

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 199

HELICOBACTER PYLORI
EVOLUTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Youness DAHMANI

Né le 26 Septembre 1989 à Khemisset

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : *Helicobacter pylori – Clarithromycine – Métronidazole – IPP –
Quadrithérapie bismuthée.*

JURY

Pr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Pr. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Pr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Pr. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Pr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Pr. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ
رَّحْمَةً وَعِلْمًا

سورة غافر

صَلَّى
الْعَظِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale

Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali

Pr. CHAHED OUZZANI Houria

Pr. EL YAACOUBI Moradh

Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Pr. LACHKAR Hassan

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Radiologie

Gastro-Entérologie

Traumatologie Orthopédie

Gastro-Entérologie

Médecine Interne

Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib

Pr. DAFIRI Rachida

Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Radiologie

Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed

Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Cardiologie

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. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DAOUDI Rajae

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
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. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
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*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation

Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

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
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
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*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

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

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 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. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

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
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire

(mise en disponibilité)

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

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. GANA Rachid
 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. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 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 *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 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
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

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*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 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 ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI 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*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 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*

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 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**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015





Dédicaces

A ma chère maman Houria El BAKKALI,

Tu es un grand exemple de sacrifice et l'idéale mère de famille qui s'est dévouée continuellement. Tu m'as entouré d'une grande affection et toujours était d'un grand support dans les moments les plus difficiles. Aujourd'hui à travers ce modeste travail, je te dois une profonde et éternelle reconnaissance.

Aujourd'hui, ta réussite s'exprime à travers moi, merci pour tes conseils très pertinents. Je te remercie pour ton soutien inconditionnel et ton affection toujours renouvelée.

Tu m'as fait preuve de beaucoup de patience. Il en aura fallu pour boucler ces études de médecine. Il est temps de te dire tout mon amour, toute ma tendresse et toute mon affection.

Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposées afin d'assurer mon bien être.

Puisse ce jour être la récompense de tous tes efforts et l'exaucement de tes prières tant formulés.

A mon papa Abdellah DAHMANI,

Aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur des sentiments d'affection, d'estime et de respect envers un être cher. Puisse ton existence, pleine de droiture, de franchise et de sagesse me servir d'exemple dans l'exercice de ma profession.

Je te remercie pour l'apprentissage de l'autonomie et de la liberté de choix que tu m'as accordés. Trouve ici l'expression de tout mon amour. Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire mon amour envers un père merveilleux.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois.

Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

***A ma géniale sœur, mon génial frère,
ma belle sœur et ma charmante nièce :***

Fatima Zohra (Tata), Mohammed amine,

Je ne saurais exprimer ma reconnaissance et ma gratitude envers vous pour votre soutien et votre patience. J'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous. En témoignage des sentiments fraternels je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance, et la profondeur affection. Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.

Cet achèvement je vous le dois, je vous aime.

A la famille DAHMANI et EL BAKALLI :

Je dédie ce travail à mon très cher oncle Driss pour son soutien et conseils, ainsi que ma tante Rahma.

A la mémoire de mon cher oncle Sidi Mohamed, j'aurais bien voulu que tu sois parmi nous en ce jour mémorable. Que la clémence de dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme. Ma tante Rabiaa, merci pour tes soutiens moral et tes prières.

Oncle Omar, tante Schéhérazade, Soukaina-Salim-Imane, Wissam, Shahinèze et Yassine, je vous aime.

Aussi à tous mes oncles, tantes, cousins, cousines leurs enfants, je vous remercie.

Les mots me manquent et je ne pourrais jamais vous remercier pour tout l'amour, les sacrifices, la tendresse et la confiance que vous m'avez témoignée.

A Dady mohammed :

Merci pour la superbe amitié que nous avons pu forger, merci pour toutes les blagues, ta bonne humeur, tes encouragements et mes fous rires.

A tous mes collègues:

Ghemimet Manar, El Abdi Alae, Alaoui Imane, Allousi Houda, Benhedda Hicham, Mahmoud Dabagh, Cheraqui Amine, Debono Leila, Fatima zohra Houzmali, Driouch Latifa, Hamza Dergamoun, Eddaoudi Meryem, Anass Belguerrab, Afaf Maarouf, Saidi Soumia, Bouchra Elallali, Jihane...

Je vous dédie ce modeste travail en témoignage des profonds sentiments amicaux que nous avons partagé. Vous avez rayonné merveilleusement dans ma vie et vous le resterez à jamais. Merci de m'avoir fait apprécier que les bonnes choses, rien ne change malgré le temps et les distances, nos discussions n'ont toujours pas de fin, et j'en suis très heureux. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

Merci de m'avoir permis de partager avec vous ce bout de chemin et surtout de vivre intensément ce parcours des études médicales, professionnelles mais surtout fortement humaines.

Un merci spécial à ma super et unique Marwa

A mes amis :

Anouar Zamraki, Hicham Segten, Brahim Hafid, Ait Mansour Mohammed, Bidal Mohammed.

Un gigantesque Merci à vous frères, A tous nos souvenirs d'enfance et nos fous rires qui vivront toujours en moi.



Remerciement

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur MIMOUN Zouhdi,

Professeur de microbiologie

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la
présidence du jury de notre thèse.*

Nous vous exprimons notre gratitude et notre respect profond.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Madame Sakina EL HAMZAoui,

Professeur de microbiologie

Merci pour m'avoir accueilli dans votre service et pour m'avoir accepté ce sujet de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée du début à la fin du travail et pour votre disponibilité. Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infailible, merci d'avoir trouvé les mots qu'il faut aux moments qu'il faut.

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

Je vous prie de trouver ici, cher Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance, de mon respect et mon grand estime.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Saida TELLAL,

Professeur de biochimie

Pour avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse et pour avoir voulu examiner notre travail. Veuillez trouver dans ce présent travail nos remerciements sincères.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Ahmed GAOUZI,

Professeur de pédiatrie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions pour le temps et l'intérêt que vous y avez porté. Recevez ici le témoignage de notre gratitude.

***A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur Yassine SAKHSOKH,
Professeur de microbiologie***

*Nous vous remercions pour avoir accepté d'évaluer et de juger
notre travail.*

Soyez assuré de notre respect et de notre sincère gratitude.

A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame Nezha MESSAOUDI :
Professeur d'hématologie biologique

Nous sommes très honorés de votre présence parmi notre jury de thèse.

Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive gratitude et de nos respectueux sentiments.

Merci à Tous les professeurs de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat qui ont contribué à notre formation.



Liste des illustrations

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien.
Alp A	: Alkaline phosphatase A.
ARN	: Acide Ribonucléique.
ARNr	: Acide Ribonucléique ribosomique.
Bab A2	: Adhésine Blood group antigen binding A2.
Cag	: Cytotoxin associated gene.
CMI	: Concentration minimale inhibitrice.
DEIA	: DNA Enzyme Immunoassay.
EHSG	: European Helicobacter Study Group.
ELISA	: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay.
E-test	: Epsilometer-test.
<i>fdx</i>	: Ferredoxin.
<i>Fish</i>	: Hybridation in situ en fluorescence.
<i>Fret</i>	: Fluorescence Resonance Energy Trasnfert.
GEFH	: Groupe d'études Français des Hélicobacter.
Hsp	: Heat schock protein.
IL-8	: Interleukine 8.

IPP	: Inhibiteur de la pompe à protons.
LiPA	: Line Probe Assay.
LPS	: Lipopolysaccharide.
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue.
NAPDH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.
PCR	: Polymerase Chain Reaction.
PGN	: Peptidoglycane.
PLP	: Protéine liant la pénicilline.
RFLP	: Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction.
<i>rrn</i>	: Ribosomal RNA.
TRU	: Test respiratoire à l'urée.
UPTC	: Urease-Positive Thermophilic Campylobacter.
Vac	: Active vacuolating cytotoxin, cytotoxine vacuolisante.

Liste des Figures

Figure 1 : *Helicobacter pylori* au microscope.

Figure 2 : *Helicobacter pylori* vue par microscopie électronique en transmission.

Figure 3 : *Helicobacter pylori* : forme végétative habituelle.

Figure 4 : *Helicobacter pylori* observée au Microscope électronique à balayage.

Figure 5 : Aspect d'une culture de *Helicobacter pylori* sur milieu de Mueller-Hinton Additionné de 10% de sang de cheval : colonies ponctiformes brillantes (Laboratoire de bactériologie, CHU Nancy).

Figure 6 : Résumé de la pathogénicité de *Helicobacter pylori*.

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

Figure 8 : Aspect des colonies de *H.pylori* sur gélose Columbia au sang frais.

Figure 9 : Gélose Pylori bioMérieux.

Figure 10 : Gélose Skirrow.

Figure 11 : Aspects des colonies de *Helicobacter pylori* sur gélose Columbia au sang.

Figure 12 : Examen microscopique d'une colonie de *Helicobacter pylori* (coloration de Gram, grossissement x 100) : présence de bactéries incurvées à Gram négatif.

Figure 13 : Galerie API-Campylo.

Figure 14 : Mise en évidence de l'activité uréasique de *Helicobacter pylori* : virage d'une solution d'urée et de rouge phénol, du jaune (à droite) au rose fuchsia (à gauche), par libération d'ammoniac (principe du test rapide de l'uréase).

Figure 15 : Test de l'urease en milieu Urée-Indole.

Figure 16 : Test respiratoire à l'urée marquée.

Figure 17 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C .

Figure 18 : Bandelette ELISA pour le sérodiagnostic.

Figure 19 : Coupe histologique colorée de la muqueuse de l'estomac à l'Hématoxyline et l'éosine (H et E), indiquant la colonisation de *Helicobacter pylori* [15].

Figure 20 : L'antibiogramme permet la recherche de la sensibilité de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques.

Figure 21 : E-test et Antibiogramme.

Figure 22 : Méthode d'amplification génique.

Figure 23 : Taux de résistances primaires à la clarithromycine.

Figure 24 : Répartition par pays de la résistance à la clarithromycine.

Figure 25 : Taux de résistances primaires à la lévofloxacine.

Figure 26 : Répartition par pays de la résistance à la lévofloxacine.

Figure 27 : Résistance secondaire de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques.

Figure 28 : Stratégie d'éradication de *Helicobacter pylori* avec trois lignées de trithérapie.

Figure 29 : Stratégie d'éradication de *Helicobacter pylori* avec traitement séquentiel et deux lignées de traitement.

Figure 30 : Quadrithérapie séquentielle (QS) vs trithérapie standard (TS)
Essais randomisés au Maroc.

Liste des tableaux

Tableau I : Classification de l'*Hélicobacter pylori*.

Tableau II : Diversité génétique chez *Hélicobacter pylori*.

Tableau III : Prévalence de l'infection à *Hélicobacter pylori* en fonction du sexe et de l'âge.

Tableau IV : Méthodes diagnostiques de l'infection à *Hélicobacter pylori*.

Tableau V : Valeurs de sensibilité et spécificité (en %) observées pour les techniques de détection de *Hélicobacter pylori*.

Tableau V : Valeurs de sensibilité et spécificité (en %) observées pour les techniques de détection de *Hélicobacter pylori*.

Tableau VI : Mécanismes de résistance aux principaux antibiotiques utilisés dans le traitement de l'infection à *Hélicobacter pylori*.

Tableau VII : Evolution des taux de résistance primaire de *Hélicobacter pylori* aux antibiotiques.

Tableau VIII : Résistance de *Hélicobacter pylori* aux antibiotiques au CNR (388 souches, de 11/2011 à 04/2014).

Tableau IX : Inhibiteurs de la pompe à protons disponibles pour le traitement d'éradication de *Hélicobacter pylori*.

Tableau X : Trithérapie IPP/Amoxicilline/Clarithromycine.

Tableau XI : Alternatives en cas de contre-indication.

Tableau XII : Trithérapie après un échec d'éradication.

Tableau XIII : Trithérapie avec la lévofloxacine en 3^{ème} intention.

Tableau XIV : Trithérapie avec la Rifabutine après deux échecs.

Tableau XV : Traitement séquentiel chez l'adulte.

Tableau XVI : Schéma posologique quotidien de PYLERA®.



Sommaire

I.Introduction	1
II. Historique	3
III. Epidémiologie	6
III.1. Agent pathogène : <i>Helicobacter pylori</i>	7
III.1.1. Morphologie et caractéristiques du génome	8
III.1.1.1. Caractères morphologiques	8
III.1.1.2. Caractéristique du génome	10
III.1.2 Vitalité	11
III.1.3. Culture et identification	12
III.2. Réservoir	14
III.3. Transmission	14
II.3.1. Transmission oro-orale	14
II.3.2. Transmission oro-fécale	15
III.4. Réceptivité	16
III.5. Facteurs favorisants	16
III.5.1 Facteurs exogènes	16
III.5.2. Facteurs endogènes	17
III.6. Physiopathogénie	17
III.6.1. Colonisation : survie et multiplication	18
III.6.1.1. Résistance à l'acidité	18

III.6.1.2. Mobilité.....	19
III.6.2. Persistance de la bactérie	19
III.6.2.1. Adhérence	19
III.6.2.2. Inefficacité du système immunitaire	20
III.6.3. Facteurs impliqués dans la pathogenèse	21
III.6.3.1. Propriétés pro-inflammatoires de certaines souches	21
III.6.3.2. Genèse des lésions de la muqueuse	22
III.6.3.2.a Uréase.....	22
III.6.3.2.b Cytotoxine vacuolisante	22
III.6.3.2.c Lipopolysaccharide (LPS)	23
III.6.3.2.d Activités enzymatiques	23
III.6.3.3. Dérégulation de la sécrétion acide	23
III.7. Phase aiguë.....	25
III.8. Phase chronique	26
IV. Aspect épidémiologique et répartition géographique	27
V. Diagnostic.....	31
V.1. Clinique	32
V.2. Biologie (Tableaux IV, V)	33
V.2.1. Bactériologie	34
V.2.1.1. Prélèvement	34
V.2.1.2. Macroscopie	34

V.2.1.3. Microscopie	35
V.2.1.3.a. Examen à l'état frais entre lame et lamelle	35
V.2.1.3.b. Examen après coloration	36
V.2.1.3.c. Cytologie	36
V.2.1.4. Culture	36
V.2.1.4.a. Milieu	37
V.2.1.4.b. Ensemencement	38
V.2.1.4.c. Incubation.....	38
V.2.1.4.d. Durée	38
V.2.1.5. Identification	38
V.2.1.5.a. Aspect des colonies.....	40
V.2.1.5.b. Gram sur les colonies	40
V.2.1.5.c. Galerie d'identification	41
V.2.2. Tests rapides	41
V.2.2.1. Test à l'uréase	42
V.2.2.2. Test respiratoire à l'urée marquée	43
V.2.2.3. Recherche des antigènes de <i>Helicobacter pylori</i> dans les selles	45
V.2.3. Recherche d'anticorps sériques	45
V.2.4. Anatomopathologie	46
V.2.5. Biologie moléculaire	48
V.2.6. Antibiogramme	48

V.2.6.1. But de l'antibiogramme	48
V.2.6.2. Principe de l'antibiogramme.....	49
V.2.6.3. Mise en œuvre	49
VI. Evolution de la resistance de <i>Helicobacter pylori</i> aux antibiotiques	55
VI.1 Observance du traitement	56
VI.2 Résistance bactérienne	57
VI.2.1. Résistance à l'Amoxicilline.....	57
VI.2.2. Résistance à la clarithromycine	58
VI.2.3 Résistance au métronidazole	58
VI.2.4. Résistance à la lévofloxacine.....	59
VI.2.5. Résistance à la Tétracycline	59
VI.3. Détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques	61
VI.3.1. Méthodes de détection phénotypique	61
VI.3.2. Méthodes de détection génotypique	63
VI.4. Résistances observées	65
VII. Approche thérapeutique	72
VII.1. Médicament utilisés	73
VII.1.1. Antibiotiques	73
VII.1.1.1. Amoxicilline	73
VII.1.1.2. Macrolides	74
VII.1.1.3. Nitro-imidazolés	74

VII.1.1.4. Autres antibiotiques	76
VII.1.2.1. Inhibiteurs de la pompe à proton	77
VII.1.2.1.a. Mécanisme d'action	77
VII.1.2.1.b. Différents médicaments	77
VII.1.2.2. Antihistaminiques H2	79
VII.2. Schémas thérapeutiques	80
VII.3. Ordonnances proposées	88
VII.3.1. Ordonnances proposées par différents auteurs.....	88
VII.2.2. Ordonnances locales pratiques	90
VIII. Prévention	94
Conclusion	99
Résumé.....	106
Références bibliographiques.....	110



I. Introduction

Quarante ans après sa découverte surprenante par Barry Marshall et Robin Warren couronnée par le prix de Nobel de médecine en 2005, bactérie vedette.

En effet les professeurs ont démontré en 1982 que l'estomac pouvait être infesté par une bactérie très particulière. L'*Helicobacter pylori* a fait, depuis cette date, l'objet de nombreux travaux dans le but de comprendre les mécanismes de la résistance de la bactérie au pH acide de l'estomac, et de pouvoir l'éradiquer [1,2].

C'est l'infection la plus répandue dans le monde, touchant environ un tiers de la population des pays développés et plus des deux tiers dans les pays en développement. La transmission de la bactérie est probablement interhumaine, oro-ORale ou oro-fécale.

La mise au point de traitements curatifs a bouleversé l'histoire naturelle de l'infection que l'on guérit dans la majorité des cas par l'administration d'un traitement antibiotique et anti-sécrétoire [3,4].

Cependant ces traitements bien codifiés dans les années 1990, sont devenus moins efficaces. Comme cela est classique en pathologie infectieuse, le développement des résistances aux antibiotiques apparaît comme une des principales causes de ces échecs, justifiant de nouvelles recommandations diagnostiques, thérapeutiques et de recherche.

Les objectifs de notre travail s'articulent donc autour des points suivants :

- Déterminer la fréquence de l'infection d'*Helicobacter pylori* au Maroc et dans le monde.
- Etudier l'évolution de la résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques.
- Trouver une approche thérapeutique conviviale récente.



II. Historique

En 1875, des scientifiques allemands découvrirent une bactérie hélicoïdale dans des estomacs humains. Celle-ci ne pouvant être cultivée, les recherches la concernant furent finalement abandonnées.

En 1886, identification de bactéries spiralées dans des lavages gastriques humains par Walery Jaworski (Université de Cracovie).

Puis, en 1892, l'italien Giulio Bizzozzero observa lui aussi des organismes en spirale dans l'estomac de chiens.

Au début du XXème siècle, un médecin allemand Walter Krienitz décrit, en 1906, la présence de Spirochètes de différentes formes dans le contenu gastrique de patients atteints de cancer gastrique [5]. Puis dans la première moitié du XXème siècle, de nombreuses descriptions microbiologiques de bactéries dans l'estomac suivirent, mais la théorie initiée par Schwartz selon laquelle « pas d'acide, pas d'ulcère » était également bien présente dans de nombreux esprits.

En somme, ce n'est que 100 ans plus tard, en 1982, que deux chercheurs australiens, J. Robin Warren et Barry J. Marshall, isolèrent et réussirent à cultiver pour la première fois, la bactérie à partir de biopsies gastriques. Ils démontrèrent par la suite que cette bactérie initialement nommée *Campylobacter pyloridis* causait des ulcères gastriques en remplissant efficacement les postulats de Koch [6]. Cette découverte leur valut le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2005.

Avant que soit reconnu le rôle de cette bactérie, les ulcères de l'estomac étaient habituellement soignés par des médicaments qui neutralisaient l'acidité stomacale, ou diminuaient sa production. Bien que cette technique donnât de bons résultats, les ulcères réapparaissaient très souvent. Un médicament

classiquement utilisé était le sub-salicylate de bismuth. Il fonctionnait assez bien, mais fut finalement abandonné, son mécanisme d'action étant inconnu et le bismuth étant un métal toxique. Il semble maintenant plausible que le sel de bismuth fonctionne comme un toxique tuant les bactéries (antibiotique). La plupart des ulcères sont maintenant efficacement traités par des antibiotiques ciblant *Helicobacter pylori*.

Cette bactérie fut initialement appelée *Campylobacter pyloridis*, puis *Campylobacter pylori* (après correction grammaticale latine). Finalement, après que le séquençage de son ADN eut montré que la bactérie n'appartenait pas au genre *Campylobacter*, elle fut placée dans un nouveau genre : *Helicobacter*. Le nom *pylori* tire son origine du latin « pylorus », qui signifie « gardien de l'ouverture », et qui fait référence à l'ouverture circulaire (pylore) menant de l'estomac au duodénum.

Alors que *Helicobacter pylori* reste la seule espèce connue capable de coloniser l'estomac humain, d'autres espèces de *Helicobacter* ont été identifiées chez d'autres mammifères, ainsi que chez certains oiseaux.

Une autre équipe de chercheurs a montré que *Helicobacter pylori* était déjà présente dans l'estomac d'environ la moitié des Homo sapiens il y a 58 000 ans dans la souche africaine, avant les grandes migrations des êtres humains vers l'Asie et l'Europe. Ces chercheurs ont en effet observé que la diversité génétique de *Helicobacter pylori* diminue lorsque l'on s'éloigne de l'Afrique de l'est, de la même façon que dans la lignée humaine, et que la bactérie semble avoir migré en dehors de l'Afrique il y a environ 58 000 ans [7].



III. Epidémiologie

III.1. Agent pathogène : *Helicobacter pylori*

C'est en 1989 que *Campylobacter pyloridis* fut reclassé parmi les Epsilon-protéobactéries dans un genre nouveau *Helicobacter*, sous le nom de *Helicobacter pylori*, à cause de sa forme spiralée [8]. *Helicobacter pylori* est une bactérie à Gram négatif flagellée,

vivant en microaérobiose. Sa principale caractéristique sur le plan biochimique est son uréase qui est très active. Il possède également une catalase, une cytochrome oxydase et une gamma-glutamyl transpeptidase. Il ne fermente pas les sucres et n'hydrolyse pas l'hippurate [9].

A l'heure actuelle, plus de 30 espèces différentes de *H. pylori* ont été répertoriées [10].

Ainsi l'*Helicobacter pylori* est classé selon l'ordre suivant (**Tableau I**) :

Tableau I : Classification de l'*Helicobacter pylori*

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>

III.1.1. Morphologie et caractéristiques du génome :

III.1.1.1. Caractères morphologiques :

Helicobacter pylori est un bacille gram négatif de forme spiralée et lophotriche qui colonise la muqueuse gastrique de l'homme. *Helicobacter pylori* se présente comme un bacille incurvé en forme de S. Sa taille est de 2 à 4 μm de long et de 0,5 μm de large [11].

Elle possède 4 à 6 flagelles unipolaires recouverts d'une gaine constituée d'un prolongement de la membrane externe et se terminant par un bulbe. La présence de ces flagelles associée à la forme spiralée de la bactérie confère à *Helicobacter pylori* une grande mobilité (Fig. 1, 2, 3 et 4) [12,13].



Figure 1 : *Helicobacter pylori* au microscope [14].



Figure 2 : *Helicobacter pylori* vue par microscopie électronique en transmission [15].

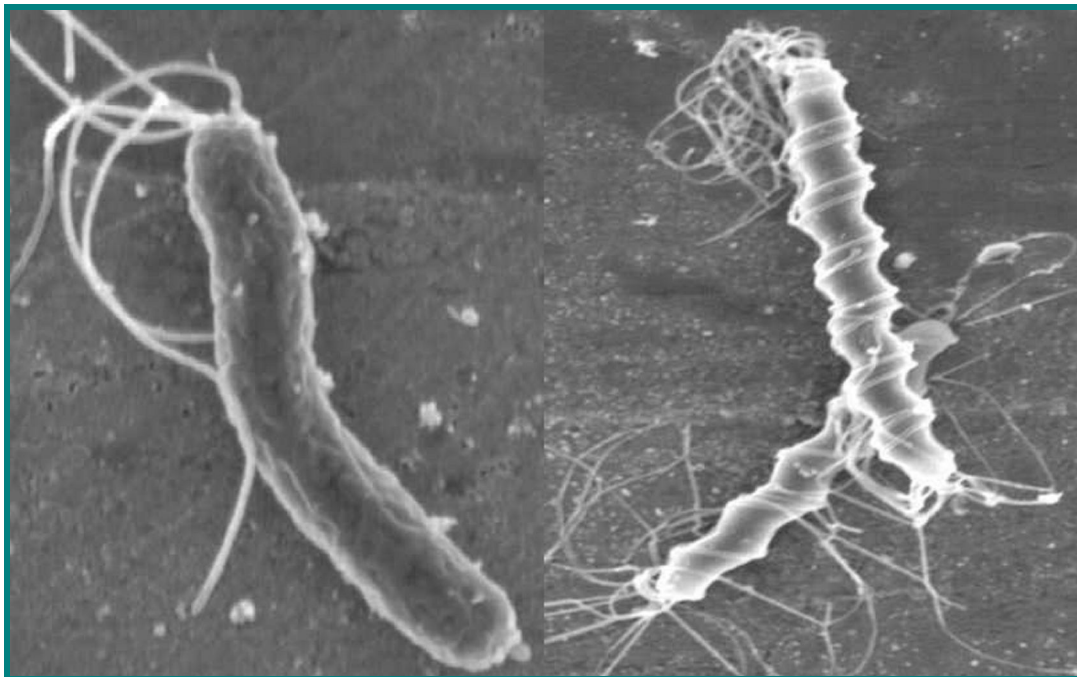


Figure 3 : *Helicobacter pylori* : forme végétative habituelle. [16].



Figure 4 : *Helicobacter pylori* observe au Microscope électronique à balayage [12].

III.1.1.2. Caractéristique du génome [17] :

Helicobacter pylori possède un haut degré de polymorphisme génomique.

L'hétérogénéité des souches de *Helicobacter pylori*, unique dans le monde bactérien, est telle que chaque souche peut être différenciée d'une autre. La raison de cette diversité génomique n'est pas connue ; elle se traduit à différents niveaux (**Tableau II**) :

- a-** Présence de mutations ponctuelles : exemple de la variabilité des séquences nucléotidiques du gène *ureC* (maintenant désigné *glmM*) décrite par Kansau et al. [18].
- b-** Mosaïcisme au niveau de certains gènes, à l'exemple du gène Vacuolating cytotoxin gene (*vacA*).
- c-** Présence ou absence de la «région cytotoxin associated gene (*Cag*)» ou îlot de pathogénicité ;

- d- Enfin, l'analyse de la carte génomique de souches indépendantes a révélé l'existence de vastes réarrangements génomiques ainsi que la présence de séquences d'insertions (IS605, IS606) et de séquences répétées.

Tableau II : Diversité génétique chez *Helicobacter pylori* [18].

Type	Exemple
Mutation ponctuelle	<i>gImM/ureC</i> , (Heat shock protein) <i>hspA</i>
Mosaïque	<i>vacA</i> (<i>s1a</i> , <i>s1b</i> , <i>s1c</i> , <i>s2m1</i> , <i>s2m2</i>)
Gènes non conservés	Région « <i>cag</i> »
Réarrangements génomiques	Carte génomique variable
Séquences d'insertion	IS605, IS606

III.1.2 Vitalité :

Helicobacter pylori vit généralement dans des conditions micro-aérobiques dans un micro-environnement neutre entre la couche muqueuse et l'épithélium superficiel de l'estomac. On observe dans les cultures vieilles la présence de formes coccoïdes qui semblent correspondre au repliement du bacille à l'intérieur d'une extension de la membrane externe. La viabilité ou non de ces formes coccoïdes non cultivables fait l'objet de nombreuses controverses [19].

L'uréase permet à la bactérie de survivre dans le milieu acide de l'estomac. Une partie de cette enzyme est sécrétée par la bactérie, une autre partie provient de la lyse de bactéries environnantes, par un phénomène dit de la « lyse altruiste ». L'uréase permet aux bactéries d'utiliser l'urée comme source d'azote. En effet, elle transforme l'urée en ammoniac qui peut être assimilé via la glutamate déshydrogénase ou la glutamine synthétase, suivant la quantité d'énergie disponible dans le milieu. L'ammoniac étant une base, il permet de

diminuer la quantité d'ions H_3O^+ dans le milieu, et donc d'augmenter le pH, ce qui permet à la bactérie de survivre dans le milieu acide gastrique [11].

III.1.3. Culture et identification :

La culture de *Helicobacter pylori* est une méthode diagnostique très spécifique (100% par définition). L'isolement à partir d'une biopsie gastrique, en 3 à 12 jours en fonction des caractéristiques de la souche d'une bactérie spiralée à Gram négatif possédant une oxydase, une catalase et une uréase, est suffisant pour affirmer le diagnostic. Cette culture est cependant délicate en particulier car *Helicobacter pylori* est une bactérie fragile, d'où la nécessité de respecter des conditions particulières de transport (milieu de transport type Portagerm Pylori, ou congélation immédiate à $-80^{\circ}C$), et d'employer des milieux de cultures adaptés. En règle générale, la culture de *Helicobacter pylori* n'est pratiquée que dans des laboratoires spécialisés. L'isolement de *Helicobacter pylori* est cependant nécessaire pour déterminer sa sensibilité aux antibiotiques et ainsi suivre l'épidémiologie des résistances et ajuster au mieux le traitement d'éradication [9].

Les milieux de culture développés pour *Helicobacter pylori* contiennent une base d'agar, des suppléments de culture afin d'apporter à la fois des facteurs de croissance et d'assurer la sélectivité du milieu. Les principales bases d'agar utilisées sont la gélose « cœur-cerveille », la gélose Columbia et la gélose Wilkins Chalgren. Le sang est un supplément de culture idéal pour cette bactérie comme source de vitamines et d'oligo-éléments. Le sang humain aurait un léger avantage, mais, face aux problèmes liés à son utilisation, il est en pratique remplacé par l'ajout de 10% de sang de mouton ou de cheval. Afin d'assurer la sélectivité des milieux de culture, l'ajout de différents agents anti-microbiens peut être nécessaire.

En pratique quotidienne, il est nécessaire de combiner des milieux sélectifs et non sélectifs. Le pH du milieu (entre 5 et 6) et la fraîcheur du milieu (1 semaine maximum) sont deux points primordiaux à respecter. Différents systèmes peuvent être utilisés pour générer une atmosphère adaptée, par exemple une enceinte à l'aide d'un mélange gazeux ou des sachets générant une atmosphère enrichie en H₂ et CO₂. Les boîtes doivent être incubées à 37°C. En culture primaire à partir de biopsies gastriques, des colonies peuvent apparaître à partir du 3^{ème} jour de culture, mais il est nécessaire d'attendre 10 jours afin d'être sûr de la négativité. En subculture, les colonies doivent cependant être repiquées au maximum tous les 2 à 3 jours afin d'éviter l'apparition de formes coccoïdes non cultivables. **(Fig. 5) [20].**



Figure 5 : Aspect d'une culture de *Helicobacter pylori* sur milieu de Mueller-Hinton Additionné de 10% de sang de cheval : colonies ponctiformes brillantes (Laboratoire de bactériologie, CHU Nancy) [11].

III.2. Réservoir :

Bien que l'estomac humain soit maintenant le seul réservoir significatif de *Helicobacter pylori*, de nombreuses études, notamment moléculaires, montrent que l'eau souillée peut être une source de contamination.

Le rôle des animaux dans la transmission de *Helicobacter pylori* a été évoqué. En dehors de certains primates, aucun réservoir de *Helicobacter pylori* n'a pu être clairement démontré. Les mouches et les cafards peuvent, via des contacts possible matières fécales/aliments, véhiculer de faibles quantités de bactérie. Les animaux de compagnie (chats, chiens) peuvent être à l'origine de contamination humaine (on parle alors de zoonose) par une autre espèce *Helicobacter heilmannii* [11].

III.3. Transmission :

III.3.1. Transmission oro-orale [13, 21] :

Il existe une contamination oro-orale à partir du réservoir humain renfermant *Helicobacter pylori* dans l'estomac, mais également à partir des sécrétions gastriques, et peut être de la salive et de la plaque dentaire où il a pu être isolé.

A partir de l'estomac, *Helicobacter pylori* peut coloniser la partie haute du tube digestif.

On peut penser que le liquide gastrique transporte les organismes viables jusqu'à l'œsophage et la bouche durant la régurgitation.

Helicobacter pylori a été trouvé dans la salive de quelques personnes infectées, donc les bactéries peuvent s'étendre par le contact de bouche à bouche comme l'embrassement.

Les chercheurs ne sont pas certains comment les gens contractent l'infection *Helicobacter pylori*, mais ils pensent qu'il peut être transmis par le contact avec des sources alimentaires ou d'eau qui sont contaminées par des excréments. Le risque augmente avec une histoire d'antécédent familial d'ulcère; exposition à des sources contaminées ; mauvaises conditions d'hygiène ; et conditions de vie précaire (promiscuité).

L'évidence de la propagation intra-familiale de l'infection entre parents et enfants, entre les époux ou entre les personnes habitant un même lieu plaiderait aussi en faveur de ce mode de transmission [22].

III.3.2. Transmission oro-fécale [23,13] :

Le suc gastrique est éliminé dans l'intestin mais il n'a jamais été prouvé de multiplication de *Helicobacter pylori* dans les selles. *Helicobacter pylori* est sensible à la bile acide ce qui pourrait être la cause de sa destruction dans les intestins. Il souffrirait aussi de la compétition des autres micro-organismes de l'intestin.

L'existence de ce mode de transmission impliquerait la capacité de survie de *Helicobacter pylori* dans l'environnement extérieur permettant sa transmission par les aliments, par l'eau ou même par contact direct [24].

Une dernière possibilité, moins fréquente, d'infection interhumaine est la voie iatrogène qui se vérifie lorsque des appareillages médicaux (endoscopes, instruments d'hygiène dentaire) sont utilisés sans être désinfectés entre deux

patients. Plusieurs études ont en effet décrit un risque plus élevé d'infection à *Helicobacter pylori* chez les patients réalisant des endoscopies gastriques [25].

Ce facteur de transmission perendoscopique est maintenant minimisé par les procédures de désinfection recommandées. Paradoxalement, les dentistes semblent moins exposées du fait probablement d'un inoculum beaucoup plus faible de bactérie au niveau de la salive.

III.4. Réceptivité :

On ne sait actuellement pas exactement comment les gens contractent l'infection à *Helicobacter pylori*. Une contamination d'aliments ou d'eau et une contamination de bouche à bouche par la salive sont les principaux facteurs de propagation de l'infection. On ne sait pas pourquoi les symptômes se développent chez certains enfants et non chez d'autres [11].

La maladie à *Helicobacter pylori* est immunisante [26].

III.5. Facteurs favorisants :

III.5.1 Facteurs exogènes [28] :

•Facteurs environnementaux :

- Contamination d'eau ou d'aliment par les excréments.
- Mauvaises condition d'hygiène.
- Conditions de vie précaire (promiscuité).
- Tabac.
- Prise médicamenteuse d'Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).

• **Facteurs génétiques :**

- Antécédent familial d'ulcère.

• **Facteurs iatrogènes :**

- Explorations endoscopiques, instruments d'hygiène dentaire.

III.5.2. Facteurs endogènes :

- Hyper-sécrétion acide gastrique.
- Inefficacité des systèmes de défense.

III.6. Physiopathogénie (Fig. 6) [28,29] :

Helicobacter 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 engainés) ;
- Pénétrer la couche de mucus (flagelles) ;
- Adhérer à la surface de l'épithélium (adhésines) ;
- Léses les cellules épithéliales (toxine vacuolisante, protéase, phospholipase) ;
- Résister à la réponse immunitaire et notamment à la phagocytose (catalase, superoxyde dismutase).

Les facteurs de virulence sont regroupés en 3 catégories : les facteurs de colonisation permettant à la bactérie de survivre, les facteurs de persistance de la bactérie à l'origine de sa multiplication, et les facteurs de pathogénicité induisant les lésions tissulaires.

III.6.1. Colonisation : survie et multiplication

Résister à l'acidité et se mouvoir dans la couche épaisse de mucus gastrique sont deux propriétés de *Helicobacter pylori* essentielles pour la survie et la multiplication bactérienne dans l'estomac humain.

III.6.1.1. Résistance à l'acidité [30,31] :

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 [32].

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 *Helicobacter pylori*.

III.6.1.2. Mobilité [28,12] :

La mobilité est conférée par la morphologie spiralée de la bactérie ainsi que par la présence de 4 à 6 flagelles unipolaires. Cette mobilité permet à *Helicobacter 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 *Helicobacter pylori* pour coloniser durablement la muqueuse gastrique.

III.6.2. Persistance de la bactérie :

III.6.2.1. Adhérence [33,34] :

L'adhérence est considérée comme une propriété indispensable à la multiplication et à la persistance de la bactérie au sein de la muqueuse. La muqueuse colonisée présente un épithélium altéré.

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

- L'adhésine 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 [33].

- Les deux adhésines homologues Alkaline phosphatase A (Alp A) et Alkaline phosphatase B (Alp B) produites par tous les isolats de *Helicobacter pylori* et permettant à cette bactérie d'interagir avec les tissus gastriques [34].

III.6.2.2. Inefficacité du système immunitaire [39,16] :

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 de *Helicobacter pylori*.

En dépit de cette réponse immunitaire, *Helicobacter pylori* échappe 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, programmée ou non par *Helicobacter 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 de *Helicobacter 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 Lewis^x et/ou Lewis^y, également présents à la surface des cellules épithéliales gastriques.

Cette faible activité endotoxique couplée à ce remarquable mimétisme moléculaire pourrait ainsi permettre à la bactérie d'échapper à la surveillance immunitaire et de persister au sein de la muqueuse.

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

III.6.3. Facteurs impliqués dans la pathogenèse :

Le pouvoir pathogène de *Helicobacter pylori* résulte de trois principaux facteurs :

- Sa capacité à causer une réaction inflammatoire persistante ;
- Sa capacité à synthétiser des produits qui directement ou indirectement vont endommager la muqueuse gastrique ;
- Son aptitude à perturber le contrôle de la sécrétion acide par les cellules pariétales [36,37,38].

III.6.3.1. 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 *Helicobacter 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 *Helicobacter 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 *Helicobacter pylori* [37].

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 [36].

Toutefois la virulence de CagA n'a pas une traduction clinique constante [38].

III.6.3.2. Genèse des lésions de la muqueuse :

III.6.3.2.a Uréase [28,39,40] :

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.

III.6.3.2.b Cytotoxine vacuolisante [12,28,41] :

La cytotoxine vacuolisante est une protéine présente chez la moitié des souches de *Helicobacter pylori* et codée par un gène VacA. Elle induit une vacuolisation des cellules épithéliales en culture ainsi qu'in vivo chez l'homme.

Les souches de *Helicobacter 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.

III.6.3.2.c Lipopolysaccharide (LPS) [12,28,41] :

Le LPS provenant de différentes souches de *Helicobacter pylori* a été caractérisé et une grande diversité de structures chimiques a été mise en évidence. Il s'est avéré que certains LPS possèdent une structure identique à celles des antigènes des groupes sanguins Lewis^x et Lewis^y.

Il semble posséder des propriétés biologiques permettant de lui attribuer un rôle dans la pathogénie. Différentes études ont montré qu'il jouait un rôle dans la modification de la structure du mucus.

III.6.3.2.d Activités enzymatiques [28,42, 43] :

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 de *Helicobacter pylori* pourrait affecter l'intégrité des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique et altérer la perméabilité des membranes cellulaires.

III.6.3.3. Dérégulation de la sécrétion acide [28] :

L'infection aiguë à *Helicobacter 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.

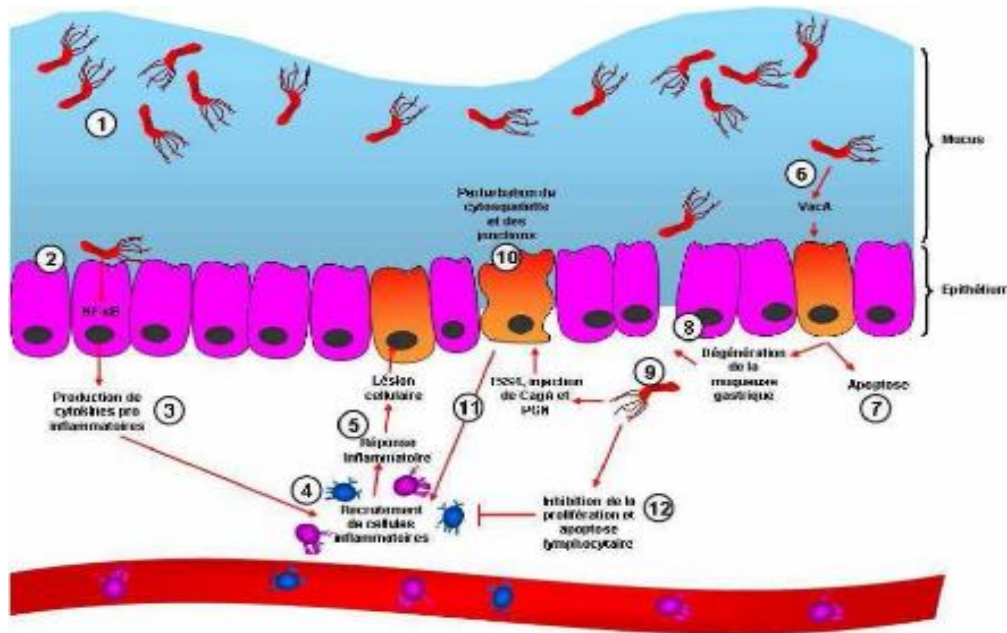


Figure 6 : Résumé de la pathogénicité de *Helicobacter pylori* [44] ;

Légende :

- 1 : Les flagelles et la forme spiralée de *Helicobacter 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, *Helicobacter 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 : CagA perturbe les voies de signalisation cellulaire et modifie la morphologie épithéliale en désorganisant les jonctions intracellulaires.
- 11 : Recrutement de cellules immunitaires.
- 12 : *Helicobacter pylori* bloque également la maturation des lymphocytes et induit leur apoptose.

III.7. Phase aiguë [45,46,47] :

Cette phase correspond à l'ingestion, la pénétration et le déplacement de la bactérie dans le mucus grâce aux flagelles. L'activité uréasique de *Helicobacter pylori* permet sa survie en milieu acide en alcalinisant le milieu ambiant grâce à la production d'ammoniac. 20% des bactéries adhèrent aux cellules épithéliales par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. *Helicobacter pylori* provoque une diminution de la couche de mucus, fragilisant ainsi la muqueuse et lèse l'épithélium en produisant des cytotoxines ou des enzymes protéolytiques induisant l'altération des jonctions intercellulaires. Cette phase est caractérisée par une inflammation aiguë avec présence de polynucléaires.

L'IL-8 sécrétée par les cellules épithéliales en réponse à l'infection par *Helicobacter pylori* permet le recrutement des polynucléaires neutrophiles qui, en phagocytant les bactéries, vont libérer des substances toxiques entretenant les lésions.

Cette phase est de courte durée. L'infection aiguë s'accompagne d'une séroconversion avec la présence très transitoire d'IgM, suivie d'une réponse IgG qui perdure alors tout le temps de l'infection. En termes de spécificité, la réponse anticorps est très polymorphe selon les individus. L'origine de ce polymorphisme n'est pas connue.

III.8. Phase chronique [45,46,47] :

Elle survient en l'absence d'éradication. Elle est caractérisée par une inflammation chronique active et une réponse immunitaire muqueuse spécifique.

Les polynucléaires persistent mais l'infiltrat inflammatoire est alors plutôt constitué de cellules mononuclées : macrophages, lymphocytes T.

La présence de follicules lymphoïdes est fréquente et plus importante chez l'enfant. La stimulation immunitaire, qui entretient la réaction de la muqueuse, semble due à la libération par *Helicobacter pylori* de nombreux facteurs immunogènes.



IV. Aspect épidémiologique et répartition géographique

En raison de sa très forte prévalence, l'infection à *Helicobacter pylori* figure parmi les infections bactériennes chroniques les plus répandues dans le monde (**Fig. 7**).

L'infection prédomine dans les milieux les plus défavorisés, due en particulier à l'absence de matériel de réfrigération, la promiscuité, les conditions sanitaires défavorables. La vie en collectivité augmente le risque d'infection.

L'infection à *Helicobacter pylori* chez l'homme n'est pas significativement différente de celle observée chez la femme (le sex-ratio est voisin de 1). La plupart des séries notent une augmentation de la fréquence de l'infection avec l'âge [48].

Son incidence qui augmente avec l'âge permet de différencier la situation des pays industrialisés de celle des pays en développement.

Dans les pays en développement, l'infection se contracte dans la petite enfance avec une forte progression, puisque 70 % à 80 % des enfants de 10 ans sont atteints. Elle atteint 80 à 90 % dans les pays à forte prévalence (Afrique, Amérique du Sud, Inde et Chine) [49,50].

L'association de cette forte prévalence aux faibles niveaux socio-économiques caractérise l'épidémiologie à *Helicobacter pylori*. Les conditions de vie, en particulier la taille de la famille, l'exiguïté des logements, la promiscuité, jouent un rôle important.

Au Maroc, la prévalence hospitalière est estimée à environ 71%, en Algérie 78 %, 69 % en Côte d'Ivoire et au Sénégal 82 %.

Elle est beaucoup plus basse dans les pays développés (France 30 %, Angleterre 34 %, U.S.A. 30 %) [48].

Tableau III : Prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* en fonction du sexe et de l'âge. [51].

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

Le Maroc est un pays de haute prévalence, néanmoins des limites sont à l'encontre de l'étude de cette bactérie, ceci est du à l'absence d'étude sérologiques, cependant les études sont basées sur des séries d'endoscopie et biopsies (**Tableau III**) [51].

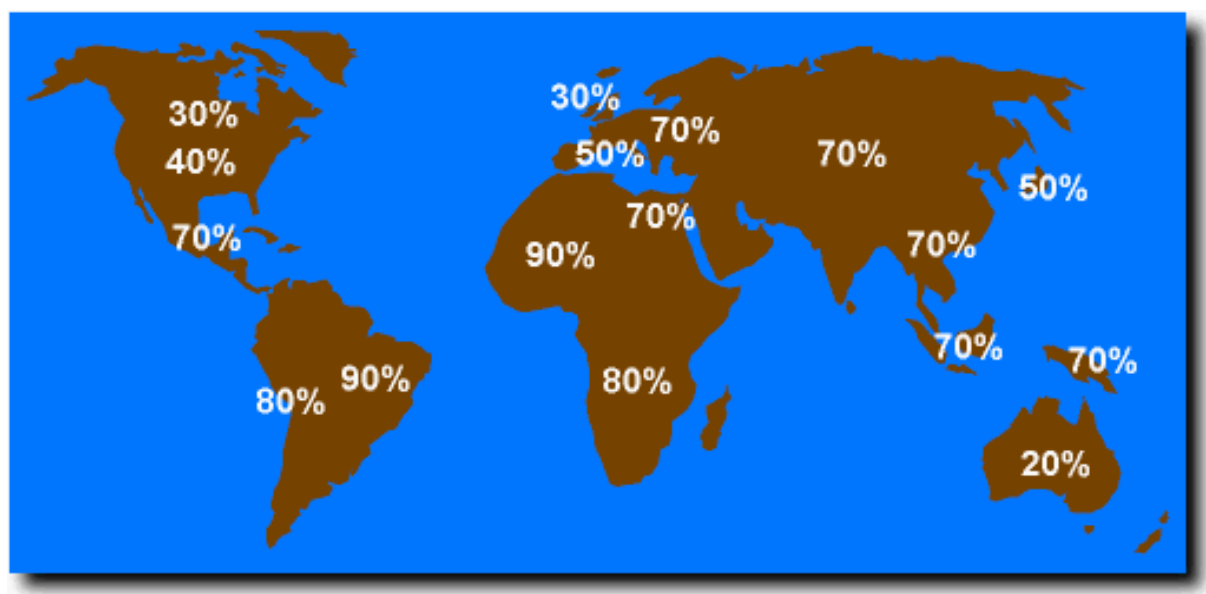


Figure 7 : Prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* [52].

- Très forte prévalence, la moitié de la population humaine mondiale.
- Fortes disparités géographiques (niveau socio-économique)

Dans les pays développés, l'incidence de l'infection est nettement inférieure durant l'enfance puisque seulement 10% des enfants de 10 ans sont atteints.

Chez les adultes, respectivement 20% des moins de 40 ans et la moitié des plus de 50-60 ans sont atteints [53].

Il semble que la contamination se fait précocement. Il est admis un effet lié aux générations. L'hypothèse retenue est que les adultes de 60 ans nés avant 1945 ont vécu dans des conditions socio-économiques et d'hygiène moins favorables [54].

Actuellement la prévalence dans les pays industrialisés diminue en raison de l'amélioration constante des conditions de vie, et d'un accès plus large aux antibiotiques durant l'enfance.



V. Diagnostic

V.1. Clinique [55] :

La reconnaissance de *Helicobacter pylori* comme l'agent causal majeur de la gastrite chronique (inflammation persistante de la membrane muqueuse de l'estomac), de la maladie d'ulcère de l'estomac et le cancer d'estomac, a engendré la recherche intensive sur la pathophysiologie et l'épidémiologie de ce micro-organisme.

Le malaise abdominal est le symptôme le plus commun. Ce malaise est d'habitude un morne, rongeur le mal qui vient et va pendant plusieurs jours ou semaines. Il arrive d'habitude 2 à 3 heures après un repas, au milieu de la nuit (quand l'estomac est vide) et est soulagé en mangeant, buvant du lait ou en prenant des médicaments antiacides. D'autres symptômes incluent : les brûlures d'estomac, la perte de poids, ballonnement et des symptômes moins communs incluent : faiblesse d'appétit, nausées et vomissements. Il est aussi important de se rendre compte que l'infection peut être asymptomatique.

L'examen clinique est le plus souvent normal. En effet la sensibilité épigastrique à la palpation douce ou profonde n'est pas suffisamment sensible ni spécifique pour avoir un intérêt diagnostique.

La lésion de base de l'infection à *Helicobacter pylori* est une gastrite. Elle peut persister des décennies, voire toute la vie du sujet mais n'est pas forcément symptomatique. Par contre, elle peut évoluer vers les maladies suivantes :

- Maladie ulcéreuse :

L'infection à *Helicobacter pylori* peut évoluer dans environ 5% des cas, vers la maladie ulcéreuse. Elle va fragiliser la muqueuse qui devient alors sensible à l'acide.

- Cancer gastrique :

L'infection à *Helicobacter pylori* est la première infection bactérienne associée au développement de cancers chez l'homme. Dans moins de 1% des cas, la gastrite va évoluer vers un carcinome gastrique.

- Le lymphome du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) :

Autre cancer gastrique, encore plus rare, a vu son pronostic transformé depuis la connaissance de *Helicobacter pylori*.

V.2. Biologie (Tableaux IV, V) :

La biologie a un double intérêt [56,57] :

- Diagnostic de l'infection :

Dans la mesure où le diagnostic d'ulcère duodénal ou gastrique, repose sur l'endoscopie, l'examen anatomo-pathologique est la méthode de choix. Il doit être réalisé à partir d'au moins deux biopsies fundiques et antrales. Le test à l'uréase peut constituer une alternative en raison de son délai de réponse rapide et de sa simplicité.

Les méthodes non invasives sont sans intérêt puisqu'en l'absence d'endoscopie, elles ne permettent pas de préciser la nature des lésions en rapport avec l'infection.

➤ Contrôle de l'éradication :

Les modalités du contrôle de l'éradication sont fonction de la localisation de l'ulcère et de son évolution sous traitement. Il doit être réalisé 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

V.2.1. Bactériologie [58] :

L'examen bactériologique consiste en la mise en culture de *Helicobacter pylori*. Il présente une excellente sensibilité 80 à 95%.

V.2.1.1. Prélèvement :

➤ Prélèvement : deux biopsies doivent être prélevées spécifiquement pour le diagnostic bactériologique dans l'antrum et le corps gastrique.

➤ Transport : les biopsies prélevées doivent être adressées au laboratoire dans les deux heures dans 0,5 ml d'eau physiologique stérile. Au-delà de deux heures, les biopsies doivent être placées dans un milieu de transport spécifique (type Portagerm Pylori) conservé à -4°C. Après 24 heures, la conservation par congélation est nécessaire.

➤ Broyage des biopsies : les biopsies sont broyées à l'aide d'un broyeur ou dilacérées au scalpel dans une boîte de Pétri stérile, pour obtenir un produit homogène.

V.2.1.2. Macroscopie [59] :

Les colonies de *Helicobacter pylori* sont de petite taille, de 1 à 2 mm de diamètre, non pigmentées, translucides et isolées (**Fig. 8**).



Figure 8 : Aspect des colonies de *H.pylori* sur gélose Columbia au sang frais [60].

V.2.1.3. Microscopie :

V.2.1.3.a. Examen à l'état frais entre lame et lamelle [61] :

Cette analyse doit respecter les étapes suivantes :

- Essuyer une lame avec de l'alcool et flamber au bec Bunsen.
- Déposer une goutte d'eau stérile à l'aide d'une seringue ou d'une pipette Pasteur sur la lame.
- Pipeter un fragment de biopsie et déposer sur la lame.

Observation au microscope photonique :

- Déposer une lamelle sur la lame.
- Déposer une goutte d'huile à immersion sur la lamelle.
- Observer à l'objectif x 100.

L'observation d'un petit bacille incurvé avec une mobilité frénétique caractéristique, indique la présence de *Helicobacter pylori*.

V.2.1.3.b. Examen après coloration [58] :

Le produit de broyage est étalé en frottis sur une lame et coloré par la méthode de Gram. *Helicobacter pylori* apparaît comme un bacille incurvé, spiralé, à Gram négatif. La sensibilité de l'examen microscopique est de 75%.

Après une fixation au formol puis une coloration au Giemsa modifié ou au Crésyl violet, un biologiste entraîné portera, par un examen direct, le diagnostic avec une sensibilité et une spécificité supérieur à 90%.

Excellent pour diagnostiquer l'infection, il est beaucoup moins précis pour juger, un mois après traitement, d'une éradication thérapeutique.

V.2.1.3.c. Cytologie [62] :

Les bacilles à Gram négatif spiralés ou incurvés peuvent se trouver répartis de manière très hétérogène, le plus souvent regroupés à proximité des cellules épithéliales dans les trainées de mucus.

V.2.1.4. Culture [63,64] :

C'est le test de référence pour la mise en évidence de la bactérie. Elle permet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et le typage de la souche.

Les biopsies (antrale et ou fundique) doivent être acheminées au laboratoire à 4°C en moins de 4 heures. Au-delà de ce délai, le recours à un milieu de transport adapté réfrigéré est indispensable, et l'incubation à 37°C en milieu micro-aérobie.

La culture est longue, elle doit être prolongée de 3 à 12 jours. Relativement coûteuse et fastidieuse, elle n'est justifiée que pour réaliser un antibiogramme en cas de résistance à un premier ou un second traitement.

V.2.1.4.a. Milieu :

- Milieu commercialisé : gélose Pylori bioMérieux. Prêt à l'emploi ; conservation à +4°C jusqu'à date de péremption. Cependant le milieu ne permet pas la culture de tous les isolats (**Fig. 9**).

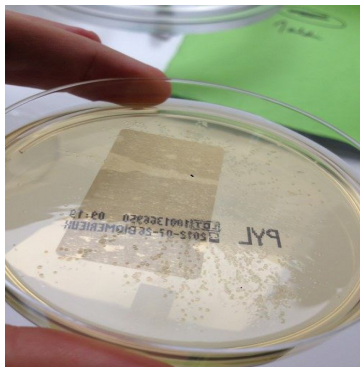


Figure 9 : Gélose Pylori bioMérieux [65].

- Milieu à préparer au laboratoire : gélose Skirrow (base Columbia, supplément de Skirrow + sang de mouton) ; gélose utilisée par le CNR des Hélicobacters (Base Wilkins Chalgren, Vancomycine 10µg/mL, Amphotéricine B 10µg/mL, Cefsulodine 10µg/mL, Triméthoprim 5µg/mL + 10% sang humain). *Avantage* : Bonne sélectivité. *Inconvénients* : contrôler la qualité des milieux, péremption de 1 à 2 semaines maximum (**Fig. 10**).



Figure 10 : Gélose Skirrow [65].

V.2.1.4.b. Ensemencement [61] :

Sa réalisation suit les étapes suivantes :

- Pipeter un fragment de biopsie et le déposer sur le milieu Colombia au sang frais avec supplément (préalablement coulé et incubé pendant 24 heures, à 37°C).
- Ensemencer à l'aide d'une pipette en râteau en effectuant des mouvements circulaires sans toucher les bords de la boîte de Pétri.

V.2.1.4.c. Incubation [58] :

L'incubation est réalisée en jarre étanche, en atmosphère micro-aérobie (5% d'oxygène), à 35° C.

V.2.1.4.d. Durée [58] :

En primo-culture, les colonies n'apparaissent pas avant trois jours, elles doivent donc être examinées chaque jour à partir du 3^{ème} jour. Les cultures doivent être incubées 12 jours avant d'être déclarées négatives.

V.2.1.5. Identification [61] :

L'identification repose sur les conditions de culture (notamment la micro-aérophilie), et sur les caractères morphologiques (l'aspect au Gram) et biochimiques.

Les caractères biochimiques à rechercher sont :

a) Recherche de la cytochrome oxydase :

- Humidifier un disque de diméthyl paraphénylène diamine, avec une goutte d'eau distillée.

- Prélever une colonie et l'écraser sur le disque avec une pipette Pasteur.

La présence d'une cytochrome oxydase se traduit par l'apparition d'une coloration brun noir sur le disque.

b) Recherche de la catalase :

- Déposer une goutte d'eau oxygénée (H₂O₂) sur une lame propre.
- Prélever une colonie avec une pipette Pasteur et déposer dans la goutte d'eau oxygénée.

La présence de l'enzyme se traduit par le dégagement de bulles gazeuses.

c) Recherche de l'uréase :

- Déposer une goutte de milieu Urée-Indole sur une tablette en plastique blanc.
- Prélever une colonie et la déposer dans la goutte de milieu Urée-Indole.

En présence de l'enzyme, au bout de quelques minutes, le milieu passe du jaune-orangé au rose fushia.

d) Résistance à l'acide nalidixique :

Cette résistance est appréciée par la méthode de diffusion sur gélose.

L'identification de l'espèce *Helicobacter pylori* est facile sur les critères d'exigence culturale, et la présence d'une activité uréasique, oxydasique et catalasique. La sensibilité de la culture est de 95 %.

Aucun diagnostic différentiel n'est à envisager. *Helicobacter pylori* est la seule bactérie retrouvée dans l'estomac humain avec *Helicobacter heilmannii* qui ne pousse pas dans ces conditions.

De façon exceptionnelle, le diagnostic différentiel peut se poser avec des *Campylobacter* mais ces derniers sont uréase négative (à l'exception de *Campylobacter lari* biovar Urease-Positive Thermophilic *Campylobacter* (UPTC)).

V.2.1.5.a. Aspect des colonies [60] :

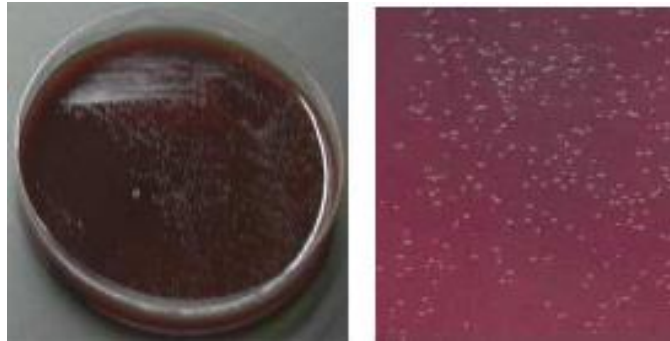


Figure 11 : Aspects des colonies de *Helicobacter pylori* sur gélose Columbia au sang [60].

Les colonies de *Helicobacter pylori* sont petites (0,5 mm) ou en nappes, brillantes, non hémolytiques, oxydase et uréase positives. Elles poussent lentement en microaérophilie (**Fig. 11**).

V.2.1.5.b. Gram sur les colonies :

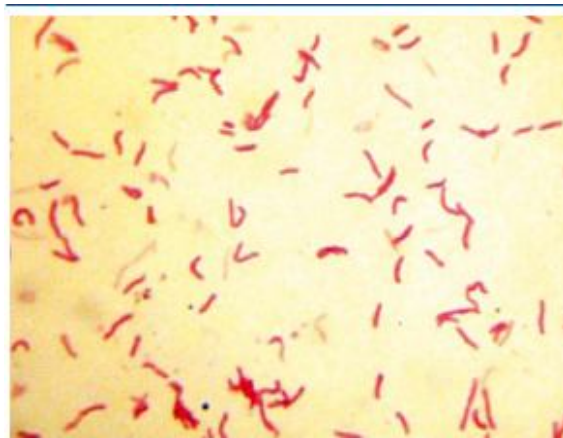


Figure 12 : Examen microscopique d'une colonie de *Helicobacter pylori* (coloration de Gram, grossissement x 100) : présence de bactéries incurvées à Gram négatif [58].

A l'examen direct, les bactéries sont Gram négatif, spiralées ou arquées ou en forme de U ou de O. Dans les cultures âgées des formes coccoïdes non sub-cultivables apparaissent (**Fig. 12**).

V.2.1.5.c. Galerie d'identification [66]:

L'identification peut reposer sur des galeries, les caractères biochimiques peuvent être facilement mis en évidence dans une galerie API limitée : RAPIDEC pylori (Uréase +, gGT +, PAL +, Nitrate Réductase -)

La galerie API-Campylo peut être utilisée (**Fig. 13**) [66].



Figure 13 : Galerie API-Campylo [66].

V.2.2. Tests rapides :

Les méthodes non invasives ne nécessitent pas le recours à une endoscopie et sont généralement utilisées pour vérifier l'éradication ou lors des études épidémiologiques.

V.2.2.1. Test à l'uréase [63,48] :

Le test rapide à l'uréase est pratiqué à partir de biopsies, lors de l'endoscopie, et peut donner une réponse très rapide, en moins d'une heure.

Le principe du test repose sur l'activité uréasique importante de *Helicobacter pylori*. La biopsie est mise en contact avec un milieu contenant de l'urée et un indicateur coloré. L'ammoniac libéré augmente le pH et provoque un changement de coloration de l'indicateur qui peut être observé après 10 ou 30 minutes.

Ce test présente une sensibilité de 90% et peut être amélioré en mettant deux biopsies dans un même test. Leur spécificité est supérieure à 95%

Cependant, ce test n'est pas utilisable pour vérifier l'éradication en raison d'une diminution de sensibilité en cas de population bactérienne réduite (**Fig. 14, 15**).



Figure 14 : Mise en évidence de l'activité uréasique de *Helicobacter pylori* : virage d'une solution d'urée et de rouge phénol, du jaune (à droite) au rose fuchsia (à gauche), par libération d'ammoniac (principe du test rapide de l'uréase) [58].



Figure 15 : Test de l'urease en milieu Urée-Indole [61].

V.2.2.2. Test respiratoire à l'urée marquée [67,64] :

Le test respiratoire à l'urée marquée repose sur l'activité uréasique de *Helicobacter pylori*. Il consiste à faire ingérer au patient de l'urée marquée au ^{13}C (isotope stable non radio-actif).

Le $^{13}\text{CO}_2$ qui résulte de l'hydrolyse de l'urée est détecté dans l'air expiré 30 min après l'ingestion. La détection du CO se fait par spectrométrie infrarouge ou spectrométrie de masse. Le taux du $^{13}\text{CO}_2$ dégagé est comparé à celui obtenu juste avant l'ingestion.

Le patient doit être à jeun, et absorber une solution d'acide citrique ou de jus d'orange juste avant le test afin de retarder la vidange gastrique.

L'innocuité de ce test permet de le répéter à volonté et donc de l'utiliser pour le dépistage et le suivi des sujets infectés après traitement

Pratiqué 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement d'éradication, ce test a une sensibilité de 98% et une spécificité de 98% et constitue la technique non invasive de référence pour confirmer l'éradication. (**Fig. 16, 17**).

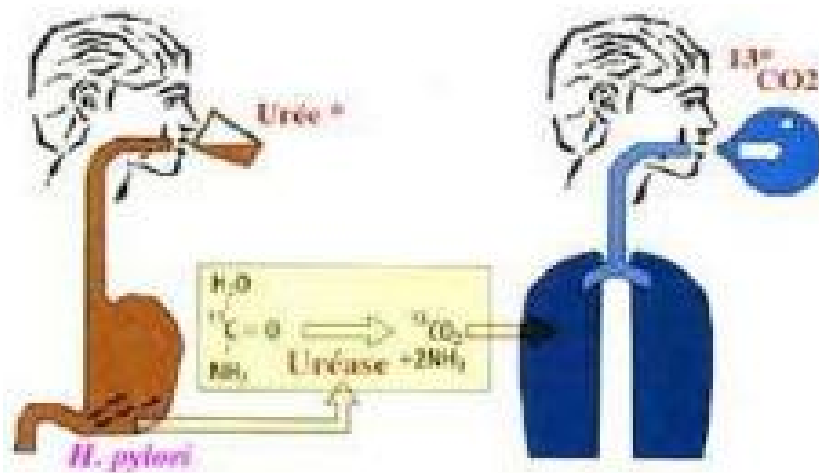


Figure 16 : Test respiratoire à l'urée marquée [61].

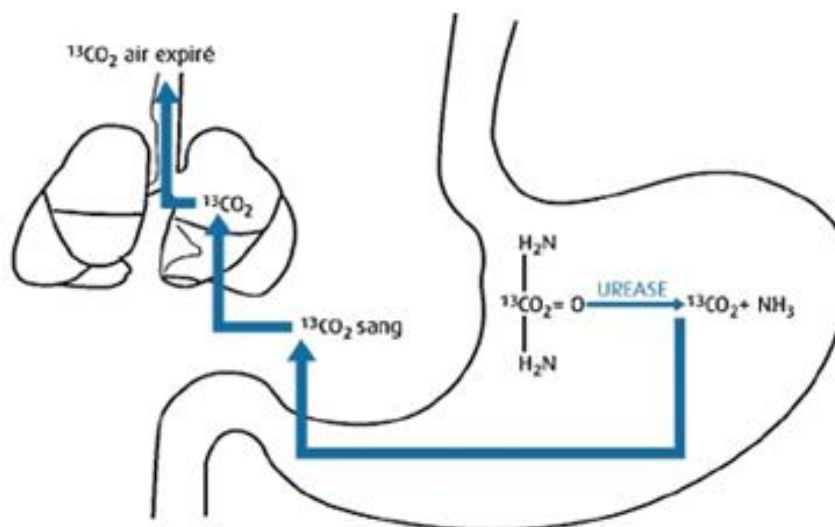


Figure 17 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C [69].

V.2.2.3. Recherche des antigènes de *Helicobacter pylori* dans les selles :

Une méthode Elisa peut être utilisée pour chercher non plus les anticorps dirigés contre *Helicobacter pylori* mais les antigènes de *Helicobacter pylori* dans les selles.

Les premiers tests ont utilisé des anticorps polyclonaux pour capter les antigènes. Des problèmes de reproductibilité ont ensuite orienté vers l'utilisation d'anticorps monoclonaux ayant montré une meilleure sensibilité et spécificité, même pour le contrôle après traitement. Ils ne sont cependant pas très utilisés chez l'adulte du fait du peu d'enthousiasme que les malades ont à collecter leurs selles, alors que chez l'enfant il s'agit d'un prélèvement habituel.

Sa fiabilité est équivalente à celle des tests respiratoires [69].

V.2.3. Recherche d'anticorps sériques :

C'est la méthode la plus utilisée offrant une sensibilité et une spécificité supérieures à 90%.

Il s'agit d'un test ELISA, son principe est fondé sur la mise en évidence des anticorps IgG anti-*Helicobacter pylori* qui peuvent être détectés dans le sang.

D'autres techniques sont utilisées, telles que la technique d'immuno-blot, qui met en évidence des anticorps sériques spécifiques dirigés contre des antigènes de *Helicobacter pylori* en particulier l'antigène Cag considéré comme un marqueur de virulence.

Le sérodiagnostic permet de définir des profils d'anticorps sériques avec (Fig 18) :

- La présence d'anticorps anti-Cag A (116 kD).
- La présence d'anticorps anti-Vac A (89 kD).



Figure 18 : Bandelette ELISA pour le sérodiagnostic [61].

Le taux élevé d'anticorps durant l'infection baisse progressivement dans les 4 à 6 mois suivant l'éradication. De ce fait, cette technique ne peut être utilisée que pour détecter précocement l'éradication [63,64].

V.2.4. Anatomopathologie (Fig. 19) :

L'examen anatomopathologique est habituel en routine endoscopique. Il détecte l'infection et évalue les lésions de la muqueuse. Cinq biopsies sont recommandées à la fois pour garantir les performances diagnostiques de l'infection et pour typer les lésions de gastrite avec recherche des lésions pré-néoplasiques : angle de la petite courbure, petite et grande courbure du corps, petite et grande courbure antrales.

La détection de bactéries spiralées se fait en surface après coloration par Hématéine Eosine Safran (HES) ou Giemsa, voire par réaction immuno-enzymatique (Fig 19).

En cas de traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou par antibiotique et d'atrophie muqueuse étendue dans l'estomac, la recherche de la bactérie par histologie est moins sensible. Dans ce cas, l'absence de bactérie détectable n'exclut pas l'infection et justifie l'emploi d'un autre test comme la sérologie (hors contrôle d'éradication). La présence d'une gastrite chronique active (présence de polynucléaires dans la muqueuse) est un signe indirect de l'infection, qui pourra être confirmée par une sérologie ou un test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 (^{13}C) [58].

Avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 95%, l'examen anatomopathologique constitue l'examen de référence. Il n'est satisfaisant que s'il est pratiqué par un praticien spécialisé, car en routine les résultats sont très décevants et peu reproductibles [70].

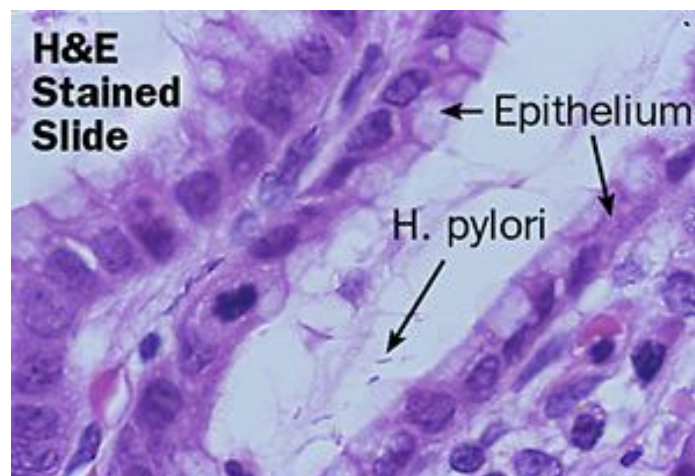


Figure 19 : Coupe histologique colorée de la muqueuse de l'estomac à l'Hématoxyline et l'éosine (H et E), indiquant la colonisation de *Helicobacter pylori* [15].

V.2.5. Biologie moléculaire : [64,67]

L'amplification génique permet de mettre en évidence des fragments d'ADN de *Helicobacter pylori* directement sur du matériel biologique (biopsie gastrique, liquide gastrique, plaque dentaire, salive ou selles).

Cette méthode est connue pour sa rapidité, sa sensibilité et sa possibilité de mettre en évidence toutes les formes de *Helicobacter pylori*, y compris les formes coccoïdes non cultivables ou les bactéries mortes.

Cette technique est rarement utilisée en raison de son coût, de sa complexité et de la disposition d'un personnel qualifié.

Son intérêt réside dans les conditions d'acheminement moins contraignantes que celles requises pour l'examen bactériologique.

V.2.6. Antibiogramme :

Il est fortement recommandé de ne pas tenter une troisième cure sans avoir au préalable déterminer la sensibilité aux antibiotiques de la souche. Le gastroentérologue devra donc envoyer des biopsies gastriques (une biopsie antrale et une biopsie fundique) au laboratoire de bactériologie pour culture et antibiogramme.

V.2.6.1. But de l'antibiogramme :

L'antibiogramme a un double intérêt :

- Rechercher la sensibilité de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques.
- Détecter la résistance aux antibiotiques

V.2.6.2. Principe de l'antibiogramme [68] :

L'antibiogramme, réalisé après culture, doit rechercher la sensibilité aux macrolides (disque d'érythromycine) et aux fluoroquinolones (disque de ciprofloxacine).

Des disques de papiers buvard, imprégnés des antibiotiques à tester, sont déposés à la surface d'un milieu gélosé, préalablementensemencé avec une culture pure de la souche à étudier. La concentration de l'antibiotique dans la gélose est d'autant plus faible qu'on s'éloigne du disque et inversement. La croissance de *Helicobacter pylori* est lente, ce qui rend l'antibiogramme délicat, d'autant plus que cette bactérie évolue rapidement sous forme coccoïde, non cultivable. Plusieurs subcultures sont souvent nécessaires pour obtenir un inoculum fort et cultivable, ce qui prolonge le délai de réponse. En effet, il faut compter en moyenne douze jours après la fibroscopie pour établir un antibiogramme.

V.2.6.3. Mise en œuvre [61] :

- Antibiogramme par la méthode de diffusion sur gélose (**Fig. 20**) :

- * Liste des antibiotiques testés :

- Amoxicilline
 - Ciprofloxacine
 - Tétracycline
 - Erythromycine
 - Acide nalidixique (caractère d'identification).

* Préparation de l'inoculum :

L'inoculum est préparé à partir de colonies viables fraîchement identifiées dans un tube à essai stérile contenant de l'eau distillée. La turbidité est ajustée à l'aide d'un vortex et d'un densitomètre à 3 Mac Farland.

* Inoculation : (méthode par écouvillonnage ou méthode de KIRBY-BAUER)

- Plonger un écouvillon stérile dans l'inoculum et bien l'essorer sur les rebords du tube.
- Frotter l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée d'un milieu Mueller-Hinton au sang frais, de haut en bas, en stries serrées.
- Répéter l'opération deux fois en tournant la boîte de Pétri à 60°, à chaque fois. Finir en passant l'écouvillon sur toute la périphérie de la boîte.

* Application des disques d'antibiotiques :

Les disques d'antibiotiques sont d'abord retirés du congélateur (-20°C), puis laissés à température ambiante.

A l'aide d'une pince stérile, déposer les disques, un à un, sur la gélose ensemencée, à l'extrémité de la boîte de Pétri. Pour une bonne lecture, déposer trois disques maximum par boîte.

* Incubation :

Incuber à l'étuve à 37°C deux à trois jours, en atmosphère micro-aérophile.

* Interprétation des résultats :

La lecture est faite après une période minimale d'incubation de 72 heures. Si la croissance, à la surface de la gélose, est significative et que les zones d'inhibitions sont clairement visibles, on peut mesurer les rayons d'inhibitions à l'aide d'un pied à coulisse métallique (les disques ayant été déposés aux bords de la boîte de Pétri) et les multiplier par deux pour obtenir les diamètres d'inhibition. Les valeurs obtenues sont alors interprétées en fonction d'un abaque de lecture. Si ces conditions ne sont pas remplies, on prolonge le délai d'incubation.

•Détermination de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour l'Amoxicilline par Epsilometer-test (E-test®) (**Fig. 21**) :

* Définition :

Le système E-test® consiste en une bande plastique non poreuse calibrée par un gradient de concentration d'antibiotiques contenant 15 dilutions.

Les concentrations prédéfinies sont immobilisées à la face opposée à l'échelle et représentent des valeurs de CMI (la CMI est définie comme étant la plus faible concentration d'antibiotiques inhibant en 72 heures la multiplication des bactéries).

* Méthodologie :

La CMI est déterminée à partir du même inoculum bactérien, après inoculation par les mêmes méthodes et sur le même milieu que pour l'antibiogramme par méthode de diffusion sur gélose.

Application des bandes (retirées du congélateur puis laissées à température ambiante) :

- Déposer la bande de E-test® sur la gélose sèche à l'aide d'une pince stérile en mettant l'échelle de la CMI face à l'ouverture de la boîte.
- Assurer un bon contact entre la bande et la gélose en appuyant sur la bande en partant de la base.

* Incubation :

L'incubation se fait à l'étuve à 37°C pendant 72 heures en atmosphère micro-aérophile (à condition que la croissance soit significative et que l'ellipse d'inhibition soit clairement visible).

* Interprétation des résultats :

La CMI est lue au point d'intersection de l'ellipse et de la bande.

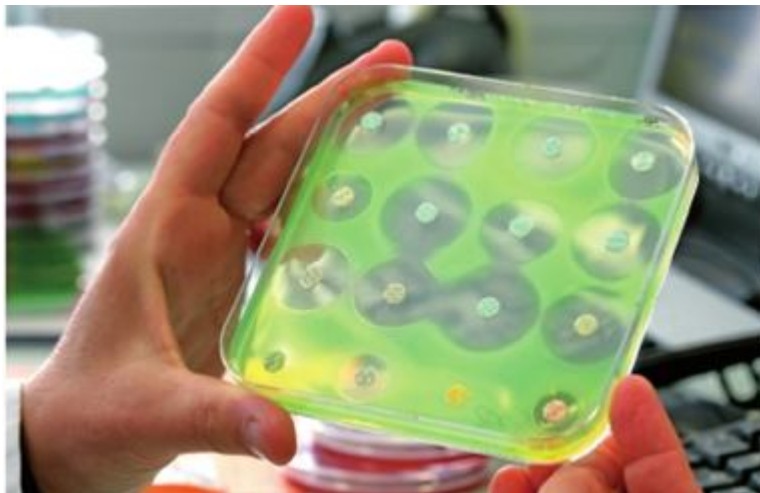
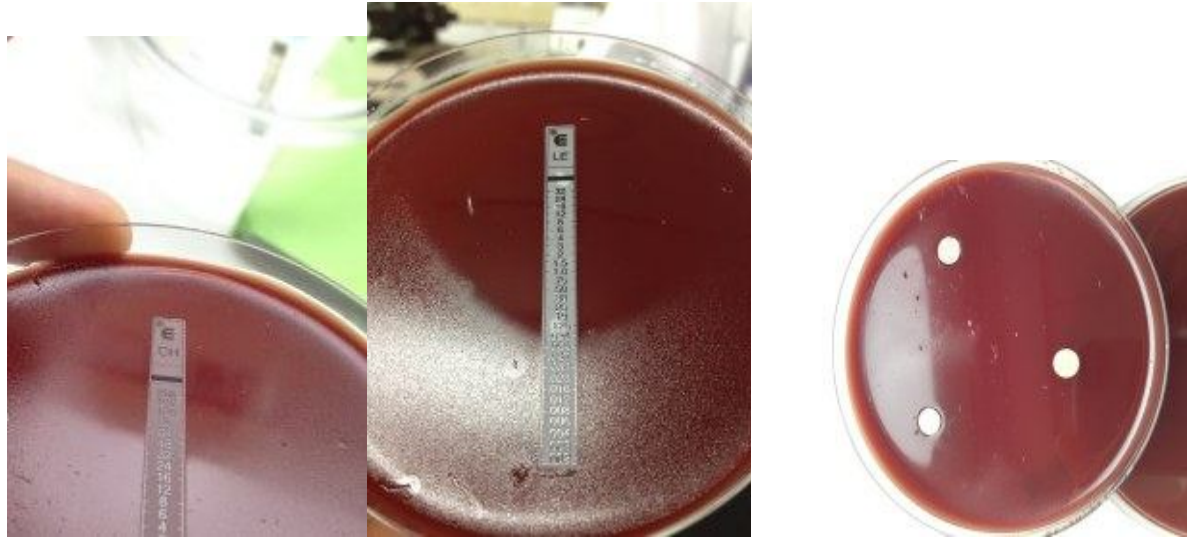


Figure 20 : L'antibiogramme permet la recherche de la sensibilité de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques [68].



E-test clarithromycine

E-test Lévoﬂoxacine

Antibiogramme par diffusion

Figure 21 : E-test et Antibiogramme [65].

Tableau IV : Méthodes diagnostiques de l'infection à *Helicobacter pylori* [58].

	Avantages	Inconvénients
<i>Tests sur biopsies gastriques endoscopiques</i>		
Anatomie pathologique	Test habituel. Bonnes sensibilité, spécificité et disponibilité, diagnostic de la gastrite sans surcoût	Relativement coûteux, personnel entraîné, sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie, atrophie muqueuse
Test rapide de l'uréase	Peu coûteux, résultat rapide (1 h), très bonne spécificité	Non remboursé en France, sensibilité insuffisante surtout en postéradication et si : IPP, antibiotiques, hémorragie digestive ou atrophie muqueuse
Culture	Test de référence (spécificité 100 %), possibilité d'antibiogramme et de recherche génotypique	Coûteux, centre spécialisé, milieu de transport des biopsies (délai 24 heures), sensibilité variable et diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie, atrophie muqueuse
Réaction de polymérisation en chaîne (PCR)	Pas de condition de transport, conservation des échantillons, excellentes sensibilité et spécificité, évaluation de la sensibilité aux antibiotiques (clarithromycine, etc.)	Coût supplémentaire, centre spécialisé, méthodologies non standardisées
<i>Tests sans endoscope</i>		
Sérologie (anticorps spécifiques de <i>H. pylori</i>)	Peu coûteux, disponibilité, très bonne valeur prédictive négative, sensibilité conservée si : IPP, antibiotiques, hémorragie digestive, atrophie muqueuse	Valeur prédictive positive dépendante de la prévalence de <i>H. pylori</i> , non utilisable en postéradication à court terme
Test respiratoire à l'urée ¹³ C	Identifie infection active, excellentes valeurs prédictives négative et positive avant et après traitement d'éradication	Remboursement si contrôle de l'éradication ou antécédents familiaux de cancer Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie digestive, estomac opéré
Détection antigénique dans les selles	Identifie l'infection active, excellentes valeurs prédictives négative et positive avant et après traitement d'éradication	Disponibilité réduite, tests polyclonaux moins performants que les tests monoclonaux (postéradication), inconfort du patient (recueil des selles), conservation des échantillons à - 20 °C, sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; PCR : polymerase chain reaction.

Tableau V : Valeurs de sensibilité et spécificité (en %) observées pour les techniques de détection de *Helicobacter pylori* [69].

	Sensibilité	Spécificité
Méthodes invasives		
Culture	95	100
Histologie	95	98
Urease test	90	100
PCR ^a	98	95
Méthodes non invasives		
TRU	98	98
Test fécal ^b	95	95
Sérologie ^c	95	90

TRU : test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13.

^a Polymerase chain reaction (PCR) en temps réel.

^b Tests Elisa utilisant des anticorps monoclonaux.

^c Tests Elisa les plus performants.



VI. Evolution de la resistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques

Plusieurs facteurs peuvent expliquer les mauvais résultats d'éradication bactérienne :

- Une mauvaise application par le patient des modalités d'administration de la trithérapie recommandée par le médecin (mauvaise observance).
- La résistance bactérienne, facteur essentiel de l'échec thérapeutique.

VI.1 Observance du traitement :

En fonction des modalités d'administration, la différence entre les taux d'éradication peut varier de 10 à 15% [71,72]. Les meilleures modalités d'administration de la trithérapie sont :

- L'administration de la trithérapie en 2 prises journalières est préférable à une prise unique quotidienne avec un taux d'éradication de 87% chutant à 72% en cas de prise unique [72] ;
- Les IPP sont les antisécrétoires de référence, ils sont utilisés à double dose. Ceci est réconforté par l'obtention d'un taux d'éradication de 84 % versus 77% pour les IPP simple dose. [71]. Les différents IPP utilisés ont des effets comparables avec des résultats toujours équivalents [73] ;
- Les traitements d'éradications administrés en 7 jours donnent les meilleurs résultats [74].

Au cours du traitement, des effets secondaires peuvent être observés à savoir ; risque de nausées, goût métallique, vomissements et diarrhées. Ils disparaissent à l'arrêt du traitement. Ces effets secondaires sont fréquents, observés dans 23% des cas dans l'étude du Groupe d'études Français des *Helicobacter* (GEFH), mais sont mineurs, n'ayant entraîné une mauvaise

observance que dans 1,3% des cas [75]. Les patients doivent en être informés pour une meilleure observance.

Ainsi, il est important de respecter les modalités d'administration optimales et pour cela, le médecin prescripteur doit les expliquer au patient et insister sur la nécessité d'une bonne observance afin d'obtenir une meilleure compliance possible.

VI.2 Résistance bactérienne :

La résistance aux antibiotiques est le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*. Cette bactérie peut développer des résistances à tous les antibiotiques utilisés pour son traitement. Il s'agit toujours de résistances par mutations. Ces dix dernières années, les taux de résistance à la clarithromycine, au métronidazole et à la lévofloxacine n'ont cessé de croître (**Tableau VI**).

VI.2.1. Résistance à l'Amoxicilline [76] :

Son mécanisme d'action, consiste en l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane.

Des mutations au niveau de la protéine liant la pénicilline PLP-1A expliquent en partie la résistance à cet antibiotique. Ainsi, on a une diminution de l'affinité de la PLP-1 A aux bêtalactamines. En revanche, aucune activité bêtalactamase n'a été détectée. Il a été suggéré que cette résistance serait due à un mosaïcisme de l'extrémité C terminale de la PLP-1A qui serait constamment transférée en bloc.

VI.2.2. Résistance à la clarithromycine

La résistance à la clarithromycine est passée de 15 à plus de 20%. Elle est désormais fréquente et a un important impact négatif sur le taux d'éradication. Un taux aussi élevé devrait conduire à recommander une recherche systématique avant son utilisation. La résistance à la clarithromycine n'est pas influencée par une majoration de la posologie ou de la durée du traitement [68].

La cible des macrolides est la boucle peptidyl-transférase du domaine V de l'Acide Ribonucléique (ARN) ribosomique 23s. Leur liaison au niveau de ce site entraîne un arrêt de l'élongation de la chaîne peptidique.

La résistance à la clarithromycine chez *Helicobacter pylori*, implique :

- Des transitions adénine–guanine qui surviennent aux positions 2142 (A2142G) et 2143 (A2143G) au niveau de la boucle de l'ARNr 23s ;
- Une transversion adénine–cytosine en position 2142 (A2142C) de la boucle.

Ces mutations entraînent une perte d'affinité des macrolides pour leur cible ribosomale probablement du fait de la modification conformationnelle du site de fixation, elles confèrent une résistance croisée à tous les macrolides. [76,77,78].

VI.2.3 Résistance au métronidazole

Actuellement, la résistance au métronidazole est estimée entre 40 et 60%. La résistance aux imidazolés (métronidazole, tinidazole) influence peu les résultats thérapeutiques et peut être surpassée par l'usage de fortes doses. L'impact clinique est plus faible qu'avec la clarithromycine. Les résistances aux nitro-imidazolés sont en rapport avec de nombreuses mutations du gène *rdxA* codant pour la NADPH-nitroréductase, indispensable à l'activation de

l'antibiotique dans le cytoplasme bactérien. Ces mutations empêchent la réduction du groupement nitro du métronidazole par la nitroréductase. D'autres mutations gènes (frxA et Ferredoxin B(fdxB)) sont également impliquées. La conférence de consensus Maastricht III a recommandé de ne pas rechercher cette résistance en routine [68].

VI.2.4. Résistance à la lévofloxacin

La résistance à la lévofloxacin n'est pas sensible à une augmentation des doses ou de la durée du traitement. Il s'agit de mutations au niveau de la zone dite « quinolone resistance determining region » du gène *gyrA* de *Helicobacter pylori*, détectables par méthodes de biologie moléculaire. Une seule mutation conduit à un niveau de résistance élevé. Il existe toutefois des souches résistantes qui n'ont pas ces mutations et dont le mécanisme reste à explorer. Réservée au traitement de recours après échec, la lévofloxacin ne peut être recommandée que sur la base des résultats d'un antibiogramme [68].

VI.2.5. Résistance à la Tétracycline [79]

La tétracycline se lie à la sous-unité 16s du ribosome où elle bloque la fixation de l'aminoacyl-ARNt résultant de la synthèse d'un peptide tronqué.

La résistance à la tétracycline, est due à :

- Une modification du triplet AGA965-967TTC de l'ARN 16S, localisé au niveau de la boucle H1 où la tétracycline se fixe sur le ribosome. Ce changement de triplet concerne les deux opérons Ribosomal RNA (*rrn*) 16S et affecte la minocycline et la doxycycline ;

- Une délétion au niveau du gène G942 de l'ARN 16S.

Ces altérations entraîneraient un défaut de fixation de la tétracycline.

Tableau VI : Mécanismes de résistance aux principaux antibiotiques utilisés dans le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*.

Antibiotiques	Mécanisme de résistance	Mutations principales	Références
Clarithromycine	Altération de l'ARN ribosomal 23S	ADNr 23S : □ A2143G □ A2142G	[77,78,80]
Métronidazole	Inactivation des nitro-réductases NADPH insensibles à l'oxygène.	Gène <i>rdxA</i> Gène <i>frxA</i> Gène <i>fdxB</i>	[72,81,82]
Amoxicilline	Diminution affinité pour protéines de liaison à la pénicilline (PLP)	Gène <i>plp I</i>	[76]
Tétracycline	Altération de l'ARN ribosomal 16S	ADNr 16S : □ AGA965-967TTC. □ Délétion G942	[83]
Fluoroquinolones	mutations (QRDR) du gène <i>gyrA</i>	Gène <i>gyrA</i> □ Position 87 □ Position 91	[84]

VI.3. Détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques :

VI.3.1. Méthodes de détection phénotypique :

Elles reposent classiquement sur l'antibiogramme. Il est réalisé à partir de subcultures obtenues par repiquage de la souche isolée lors de la mise en culture des biopsies gastriques [85,86].

La difficulté technique de ces méthodes est réelle en raison de [85,86] :

- La croissance lente de *Helicobacter pylori*.
- Les besoins culturels spécifiques de *Helicobacter pylori* (micro-aérobie et milieux enrichis).
- La coexistence possible mais assez rare de plusieurs souches de *Helicobacter pylori* de sensibilité différente.

Le E-Test permet de déterminer de façon fiable la concentration minimale inhibitrice (CMI) grâce à l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient exponentiel continu de l'antibiotique à tester. Une échelle de lecture, imprimée sur la bandelette, permet une interprétation plus rapide qu'avec un antibiogramme [68].

Les disques (antibiogramme standard) et le E-Test sont les méthodes les plus simples et les plus adaptées à la pratique quotidienne d'un laboratoire de biologie clinique. Elles ont fait l'objet de standardisation et de validation par le Groupe d'études français des *Helicobacter* (GEFH) pour la détermination de la sensibilité à la clarithromycine, à savoir : disque d'érythromycine ou E-Test de clarithromycine [68].

➤ **Clarithromycine**

La méthode de diffusion en agar, sur milieu de Mueller-Hinton enrichi de 10 % de sang de cheval sous atmosphère micro-aérobie, a été validée par le GEFH pour l'étude de la sensibilité aux macrolides [87].

Une alternative consiste à tester l'érythromycine en raison de la bonne concordance des résultats avec la clarithromycine et du rapport coût-efficacité optimal [88].

Le E-test peut aussi être utilisé pour évaluer la résistance de *Helicobacter pylori* vis-à-vis de cet antibiotique.

➤ **Amoxicilline**

La sensibilité de l'Amoxicilline peut être déterminée par la méthode de diffusion à l'aide de disque [86].

Le E-test est le plus utilisé car il permet de déterminer la CMI qui peut varier de 0,015 à 0,5 mg/l pour une souche sensible [85].

➤ **Tétracycline, lévofloxacine**

La méthode des disques peut être utilisée du fait de son aspect pratique et de son coût limité car elle permet de détecter les souches résistantes qui ont une diminution importante du diamètre d'inhibition [89]. Le E-test peut être réalisé pour déterminer la CMI.

➤ **Métronidazole**

Aucune des méthodes habituelles ne semble encore adaptée à la détermination de la sensibilité au métronidazole, particulièrement en raison de problème de reproductibilité. Seule la méthode de dilution en agar, plus difficile

à mettre en œuvre et inutilisable en routine, semble reproductible pour le métronidazole [86]. Une alternative semble être la détermination de la sensibilité par la méthode au point limite, mais elle a comme inconvénient de ne pas donner la valeur de la CMI.

VI.3.2. Méthodes de détection génotypique

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

Les résistances de *Helicobacter pylori* sont essentiellement dues à des mutations chromosomiques et le plus souvent à un nombre limité de mutations ponctuelles, facilement détectées par des tests moléculaires. Ces tests s'appuient sur diverses méthodes, notamment les méthodes d'amplification génique de type PCR, et/ou méthodes d'hybridation telles que PCR - RFLP (Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction) [87], Line Probe Assay (LiPA) [78], (Hybridation in situ en fluorescence (*Fish*) [90], ou la PCR-DEIA (DNA Enzyme Immunoassay) ou Fluorescence Resonance Energy Transfer (*Fret*) (Fig. 20) [91].

HelicoDR est une technique récente de PCR multiplex révélée par hybridation sur bandelette. Etablie à partir de l'extraction de l'ADN bactérien sur des biopsies réalisées en endoscopie, elle permet la détection de *Helicobacter pylori* et met en évidence les mutations conférant la résistance à la clarithromycine ainsi que les principales mutations à l'origine de la résistance à la lévofloxacin. Grâce à ce test, les patients sont traités par une trithérapie adaptée à la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

La PCR permet désormais d'apporter une réponse dans 24 heures en recherchant directement sur la biopsie les mutations responsables de la résistance. [68].

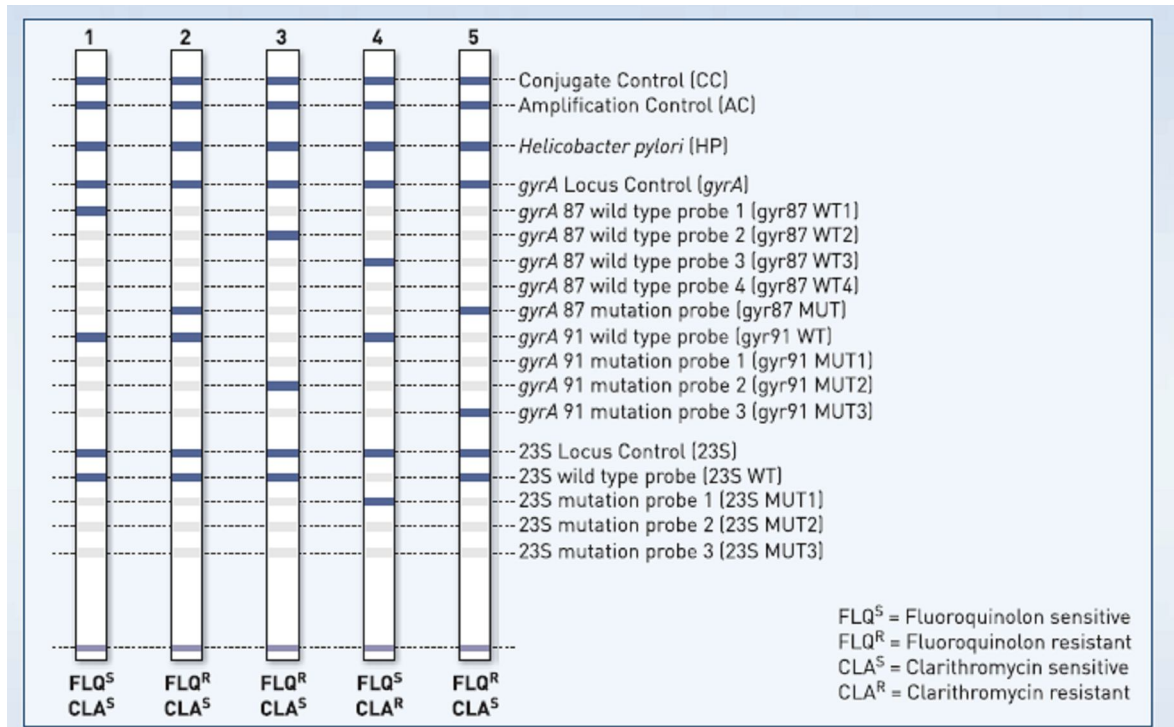


Figure 22 : Méthode d'amplification génique [91].

VI.4. Résistances observées :

La résistance primaire de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques affecte principalement le métronidazole, la clarithromycine (résistance croisée vis-à-vis de tous les macrolides) et la lévofloxacine (résistance croisée vis-à-vis de toutes les fluoroquinolones). Les résistances à ces trois classes d'antibiotiques ont un impact majeur en clinique et diminuent considérablement l'efficacité des schémas thérapeutiques utilisant ces molécules. Ceci est particulièrement vrai pour la résistance aux macrolides (diminution de l'efficacité des traitements de > 50% en moyenne en cas de résistance), l'effet de la résistance au métronidazole étant moins marqué (25% de réduction de l'efficacité des traitements). La résistance aux pénicillines et aux tétracyclines est très rare (< 1%) et son impact clinique n'a pas été clairement démontré. [89].

Une étude Européenne du European Helicobacter Study Group (EHSG) en avril 2008-juin 2009 avec :

- Un centre pour 10 à 20 millions d'habitants : 32 centres (18 pays)
- Inclusion de 50 à 100 souches par centre.
- Exclusion des patients ayant déjà reçu un traitement d'éradication anti-*Helicobacter pylori* : résistance primaire uniquement.
- Antibiogramme par détermination de la CMI (E-test) : clarithromycine, lévofloxacine, Amoxicilline, tétracycline, rifabutine, métronidazole. (Fig. 23, 24, 25 et 26).

Epidémiologie de la sensibilité aux antibiotiques de *Helicobacter pylori*

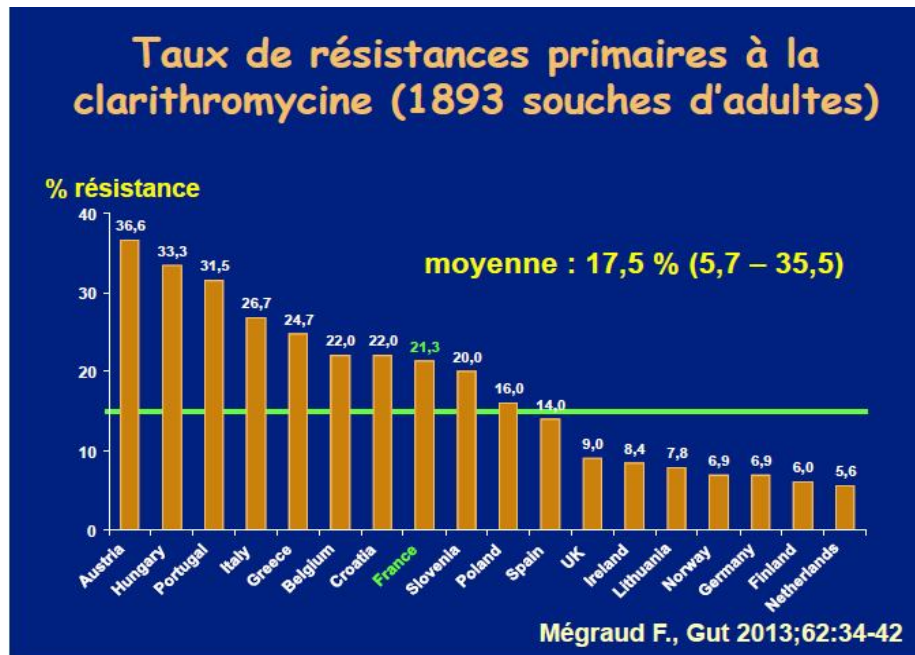


Figure 23 : Taux de résistances primaires à la clarithromycine [94].

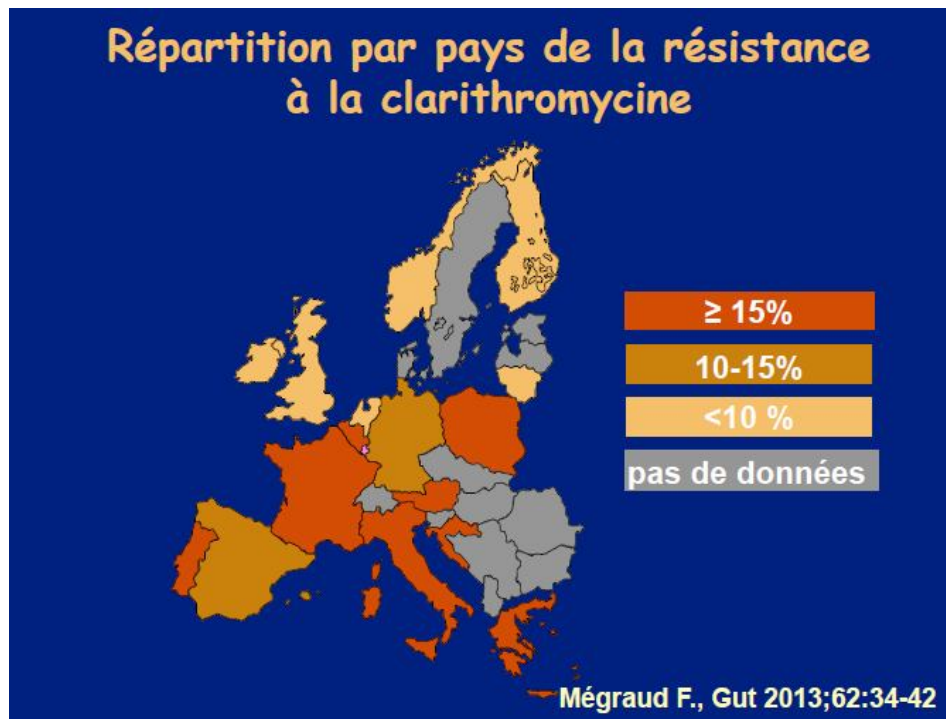


Figure 24 : Répartition par pays de la résistance à la clarithromycine [94].

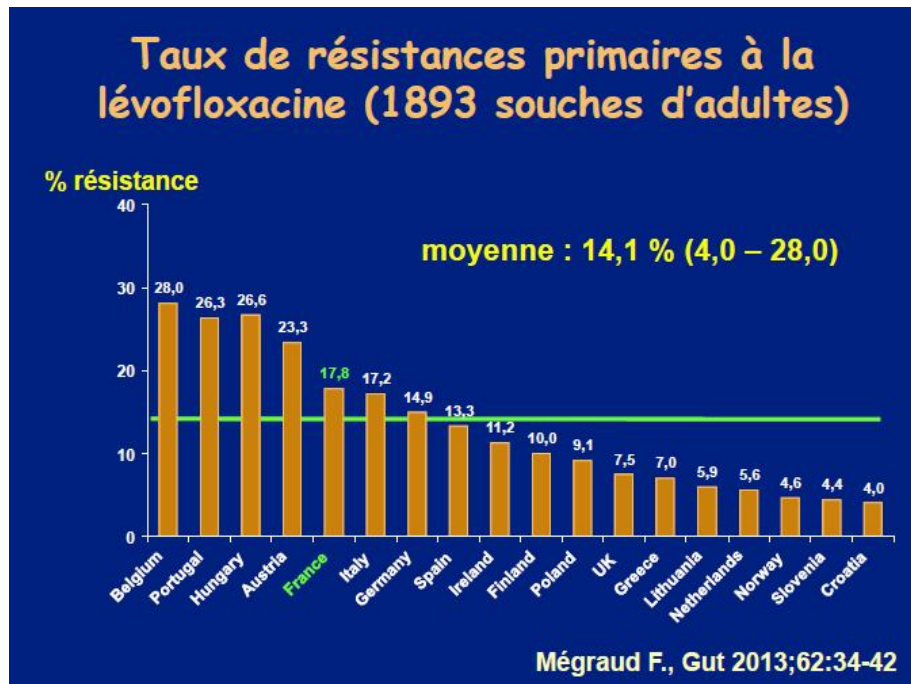


Figure 25 : Taux de résistances primaires à la lévofloxacine [94].

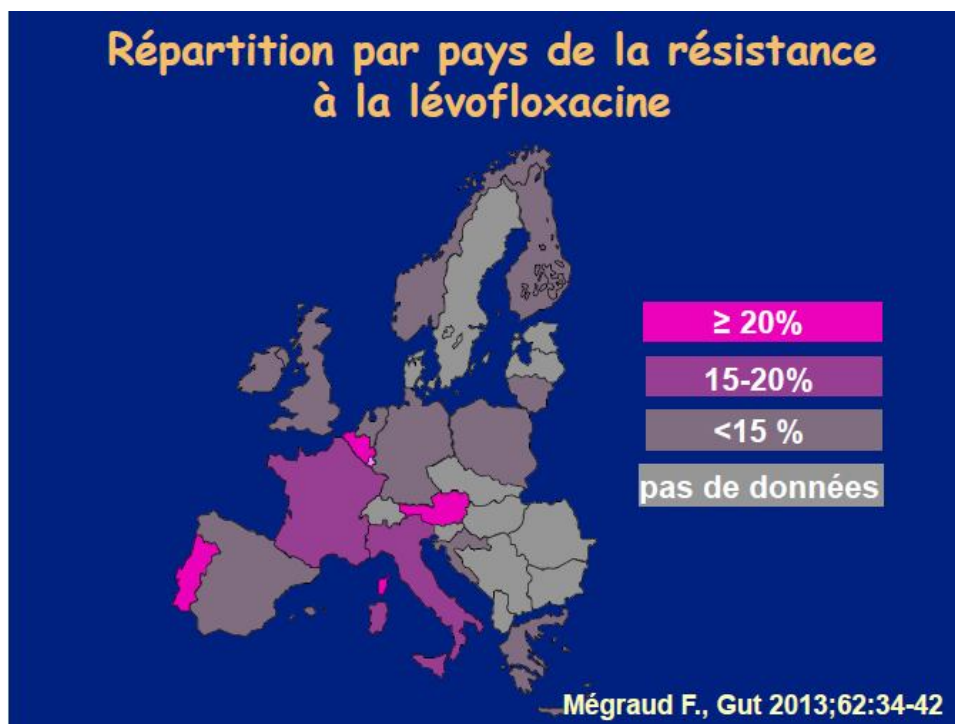


Figure 26 : Répartition par pays de la résistance à la lévofloxacine [94].

L'étude a conclu que [95] :

Les niveaux de résistance aux macrolides sont très/trop élevés, donc il faut :

- Modifier les stratégies de traitement probabiliste.
- Conduire un traitement guidé par la détection moléculaire des mutations associées à la résistance.

Les niveaux de résistance aux fluoroquinolones sont élevés donc :

- A utiliser après réalisation d'un antibiogramme.
- Guider le traitement par la détection moléculaire des mutations associées à la résistance (variabilité des méthodes).

L'impact de la résistance au métronidazole est limité par :

- Les très rares cas de résistance à la tétracycline et à la rifabutine.
- L'absence de résistance à l'Amoxicilline.

Une autre étude montrant l'évolution de la résistance primaire de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques avec des données collectées à partir des résultats d'antibiogramme réalisés au laboratoire de microbiologie des Cliniques UCL (Université catholique de Louvain) de Mont-Godinne. de Janvier 2009 à Décembre 2011 [93]. (**Tableau VII**).

Tableau VII : Evolution des taux de résistance primaire de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques [93].

Antibiotiques	2009 N = 354 % résistance	2010 N = 393 % résistance	2011 N = 254 % résistance
Amoxicilline	1,1	1,0	1,2
Clarithromycine	15,5	20,9	18,4
Métronidazole	28,0	33,6	32,0
Lévofloxacine	25,8	20,4	24,0
Tétracycline	0.0	0.0	0.4

Les taux de résistance secondaire (après échec de traitement d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*) sont très élevés variant de 50 à plus de 80% selon les antibiotiques (**fig. 27**). Les taux de résistance post-traitement les plus importants sont observés pour la clarithromycine. Compte-tenu de la très grande fréquence d'émergence de résistance aux macrolides, il est formellement contre-indiqué de ré-administrer un traitement à base de macrolides en cas d'échec antérieur par un traitement contenant de la clarithromycine. Le taux élevé de double et de triple résistance après traitement suggère aussi que les traitements de seconde ou de troisième ligne doivent être adaptés en fonction des résultats de la culture et de l'antibiogramme.

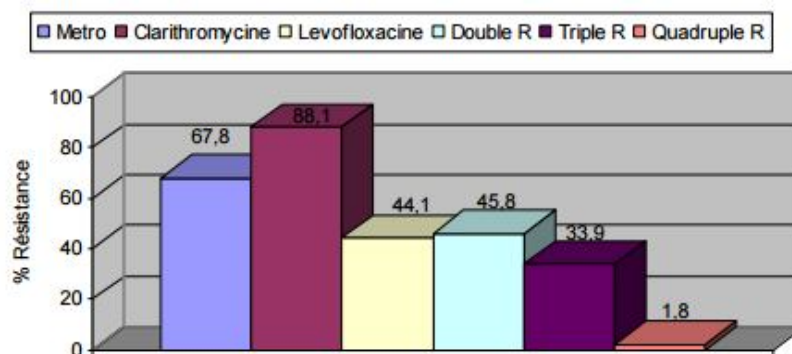


Figure 27 : Résistance secondaire de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques [93].

La troisième étude la plus récente allant de 2011 à 2014, étudiant les résistances primaires et secondaires, a abouti aux résultats suivants (**Tableau VIII**) :

Tableau VIII : Résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques au CNR (388 souches, de 11/2011 à 04/2014) [94].

Antibiotique	% résistance*
Métronidazole	60,3
Clarithromycine	44,6
Lévoﬂoxacine	10,3
Rifampicine	0,5
Tétracycline	0
Amoxicilline	0

* primaire et secondaire

Résistances observées au Maroc

Dans notre pays, aucune donnée concernant les profils de résistance de l'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques n'est disponible. Dans une étude faite au centre nord du Maroc avait comme objectif la détermination du profil de résistance à la Clarithromycine de souches isolées chez des patients marocains.

Une étude prospective randomisée incluant des patients adultes (n = 486) consultants au service de gastro-entérologie a été effectuée.

La recherche de *Helicobacter pylori* a été réalisée par PCR en point final et mise en culture à partir des biopsies gastriques collectées. Les souches isolées ont été testés pour leur résistance à la clarithromycine par la technique de diffusion sur gélose.

Le taux d'infection à l'*Helicobacter pylori* déterminé par PCR est de 65%. Sur les 144 cultures positives obtenues, 25% présentaient une résistance à la clarithromycine en utilisant la technique de diffusion sur agar.

Le taux de résistance à la clarithromycine (25%) concorde avec le taux obtenu en France (26%) [96].



VII. Approche thérapeutique

Sans traitement d'éradication, l'infection à *Helicobacter pylori* perdure à vie. En raison de la croissance de la bactérie en milieu acide et de sa sensibilité variable aux antibiotiques, les traitements actifs sur *Helicobacter pylori* combinent inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et double antibiothérapie. L'IPP neutralise le pH de l'estomac, permettant aux antibiotiques de ne pas être dégradés, et calme les douleurs [68].

VII.1. Médicament utilisés :

VII.1.1. Antibiotiques :

VII.1.1.1. Amoxicilline :

Douée d'une activité intéressante in vitro, l'Amoxicilline reste un des principes actifs de base du traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*. La résistance primaire de *Helicobacter pylori* à l'Amoxicilline est, pour l'instant, exceptionnelle dans nos pays. Les taux d'éradication en monothérapie sont cependant insuffisants, en moyenne 22%.

Il existe une forte potentialisation de l'effet antibactérien de l'Amoxicilline entre le pH 5 et le pH 7. Ainsi, un IPP peut augmenter la concentration dans la muqueuse gastrique en Amoxicilline en diminuant la sécrétion acide. [4,64]

L'Amoxicilline est un antibiotique bactéricide qui inhibe la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane par analogie structurale avec le peptide D-alanyl-D-Dalanine. Les protéines PLP (protéines liant la pénicilline), situées sur la face externe de la membrane cytoplasmique, constituent les cibles de cet antibiotique. Pour les atteindre, l'Amoxicilline doit traverser la paroi bactérienne [98].

La posologie recommandée de l'Amoxicilline est de 2g par jour en deux prises.

VII.1.1.2. Macrolides [68,4,99] :

Les macrolides ont une forte activité in vitro.

La clarithromycine et la roxithromycine sont plus stables à pH acide. Cependant l'azithromycine et la roxithromycine donnent des résultats inférieurs à ceux de la clarithromycine.

La clarithromycine est la plus efficace des macrolides pour l'éradication de *Helicobacter pylori*, notamment en raison de sa bonne diffusion tissulaire. Elle est très active sur *Helicobacter pylori* in vitro (CMI= 0,03mg/l).

C'est un antibiotique bactériostatique. La cible des macrolides est la boucle peptidyl-transférase du domaine V de l'ARN 23 S. En inhibant cette enzyme, ils entraînent l'arrêt de l'élongation de la chaîne peptidique, ce qui perturbe la synthèse protéique.

La clarithromycine a une efficacité diminuée à pH acide. Une synergie est obtenue avec les antisécrétoires, notamment les inhibiteurs de la pompe à protons. La clarithromycine se concentre dans la paroi gastrique.

Les taux d'éradication obtenus avec la clarithromycine peuvent atteindre 50% en monothérapies.

La posologie efficace recommandée est de 1g par jour en deux prises.

VII.1.1.3. Nitro-imidazolés :

Après une absorption rapide et complète, les nitro-imidazolés sont sécrétés activement au niveau de la muqueuse gastrique avec des concentrations élevées dans le mucus. Leur activité est peu influencée par les modifications de pH. Les

nitro-imidazolés utilisés pour l'éradication de *Helicobacter pylori*, sont le métronidazole et le tinidazole.

➤ **Métronidazole [100,101] :**

C'est un antibiotique essentiel du traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*. Il a été étudié en monothérapie mais les taux d'éradication sont faibles 20%.

Appartient à la famille des 5-nitro-imidazolés. Cet antibiotique doit être réduit en radicaux nitro-anioniques par la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH)-nitroréductase à l'intérieur de la cellule bactérienne pour être actif. Ces radicaux altèrent l'ADN bactérien et provoquent des mutations létales entraînant l'apoptose.

La posologie est de 1g par jour en deux prises.

➤ **Tinidazole [101,102] :**

Le tinidazole a souvent été utilisé dans le but de remplacer le métronidazole, présent dans le traitement de référence d'éradication de *Helicobacter pylori*, mais il présente trop d'effets indésirables et qui de surcroît, ne peut être utilisé chez les enfants à cause de sa toxicité.

Le tinidazole associé à la clarithromycine ou l'Amoxicilline et l'oméprazole a donné des résultats satisfaisants et est ainsi apparu comme une alternative au métronidazole.

VII.1.1.4. Autres antibiotiques :

➤ Tétracyclines [104] :

Les tétracyclines sont actives sur *Helicobacter pylori* et peu de souches sont résistantes. La tétracycline a été utilisée dans le but de contrer la résistance croissante aux imidazolés et à la clarithromycine.

Dans certains pays, notamment aux Etats-Unis, la tétracycline (500 mg, 4 fois par jour) est utilisée associée au bismuth et au métronidazole pendant 14 jours.

➤ Nitrofurantoïne et furazolidone [105] :

La Nitrofurantoïne et la furazolidone donnent de meilleurs résultats que les imidazolés ou les tétracyclines utilisés seuls.

La furazolidone a été proposée en Amérique latine (notamment au Brésil) chez les enfants. Elle est peu utilisée ailleurs.

La Nitrofurantoïne a été étudiée comme alternative au métronidazole lors de forte prévalence de résistance à celui-ci, en association avec du bismuth et de la tétracycline.

VII.1.2. Antisécrétoires :

Les antisécrétoires favorisent l'action de certains antibiotiques (Amoxicilline, clarithromycine) dont l'activité diminue en pH acide. L'effet de ces antibiotiques est d'autant meilleur que le pH intra-gastrique est proche de 7,5 [106].

Il est donc logique d'utiliser les antisécrétoires les plus puissants en l'occurrence ; les inhibiteurs de la pompe à proton plutôt que les antihistaminiques H2, à forte posologie.

Les antiacides et les différents pansements ou topiques gastriques sont probablement inactifs ou très peu actifs.

VII.1.2.1. Inhibiteurs de la pompe à proton :

VII.1.2.1.a. Mécanisme d'action :

Les IPP n'agissent pas directement par contact avec la muqueuse gastrique. Après absorption intestinale, ils sont distribués dans l'organisme sous forme non ionisée puis sécrétés dans la zone caniculaire des cellules pariétales gastriques. Dans le micro-canal où le pH est bas, voisin de 2, ces inhibiteurs sont ionisés et transformés en molécules actives qui établissent des liaisons covalentes avec le groupe thiol de la cystéine de la sous-unité alpha de la pompe. La pompe est ainsi inhibée d'une manière irréversible. Les IPP agiraient en inhibant l'uréase ou l'ATPase de *Helicobacter pylori*.

VII.1.2.1.b. Différents médicaments (Tableau IX) :

➤ Oméprazole :

L'Oméprazole augmenterait la pénétration de certains antibiotiques dans la muqueuse gastrique, notamment la clarithromycine ; par contre, il diminuerait la sécrétion des 5-nitro-imidazolés dans le liquide gastrique.

La posologie d'Oméprazole utilisée est généralement de 20 mg matin et soir, soit 40 mg par jour.

➤ **Lansoprazole :**

Le lansoprazole comme l'oméprazole a montré son efficacité in vitro contre *Helicobacter pylori*.

Il présente une biodisponibilité élevée et une grande rapidité d'action.

Des études comparant le lansoprazole et l'oméprazole ont montré que leurs effets sont comparables.

La posologie est de 30 mg par jour en dose unique.

➤ **Pantoprazole :**

Le pantoprazole a été comparé à l'oméprazole et au lansoprazole. Les résultats obtenus sont similaires quel que soit l'inhibiteur utilisé.

Une trithérapie associant deux antibiotiques au pantoprazole à la posologie de 40 mg, 2 fois par jour, pendant 7 jours peut être recommandée.

➤ **Rabéprazole :**

La Rabéprazole a démontré son efficacité dans le traitement des ulcères et des reflux gastro-œsophagiens.

Peu d'études ont comparé l'efficacité du Rabéprazole à celles d'autres inhibiteurs de la pompe à proton ; les résultats semblent similaires en termes d'efficacité et en termes de tolérance à ceux obtenus avec les autres IPP.

Tableau IX : Inhibiteurs de la pompe à protons disponibles pour le traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* [68]

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité	Posologie recommandée chez l'adulte
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

VII.1.2.2. Antihistaminiques H2 :

Le degré d'efficacité des antagonistes des récepteurs H2 est moindre par rapport à celui des inhibiteurs de la pompe à protons [108].

Les anti-H2 inhibent la sécrétion acide en bloquant de façon sélective les récepteurs membranaires H2 de l'histamine des cellules pariétales. Seule la ranitidine a obtenu une AMM avec l'indication « éradication de *Helicobacter pylori* » à la dose de 300 mg, 2 fois par jour, associé à deux antibiotiques.

La cimétidine, la famotidine, la nizatidine n'ont pas, ou peu, été évalué dans cette indication.

VII.2. Schémas thérapeutiques :

➤ Trithérapie [98] :

La trithérapie a vu le jour en 1993. Depuis la conférence de consensus de 1999, le traitement probabiliste recommandé pour l'éradication de *Helicobacter pylori* est, en effet, la trithérapie associant IPP, clarithromycine et Amoxicilline (tableau IX). L'ajout d'un IPP aux deux antibiotiques augmente le taux d'éradication, réduit l'impact de la résistance primaire et diminue le risque secondaire. Les associations thérapeutiques sont identiques chez l'enfant. Seules les doses changent. En cas de contre-indication, la trithérapie peut être adaptée (tableau XI).

Tableau X : Trithérapie IPP/Amoxicilline/Clarithromycine [68].

Dénomination commune internationale	Posologie	Durée
Inhibiteur de la pompe à protons	Double dose en 2 prises	7 jours
Amoxicilline	1g matin et soir	
Clarithromycine	500 mg matin et soir	

Tableau XI : Alternatives en cas de contre-indication [68].

Contre-indication	Alternative
Aux bêtalactamines	Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) + Métronidazole ou tinidazole + Clarithromycine
A la clarithromycine	Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) + Amoxicilline + Métronidazole ou tinidazole
A l'inhibiteur de la pompe à protons (IPP)	Ranitidine + Amoxicilline + Clarithromycine

➤ **Traitement après un échec d'éradication (Fig. 28)**

Le traitement de première ligne échoue chez 30% des patients environ. En deuxième intention, la Clarithromycine ne doit pas être prescrite à un patient en ayant déjà reçu en première ligne : le niveau de résistance pour cet antibiotique peut, en effet, atteindre 70 à 80% après un échec.

Un traitement adapté aux résultats de l'antibiogramme est proposé à chaque fois qu'un examen endoscopique est nécessaire. Lorsque l'endoscopie n'est pas indiquée ou la culture impossible, une trithérapie est prescrite (tableau XII) [68].

Tableau XII : Trithérapie après un échec d'éradication [68].

Dénomination commune internationale	Posologie	Durée
Inhibiteur de la pompe à protons	Double dose en 2 prises	14 jours
Amoxicilline	1g matin et soir	
Métronidazole ou tinidazole	500 mg matin et soir	

➤ **Traitement de recours après deux échecs (Fig. 28)**

Après deux traitements consécutifs, 9 à 10 % des patients sont encore infectés. En troisième intention, l'étude de la sensibilité bactérienne devient indispensable, sachant que la résistance aux quinolones augmente rapidement. Les gastro-entérologues réalisent alors des biopsies gastriques, antrales et fundiques, avec mise en culture.

Dans la majorité des cas, *Helicobacter pylori* est devenu résistant à la clarithromycine et au métronidazole. Deux principes actifs sont alors

envisageables : la lévofloxacine et la rifabutine. La lévofloxacine est la seule quinolone efficace et validée dans cette indication (**Tableau XIII**).

La rifabutine doit être utilisée en dernier recours. En effet, elle est avant tout prescrite comme antituberculeux ; le développement d'une résistance à cet antibiotique doit donc être évité autant que possible. Antibiotique de la famille des rifamycines, la rifabutine est administrée selon le schéma posologique indiqué dans le **tableau XIII**.

La lévofloxacine permet d'obtenir des taux d'éradication significativement plus élevés que la rifabutine (85 contre 45 %) [68].

Tableau XIII : Trithérapie avec la lévofloxacine en 3^{ème} intention [68].

Dénomination commune internationale	Posologie	Durée
Inhibiteur de la pompe à protons	Double dose en 2 prises	7 à 10 jours
Amoxicilline	1g matin et soir	
Lévofloxacine	500 mg matin et soir	

Tableau XIV : Trithérapie avec la Rifabutine après deux échecs [68].

Dénomination commune internationale	Posologie	Durée
Inhibiteur de la pompe à protons	Double dose en 2 prises	10 jours
Amoxicilline	1g matin et soir	
Rifabutine	150 mg matin et soir	

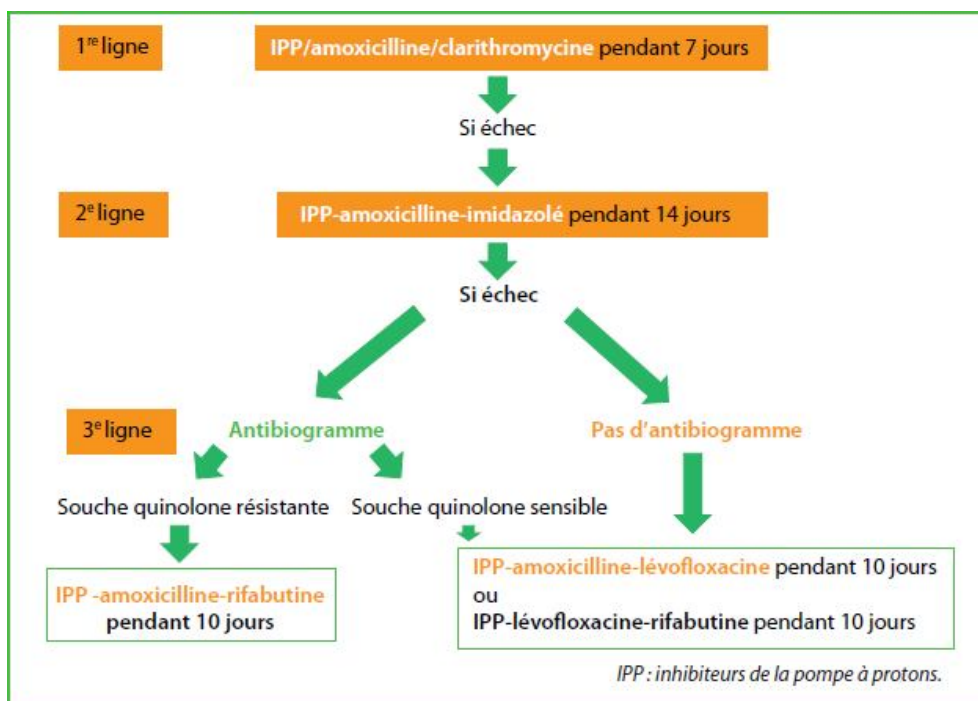


Figure 28 : Stratégie d'éradication de *Helicobacter pylori* avec trois lignées de trithérapie [68].

➤ **Traitement séquentiel :**

L'année 2000 a vu naître la notion de traitement séquentiel, qui constitue le traitement probabiliste de référence.

Le traitement séquentiel (**Tableau XV**) est administré au patient pendant dix jours. Ces deux périodes successives de cinq jours sont suivies de la prise d'un IPP seul, durant quatre à huit semaines, selon l'indication.

L'administration séquentielle est plus efficace que l'administration concomitante. Ce schéma ne peut cependant pas être utilisé en cas d'allergie à la pénicilline.

Le traitement séquentiel permet d'obtenir de meilleurs résultats que la trithérapie sur les souches résistantes à la clarithromycine. En effet, la prescription de trois antibiotiques semble diminuer l'impact de la résistance éventuelle à cet antibiotique. Ce schéma thérapeutique constitue une alternative très efficace, même en cas de souches résistantes à la clarithromycine et/ou au métronidazole ou sans antibiogramme, avec des taux d'éradication supérieurs à 80 %.

En cas d'échec d'éradication, il est préférable d'étudier la sensibilité des bactéries aux antibiotiques avant de prescrire un traitement de deuxième ligne.

En l'absence d'isolement de la souche, les antibiotiques déjà employés dans les précédentes associations thérapeutiques ne doivent pas être réutilisés, notamment la clarithromycine.

Dans le cas où le traitement de deuxième ligne serait à nouveau un échec, ce qui devrait être plus rare qu'avec la trithérapie classique, il apparaît indispensable de réaliser une endoscopie avec biopsies pour isolement et antibiogramme de la souche. La sensibilité de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques devra alors être étudiée par cultures. **(Fig. 29)**

Tableau XV : Traitement séquentiel chez l'adulte [68].

Dénomination commune internationale	Posologie	Durée
Amoxicilline	1g matin et soir	5 jours
Inhibiteur de la pompe à protons	Double dose en 2 prises	
Clarithromycine	500 mg matin et soir	5 jours suivants
Inhibiteur de la pompe à protons	Double dose en 2 prises	
Métronidazole	500 mg matin et soir	

➤ **Quadrithérapies [58] :**

Des quadrithérapies associant un IPP avec l'Amoxicilline, la clarithromycine et un nitro-imidazolé ont été validées ces dernières années en montrant une efficacité supérieure et une tolérance équivalente aux trithérapies traditionnelles. La quadrithérapie comportant un sel de bismuth est une alternative. **(Fig.27)**

La combinaison d'un sel de bismuth, qui a une activité antibactérienne, à la tétracycline et au métronidazole en sus d'un anti-sécrétoire a été proposée depuis plusieurs années. Elle n'avait pas montré de supériorité par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine, avec des taux d'éradication inférieurs à 80% mais une grande variabilité des durées de traitement et des posologies. La standardisation de cette quadrithérapie en privilégiant l'emploi d'un IPP (oméprazole 20 mg matin et soir) pendant dix jours, en association avec une nouvelle formulation galénique (PYLERA®) combinant dans la même gélule

140 mg de sous-citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline, a montré des taux d'éradication de 80 à 93 %, plus élevés qu'avec la thérapie de sept jours à base de clarithromycine (55/70 %).

L'effet exact du bismuth dans le traitement des infections à *Helicobacter pylori* reste partiellement inconnu. Il semble lié à différents modes d'actions [68] :

- Une toxicité directe sur la fonction membranaire.
- Une inhibition de la synthèse des protéines de la paroi cellulaire.
- Une inhibition de l'activité de l'uréase.
- Une prévention du mécanisme de cyto-adhérence.
- Une synthèse d'adénosine triphosphate (ATP).
- Une action compétitive non spécifique avec le transport du fer.

Si la tolérance ne semble pas différente, la posologie est contraignante pour le patient qui doit prendre trois gélules de PYLERA® quatre fois par jour (**Tableau XVI**).

A la suite de l'autorisation européenne de mise sur le marché, ce nouveau médicament a été commercialisé en France en 2013.

Tableau XVI : Schéma posologique quotidien de PYLERA® [68].

Heure de la prise	Nombre de gélule de PYLERA® par prise	Nombre de gélules ou comprimés d'Oméprazole par prise
Après le petit déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le diner	3	1
Au coucher (de préférence avec une collation)	3	0

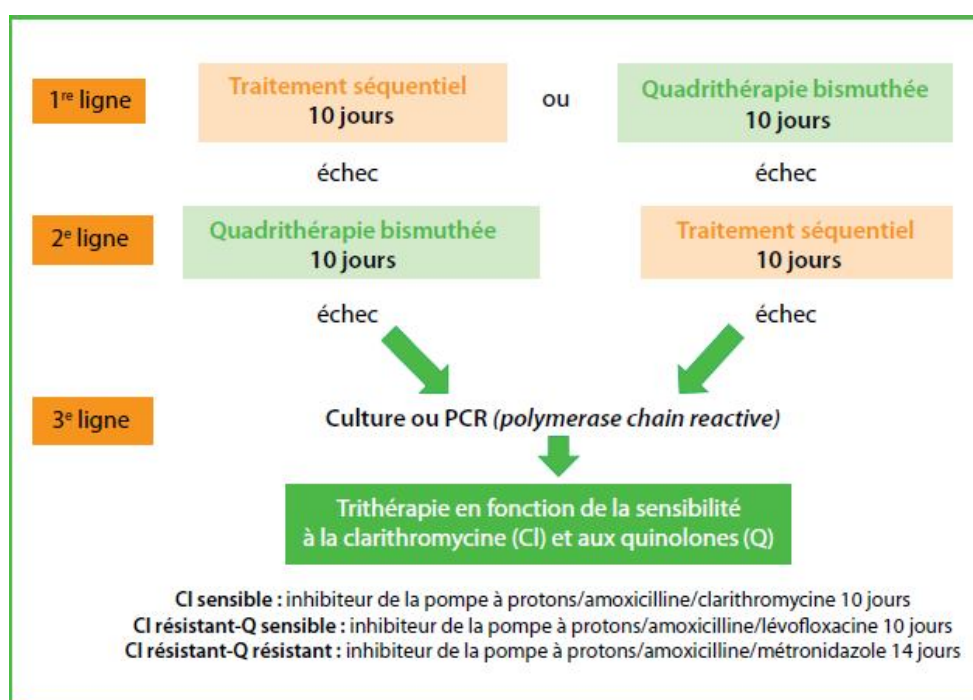


Figure 29 : Stratégie d'éradication de *Helicobacter pylori* avec traitement séquentiel et deux lignées de traitement [68].

Les trithérapies probabilistes ont un taux d'éradication faible : 70% par rapport au traitement séquentiel, quadrithérapie et trithérapie guidée par le test moléculaire des résistances : > 80%.

VII.3. Ordonnances proposées :

VII.3.1. Ordonnances proposées par différents auteurs [108] :

En France, le groupe d'études français des *Helicobacter* (GEFH) recommande le traitement séquentiel (>80% d'éradication) ou la quadrithérapie bismuthée (>90% d'éradication) (schéma 2) avec les ordonnances suivantes :

ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori* Par traitement séquentiel

Prendre pendant 5 jours

- 1- IPP simple dose matin et soir
- 2- Amoxicilline 1g matin et soir

Prendre pendant les 5 jours suivants

- 1- IPP simple dose matin et soir
 - 2- Clarithromycine 500 mg matin et soir
 - 3- Métronidazole 500 mg matin et soir
-

ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori* par PYLERA® et oméprazole

Prendre pendant 10 jours

- Après le petit déjeuner
 - 3 gélules de PYLERA
 - 1 gélule d'oméprazole 20 mg
 - Après le déjeuner (midi)
 - 3 gélules de PYLERA
 - Après le dîner
 - 3 gélules de PYLERA
 - 1 gélule d'oméprazole 20 mg
 - Au coucher
 - 3 gélules de PYLERA
-

Le traitement de seconde ou troisième ligne après un échec d'éradication de *Helicobacter pylori* et en l'absence d'isolement de la souche, les antibiotiques déjà employés dans les précédentes associations thérapeutiques ne doivent pas être réutilisés. C'est particulièrement le cas pour la clarithromycine.

Après deux échecs d'éradication, la pratique d'une endoscopie pour isolement et antibiogramme de la souche est indispensable. En fonction de la sensibilité de la souche, il est proposé :

Un **traitement séquentiel** ou une **quadrithérapie à base de Bismuth**

Ou

Lévofoxacine (500 mgx2), **Amoxicilline** (1 gr x 2/j) et **IPP** double dose, en 2 prises pendant 10 jours

Ou

Rifabutine (150 mgx2), **Amoxicilline** (1 gr x 2/j) et IPP double dose en 2 prises pendant 10 jours.

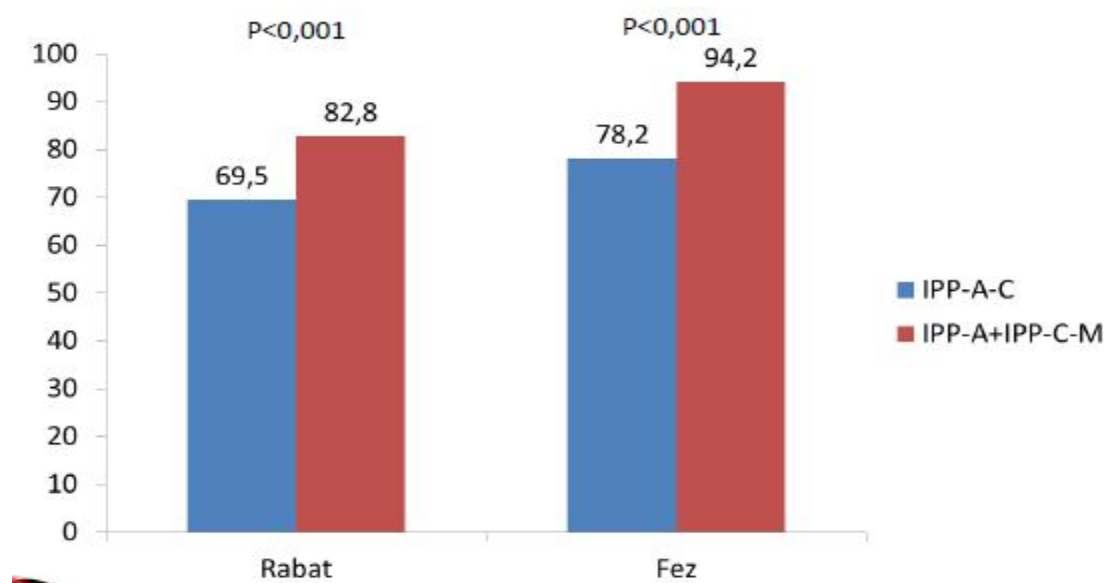
VII.2.2. Ordonnances locales pratiques :

Au Maroc, des études ont montré que la trithérapie standard d'éradication de *Helicobacter pylori* en 1^{ère} ligne est plus efficace avec l'association Amoxicilline-Clarithromycine qu'avec Amoxicilline-Métronidazole

Ainsi l'éradication est < 80% [105,106] :

- OAC : 65,9% (Rabat)
- IPP-AC : 78,2%, IPP-AM : 70% (Fez)

Par ailleurs, les mêmes auteurs ont aboutit que le traitement séquentiel est efficace et bien toléré avec moins d'effet secondaire. Il pourrait représenter une alternative à la trithérapie standard. (**Fig. 30**).



Effets secondaires QS<TS, p=0,006

Figure 30 : Quadrithérapie séquentielle (QS) vs trithérapie standard (TS) Essais randomisés au Maroc [105,016].

Les ordonnances :

A l'Hôpital Militaire Mohammed V, le traitement de première ligne est la thérapie séquentielle :

**ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori*
par traitement séquentiel (Hôpital militaire Mohammed V)**

Prendre pendant 5 jours

- 1- IPP simple dose matin et soir
- 2- Amoxicilline 1g matin et soir

Prendre pendant les 5 jours suivants

- 1- IPP simple dose matin et soir
 - 2- Clarithromycine 500 mg matin et soir
 - 3- Métronidazole 500 mg matin et soir
-

Le traitement de 2^{ème} ligne est la trithérapie IPP-Amoxicilline-Lévofoxacine

**ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori*
par trithérapie IPP-AMOX-LEVO (Hôpital militaire Mohammed V)**

Prendre pendant 10 jours

- 1- IPP simple dose matin et soir
 - 2- Amoxicilline 1g matin et soir
 - 3- Lévofoxacine 500 mg matin et soir
-

Le troisième traitement conduit est la quadrithérapie bismuthée :

**ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori*
par PYLERA® et Oméprazole (Hôpital militaire Mohammed V)**

Prendre pendant 10 jours

- Après le petit déjeuner
 - 3 gélules de PYLERA
 - 1 gélule d'oméprazole 20 mg
 - Après le déjeuner (midi)
 - 3 gélules de PYLERA
 - Après le dîner
 - 3 gélules de PYLERA
 - 1 gélule d'oméprazole 20 mg
 - Au coucher
 - 3 gélules de PYLERA
-

A l'Hôpital Avicenne :

Le traitement de première intention est la trithérapie séquentielle :

ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori* par traitement séquentiel (Hôpital Avicenne)

Prendre pendant 5 jours

- 1- IPP simple dose matin et soir
- 2- Amoxicilline 1g matin et soir

Prendre pendant les 5 jours suivants

- 1- IPP simple dose matin et soir
 - 2- Clarithromycine 500 mg matin et soir
 - 3- Métronidazole 500 mg matin et soir
-

Le traitement de 2^{ème} ligne est la trithérapie IPP-Amoxicilline-Lévofoxacine

ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori* par trithérapie IPP-AMOX-LEVO (Hôpital Avicenne)

Prendre pendant 10 jours

- 1- IPP simple dose matin et soir
 - 2- Amoxicilline 1g matin et soir
 - 3- Lévofoxacine 500 mg matin et soir
-

En cas d'échec, la quadrithérapie est de recours :

ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori* par PYLERA® et Oméprazole (Hôpital Avicenne)

Prendre pendant 10 jours

- Après le petit déjeuner
 - 3 gélules de PYLERA
 - 1 gélule d'oméprazole 20 mg
 - Après le déjeuner (midi)
 - 3 gélules de PYLERA
 - Après le dîner
 - 3 gélules de PYLERA
 - 1 gélule d'oméprazole 20 mg
 - Au coucher
 - 3 gélules de PYLERA
-

A l'Hôpital Cheikh Zaid :

Le traitement de première intention est la thérapie séquentielle :

**ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori*
par traitement séquentiel (Hôpital Sheikh Zaid)**

Prendre pendant 5 jours

- 1- IPP simple dose matin et soir
- 2- Amoxicilline 1g matin et soir

Prendre pendant les 5 jours suivants

- 1- IPP simple dose matin et soir
 - 2- Clarithromycine 500 mg matin et soir
 - 3- Métronidazole 500 mg matin et soir
-

La quadrithérapie bismuthée se prescrit en première intention aussi :

**ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori*
par PYLERA® et Oméprazole (Hôpital Sheikh Zaid)**

Prendre pendant 10 jours

- Après le petit déjeuner
 - 3 gélules de PYLERA
 - 1 gélule d'oméprazole 20 mg
 - Après le déjeuner (midi)
 - 3 gélules de PYLERA
 - Après le dîner
 - 3 gélules de PYLERA
 - 1 gélule d'oméprazole 20 mg
 - Au coucher
 - 3 gélules de PYLERA
-

En cas d'échec le traitement par association Amoxicilline-Lévofloxacine est administré :

**ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori*
par trithérapie IPP-AMOX-LEVO (Hôpital Sheikh Zaid)**

Prendre pendant 10 jours

- 1- IPP simple dose matin et soir
 - 2- Amoxicilline 1g matin et soir
 - 3- Lévofloxacine 500 mg matin et soir
-



VIII. Prévention

Il existe actuellement des discussions pour mettre en place des mesures de santé publique comme cela existe pour le cancer colorectal (Healthy stomach initiative). La prévention du cancer gastrique chez les malades symptomatiques qui consultent pour dyspepsie est une première étape qui peut s'inscrire dans les missions du médecin généraliste comme c'est le cas de la prise en charge de l'hypertension artérielle.

En France, la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* a diminué, aussi il n'est possible d'appliquer cette mesure de prévention qu'aux groupes de populations ayant un risque accru d'infection à *Helicobacter pylori*, à savoir les sujets immigrés ou de bas niveau socioéconomique. Ceci est en accord avec les recommandations actuelles visant à développer des actions spécifiques pour les groupes défavorisés (l'Institut de veille sanitaire (InVS), plan Cancer de l'institut national du cancer (l'INCa)).

En dehors des patients qui ont des symptômes d'alarme ou qui ont dépassé 55 ans, chez qui l'endoscopie est obligatoire du fait du risque de cancer gastrique, la stratégie dite « tester et traiter » a été proposée. Elle consiste à réaliser un test non invasif, le test le plus fiable étant le test respiratoire à l'urée marquée, et en cas de résultat positif, de prescrire un traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*. Cette approche est donc accessible au médecin généraliste [58].

Cette approche ne permet certes pas de guérir la dyspepsie de manière certaine mais elle permet à l'occasion d'éliminer un facteur de risque majeur de cancer gastrique chez ces malades.

Les données épidémiologiques montrent en effet que près de la moitié des malades chez qui un cancer gastrique est découvert, ont consulté dans le passé pour des troubles digestifs hauts et que l'infection à *Helicobacter pylori* n'avait pas été recherchée.

En plus du traitement médicamenteux, l'éducation du patient joue un rôle critique dans la stratégie thérapeutique.

Ainsi il est primordial de stopper toute intoxication tabagique, car il existe une relation synergétique entre le tabac et la croissance de *Helicobacter pylori*.

De même on doit insister auprès du patient de la nécessité d'effectuer un contrôle endoscopique pour s'assurer de l'éradication de *Helicobacter pylori*.

Par ailleurs l'observance thérapeutique joue un rôle dans l'éradication de *Helicobacter pylori*, la durée du traitement et le nombre de prises doivent être aménagés pour favoriser une observance optimale.

Ainsi l'observance thérapeutique est d'autant meilleure que le traitement est bref et le nombre de prises faible. Mais en cas de posologie faible et de durée brève du traitement, les oublis de prise auront un impact plus grand sur l'issue du traitement. Le médecin et le pharmacien doivent jouer un rôle de premier plan, en expliquant aux patients la nécessité d'une bonne observance mais aussi de les sensibiliser sur l'éventuelle possibilité d'échec avec l'émergence de souches résistantes qui pourra amener à adopter un nouveau traitement avec de nouveaux antibiotiques. [100].

La recherche d'un vaccin contre *Helicobacter pylori* a commencé dès 1990. La mise au point d'un vaccin a énormément progressé, tant dans la

sélection des antigènes que dans celle d'adjuvants ou dans le choix des voies d'immunisation.

Plusieurs antigènes ont été identifiés comme pouvant conférer une protection contre *Helicobacter Pylori*.

- L'Ag VacA.
- L'uréase et ses sous-unités.
- l'Ag CagA.
- La catalase.

Ils ont été identifiés comme des composants potentiels de vaccins et leur valeur immunogène a été confirmée sur différents modèles animaux (chez la souris et chez le singe) [64].

Au cours de la première étude de sécurité d'emploi et d'immunogénicité de l'uréase chez des volontaires naturellement infectés par *Helicobacter pylori*, une réduction de la densité bactérienne gastrique a été observée après vaccination orale. Ce qui suggère que la vaccination anti-*Helicobacter pylori* peut être thérapeutique aussi bien que prophylactique.

Vers de nouvelles thérapies :

Les échecs d'éradication et les effets secondaires liés à l'antibiothérapie ont amené les chercheurs à s'orienter vers de nouvelles thérapies.

Lactibiane H-Py® est un complément alimentaire à base de probiotiques, de réglisse et d'OPC de cannelle. *Lactobacillus plantarum* LA 301 et

Lactobacillus salivarius LA 302 sont des probiotiques qui renforcent la flore intestinale et maintiennent son équilibre. La réglisse favorise le maintien des fonctions des muqueuses de l'estomac et de l'intestin. Les OPC de cannelle inhibent de façon dose-dépendante l'adhésion de la bactérie aux cellules gastriques HT29. Cette complémentation, de deux semaines renouvelables, à raison d'une gélule blanche et de deux gélules marron par jour au cours d'un repas, est déconseillée aux personnes présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale [111].

La réglisse (extrait aqueux et/ou acide glycyrrhétinique) inhibe la croissance du pathogène et son adhésion aux cellules gastriques, d'après plusieurs études *in vitro*. La Commission européenne reconnaît son intérêt dans la prévention et le traitement des ulcères gastriques et duodénaux [112].

La vitamine C (associée ou non à la vitamine E) a un effet adjuvant, en combinaison de la trithérapie classique. Une étude publiée en 2011[113] a prouvé l'intérêt de compléter en vitamines C et E les patients infectés par *Helicobacter pylori* sous trithérapie Amoxicilline, clarithromycine et lansoprazole. Les patients ayant consommé 500 mg de vitamine C et 200 UI de vitamine E, deux fois par jour pendant un mois, en plus de la trithérapie, ont obtenu un taux d'éradication de 82,5 %. Avec la trithérapie seule, il a été de 45%.



Conclusion

L'infection à *Helicobacter pylori* figure 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.

Dans les pays développés, la prévalence diminue en raison de l'amélioration constante des conditions de vie et d'un accès plus large aux antibiotiques durant l'enfance.

La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* varie selon plusieurs facteurs dont les plus importants sont : l'âge, le sexe, la promiscuité, le niveau socio-économique et le niveau d'éducation et d'hygiène.

Le Maroc est un pays de haute prévalence, près de 71% de marocains sont infectés.

Le mode de contamination privilégié est la contamination oro-orale, à partir du réservoir humain constitué par la présence de *Helicobacter pylori* dans l'estomac, favorisé par la promiscuité.

La possibilité d'une contamination oro-fécale est controversée.

Helicobacter pylori colonise la muqueuse gastrique en provoquant une altération du mucus et des lésions.

Lors des repas, elle augmente la quantité de gastrine produite du fait de la sécrétion acide et induit également la production de cytokines à l'origine d'une inflammation et d'une réaction immunitaire humorale et cellulaire.

Cette bactérie joue un rôle majeur dans la genèse des lésions de la muqueuse gastrique ; à l'origine de pathologies gastroduodénales telles que les UGD, les lymphomes de MALT, l'adénocarcinome gastrique.

La recherche de *Helicobacter pylori* fait appel à des méthodes invasives nécessitant une endoscopie avec prélèvement de biopsies, et des méthodes non invasives ne nécessitant pas une fibroscopie.

Le diagnostic de l'infection et/ ou le contrôle de l'éradication vont faire appel à ces méthodes invasives (examen anatomopathologique, culture bactériologique) où à celles non invasives (test respiratoire à l'urée marquée, sérologie).

Depuis la découverte de *Helicobacter pylori* et de son implication démontrée dans les pathologies gastroduodénales, le traitement d'éradication de la bactérie est clairement indiqué et favorise la guérison de gastrites, d'ulcères gastroduodénaux et de certains lymphomes du MALT, diminue le risque de récurrence et prévient l'évolution vers le cancer gastrique.

Le traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* repose sur l'association de plusieurs antibiotiques et d'un anti-sécrétoire.

Le traitement probabiliste recommandé pour l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* repose, depuis 10 ans, sur la trithérapie (IPP double dose, Amoxicilline 1g 2 fois par jour, clarithromycine 500 mg 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou en cas d'allergie à la pénicilline, la trithérapie IPP, métronidazole 500 mg 2 fois par jour, clarithromycine 500 mg 2 fois par jour). Les essais thérapeutiques qui se sont accumulés pendant la dernière décennie montrent à travers le monde une diminution de l'efficacité de cette trithérapie (<70%). Cette

perte d'efficacité est corrélée avec le taux de résistance à la clarithromycine et au métronidazole.

La résistance à la clarithromycine est aujourd'hui en Europe à 44,6 % et est considérée comme le facteur principal de l'échec thérapeutique.

En 2013, le taux de résistance à la clarithromycine au Maroc était à 25% (France 26%).

La résistance au métronidazole est également un des facteurs principaux de l'échec thérapeutique, le taux atteint 60,3% en Europe.

La résistance à l'Amoxicilline et à la tétracycline est à ce jour, encore rare. Seuls quelques bacilles résistants à l'Amoxicilline ont été décrits dans la littérature.

La première solution est de tester la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques, grâce soit à une culture classique des biopsies ou à la réalisation des techniques de diagnostic moléculaire des résistances à la clarithromycine et aux quinolones qui sont actuellement disponibles. Si ceci est possible, la trithérapie peut continuer à être utilisée avec la trithérapie IPP, Amoxicilline, Lévofoxacine 500 mg 2 fois par jour pendant 10 jours en cas de résistance à la clarithromycine et en cas de sensibilité aux quinolones. La trithérapie IPP, Amoxicilline, métronidazole 14 jours en cas de résistance à la clarithromycine et aux quinolones. Cependant, la culture étant de réalisation difficile et les tests moléculaires n'étant pas encore largement diffusés, il est indispensable de recommander un traitement probabiliste efficace. Sur la base des études dont on dispose à l'heure actuelle, deux solutions peuvent être envisagées :

Traitement séquentiel qui consiste à administrer pendant 5 jours IPP double dose + Amoxicilline 1 g 2 fois par jour suivi de l'administration pendant les 5 jours suivants d'IPP double dose associés cette fois-ci à la clarithromycine 500 mg 2 fois par jour et au métronidazole 500 mg 2 fois par jour.

L'efficacité de la thérapie séquentielle est de plus de 80% au Maroc et en Europe et donc recommandée en première ligne.

La quadrithérapie bismuthée est revenue récemment au premier plan depuis la mise à disposition de gélules triples contenant à la fois du bismuth, de la tétracycline et du métronidazole. L'administration de cette quadrithérapie pendant 10 jours permet d'obtenir des taux d'éradication bactérienne très intéressants (voisins de 90%). Ces résultats sont probablement en partie expliqués par l'absence de résistance à la tétracycline à l'heure actuelle et par le faible impact qu'à la résistance au métronidazole lorsqu'il est associé avec de la tétracycline et du bismuth.

En cas d'échec d'éradication de *Helicobacter pylori* et en l'absence d'isolement de la souche, les antibiotiques déjà employés dans les précédentes associations thérapeutiques ne doivent pas être réutilisés. C'est particulièrement le cas pour la clarithromycine.

Chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de clarithromycine, le traitement séquentiel doit être proposé ; chez les patients ayant reçu de la clarithromycine, la quadrithérapie associant IPP, tétracycline, métronidazole et bismuth est proposée.

Après un échec d'éradication, l'antibiogramme ou la détermination par des techniques de PCR des mutations bactériennes associées aux résistances pour la clarithromycine et pour la lévofloxacine est une autre alternative permettant de prescrire une trithérapie orientée.

Après deux échecs d'éradication, la pratique d'une endoscopie pour isolement et antibiogramme de la souche est indispensable.

La stratégie finale sera établie bien sûr en fonction des résultats des sensibilités à ces différents antibiotiques.

Au Maroc, le taux qui atteint plus de 85% d'éradication de *Helicobacter pylori* par le traitement de quadrithérapie séquentielle et quadrithérapie bismuthée, est à la base des protocoles établis dans les CHU.

De plus pour favoriser un bon traitement d'éradication, la consommation du tabac doit être bannie.

Dans le but d'avoir des taux d'éradication élevés, l'utilisation de la vitamine C, la Lactibiane et la Réglisse a été proposée en vue de favoriser l'activité des antibiotiques par une diminution de la colonisation dense de *Helicobacter pylori* dans la muqueuse gastrique et la croissance de la bactérie.

Un vaccin anti-*Helicobacter pylori* est en cours d'évaluation chez l'homme.

Au total, l'éradication de l'*Helicobacter pylori* nécessite l'utilisation de schémas thérapeutiques efficaces déterminés à partir d'études de sensibilité des souches. En effet, le taux d'inefficacité est influencé par les schémas utilisés en

traitement de 1^{ère} ligne, surtout lorsqu'ils sont instaurés dans la plupart des pays sans connaître la sensibilité des souches locales.

Il apparaît nécessaire au vu de la problématique des résistances, que des études thérapeutiques et de sensibilité des souches soient réalisées dans notre pays, malgré l'absence de moyens.



RESUME

Titre : *Helicobacter pylori* : Evolution de la résistance aux antibiotiques.

Auteur : DAHMANI Youness

Rapporteur : Professeur EL HAMZAOUI Sakina.

Mots clés : *Helicobacter pylori*, Clarithromycine, Métronidazole, IPP, quadrithérapie bismuthée.

L'*Helicobacter pylori* a été découvert en 1982 dans l'antre gastrique de l'être humain. Ce micro-organisme a toujours suscité un intérêt médical vu son très grand pouvoir pathogène.

Helicobacter pylori est à l'origine d'une infection de l'estomac qui peut conduire à la maladie ulcéreuse gastroduodénale ou aux cancers gastriques (carcinome et lymphome du MALT).

La fréquence est plus élevée dans les pays en développement qu'aux pays développés en raison de plusieurs facteurs. Le mode de transmission étant oro-oral.

L'infection s'acquiert pendant l'enfance mais persiste toute la vie tant qu'il n'y a pas de traitement par des antibiotiques.

Le diagnostic repose sur l'examen microscopique, la culture, et l'histologie mais ces examens nécessitent de pratiquer une endoscopie pour obtenir des biopsies gastriques. Pour ces raisons la sérologie, le test respiratoire et la détection antigénique dans les selles, se sont développés.

Actuellement le traitement repose sur la Clarithromycine, le Métronidazole, l'Amoxicilline, la Lévofloxacine et la Tétracycline.

Les recommandations médicales actuelles préconisent pour l'éradication de *Helicobacter pylori* un traitement séquentiel de 10 jours répartis en deux périodes de 5 jours, ou mieux la quadrithérapie bismuthée.

Or l'apparition de résistance de *Helicobacter pylori* à la Clarithromycine et au Métronidazole constitue la cause principale de l'échec thérapeutique. Pour exemple les taux d'éradication diminuent de plus de 50% en cas de résistance à la Clarithromycine, et environ de 25% en cas de résistance au métronidazole.

SUMMARY

Title : *Helicobacter pylori*: evolution of antibiotic resistance .

Author : Youness DAHMANI

Director : Professor EL HAMZAOUI Sakina .

Keywords : *Helicobacter pylori*, bismuth quadruple therapy, Clarithromycin, Metronidazole, IPP.

Helicobacter pylori was discovered in 1982 in the gastric antrum of the human. This organism has attracted a medical interest because of its pathogenicity.

Helicobacter pylori is the cause of a common infection of the stomach such as peptic ulcer disease and gastric cancer (carcinoma and MALT lymphoma).

The frequency is higher in undeveloped countries compared to developed ones. The mode of transmission mainly oro-oral.

The infection is acquired during childhood but persists throughout life until there is no eradication therapy with antibiotics.

The diagnosis is based on microscopic examination, culture and histology but practicing these examinations require an endoscopy to obtain gastric biopsies. For these reasons, serology, breath test and antigen detection in feces are developed.

Currently the treatment used involves Clarithromycin, Metronidazole, Amoxicillin, Levofloxacin and Tetracycline.

Current medical guidelines recommend for the eradication of *Helicobacter pylori* sequential treatment of 10 days divided into two periods of 5 days, the better is bismuth quadruple therapy.

However, the appearance of the bacterium *Helicobacter pylori* resistance to Clarithromycin and Metronidazole is the leading cause of treatment failure. For example, the eradication were down over 50% in the case of Clarithromycin resistance, and about 25% in case resistance to metronidazole.

الملخص:

العنوان : هليكوباكتر بيلوري : تطور مقاومة المضادات الحيوية .

من طرف : يونس دحماني

المقرر: الأستاذة الحمزاوي سكينه .

الكلمات الأساسية : هليكوباكتر بيلوري-نظام العلاج الرباعي بالبسموث-كلاريثروميسين-ميترونيدازول-مثبطات المضخات البروتينية.

اكتشفت هليكوباكتر بيلوري عام 1982 في معدة الإنسان. و منذ ذلك الحين وماتزال، هذه الكائنات، تثير اهتماما طبيا كبيرا بسبب قدرتها الكبيرة على التسبب في المرض.

هليكوباكتر بيلوري عادة تصيب المعدة ويمكن لهذه العدوى أن تؤدي إلى أمراض خطيرة مثل مرض القرحة الهضمية وسرطان المعدة (سرطان الغدد اللمفاوية من نوع MALT lymphoma).

نسبة المرض عالية في البلدان النامية مقارنة بالدول المتقدمة. وتنتقل عدوى الهليكوباكتر بيلوري من فم شخص واحد إلى الآخر.

وعادة ما تحدث عدوى هليكوباكتر بيلوري في مرحلة الطفولة المبكرة وتستمر طوال الحياة في غياب القضاء عليها بواسطة المضادات الحيوية.

ويستند التشخيص على الطرق البكتريولوجية: الفحص المجهرى والزرع، وكذلك الكشف عن طريق التنشريح الدقيق ولكن هذه الاختبارات تستلزم استعمال المنظار الخلوي الذي يشمل أخذ عينات من بطانة المعدة. لهذه الأسباب، طورت أساليب غير باطنية : الأمصال، واختبار التنفس وكشف المستضدات في البراز.

العلاج المستخدم اليوم يشمل: كلاريثروميسين، وميترونيدازول، أموكسيسيلين، ويفوفلوكساسين والتتراسيكلين.

توصي المبادئ التوجيهية الطبية الحالية من أجل القضاء على هليكوباكتر بيلوري نظام العلاج المتتابع من 10 أيام مقسمة إلى فترتين من 5 أيام، أو، نظام العلاج الرباعي بالبسموث.

في حين أن ظهور مقاومة هليكوباكتر بيلوري لهذه المضادات الحيوية هو حاليا السبب الرئيسي لفشل العلاج، على سبيل المثال، سجلت معدلات القضاء على هليكوباكتر بيلوري انخفاض أكثر من 50% في حالة مقاومة كلاريثروميسين، وحوالي 25% في حالة مقاومة للميترونيدازول.



Références bibliographiques

- [1] **de Korwin JD.** Infection à *Helicobacter pylori* : quoi de neuf après le prix Nobel ? Rev Med Interne 2007;28 :359-62], *Helicobacter pylori* reste une bactérie vedette.
- [2] **Malfertheiner P, Venerito M, Selgrad M.** *Helicobacter pylori* infection : selected aspects in clinical management. Curr Opin Gastroenterol 2013;29:669-75.
- [3] **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon DY, et al.** Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-80.
- [4] **Conférence de Consensus.** Maladie ulcéreuse et gastrite à l'heure d'*Helicobacter pylori*. Conclusions et recommandations du jury. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : S 155-162.
- [5] **Rickes S., Schultze U., Monkemuller K. and Malfertheiner P.** The German physician Walter Krienitz: a pioneer in gastric research. *Scand J Gastroenterol* 2007, 42, 663-664.
- [6] **Marshall B.J. and Warren J.R.** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984, 1, 1311-1315.
- [7] **Linz B, Balloux F, Moodley Y et Als.** An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori* [archive], Nature, 2007;445:915-918 doi:10.1038/nature05562.

- [8] **BESSEDE E.** Etude des mécanismes de la carcinogénèse gastrique induite par *Helicobacter pylori* impliquant la transition épithélio-mésenchymateuse, thèse de Doctorat en microbiologie immunologie, université Bordeaux Segalen, 2012, 12p.
- Goodwin et al. Cellular fatty acid composition of *Campylobacter pylori* from primates and ferrets compared with those of other *Campylobacters*. *J Clin Microbiol* 1989, 27, 938-943.
- [9] **Mégraud F. and Lehours P.** *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007, 20, 280-322.
- [10] **Haesebrouck et al.** Gastric *Helicobacters* in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clin Microbiol Rev* 2009, 22, 202-223.
- [11] **Korwin J.-D., Lehours P.** *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. EMIC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-000-B-60, 2010.
- [12] **Preveen G.** H. pylori and Peptic Ulcers, June 2011. Disponible à l'URL : <http://preveengeorge.blogspot.com/2011/02/h-pylori-and-peptic-ulcers.html>
- [13] **Vincent P, Leclerc H.** *H.pylori*, écologie et épidémiologie. *Gastroenterol Clin Biol*, 1991; 15: 121-123.

- [14] **DEPREZ P.** *Helicobacter pylori* en 2013, université clinique universitaire Saint-Luc UCL.
- [15] **Yutaka T.** *Helicobacter pylori* as a causative agent of gastric cancer. *Helicobacter pylori* and Cancer. (2013, September 5). Retrieved April 17, 2015. Disponible à l'URL : <http://www.cancer.gov/cancertopics/causes-prevention/risk/infectious-agents/h-pylori-fact-sheet>
- [16] **JD de Korwin, A Lozniewski.** *Helicobacter pylori* : notions fondamentales et perspectives, EMC, Gastroentérologie 2000, 9-000-B-60, 8p.
- [17] **KAMIRI A.** Stratégies thérapeutiques dans la récurrence de la maladie ulcéreuse à *Helicobacter pylori*. Thèse de Pharmacie. Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie, université cheikh anta diop de dakar, 2007, n°83, 25p.
- Go MF, Kapur V, Graham DY, Musser JM. Population genetic analysis of *Helicobacter pylori* by multilocus enzyme electrophoresis: extensive allelic diversity and recombinational population structure. *J Bacteriol* 1996 ; 178: 3934-3938.
- [18] **Kansau I, et al.** Genotyping of *Helicobacter pylori* isolates by sequencing of PCR products and comparison with the RAPD techniques. *Res Microbiol* 1996 ; 147: 661-669.

- [19] **KAMIRI A.** Stratégies thérapeutiques dans la récurrence de la maladie ulcéreuse à *Helicobacter pylori*. Thèse de Pharmacie. Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie, université cheikh anta diop de dakar, 2007, n°83, 25p.

Ren Z, Pang G, Musicka M et al. Coccoid forms of *H pylori* can be viable. *Microbios* 1999; 97: 153-163.

- [20] **Tominaga K, Hamasaki N, Watanabe T, Uchida T, Fujiwara Y, Takaishi O, et al.** Effect of culture conditions on morphological changes of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1999;34(supp111):28-31.

- [21] **KAMIRI A.** Stratégies thérapeutiques dans la récurrence de la maladie ulcéreuse à *Helicobacter pylori*. Thèse de Pharmacie. Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie, université cheikh anta diop de dakar, 2007, n°83, 27p.

Megraud F, Broutet N. Epidémiologie, acquisition et transmission d'*Helicobacter pylori*. *La Rev Prat* 2000 ; 50 : 1414-1416.

- [22] **Deltenre M, Koster E.** How come I've got it? (A review of *Helicobacter pylori* transmission). *Eur Gastroenterol Hepatol* 2000;12(5): 479-82.

- [23] **Megraud F.** Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* (1995) 9 (2): 85-91.

- [24] **Zhou H, Chan L.** Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori*: a prospective study using urea breath test. *J Pediatr Surg* (2000). 35(11): 1672-5.
- [25] **Megraud F.** Gastroentérologie Clinique et Biologique Vol 27, N° 3-C2 mars 2003, pp. 374-379.
- [26] **Birkholz S, Schneider T, Knipp U, Stallmach A, Zeitz M.** Decreased *Helicobacter pylori*-specific gastric secretory IgA antibodies in infected patients. *Digestion* 1998;59:638-45.
- [27] **Soule JC.** Mécanisme de défense de la muqueuse gastro-duodénale et physiopathologie de la maladie ulcéreuse. In Dive CH, Progrès en Hépatogastro-entérologie 1990 (4) ; 35-37.
- [28] **KAMIRI A.** Stratégies thérapeutiques dans la récurrence de la maladie ulcéreuse à *Helicobacter pylori*. Thèse de Pharmacie. Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie, université cheikh anta diop de dakar, 2007, n°83, 25-37p.
- Matysiak-Budnik T. Les facteurs pathogènes de *H.pylori*. *Hepato-Gastro* 1998 ; 5:17-23.
- [29] **Labigne A.** *Helicobacter pylori* and molecular biology. Applications to pathogenesis, prevention, diagnosis and epidemiology. *Gastroenterol Clin Biol* 1994, 18: 206-211.

- [30] **Meyer, Rosberg K, Scott DR, Rex D, Melchers K , Sachs G.** The effect of environmental pH on the proton motive force of *H pylori*.. *Gastroenterology* 1996; 111: 886-890.
- [31] **Williams CL, Preston T, Hossack M, Slater C, Mc Coll KEL.** *H pylori* utilises urea for amino acid synthesis. *Immunol Med Microbiol* 1996. 13: 87- 94.
- [32] **Ferrero RL, Cussac V, Courcoux P, Labigne A.** Construction of isogenic urease negative mutants of *H pylori* by allelic exchange. *J Bacteriol* 1992; 174 : 4212-4217.
- [33] **Liver D, Arnqvist A, Ogren J et al.** *H pylori* adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-377.
- [34] **Odenbreit S, Till M, Hofreiter D, Falier G, Haas R.** Genetic and functional characterization of the alp AB gene locus essential for the adhesion of *H pylori* to human gastric tissue. *Mol Microbiol* 1999; 31: 1537-1548.
- [35] **Lamarque D.** Aspects immunologiques de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Hepato-gastro* 1995; 2: 35-38. [147]. Skoulbris S, De Reuse H, Labigne A. Bactériologie et pathogénie d'*H. pylori*, *Rev.Prat* 2000 ; 50 :1409-1413.

- [36] **Bommelaer G, Varannes S, Flejou JF, Matysiak T, Poynard T, Richard A, Slama A, Megraud F, et le Groupe d'Etude HEIGASTRE.** Statut cagA et virulence des souches de *H pylori*. Résultats d'une étude multicentrique française. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 : 1084-1089.
- [37] **Li SD, Kersulyte D, Lindley IJ, Neelam B, Berg DE, Grabtree JE.** Multiple genes in the left half of the cag pathogenicity island of *H pylori* are required for tyrosine Kinase- dependent transcription of interleukin 8 in gastric epithelial cells. *Infect human* 1999; 67: 3893-3899.
- [38] **Lamarque D.** Les facteurs de virulence de *H pylori*, quelle importance ? *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 1079-1081.
- [39] **Marshall B.** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 : II: 1273-1274.
- [40] **Penston JG, Wormsley KG.** Nine years of maintenance treatment with ranitidine for patients with duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1992, 6: 629- 64.
- [41] **Moran AP,** Cell surface characteristics of *H pylori*. *Immunol Med Microbiol* 1999; 10: 271-280.
- [42] **Ottlecz A, Romero JJ, Hazell SL, Graham DY, Lichtenberger LM.** Phospholipase activity of *H pylori* and its inhibition by bismuth salts. *Biochem Biophys Studies* 1993; 38: 2071-2080.

- [43] **Segal ED, Tompkin S.** Identification of an RTX-like hemolysin produced by *H pylori*. *Acta Gastroenterol Belg* 1993, 56 (Suppl 63): A4.
- [44] **Ferrand J. et Ménard A., 2009-** *Helicobacter pylori* dans un modèle de carcinogenèse gastrique impliquant les cellules souches mésenchymateuses : Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat à l'Université Bordeaux 2. pp 32-49.
- [45] **Lamarque D, Tran Van Nhieu J, Breban M.** Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aiguë et chronique par *H.pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 (3) : 391- 400.
- [46] **Skouloubris S, Labigne A.** Bactériologie et pathogénicité d'*Helicobacter pylori*. *Rev Prat* 1999 ; 25:1203-1215.
- [47] **Sobhani I, Pospai I, Mignon M, Fléjou J-F.** *Helicobacter pylori* : épidémiologie, mécanisme d'altération de la muqueuse gastrique et diagnostic bactériologique. *Traité de gastroentérologie* 2000 ; 25 :329-343.
- [48] **Faik M.** Mise au point sur l'infestation gastrique par l'*Helicobacter pylori*. *Médecine du Maghreb* 2000 n°79.
- [49] **Adler-Shohet F, Pacher P, Reed G, Edwards K.** Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in normal children. *Pediatric Infect Dis J* 1996; 15: 172-174.

- [50] **Guisset M, Coton T, Rey P, Debonne J M.** L'infection à *H.pylori* dans les pays en développement. *Med Trop* 1997; 57 : 77-82.
- [51] **Amel Essadik, Hakima Benomar, Ismail Rafik, Mouna Hamza5, Laila Guemouri, Anass Kettani, Fatima Maachi;** Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* à travers une étude marocaine. *Hegel Vol. 3 N°3* –2013; 165-69.
- [52] **Helicobacter foundation :** <http://www.helico.com>
- [53] **Gasbarrini G, Pretolani S, Bonvicini F, et al.** A population-based study of *Helicobacter pylori* infection in a European country : the San Marino study. Relation with gastrointestinal diseases. *Gut* 1995 ; 36 : 838-44.
- [54] **Eurogast study group.** Epidemiology of, and risk factors for, *H pylori* infection among 3149 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34: 1672-1676.
- [55] **Mégraud F. 2004-** Cours de Bactériologie Médicale, centre national de référence des *Campylobacter* et *Helicobacter*.
- [56] **Conférence de Consensus, Révision 1999.** *Helicobacter pylori*. Conclusions et recommandations révisées du groupe du travail. *Gastroenterol Clin Biol*, 1999, 23 : C95-C104.
- [57] **Mégraud F.** Méthodes diagnostic directes et indirectes de *Helicobacter pylori*. *Gastro enterol. Clin.Biol* , 1994;18: 217-222.

- [58] **De Korwin JD, Kalach N, Raymond J, Burucoa C.** Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. EMC - Gastro-entérologie 2014;9 (3):1-11 [Article 9-021-E-20].
- [59] **LIASSINE N. (2005).** *Helicobacter pylori*. J Information scientifiques ;Unilabs, place cornavin, Genève.
- [60] **Raymond J.** Cours de microbiologie : *Helicobacter pylori*, Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal, Université Paris V. Microbe-edu, 2004. Disponible à l'URL : <http://www.microbes-edu.org/professionnel/diag/helicob.html>
- [61] **DJOUADI LN,** *Helicobacter pylori* : Etude bactériologique des premières souches isolées à l'Hôpital Bologhine Ibn Ziri, 2011, Faculté des sciences biologiques, université des sciences et de la technologie « houari Boumediene ». Disponible sur l'URL : www.memoireonline.com/08/11/4718/Helicobacter-pylori-etude-bacteriologique-des-premieres-souches-isolees--lhpital-Bologhin
- [62] **Groupe d'études français des Helicobacter,** GEFH, 2015. Disponible à l'URL : <http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie>
- [63] **Delchier JC.** Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*. *La revue du praticien* 2000 ; 50 : 1417-1420.

- [64] **Sobhani I, Pospai I, Mignon M, Fléjou J-F.** *Helicobacter pylori* : épidémiologie, mécanisme d'altération de la muqueuse gastrique et diagnostic bactériologique. *Traité de gastroentérologie* 2000 ; 25 :329-343.
- [65] **Groupe d'études français des Helicobacter, GEFH,** 2015. Disponible à l'URL : <http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie>
- [66] **Joffin JN.** *Campylobacter*. TECHMICROBIO, 2006 [mis à jour en 2013]. Disponible à l'URL : <http://www.techmicrobio.eu/index.php/microbio/systematique-bacterienne/helicobacter> 25.1.2006
- [67] **Korwin JD,** Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H.pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27,380-390.
- [68] **Bouyssou C.** Evolution des stratégies thérapeutiques pour *Helicobacter pylori*, *Actualité Pharm*, mai 2014, n° 536, 25-30p.
- [69] **Megraud F.** Infection à *Helicobacter pylori* : bonne pratique, *Presse Med*, Juillet-Aout 2010, n° 39, 815-822p.
- [70] **Vallot T, Aubert JP.** Détecter *H.pylori* : quand, comment, pourquoi ? *La rev-prat med gén* 2002 ; 596:1857-1860.

- [71] **Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X.** Single vs double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16: 1149-56.
- [72] **Wheeldon TU, Hoang TT, Phung DC, Bjorkman A, Granstrom M, Sorberg M.** *Helicobacter pylori* eradication and peptic ulcer healing: the impact of deleting the proton pump inhibitor and using a once-daily treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 93-100.
- [73] **Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X** Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 647-54.
- [74] **Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J.** Seven day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 99-107.
- [75] **Delchier JC, Roudot-Thoraval F, Courillon Mallet A, Lamouliatte H, Brousse JF, Bretagne JF et al.** Traitement de l'infection à *H.pylori* en pratique courante : Résultats d'une enquête multicentrique nationale (abstract). *Gastroenterol Clin Biol.* 2001; 25 : A8.
- [76] **Okamoto T, Yoshiyama H, Nakazawa T, Park ID, Chang MW, Yanai H.** A change of PBPI is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *J Antimicrobiol Chemother* 2002; 50: 849-56.

- [77] **Grignon B, Tankovic J, Megraud F, Glupczynski Y, Husson MO, Conroy MC et al.** Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Microb Drug Resist* 2002; 8; 61- 6.
- [78] **Van Doorn LJ, Glupczynski Y, Kusters JG, Mergaud F, Midolo P, Maggi- Solca N.** 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1500-4.
- [79] **Trieber CA, Taylor DE.** Mutations in the 16S rRNA genes of *helicobacter pylori* mediate resistance to tetracycline. *J Bacteriol* 2002; 184: 213-40.
- [80] **Occhialini A, Urdaci. F, Bébéar CM, Lamouliatte H, Megraud F.** Macrolide resistance in *Helicobacter pylori* : rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997. (41): 2724-2728.
- [81] **Latham SR, Labigne A, Jenks PJ.** Production of the RdxA protein in metronidazole-sucseptible and –resistant isolates of *Helicobacter pylori* cultured from treated mice. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 675-8.
- [82] **Van der Wouden FJ, Thijs JC, Kusters JG, Van Zwet A, Kleibeuker JH.** Mechanism and clinical signifiance of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2001; 234: 10-14.

- [83] **Kletzko S, Richy F, Bontems P et al.** On the behalf of the European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006;5 : 42-50.
- [84] **Tankovic J, Lamarque D, Lascols C, Soussy CJ, Delchier JC.** Impact of *Helicobacter pylori* resistance to Clarithromycin on the efficacy of the omeprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:707-713.
- [85] **Kim N, Lim SH, Lee KH, Jung HC, Song IS, Kim CY.** *Helicobacter pylori* Reinfection Rate and Duodenal Ulcer Recurrence in Korea. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27 (4): 321-326.
- [86] **Mc Nulty C, Owen R, Tompkins D, Hawtin P, Mc Coll K, Price A et al.** *Helicobacter pylori* susceptibility testing by disc diffusion. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49; 601-9.
- [87] **Labigne.A .** *Helicobacter pylori* and molecular biology. Applications to pathogenesis, prevention, diagnosis and epidemiology. *Gastroenterol Clin Biol* 1994, 18: 206-211.
- [88] **Coelho LGV, Passos MCF, Chausson Y, Costa EL, Maia F, Brandao MJCC, Rodrigues DC et al.** Duodenal Ulcer and Eradication of *Helicobacter pylori* in a developing Country. *Sand J Gastroenterol* 1992, 27: 362-66.

- [89] **Lamarque D.** Aspects immunologiques de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Hepato-gastro* 1995; 2: 35-38.
- [90] **Russmann 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. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4142- 4
- [91] **Oleastro M, Menard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Bartelemy P et al.** Real-Time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 397- 402.
- [92] **Groupe d'études français des Hélicobacter**, GEFH, 2015. Disponible à l'URL : <http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie>
- [93] **GLUPCZYNSKI Y.** *Helicobacter pylori*, Centre de référence pour *Helicobacter pylori*, 2011. Disponible à l'URL : https://nrchm.wivisp.be/fr/centres_ref_lab/helicobacter_pylori/Rapports/Helicobacter
- [94] **Megraud F.** *Gut* 2013 ; 62 : 34-42.
- [95] **Lehours Ph.** Epidémiologie de la sensibilité aux antibiotiques de *Helicobacter pylori* (15ème Journée nationale d'infectiologie 2014). Centre de référence pour *Helicobacter pylori*.

- [96] **Lahbabi M.** Résistance de l'*Helicobacter pylori* à la clarithromycine : étude chez des patients au centre nord du Maroc. JFHOD, 2013. Disponible à l'URL : <http://www.snfge.org/content/resistance-de-lhelicobacter-pylori-la-clar>
- [97] **Hjalmarsson S, Sjolund M, Engstrand L.** Determining antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Expert Rev Mol Diagn* 2002; 2; 267-72.
- [98] **Petrssen WL, Graham DY, Marshall B, Blaser MJ, Genta RM, Klein PD.** Clarithromycin as monotherapy for eradication of *H.pylori*: a randomized double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 1860-1864.
- [99] **Liver D, Arnqvist A, Ogren J et al.** *H pylori* adhesion binding fucosylated histo blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-377.
- [100] **Raws EAJ, Tytgat GNJ.** Cure of duodenal ulcer with eradication of *H.pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-1235.
- [101] **Conférence de Consensus.** Maladie ulcéreuse et gastrite à l'heure d'*Helicobacter pylori*. Conclusions et recommandations du jury. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : S 155-162.
- [102] **Colin R.** Les anti-ulcéreux indications chez l'adulte. *La presse Med* 2000, (2) ; 29.

- [103] **Lopez AI, Oleastro M, Palha A, Fernandes A, Monteiro L.** Antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains in Portuguese children. *Pediatr Infect Dis* 2005; 24 (5): 404-9.
- [104] **Glupczynski Y, Burette A, Nyst JF, Deprez C, Dekoster E, Deltenre M.** *Helicobacter pylori* associated gastritis : attempts to eradicate the bacteria by various antibiotics and anti-ulcer regimens. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 51: 329-337.
- [105] **Siavoshi F, Safari F, Doratotaj D, Katami GR, Fallahi GH, Mirnaseri MM.** Antimicrobial resistance of *helicobacter pylori* isolates from Iranian adults and children. *Arch Iran Med* 2006 ; 9(4) :308-14.
- [106] **Liver D, Arnqvist A, Ogren J et al.** *H pylori* adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-377.
- [107] **Spadaccimi A, De Fanis C, Sciam G, Masciull V.** Omeprazole versus ranitidine : Short- term-triple therapy in patients with *H.pylori* positive duodenal ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 829-31.
- [108] **Groupe d'études français des Hélicobacter, GEFH, 2015.** Disponible à l'URL : <http://www.helicobacter.fr/index.php/traitements-de-linfection-a-helicobacter-pylori/quel-est-le-traitement-de-linfection-a-h-pylori>

- [109] **Lahbabi et al.** Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013.
- [110] **Seddik et al.** Eur J Clin Pharmacol 2013.
- [111] **Groupe Pileje.** Lactibiane H-Py. In: Groupe Pileje : la médecine de santé. www.commander-pileje.fr/microbiote/Lactibiane%20H-PY
- [112] **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. J Ethnopharmacol. 2009;125: 218-23.
- [113] **Sezikli M, Cetinkaya Z, Guzelbulut F et al.** Supplementing vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. J Clin Pharm Ther. 2012;37(3):282-5.

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 بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

هيليكو باكتر بيلوري
تطور مقاومة المضادات الحيوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: يونس دحمانبي

المزاد في 26 شتنبر 1989 بالخميسات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: هيليكو باكتر بيلوري - نظام العلاج الرباعي بالسموث - كلاريثروميسين -
ميترونيدازول - مثبطات المضخات البروتينية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

ذ. ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

ذ. سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

ذ. ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

ذ. سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

ذ. أحمد كاويزي

أستاذ في طب الأطفال

ذ. نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي