adler K, Haas R, Gebert B, Koletzko S, Heesemann J.** Rapid and accurate determination of genotypic clarithromycin resistance in cultured *Helicobacter pylori* by fluorescent in situ hybridization. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(11):4142-4.
309. **Cerqueira L, Fernandes RM, Ferreira RM, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M, Figueiredo C, et al.** PNA-FISH as a new diagnostic method for the determination of clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori*. *BMC microbiology*. 2011;11(1):101.
310. **Wang Yh, Li Z, Wang L, Zhu-ge Ly, Zhao Rl, Wu S, et al.** A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2018;23(2):e12467.
311. **Reseau-canope.fr.** Available from: <http://www.reseau-canope.fr/svt-taches-complexes/chapitre.html?page=tt1st1c2ua>.



Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

مقاومة الملوية البوابية للمضادات الحيوية: مستجاداتها وطرق تشخيصها

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: مراد عبابو

المزاد في 04 يوليوز 1991 بمراكش

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الملوية البوابية – المقاومة – المضادات الحيوية – الآليات – التشخيص.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة