

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

**ANNEE: 2017**

**THESE N°: 39**

**HELICOBACTER PYLORI : PATHOLOGIES ASSOCIEES  
ET ACTUALITES THERAPEUTIQUES**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Aziza DOGHRI**  
*Née le 14 Janvier 1991 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES** : *Helicobacter pylori* – Eradication – Traitement concomitant –  
Résistance – Biologie moléculaire

**JURY**

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Mr. Y. SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Mme. S. EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Mme. M. CHADLI**

Professeur de Microbiologie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**





**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 Najja HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

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

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

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

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

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique

Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

**Décembre 1992**

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

**Mars 1994**

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

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

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali

Anesthésie Réanimation

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

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



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

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

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie

Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

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

### **Décembre 1996**

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

### **Novembre 1997**

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

### **Novembre 1998**

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

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan

Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

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

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



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

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

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie

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

### Novembre 2000

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

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSE 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

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

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

ORL

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



Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
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. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad

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

Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

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

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid

Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale

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

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

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

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie

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

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

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

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BELAIZI Mohamed\*

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



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

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie

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\*

### **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\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind

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

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

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale



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\*

Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

**Avril 2013**

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



### **MARS 2014**

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

#### **\*Enseignants Militaires**

### **DECEMBRE 2014**

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

#### **\*Enseignants Militaires**

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

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



### AOÛT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

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

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	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. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	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 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*



## *Dédicaces*

### *A mes chers parents*

*Puisse ce travail symbolise le fruit de vos longues années de sacrifices consentis pour mon éducation et mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour, mon estime, ma vive gratitude, mon intime attachement et ma profonde affection.*

*Que dieu vous protège et vous préserve longue vie et bonne santé.*

### *A mon frère et mes sœurs*

*Abdeljabbar, Loubna et Rajae*

*Que dieu vous assiste et vous réserve une vie pleine de succès et de bonheur.*

### *A tous les membres de ma famille*

### *A tous mes ami(e)s*

*Vous avez su me soutenir, m'aider et m'encourager durant les moments les plus dures. Vous avez témoigné amour et amitié en toute circonstance. Je vous réserve un profond respect.*

### *A tous ceux qui me sont chers*

*Je dédie ce travail*

*Aziza*

## **Remerciements**

*Au terme de ce travail, je tiens tout d'abord à remercier mon encadrant, professeur Yassine SEKHSOKH, pour son encadrement attentionné, ses conseils directifs qui m'ont été d'une grande utilité, son encouragement et son soutien. Aucun mot ne saurait exprimer ma sympathie, ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance.*

*Mes sincère remerciements à professeur Mimoun ZOUHDI qui m'a fait l'honneur d'être le président de notre jury de thèse. Veuillez accepter nos sentiments de vive reconnaissance et de profond respect.*

*Je remercie professeur Sakina EL HAMZAOUI pour avoir accepter de jurer ce travail. Qu'elle reçoive par ces mots de témoignage de ma gratitude et mon profond respect.*

*Je remercie professeur Saida TELLAL qui a aimablement accepté de participer à notre jury de thèse. Soyez assurée de mes sentiments de vive reconnaissance.*

*Je tiens également à remercier professeur Mariama CHADLI pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'être membre de mon jury de thèse. Je tiens à l'assurer de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il porte à ce travail.*

*Que toute personne contribuant de près ou de loin à la réalisation de ce document, trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mes remerciements.*

*Je tiens à la fin de ce travail à remercier ALLAH tout puissant  
Qui m'a entouré de sa générosité divine et de sa clémence éternelle, de m'avoir  
munie de la volonté particulière tout au long de mon chemin étudiantin.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>Ahp</b>	: Alkylhydroperoxyde réductase
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoire non stéroïdiens
<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ARNr</b>	: Acide ribonucléique ribosomal
<b>ARNt</b>	: Acide ribonucléique de transfert
<b>ASAT</b>	: Aspartate aminotransférase
<b>ATP</b>	: Adénine triphosphate
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébral
<b>Cag</b>	: Cytotoxin-associated gene
<b>Cag-PAI</b>	: Cytotoxin associated gene pathogenicity island (L'îlot de pathogénicité cag)
<b>CMI</b>	: Concentration minimale inhibitrice
<b>CT</b>	: Toxine cholérique
<b>Dup A</b>	: Duodenal ulcer promoting gene
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>G6PD</b>	: Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
<b>HP-NAP</b>	: H. pylori Neutrophil Activating Protein
<b>IARC</b>	: International Agency for Research on Cancer
<b>IL</b>	: Interleukines
<b>IPP</b>	: Inhibiteurs de la pompe à proton
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>LPS</b>	: Lipopolysaccharides
<b>LT</b>	: Toxine thermostable
<b>MALT</b>	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)
<b>Mb</b>	: Mégabase ( million de bases )
<b>MCPs</b>	: Methyl-accepting Chemotaxis Proteins
<b>MEB</b>	: Microscope électronique à balayage.
<b>NADPH</b>	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
<b>NapA</b>	: Neutrophil Activating Protein A
<b>NF-kappaB</b>	: Nuclear factor-kappa B.
<b>OipA</b>	: Outer inflammatory protein A
<b>ORL</b>	: Oto-Rhino-Laryngologie

<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>PGR</b>	: Plan de gestion des risques
<b>PLP</b>	: Protéines de liaison à la pénicilline
<b>PTI</b>	: Purpura thrombocytopénique immunologique
<b>RGO</b>	: Reflux gastro-œsophagien
<b>R-LPS</b>	: Rough-Lipopolysaccharides
<b>S-LPS</b>	: Smooth-Lipopolysaccharides
<b>SOD</b>	: Superoxyde dismutase
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor necrosis factor $\alpha$
<b>TTLR5</b>	: Toll-like receptor 5
<b>UGD</b>	: Ulcère gastroduodéal
<b>Vac A</b>	: Vacuolating cytotoxin A
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Robin Warren et Barry Marshall , 2005 (Prix Nobel de Médecine et de Physiologie) .....	7
Figure 2: <i>H. pylori</i> en forme de S avec cinq à sept flagelles polaires gainés, vue au MEB .....	8
Figure 3: Structures de surface d' <i>H. pylori</i> traitées par sarcosinate montrant l'uréase représentée par les petites structures de « beignet » .....	9
Figure 4: Formes coccidées d' <i>H. pylori</i> .....	11
Figure 5: Culture d' <i>H. pylori</i> obtenue à partir d'un spécimen de biopsie antrale chez un patient atteint d'ulcère duodénal .....	14
Figure 6: Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> selon l'année de naissance dans différents pays européens .....	21
Figure 7:Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> au Japon en fonction de l' année de naissance .....	21
Figure 8:Séroprévalence d' <i>H. pylori</i> aux Etats-Unis en fonction de l'âge, à statut socio-économique identique entre Blancs et Noirs .....	22
Figure 9:Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> dans le monde .....	24
Figure 10: Principaux facteurs de virulence d' <i>H.pylori</i> .....	28
Figure 11: Assemblage du système de sécrétion de type IV et conséquences de la translocation de la protéine CagA dans la cellule hôte .....	33
Figure 12: Polymorphisme du gène et de la protéine VacA.....	34
Figure 13: Propriétés fonctionnelles de la cytotoxine vacuolisante .....	35
Figure 14: Structure du lipopolysaccharide d' <i>H. pylori</i> .....	36
Figure 15: gastrites visualisées lors d'une endoscopie.....	38
Figure 16: Rôle d' <i>H. pylori</i> dans le développement des pathologies gastroduodénales .....	39
Figure 17: Ulcères visualisés lors d'une endoscopie .....	40
Figure 18: Adénocarcinome gastrique visualisé lors d'une endoscopie .....	41
Figure 19: Progression vers l'adénocarcinome gastrique de type intestinal .....	42
Figure 20: Lymphome gastrique du MALT, chez une patiente de 46 ans, visualisé par endoscopie ...	43
Figure 21: Répartition des pathologies gastriques associées à <i>H. pylori</i> au Maroc (de 1998 à 2011)...	47
Figure 22: Répartition des pathologies gastriques au Maroc en fonction de l'âge .....	47
Figure 23: Répartition des gastrites à Casablanca en 2012 .....	48

Figure 24: Visualisation d' <i>H. pylori</i> sur coupe histologique .....	54
Figure 25: Principe de test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 .....	56
Figure 26: Schéma de la prise en charge de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'adulte .....	75
Figure 27: Traitements envisageables en troisième ligne orientés par les résultats de l'étude de la résistance bactérienne aux antibiotiques .....	80
Figure 28: Canneberge.....	87
Figure 29: Réglisse .....	88
Figure 30: Brocoli .....	88
Figure 31: Gingembre.....	89
Figure 32: Résine de mastic .....	90
Figure 33: Camomille romaine.....	90
Figure 34: Taux de résistance d' <i>H. pylori</i> aux différents antibiotiques .....	94
Figure 35: Taux de résistance d' <i>H. pylori</i> aux antibiotiques utilisés dans les différents continents dans la période allant de 2009 à 2014.....	95
Figure 36: Sites des mutations impliquées dans la résistance à la clarithromycine.....	97
Figure 37: Concentration minimale inhibitrice de la lévofloxacine obtenue par E-test sur une culture d' <i>H. pylori</i> .....	100
Figure 38: Détermination des résistances aux macrolides et aux quinolones par HelicoDR .....	101

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> dans le monde. ....	25
Tableau II :Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> en fonction du sexe et de l'âge.....	26
Tableau III: Principales caractéristiques des différentes méthodes diagnostiques .....	58
Tableau IV : Indications de recherche et d'éradication d' <i>H. pylori</i> .....	60
Tableau V : Caractéristiques pharmacologiques de l'amoxicilline.....	63
Tableau VI : Caractéristiques pharmacologiques de la Clarithromycine .....	64
Tableau VII : Caractéristiques pharmacologiques de la Métronidazole .....	65
Tableau VIII : Caractéristiques pharmacologiques de la Lévofloxacine .....	66
Tableau IX : Caractéristiques pharmacologiques de la Rifabutine .....	67
Tableau X : Caractéristiques pharmacologiques des IPP .....	69
Tableau XI : Caractéristiques pharmacologiques de la ranitidine .....	70
Tableau XII : Caractéristiques pharmacologiques de Pylera.....	72
Tableau XIII: Schéma posologique du traitement concomitant. ....	77
Tableau XIV : Schéma posologique de la quadrithérapie bismuthée .....	77
Tableau XV : Schéma posologique de la trithérapie standard à la clarithromycine. ....	81
Tableau XVI : Schéma posologique de la trithérapie à la lévofloxacine. ....	81
Tableau XVII : Schéma posologique de la trithérapie à la rifabutine. ....	81
Tableau XVIII : Posologies des antibiotiques utilisés chez l'enfant dans l'éradication d' <i>H. pylori</i> ....	83
Tableau XIX : Posologies des IPP utilisés chez l'enfant dans l'éradication d' <i>H. pylori</i> .....	83
Tableau XX : Gènes concernés par des mutations dans la résistance d' <i>H. pylori</i> aux antibiotiques...	99

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : BACTERIE ET PATHOLOGIES ASSOCIEES.....</b>	<b>3</b>
<b>Chapitre 1 : Généralités sur <i>Helicobacter pylori</i> .....</b>	<b>4</b>
1. RAPPEL HISTORIQUE .....	5
2. AGENT PATHOGENE .....	8
2.1. Caractères morphologiques.....	8
2.1.1. Morphologie de base .....	8
2.1.2. Organisation interne .....	8
2.1.3. Surface cellulaire.....	9
2.1.4. Flagelles.....	10
2.1.5. Forme coccoïde.....	10
2.2. Caractères biochimiques.....	11
2.3. Caractères culturels.....	12
2.3.1. Atmosphère de culture.....	12
2.3.2. Milieux de culture .....	12
2.3.3. Identification .....	13
2.4. Caractères génétiques.....	14
2.4.1. Génome.....	14
2.4.2. Diversité génétique.....	15
3. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION .....	15
3.1. Réservoir.....	15
3.1.1. Réservoir humain.....	16
3.1.2. Réservoir animal .....	16
3.1.3. Réservoir environnemental.....	16
3.1.3.1. Eau.....	17
3.1.3.2. Aliments.....	17
3.2. Modes de transmission.....	17
3.2.1. Transmission interhumaine ou directe .....	18
3.2.1.1. Transmission oro-orale.....	18
3.2.1.2. Transmission gastro-orale.....	18
3.2.1.3. Transmission féco-orale.....	19
3.2.2. Transmission indirecte .....	19
3.3. Facteurs favorisants .....	20
3.3.1. Origine géographique.....	20
3.3.2. Statut socio-économique .....	20
3.3.3. Age .....	20
3.3.4. Ethnicité .....	22
3.3.5. Sexe.....	22
3.3.6. Profession.....	22
3.3.7. Qualité de l'eau.....	23
3.4. Incidence – Prévalence .....	23
3.4.1. Incidence.....	23
3.4.2. Prévalence .....	23

<b>Chapitre 2 : Helicobacter pylori ...une bactérie pathogène.....</b>	<b>27</b>
1. FACTEURS DE PATHOGENICITE .....	28
1.1. Facteurs de virulence bactériens.....	28
1.1.1. Facteurs impliqués dans la colonisation de la muqueuse gastrique .....	28
1.1.1.1. Mobilité et chimiotactisme.....	29
1.1.1.2. Uréase .....	29
1.1.1.3. ATPase de type P.....	30
1.1.1.4. Activité lipase et protéase .....	30
1.1.1.5. Adhérence.....	31
1.1.2. Facteurs impliqués dans la persistance de la bactérie au niveau de la muqueuse gastrique...	31
1.1.3. Facteurs d'inflammation et d'endommagements tissulaires .....	32
1.1.3.1. Ilot de pathogénicité cag et protéine CagA.....	32
1.1.3.2. Cytotoxine vacuolisante (VacA).....	33
1.1.3.3. Lipopolysaccharide (LPS) .....	35
1.1.3.4. Autres protéines pro-inflammatoires.....	36
1.1.3.4.1. OipA (Outer inflammatory protein).....	36
1.1.3.4.2. DupA (Duodenal ulcer promoting gene).....	37
1.1.3.4.3. HP-NAP (H. pylori Neutrophil Activating Protein) .....	37
2. PATHOLOGIES ASSOCIEES A L'INFECTION A <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	37
2.1. Pathologies digestives .....	37
2.1.1. Gastrites .....	38
2.1.2. Ulcère gastro-duodéal.....	40
2.1.3. Adénocarcinome gastrique .....	41
2.1.4. Lymphome du MALT .....	43
2.2. Pathologies extradigestives .....	44
2.2.1. Purpura thrombocytopénique idiopathique.....	44
2.2.2. Anémie ferriprive inexpliquée .....	44
2.2.3. Carence en vitamine B12.....	45
2.2.4. Urticaire chronique idiopathique.....	46
2.2.5. Autres.....	46
2.3. Aspects cliniques de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> au Maroc .....	46
<b>DEUXIEME PARTIE : DIAGNOSTIC , ERADICATION ET RESISTANCE BACTERIENNE .....</b>	<b>49</b>
<b>Chapitre 1 : Diagnostic.....</b>	<b>50</b>
1. METHODES DIAGNOSTIQUES.....	51
1.1. Méthodes directes ou invasives.....	51
1.1.1. Mise en culture.....	52
1.1.2. Biologie moléculaire.....	52
1.1.3. Examen histologique ou anatomopathologique.....	53
1.1.4. Test rapide à l'uréase .....	54
1.2. Méthodes indirectes ou non invasives .....	55
1.2.1. Test respiratoire à l'urée marquée .....	55
1.2.2. Sérologie.....	56
1.2.3. Détection des antigènes dans les selles .....	56
2. CHOIX DU TEST.....	59
2.1. Avant le traitement .....	59
2.2. Après traitement.....	59
3. QUAND FAUT-IL RECHERCHER <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	60
<b>Chapitre 2 : Eradication .....</b>	<b>61</b>

1.	MEDICAMENTS UTILISES .....	62
1.1.	Antibiotiques.....	62
1.1.1.	Amoxicilline .....	63
1.1.2.	Clarithromycine .....	64
1.1.3.	Métronidazole .....	65
1.1.4.	Lévofoxacine.....	66
1.1.5.	Rifabutine .....	67
1.2.	Anti-sécrétoires.....	68
1.2.1.	Inhibiteurs de la pompe à proton .....	68
1.2.2.	Ranitidine .....	69
1.3.	Médicaments à base de Sel de bismuth .....	71
2.	EVOLUTION DES TRAITEMENTS .....	73
3.	STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	75
3.1.	Traitement chez l'adulte.....	75
3.1.1.	Traitement de première ligne.....	76
3.1.1.1.	Traitement concomitant.....	76
3.1.1.2.	Quadrithérapie bismuthée .....	77
3.1.2.	Contrôle d'éradication .....	78
3.1.3.	Traitement de deuxième ligne.....	78
3.1.4.	Traitement de troisième ligne .....	79
3.1.5.	Cas d'allergie à l'amoxicilline.....	81
3.2.	Traitement chez l'enfant.....	81
4.	FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFICACITE DU TRAITEMENT .....	83
5.	ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES.....	84
5.1.	Vaccin .....	84
5.2.	Probiotiques.....	85
5.3.	Phytothérapie .....	86
5.3.1.	Canneberge .....	87
5.3.2.	Réglisse.....	88
5.3.3.	Brocoli .....	88
5.3.4.	Gingembre.....	89
5.3.5.	Mastic.....	90
5.3.6.	Camomille romaine.....	90
5.3.7.	huiles essentielles .....	91
5.3.8.	Vitamine C.....	91
<b>Chapitre 3 : résistance bactérienne .....</b>		<b>93</b>
1.	ÉTAT ACTUEL DES RESISTANCES D' <i>HELICOBACTER PYLORI</i> AUX ANTIBIOTIQUES.....	94
2.	MECANISMES DE RESISTANCE .....	96
2.1.	Résistance à la clarithromycine.....	96
2.2.	Résistance à la lévofoxacine.....	97
2.3.	Résistance au métronidazole .....	98
2.4.	Résistance à la tétracycline.....	98
2.5.	Résistance à l'amoxicilline .....	98
2.6.	Résistance à la rifabutine.....	99
3.	DETERMINATION DE LA RESISTANCE D' <i>HELICOBACTER PYLORI</i> AUX ANTIBIOTIQUES.....	99
3.1.	Méthodes de détection phénotypiques .....	99
3.1.1.	Antibiogramme standard par la méthode des disques .....	100
3.1.2.	E-test.....	100
3.2.	Méthodes de détection génotypiques.....	101

<b>chapitre 4 : prévention et rôle du pharmacien .....</b>	<b>102</b>
1. PREVENTION .....	103
2. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	103
2.1. Informations sur le traitement prescrit .....	104
2.2. Conseils hygiéno-diététiques .....	105
<b>RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>106</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>107</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>108</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES .....</b>	<b>111</b>

## INTRODUCTION

Avant les années 80, une éventuelle implication bactérienne dans les pathologies gastriques n'avait jamais été envisagée. Seul le rôle de l'hyperacidité gastrique liée au stress et à d'autres facteurs environnementaux et génétiques était pris en considération, avec pour conséquence la prescription, en grande quantité, des traitements symptomatiques qui permettaient un soulagement temporaire des douleurs gastriques, sans jamais parvenir à éviter les rechutes.

La découverte de l'implication d'*Helicobacter pylori* dans l'étiologie des pathologies gastriques par Barry Marshall et Robin Warren, a révolutionné le monde de la gastroentérologie avec en prime l'attribution, en 2005, du prix Nobel de Médecine et de Physiologie. Dès lors, sa responsabilité fut confirmée dans les ulcères gastroduodénaux et les pathologies de type tumoral : l'adénocarcinome gastrique et le lymphome gastrique du MALT. Par la suite son implication dans des pathologies extradigestives a été mise en lumière.

*Helicobacter pylori* est responsable de l'infection chronique la plus répandue dans le monde. Elle touche l'ensemble de la planète en particulier les pays en voie de développement, y compris le Maroc. Son éradication est devenue ainsi un enjeu mondial de santé publique.

Depuis la découverte de cette bactérie, divers schémas thérapeutiques ont été tentés afin de l'éradiquer. Cependant, les stratégies thérapeutiques ont progressivement connu des limites face à l'accroissement des résistances aux antibiotiques et à l'augmentation des échecs d'éradication.

Le but de ce travail bibliographique est de mettre au point les différentes pathologies associées à *Helicobacter pylori*, les actualités concernant la résistance bactérienne aux antibiotiques et les recommandations thérapeutiques établies afin de pallier l'accroissement de ces résistances, sans oublier le rôle du pharmacien dans la lutte contre cette infection.

Ce manuscrit bibliographique est composé de deux parties. La première partie est divisée en deux grands chapitres : l'un abordant des notions fondamentales sur la bactérie et l'autre apportant les éléments nécessaires à la compréhension de l'importance des facteurs de pathogénicité dans le développement des maladies digestives et extradiigestives. La deuxième partie est composée de quatre chapitres. Le premier chapitre récapitule les différentes méthodes mises en place pour le diagnostic de l'infection et les indications nécessitant la recherche de la bactérie. le deuxième chapitre décrit les principes fondamentaux des stratégies thérapeutiques recommandées actuellement, les facteurs influençant l'efficacité du traitement ainsi que les alternatives thérapeutiques possibles. Le troisième chapitre donne un aperçu sur l'état actuel de la résistance bactérienne aux antibiotiques et les différentes méthodes utilisées pour la déterminer. Le dernier chapitre présente les principaux éléments nécessaires à la prévention et le rôle important que peut jouer le pharmacien dans la prise en charge de l'infection.

**PREMIERE PARTIE : BACTERIE ET PATHOLOGIES  
ASSOCIEES**

## **CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR *HELICOBACTER PYLORI***

## 1. RAPPEL HISTORIQUE

*H. pylori* coexiste avec l'homme depuis des temps immémoriaux, comme l'ont démontré récemment Linz et al. Cette bactérie 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 d'*H. 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 vers -58 000 ans [1].

Bien qu'*H. pylori* soit maintenant généralement associée à être une des causes principales d'ulcères, ce n'était pas toujours le cas. Avant 1982 où on n'avait pas encore découvert la bactérie, la maladie ulcéreuse était considérée comme résultant d'un conflit entre acide gastrique et pepsine, d'une part, et protection offerte par la barrière muqueuse gastrique, d'autre part. Elle était généralement associée au stress, à l'acidité, à l'alimentation épicée et à un style de vie malsain. Les ulcères ont été traités en prescrivant des médicaments à long terme qui traiteraient et diminueraient les symptômes et guériraient peut-être l'ulcère, mais pas l'infection. Quand les médicaments ne sont plus pris, les ulcères reviennent [2].

En 1906 Walter Krienitz, un médecin allemand, a observé pour la première fois des bactéries spiralées dans l'estomac d'un patient [3]. Les scientifiques de l'époque étant convaincus de la stérilité de l'estomac, vu la très forte acidité qui y règne, n'ont pas accordé d'importance à cette observation pensant qu'il ne peut s'agir que de contaminants [4].

L'activité uréasique au niveau de l'estomac a été décrite pour la 1ère fois en 1924 [5]. En 1950, deux irlandais démontraient que chez les patients présentant un ulcère gastro-duodénal, l'uréase neutralise l'acidité gastrique via la production d'ammoniac [6]. Malgré le fait qu'on ait noté la disparition de cette activité enzymatique avec un traitement antibiotique, le lien entre l'activité uréase et des bactéries n'a pu être mis en évidence.

Diverses publications ont mentionné ensuite la présence de bactéries dans l'estomac humain à l'examen histologique mais ce n'est qu'en 14 avril 1982 que deux chercheurs australiens, Robin Warren (pathologiste) et Barry Marshall (gastroentérologue), ont réussi à la cultiver.

Ils ont réalisé des cultures de biopsies gastriques sur gélose chocolat en atmosphère microaérophile, et sont parvenus enfin, après de nombreuses tentatives avortées pour cause d'incubation trop courte, à cultiver la bactérie spiralée à partir d'une biopsie gastrique d'un patient souffrant d'ulcère duodéal [7].

Ils ont réussi à l' isoler après 5 jours de culture, et à montrer alors que la plupart des ulcères gastriques étaient causés par cette bactérie, et non par le stress ou la nourriture épicée. Cette découverte a contribué à l'une des avancées médicales majeures du 20<sup>ème</sup> siècle récompensée par l'attribution du Prix Nobel de physiologie et de Médecine en 2005 (figure 1).

Malgré ces travaux, la communauté scientifique (et particulièrement les américains), réfutait ces observations en pensant qu'aucune bactérie ne pouvait survivre dans l'environnement acide de l'estomac. Barry Marshall procéda alors à une auto ingestion d'une solution concentrée de bactérie afin de prouver les effets sur son propre estomac et la disparition des symptômes par administration d'un traitement incluant un antibiotique (tinidazole) et des sels de Bismuth [8].

Les deux chercheurs baptisèrent la bactérie initialement *Campylobacter-like organisme* (CLO) car ils pensaient que c'était une nouvelle espèce du genre *Campylobacter* . La bactérie fut ensuite appelée *Campylobacter pyloridis* sur base de la suggestion de Skirrow . Pour des raisons de grammaire latine, elle fut ensuite dénommée *Campylobacter pylori* puis *Helicobacter pyloridis*. Cependant, différentes études portant sur les caractères génétiques (séquences des ARNr 16s, pourcentage de G+C) et phénotypiques (morphologie, structure, composition en acides gras, activités enzymatiques) ont permis d'individualiser cette bactérie dans un nouveau genre, et de la renommer *Helicobacter pylori* [3,7,9-11].

Et depuis 1983, de nombreux travaux ont étudié les rapports entre l'infection antrale par *H.pylori* et les affections gastroduodénales, et un débat s'est établi entre bactériologistes, gastro-entérologues et histologistes pour savoir si ces bactéries sont une cause, un facteur favorisant ou une conséquence des maladies gastriques [12].

Depuis, les conférences de consensus et les articles sur cette pathologie infectieuse se suivirent et le lien entre *H.pylori* et pathologie gastro-duodénale, fut reconnu par tous en médecine.

Une fois que l'on l'a découvert que la majorité d'ulcères a été liée avec une infection bactérienne, on pourrait recommander les médicaments appropriés afin d'éliminer l'infection avec une petite chance du retour d'ulcères. Il a été décidé qu'une ou deux semaines d'antibiotiques guérirait des ulcères causés par *H. pylori* et que le stress et un régime malsain peuvent irriter l'ulcère, mais ne le causeraient pas.

Aujourd'hui, un pan du voile se lève concernant le rôle d'*H. pylori* dans les affections extradigestives, avec des recommandations récentes de traiter l'infection en cas de purpura thrombopénique immunologique, d'anémie ferriprive inexplicée et de déficit en vitamine B12 [13].



**Figure 1: Robin Warren et Barry Marshall, 2005 (Prix Nobel de Médecine et de Physiologie) [14].**

## 2. AGENT PATHOGENE

### 2.1. Caractères morphologiques

#### 2.1.1. Morphologie de base

*H. pylori* est un petit bacille en forme de S ayant de 1 à 3 spires. Il mesure 0,5 à 1  $\mu\text{m}$  de largeur sur 2,5 à 5  $\mu\text{m}$  de longueur [15], avec une touffe de 5 à 7 flagelles entourés d'une gaine et disposés selon une ciliature polaire [16,17]. Cette morphologie lui permet de se mouvoir dans le suc gastrique et sa forme hélicoïdale (d'où le nom « *Helicobacter* ») lui permet de s'encreur dans la paroi stomacale par des mouvements hydrodynamiques (figure 2) [18].

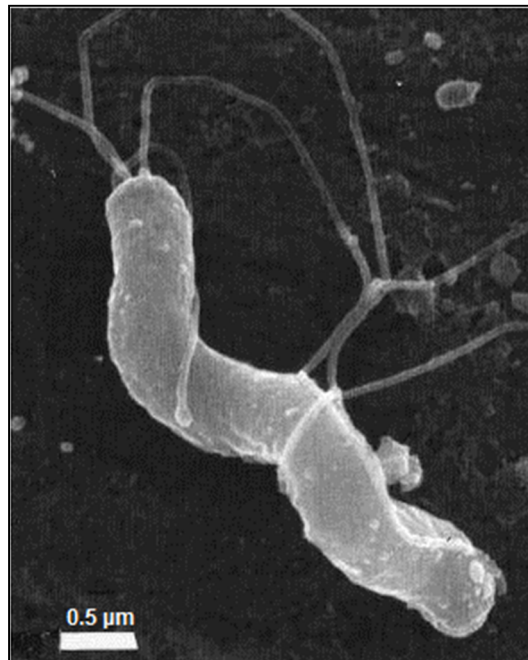


Figure 2: *H. pylori* en forme de S avec cinq à sept flagelles polaires gainés, vue au MEB [19].

#### 2.1.2. Organisation interne

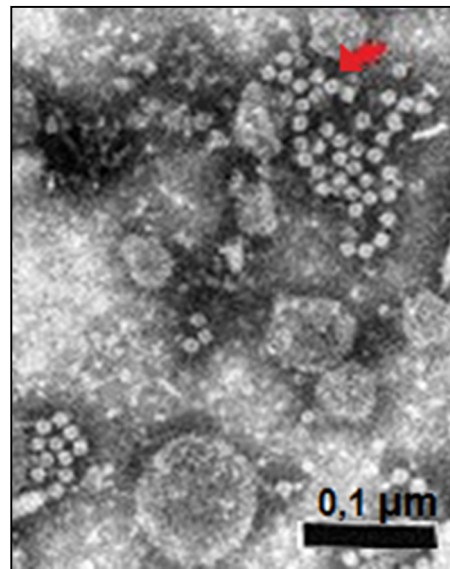
Des coupes minces d'*H. pylori* révèlent le détail caractéristique de la paroi cellulaire d'une bactérie à Gram négatif, composée de membranes externes et internes, séparés par le périplasme d'une épaisseur d'environ 30 nm [19].

Le cytoplasme dense contient du matériel nucléoïde et des ribosomes. L'analyse du peptidoglycane d'*H. pylori* a révélé qu'il a une composition unique, étant structurellement moins complexe que celui observé dans d'autres bactéries à Gram négatif [20].

Brock et Murray ont montré la présence d'une membrane polaire, située à proximité du site d'insertion de flagelles, au niveau de laquelle se produit de l'énergie nécessaire à la motilité et à la synthèse de la paroi cellulaire [21].

### 2.1.3. Surface cellulaire

Suite à un traitement par sarcosinate, des petites structures comme des beignets, de 12 nm de diamètre avec un trou central de 4nm, ont été détecté à la surface d'*H. pylori* (Figure 3) [17]. Par la suite, il a été démontré par des études in situ et des procédés de purification de protéines que ces structures, empilées par paires et formant des agrégats de quatre, représentent l'uréase [22,23].



**Figure 3: Structures de surface d'*H. pylori* traitées par sarcosinate montrant l'uréase représentée par les petites structures de « beignet » [17]**

Une deuxième protéine, identifiée comme un homologue GroEL, similaire en taille à l'uréase et apparaît sous forme d'une structure en forme de disque de 13 nm, a également été décrite [24].

En excluant l'uréase et GroEL, Doig et Trust ont pu décrire huit autres antigènes de la membrane externe d'*H. pylori*. Parmi lesquels deux antigènes ont été identifiés comme des lipopolysaccharides (LPS) responsables de la variabilité antigénique de la souche d'*H. pylori* [25].

#### **2.1.4. Flagelles**

Un flagelle d'*H. pylori* est de 30 nm de diamètre, et est composé d'un filament interne d'environ 12 nm de diamètre et entouré d'une gaine [16,17].

Au microscope électronique, les flagelles se sont révélés être composé :

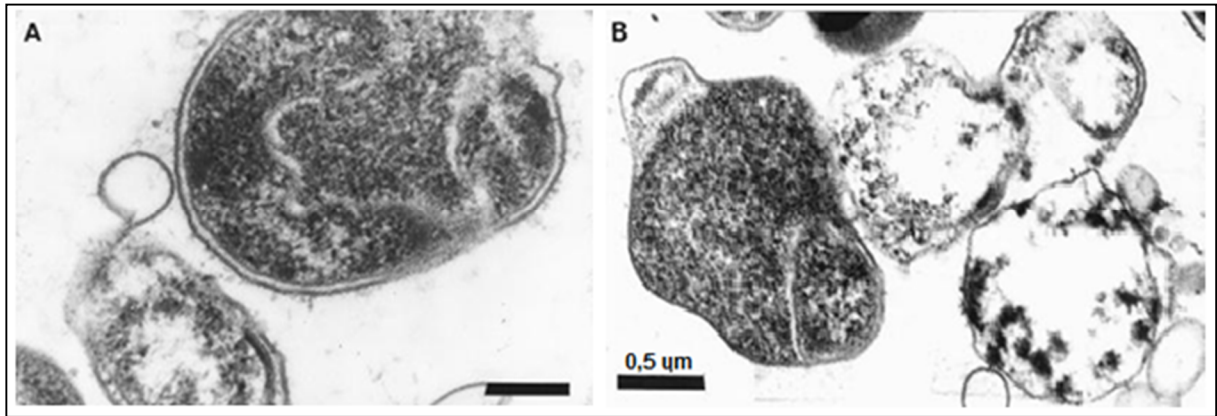
- d'un corps basal qui sert d'ancrage à la membrane bactérienne et porte les constituants du moteur flagellaire et certains éléments de chimiotactisme,
- du crochet (78 kDa) , constitué par la polymérisation de la protéine FlgE, reliant le corps basal aux filaments flagellaires
- de filaments flagellaires, constitués par la polymérisation de deux sous-unités d'environ 53 kDa : la flagelline majeure FlaA et la flagelline mineure FlaB , retrouvées uniquement à la base du filament [26] .

Les deux sous-unités de flagelline se sont révélés être nécessaires pour la mobilité et la colonisation de la muqueuse gastrique de façon persistante [17].

#### **2.1.5. Forme coccoïde**

Comme beaucoup d'autres bactéries en forme de spirale, *H. pylori* devient coccidée à mesure qu'elle vieillisse. Après 3 à 4 jours de culture bactérienne, les cellules coccidées dominent, ce qui est associé à une diminution spectaculaire de cultivabilité.

Au départ, un côté de l'organisme s'interpose dans le périplasme avec accumulation de matériau dense ce qui donne lieu à la formation de cellules en forme de U (figure 4A). Ces formes se convertissent ensuite à la forme coccoïde (figure 4B), avec une augmentation dans le cylindre protoplasmique et la maintenance du système de double membrane [20].



**Figure 4: Formes coccidées d'*H. pylori* [19].**

(A) la croissance interne initiale dans l'espace périplasmique qui entraîne la formation de cellules en forme de U.

(B) La conversion à la forme coccoïde.

## **2.2. Caractères biochimiques**

*H. pylori* subit un métabolisme respiratoire et présente une oxydation du glucose. La voie de la glycolyse / néoglucogenèse est la principale source d'énergie et est probablement le point de départ de nombreuses voies biosynthétiques de la bactérie comme la voie entner Doudoroff, la voie des pentoses phosphates et le cycle de krebs [28] .

*H. pylori* produit de grandes quantités d'enzymes qui servent ses besoins métaboliques et lui permettent d'exprimer sa virulence [29].

Son activité enzymatique la plus caractéristique est son uréase qui, en hydrolisant l'urée, lui permet de résister à l'acidité gastrique, en créant un environnement alcalin. Cette enzyme présente également des effets néfastes sur l'épithélium gastrique grâce à la génération d'ammoniac en tant que produit de décomposition de l'urée [3, 30].

La phospholipase et l'alcool déshydrogénase, deux enzymes toxiques, qui permettent à la bactérie un accès à l'épithélium en modifiant et en affaiblissant la barrière muqueuse, et qui peuvent causer des dommages directs aux cellules épithéliales [31].

La Catalase et la superoxyde dismutase, deux exemples d'enzymes antioxydantes qui protègent la bactérie contre les effets néfastes des métabolites toxiques de l'oxygène [32].

Les enzymes métaboliques telles que les phosphatases et les ATPases sont essentiels pour la génération d'énergie, ainsi que la synthèse et le transport des ions et des produits de cellules [33].

## **2.3. Caractères cultureux**

### **2.3.1. Atmosphère de culture**

*H. pylori* est une bactérie relativement fragile, sensible à la dessiccation et exigeante sur le plan métabolique [34-36]. En général, toutes les souches d'*H. pylori* ont moins de tolérance à l'oxygène aux taux de l'air, et requièrent pour vivre une atmosphère appauvrie en oxygène, avec un optimum de croissance situé à 5%.

*H. pylori* est généralement cultivée dans des enceintes closes (jarres) sous atmosphère microaérophile standardisée avec des kits générateurs de CO<sub>2</sub> (5 à 10%) ou de CO<sub>2</sub> et d'hydrogène (0 à 10%) [37].

La température optimale de sa croissance est de 37°C et elle perd sa viabilité à température ambiante et à l'air [34,38].

### **2.3.2. Milieux de culture**

Bien que l'habitat naturel de la bactérie soit l'estomac humain, *H. pylori* ne survit que brièvement à un pH très acide et sa croissance est possible dans une gamme de pH comprise entre 5.5 et 8 et de façon optimale à pH neutre [39].

*H. pylori* peut se développer sur différents milieux solides contenant du sang ou des produits sanguins, tels que :

- Milieu de Skirrow : un milieu sélectif enrichi à 5% de sang de mouton et contenant un mélange d'antibiotiques (triméthoprim, Amphotéricine B, Polymyxine B, Vancomycine) . Il est utilisé pour la culture d'*H. pylori*.
- Milieu de Skirrow modifié : il contient 10% de sang de mouton avec deux antibiotiques, la Bacitracine et l'Amphotéricine B. il est utilisé pour l'isolement de a bactérie à partir de broyat d'estomac.

D'autres milieux exempts du sang, pour la culture d'*H. pylori* ,ont été décrits, comme l'agar avec la cyclodextrine B [40] et l'agar avec une émulsion du jaune d'œuf [41].

Le Bouillon Brucella est un milieu contenant une digestion pancréatique de caséine et supplémenté de 5% de sérum de veau fœtal. Il est utilisé pour la préparation des suspensions bactériennes et la culture en milieu liquide.

Habituellement *H. pylori* se développe lentement dans les milieux liquides, avec la formation d'un nombre élevé de formes coccidées [41]. Des microorganismes contaminants (staphylocoques, levures, etc.) se développent habituellement beaucoup plus rapide q'*H. pylori* ce qui rend les milieux liquides inutiles pour la primoculture de biopsies.

En raison du risque de contamination des échantillons, un milieu sélectif est généralement recommandé, en plus du milieu non sélectif pour la culture de routine. [19].

### **2.3.3. Identification**

En primo-culture, les colonies apparaissent en 3 à 12 jours sur gélose au sang, alors qu'en subculture, la croissance est plus rapide (2 à 4 jours).

Les colonies d'*H. pylori* sont petites (0,5 à 2 mm), transparentes ou grisâtre, luisantes, discrètement bombées, rondes et régulières (figure 5) [38,42].

En raison de leur petite taille, les colonies d'*H. pylori* peuvent être difficiles à identifier et à isoler surtout en présence de micro organismes contaminants qui peuvent se développer sous forme de petites colonies, mais qui diffèrent généralement d'*H. pylori* en couleur.

Chez les très jeunes cultures , *H. pylori* peut apparaître en microscopie comme des tiges presque droites. Après 3 à 5 jours d'incubation, les bactéries semblent pléomorphes, et apparaissent comme des tiges courbes et irrégulières, plusieurs étant en forme de U. Dans les cultures âgées des formes coccidées non subcultivables apparaissent [19].



**Figure 5: Culture d'*H. pylori* obtenue à partir d'un spécimen de biopsie antrale chez un patient atteint d'ulcère duodénal [43].**

## **2.4. Caractères génétiques**

### **2.4.1. Génome**

Le génome complet d'*H. pylori*, de la souche 26695, a été séquencé pour la première fois en 1997 chez un patient anglais présentant une gastrite chronique [44] suivi du génome de la souche J99 chez un patient aux Etats-Unis souffrant d'ulcère duodénal [45]. Par la suite, d'autres séquençages ont été réalisés sur des souches d'origines pathologiques et géographiques diverses et ont permis d'apporter de nombreux éléments sur l'explication du caractère plus ou moins pathogène de la bactérie [46].

*H. pylori* est composé d'un seul chromosome circulaire, relativement petit. Le nombre de paires de bases est variable selon les souches. Il est compris entre 1.58 Mb et 1.67 Mb [47].

Le corps du génome contient environ 1200 gènes communs à toutes les souches et 200 à 400 gènes présents de manière variable chez les différentes souches [48, 49].

Les génomes séquencés présentent des régions ayant des contenus en G+C% différents. L'une de ces régions correspond à l'îlot de pathogénicité dénommé *cag* dont le contenu en G+C est de 35% [50]. La souche B38 est dépourvue de cet îlot [47].

## 2.4.2. Diversité génétique

Contrairement au monomorphisme phénotypique observé, *H. pylori* compte parmi les espèces bactériennes présentant le plus grand polymorphisme génétique [1]. Cette diversité génétique permet à *H. pylori* d'adapter son génotype à celui de son hôte [51] et est probablement à l'origine de la variabilité de son pouvoir pathogène.

Les populations d'*H. pylori* sont très diverses génétiquement en raison de mutations ponctuelles, de substitutions, des insertions ou des suppressions qui peuvent impliquer un ou plusieurs gènes ou segments multigéniques. Les réarrangements chromosomiques (principalement les inversions) sont également considérés, comme une source de cette diversité [52, 53].

La variabilité génétique inter-espèce est estimée à 22% du génome total (3) et la majorité des gènes variablement présents est retrouvée dans la zone de plasticité et dans l'îlot de pathogénicité *cag* [54].

D'après une analyse du polymorphisme génétique chez 769 souches d'*H. pylori* isolées de patients originaires de 51 groupes géographiques, ethniques et linguistiques différents, il a été constaté que la plus grande diversité génétique est observée pour les souches africaines, et qu'elle décroît de façon presque linéaire lorsque la distance géographique à l'Afrique s'accroît. Cela a été expliqué par la présence d'*H. pylori* en Afrique avant les grandes migrations humaines suggérant que l'Afrique est à la fois le berceau de l'homme et d'*H. pylori* [1].

## 3. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION

### 3.1. Réservoir

Le réservoir exclusif d'*H. pylori* est l'estomac de l'homme [55,56]. Plusieurs espèces animales ont été suspectées d'héberger *H. pylori* et de pouvoir constituer des réservoirs secondaires, mais ces hypothèses se sont révélées non fondées et il apparaît peu probable qu'ils jouent un rôle dans l'infection humaine. En revanche, la bactérie peut survivre plusieurs jours voire semaines dans un milieu aquatique [57,58].

### **3.1.1. Réservoir humain**

*H. pylori* est le microorganisme le plus fréquemment retrouvé dans la muqueuse gastrique humaine en association avec les cellules épithéliales. Ses propriétés de virulence lui permettent de bien s'adapter à l'environnement gastrique et d'y persister, tout en résistant à son acidité et en s'échappant à la réponse inflammatoire. La bactérie peut-être retrouvée dans les différentes parties de l'estomac, mais elle se localise essentiellement au niveau antrale.

Plusieurs études ont examiné la présence d'*H. pylori* dans des réservoirs extra-digestifs, notamment la salive, la plaque dentaire, et les selles [59-61].

La bouche est un réservoir transitoire qui constitue, au moyen de salive, une source potentielle de transmission d'*H. pylori* du fait qu'à l'occasion de vomissements ou de régurgitations, le liquide gastrique peut atteindre la bouche. Cela a été montrée par l'étude réalisée par Parsonnet et al. sur un groupe de sujets infectés chez qui on l'avait administré un émétique en provoquant des vomissements. Avant le déclenchement des vomissements, la salive était positive, par culture, chez 18.8% des sujets infectés. Une demi-heure après les vomissements, cette valeur a été augmenté pour atteindre 56.3% [62].

Les selles des sujets infectés constituent également un réservoir transitoire d'*H. pylori*. Plusieurs études ont réussi à isoler la bactérie de selles [62,63] mais cela n'a pu être réalisé que chez des sujets infectés ayant un transit accéléré ou chez qui on l'avait induit une diarrhée osmotique [62].

### **3.1.2. Réservoir animal**

Plusieurs animaux (porc, chat, mouton, singe) avaient été considérés comme des réservoirs potentiels d'*H. pylori* [64-66]. Aujourd'hui cette hypothèse est révélée non fondée et il est établi que ces espèces animales possédaient leur propre espèce d'*Helicobacter* et que chaque espèce bactérienne est quasi exclusive de son hôte [67]. *H. pylori* constituerait ainsi l'espèce d'*Helicobacter* inféodée à l'homme.

### **3.1.3. Réservoir environnemental**

La survie d'*H. pylori* dans l'environnement est difficile à imaginer compte tenu de son adaptation à sa niche écologique. L'existence de formes dites viables, mais non cultivables a été proposée et plusieurs études suggèrent la présence de réservoirs environnementaux pour

*H. pylori*, notamment l'eau et les aliments, mais ces hypothèses restent toujours controversées [56].

#### 3.1.3.1. Eau

De nombreuses études épidémiologiques ont identifié la présence d'*H. pylori* dans de l'eau potable. L'ADN d'*H. pylori* a été retrouvée, grâce à des techniques moléculaires comme la PCR, dans de l'eau présente au niveau de puits, rivières ou réseaux de distribution [68-70]. D'autres expériences de laboratoire ont montré que les formes coccoïdes d'*H. pylori* peuvent persister jusqu'à une semaine dans de l'eau contaminée artificiellement et conservée à + 4°C [71]. Cependant, la détection d'ADN d'*H. pylori* ainsi que la persistance des formes coccoïdes dans l'eau, ne prouve en rien que ces bactéries sont viables et donc transmissibles [72,73].

#### 3.1.3.2. Aliments

Des études ont mis en évidence une relation entre la consommation de crudités et la transmission d'*H. pylori* [74,75]. En effet, les végétariens ont un taux de séropositivité supérieur à celui de la population générale, mais ceci semble être lié à la consommation de végétaux crus et donc pollués par l'eau contaminée.

Il a été constaté que les travailleurs d'abattoir ont également un taux de séropositivité supérieur à celui de la population générale. Toutefois, aucune des études menées ne permet de retenir de façon formelle un vecteur alimentaire comme responsable de transmission d'*H. pylori* chez l'homme [76].

### **3.2. Modes de transmission**

Même si toutes les voies de transmission ne sont certainement pas identifiées, la transmission d'*H. pylori* semble être essentiellement interhumaine ou directe comme l'ont démontré plusieurs études épidémiologiques. Ce mode de transmission se fait selon des modalités variables ; oro-orale, gastro-orale et/ou féco-orale [77-79].

La transmission indirecte par les sources d'eau et les aliments est aussi évoquée, compte tenu de la survie limitée, mais possible de cette bactérie dans l'environnement, ainsi que plus rarement une voie iatrogénique durant les endoscopies.

### 3.2.1. Transmission interhumaine ou directe

Il apparaît que le mode de contamination privilégié de la bactérie dans les pays en voie de développement soit une contamination féco-orale. En revanche, dans les pays développés et grâce à des niveaux d'hygiène supérieurs, le mode de transmission prépondérant serait une contamination oro-orale ou gastro-orale.

La voie de transmission intrafamiliale est prédominante [80]: des parents aux enfants, au sein des fratries et entre conjoints. Des études génomiques utilisant l'ADN bactérien ont pu démontrer l'existence d'une même souche chez plusieurs membres de la famille [76].

Les données actuelles montrent que la transmission a lieu essentiellement dans l'enfance [81] et le taux d'infection est plus élevé si les deux parents sont infectés [82].

L'acquisition habituelle dans la petite enfance paraît en rapport avec des conditions de transmission facilitées (hygiène, fratrie, vomissements, gastroentérites) et des facteurs favorisant l'implantation de la bactérie comme l'immaturation de la muqueuse gastrique [83].

#### 3.2.1.1. Transmission oro-orale

La voie oro-orale est prédominante à la fois dans les pays en voie de développement et les pays développés. La survie d'*H. pylori* étant très brève en dehors de l'estomac, ce mode de transmission nécessite un contact étroit entre individus et se fait par le biais de la salive contaminée. Il peut être potentialisé par les habitudes alimentaires spécifiques, tels que la prémastication des aliments par les mères avant l'alimentation des enfants dans certains pays africains, ou l'application régulière de la salive sur leur mamelon avant de donner le sein. [84,85]. L'acquisition est aussi possible au sein des couples si l'un des conjoints est porteur [86].

#### 3.2.1.2. Transmission gastro-orale

La transmission gastro-orale se fait par le biais du liquide gastrique contaminé lors de vomissements ou de reflux gastro oesophagien (RGO). Ce mode de transmission peut être observé surtout dans les communautés d'enfants où les régurgitations et vomissements sont fréquents [87-89].

Une étude épidémiologique effectuée par Perry et al. a montré que la présence d'un individu infecté présentant une gastroentérite avec vomissements était associée à un risque d'infection 6 fois plus élevé pour la communauté habitant sous le même toit [89].

L'hypothèse gastro-orale explique aussi l'observation d'une plus forte prévalence de l'infection à *H. pylori* chez les gastro-entérologues effectuant des endoscopies [90], ainsi que chez les chirurgiens exposés aux sécrétions/aérosolisations oro-gastriques [91], et les infirmiers manipulant les sondes gastriques.

### 3.2.1.3. Transmission féco-orale

En principe, *H. pylori* est sensible à l'effet bactéricide de la bile et au changement de pH. Cependant, à l'occasion d'une diarrhée ou d'un transit intestinal accéléré, les selles peuvent renfermer des bactéries vivantes mais de manière inconstante, ce qui suggère une contamination féco-orale possible par l'intermédiaire des mains [55].

Cette voie de transmission est présente surtout dans les pays en voie de développement où l'état sanitaire est précaire, les diarrhées sont fréquentes, l'hygiène fécale mal réalisée et les systèmes d'assainissement ne sont pas toujours présents ce qui conduit à une contamination de l'eau qui sera utilisée le plus souvent non traitée ou insuffisamment traitée.

La transmission à un autre hôte à partir des selles pourrait se faire directement par les mains, en cas d'hygiène déficiente, ou indirectement via l'eau et les aliments.

### 3.2.2. Transmission indirecte

L'homme pourrait aussi s'infecter indirectement via la consommation des aliments crus pollués par de l'eau contaminée, les eaux non traitées, les animaux; cependant, il n'est pas encore prouvé que ce soient des véhicules naturels ou primaires de la transmission [78, 92]. Ce mode de transmission concerne les pays en développement où la prévalence de l'infection est élevée et l'accès à l'eau potable est limité.

### **3.3. Facteurs favorisants**

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'incidence et la prévalence de l'infection à *H. pylori* :

#### **3.3.1. Origine géographique**

La prévalence de l'infection est plus élevée dans les pays en voie de développement. Les populations migrantes issues de ces pays présentent des taux d'infection plus importants que ceux du pays d'accueil [93].

Il peut également y avoir de fortes variations dans la prévalence entre les populations urbaines et les populations rurales. L'acquisition de l'infection est plus élevée en milieu rural qu'en milieu urbain [94,95].

Etre né dans un pays en développement et/ou dans un milieu rural, constitue alors un facteur de risque d'infection. Ceci trouverait l'explication dans les mauvaises conditions d'hygiène liées au niveau socioéconomique plus bas, qui augmente les possibilités de transmission de l'infection.

#### **3.3.2. Statut socio-économique**

Plus pauvre est la population, plus tôt elle sera infectée et plus élevé sera le taux cumulé de l'infection .

Le niveau socio-économique familial défavorable est le facteur de risque majeur de l'infection à *H. pylori*. Il est reflété par le nombre élevé de personnes par foyer et par lit [96], le faible niveau de revenus et d'études des parents, l'hygiène déficiente (absence de toilettes dans le logement, absence d'eau courante, absence de lavage des mains après avoir été aux toilettes ou lavage des mains sans savon, couverts communs, usage commun d'ustensiles dans la cuisine, prémastication des aliments par la mère....), la méconnaissance de l'infection et l'accès souvent limité aux traitements. [56, 97-99].

#### **3.3.3. Age**

La distribution géographique hétérogène de l'infection peut-être attribuée aux fortes variations du taux d'acquisition de la bactérie durant la petite enfance.

Dans les pays en voie de développement, l'infection survient essentiellement pendant l'enfance à un âge souvent inférieur à cinq ans en raison des conditions sanitaires plus précaires [100,101].

Dans les pays développés, la prévalence est faible pendant l'enfance et augmente significativement avec l'âge. Elle est de l'ordre de 20% à 20 ans et de 60 % à 60 ans [92,98,102]. Cette augmentation reflète un effet de cohorte et non une acquisition progressive. Comme la démontre les deux figures ci-dessous (figure 6 et 7), la période de naissance des personnes étant le facteur majeur des variations de la prévalence avec l'âge. Elle est plus importante chez les personnes nées avant les années quarante.

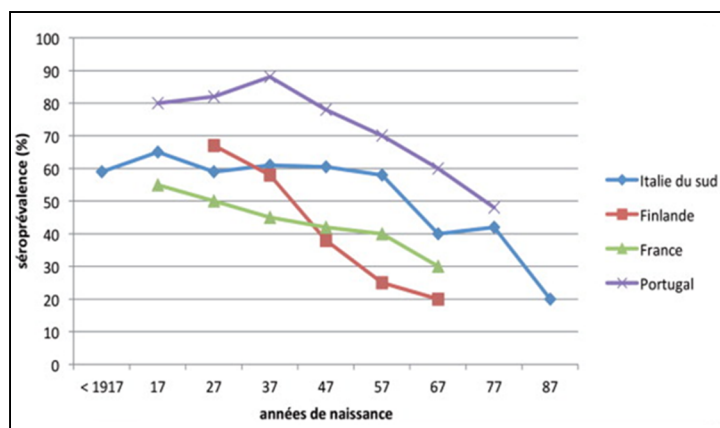


Figure 6: Prévalence de l'infection à *H. pylori* selon l'année de naissance dans différents pays européens [103]

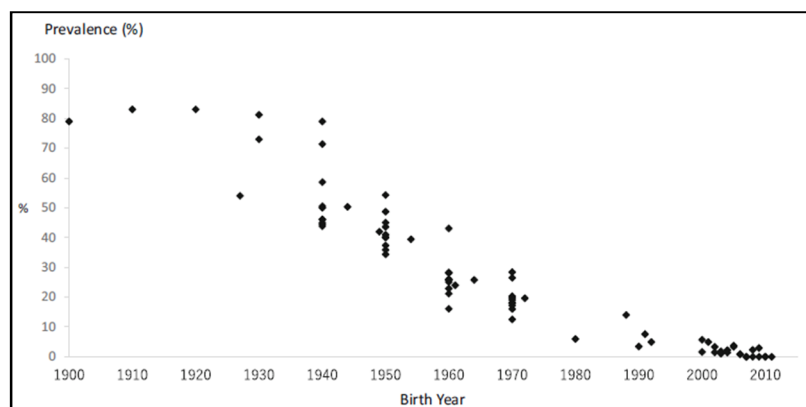


Figure 7:Prévalence de l'infection à *H. pylori* au Japon en fonction de l' année de naissance [104]

### 3.3.4. Ethnicité

Quelques études suggèrent la présence d'un lien entre l'ethnicité et la prédisposition à l'infection [105, 106].

La prévalence de l'infection varie fortement en fonction des facteurs raciaux et ethniques. Cela a été démontré par une étude réalisée aux Etats-Unis sur des groupes ethniques ayant un statut socio-économique comparable. La prévalence était plus importante chez les Noirs que les Blancs (figure 8).

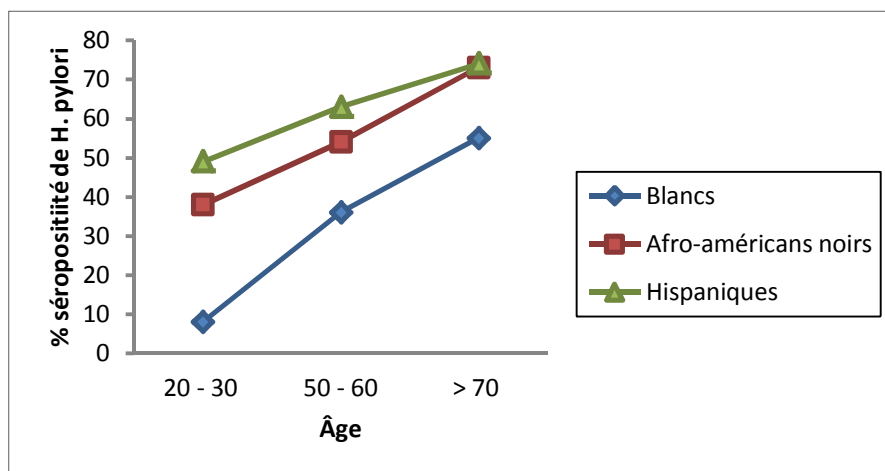


Figure 8: Séroprévalence d'*H. pylori* aux Etats-Unis en fonction de l'âge, à statut socio-économique identique entre Blancs et Noirs [107] .

### 3.3.5. Sexe

Il est généralement accepté que le sexe n'est pas associé à la prévalence et que les femmes et les hommes ont le même risque de s'infecter à tout âge. Cependant, plusieurs études ont trouvé que la prévalence est légèrement plus élevée chez les hommes que les femmes [108].

### 3.3.6. Profession

Le type de travail est aussi un facteur de risque d'acquisition de l'infection. Quelques études stipulent que les agriculteurs et les travailleurs d'abattoirs ont une prévalence plus importante que les employés de bureau [92,108].

Les professionnels de santé qui travaillent dans le service de gastro-entérologie, notamment ceux effectuant les endoscopies, les infirmiers en unité de soin intensifs, les chirurgiens...ont également un risque accru d'acquisition de l'infection, vue leurs contact fréquent avec le liquide gastrique ou les biopsies gastriques [90,109].

### **3.3.7. Qualité de l'eau**

L'eau constitue un réservoir transitoire de la bactérie et pourrait être impliquée dans l'apparition de l'infection. Cela a été montré chez les enfants péruviens à Lima qui, indépendamment de leurs statuts socio-économiques, avaient une prévalence de 37% et 4%, respectivement chez ceux qui buvaient l'eau municipale et ceux qui étaient approvisionnés par l'eau communautaire [92].

## **3.4. Incidence – Prévalence**

### **3.4.1. Incidence**

L'incidence d'une maladie est une mesure de l'état de santé d'une population dénombrant le nombre de nouveau cas d'une maladie sur une période donnée, souvent un an [110].

L'infection par *H. pylori* est acquise essentiellement durant l'enfance [56,111].

Dans les pays développés, l'incidence de l'infection chez les enfants est de 1% [97,112]. A l'âge adulte, le risque de contracter l'infection est exceptionnel avec une incidence annuelle estimée à moins de 1% [107].

Dans les pays en voie de développement, l'incidence est élevée chez les enfants de moins de cinq ans avec un taux annuel de 3%, alors qu'elle est faible chez l'adulte (0.3%) [113].

### **3.4.2. Prévalence**

la prévalence est une mesure de l'état de santé d'une population, dénombrant le nombre de cas de maladies à un instant donné [110].

L'infection à *H. pylori* est l'infection bactérienne chronique la plus répandue dans le monde. Elle atteint plus de 50% de la population mondiale. Sa prévalence varie considérablement d'un pays à l'autre, et même au sein d'un même pays, allant de 20 à 30% dans certains pays développés à plus de 80% dans les pays en voie de développement (figure 9) [114].

Les résultats globaux des multiples études présentées au tableau I, donnent une idée sur la prévalence de l'infection à *H. pylori* à travers les pays développés et ceux en voie de développement. Le taux de prévalence est de l'ordre de 70 à 90% dans les pays en voie de développement, la plupart étant situés en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie. Dans les pays développés, la situation paraît comparable et le taux de prévalence est en général proche de 30%.

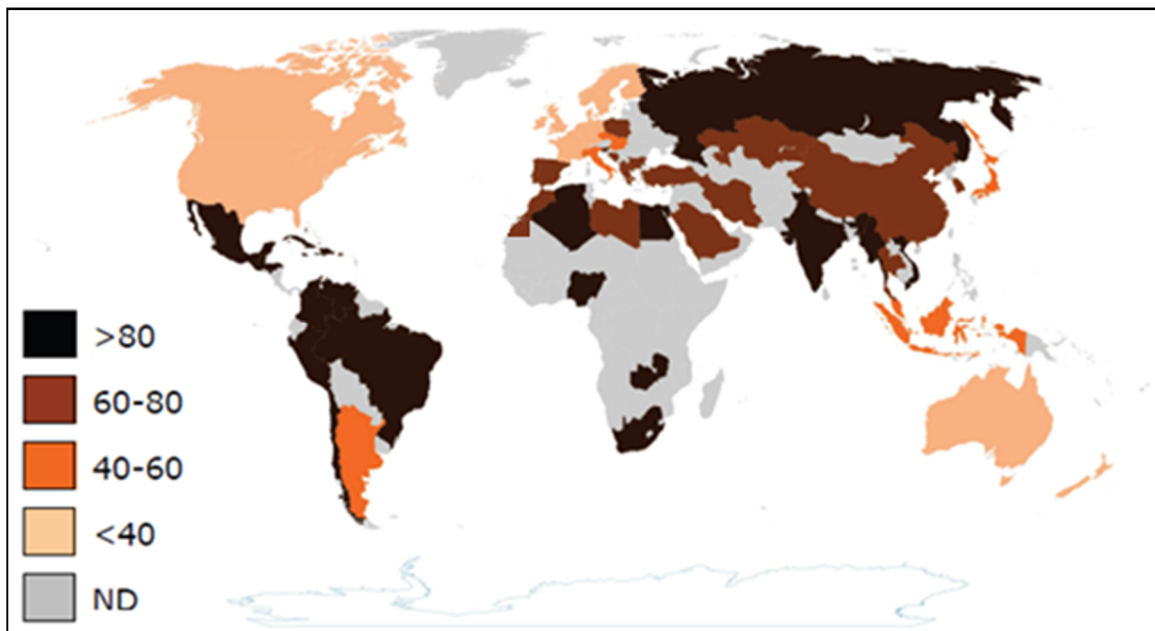


Figure 9:Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans le monde [55].

**Tableau I: Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans le monde. D'après [114-122]**

<b>Pays</b>	<b>Prévalence</b>	<b>Pays</b>	<b>Prévalence</b>
<b>Afrique</b>		<b>Asie</b>	
Ethiopie	72.2	Bangladesh	>90
Rwanda	75.3	Inde	88
Cameroun	72.5	Chine	83.4
Burkina-Faso	40 - 58	Taiwan	72.1
Maroc	69.2	Sri Lanka	72
Tunis	50	Japon	39.9
Libye	94	Arabie Saoudite	80
Egypte	90	Turquie	80
<b>Europe</b>		<b>Amérique</b>	
France	20-50	Québec	13.1
Allemagne	48.8	Canada	23.1
Islande	36	Etats-Unis	30
Suède	11	Mexique	70-90
Suisse	26	Brésil	82
Italie	71.6	Chili	68.6
Corse (	32.5	<b>Australie</b>	15.4

Au Maroc, une étude rétrospective menée du 1998 à 2011 a été réalisée [116]. Elle a concerné 837 patients présentant des pathologies gastriques, et appartenant aux deux sexes et aux différents groupes d'âge.

Au moyen d'un examen histologique, la recherche d'*H. pylori* était positive chez 579 patients, soit une prévalence globale de 69,2% avec des variations plus en moins significatives en fonction du sexe et de l'âge (tableau II).

La prévalence ne variait pas significativement en fonction du sexe. Elle était légèrement plus élevée chez les hommes (73,2%) que les femmes (65,5%). Alors que le facteur âge était fortement associé à cette prévalence avec un taux maximal de 80,2% enregistré chez les patients appartenant à la tranche d'âge 31-40 ans.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus lors d'une autre étude formée de 577 patients présentant tous des symptômes digestifs et colligés sur une période de 10 ans (1998-2007) [123]. Cette étude a rapporté un taux de prévalence globale de 69%. Elle a montré que seul le facteur âge, et non pas le facteur sexe, était associé de façon significative à la prévalence.

**Tableau II :Prévalence de l'infection à *H. pylori* en fonction du sexe et de l'âge [116].**

		<b>Nombre de patients</b>	<b>Patients infectés par <i>H. pylori</i></b>	<b>Prévalence (%)</b>
<b>Sexe</b>	<b>Hommes</b>	393	288	73,2
	<b>Femmes</b>	444	291	65,5
<b>Age (années)</b>	<b>&lt;20</b>	18	10	55,5
	<b>21-30</b>	209	128	61,2
	<b>31-40</b>	293	235	80,2
	<b>41-50</b>	105	78	74,3
	<b>51-60</b>	143	87	61
	<b>61-70</b>	69	41	59,4

Au cours de ces dernières années, une diminution importante de la prévalence de l'infection a été observée à la fois dans les pays développés, avec un rythme plus rapide grâce à une éradication plus fréquente, et dans les pays en voie de développement en raison d'une amélioration des conditions de vie et d'hygiène et d'une augmentation de l'accessibilité aux antibiotiques [92,103,124].

Cette prévalence est susceptible de diminuer encore plus en raison d'une meilleure compréhension de l'infection et de ses facteurs favorisants, ce qui souligne l'importance d'une approche de sensibilisation.

## **CHAPITRE 2 : HELICOBACTER PYLORI ...UNE BACTERIE PATHOGENE**

# 1. FACTEURS DE PATHOGENICITE

## 1.1. Facteurs de virulence bactériens

*H. pylori* dispose de tout un arsenal de propriétés et de facteurs lui permettant de coloniser la muqueuse gastrique tout en résistant à son acidité, de persister dans l'estomac en échappant aux défenses immunitaires de l'hôte, et d'induire des lésions en altérant l'intégrité de la muqueuse ou en déclenchant puis modulant la nature de la réaction inflammatoire (figure 10). Ces facteurs de virulence sont codés par des gènes dont le polymorphisme est à la base d'un déterminisme pathologique plus ou moins sévère.

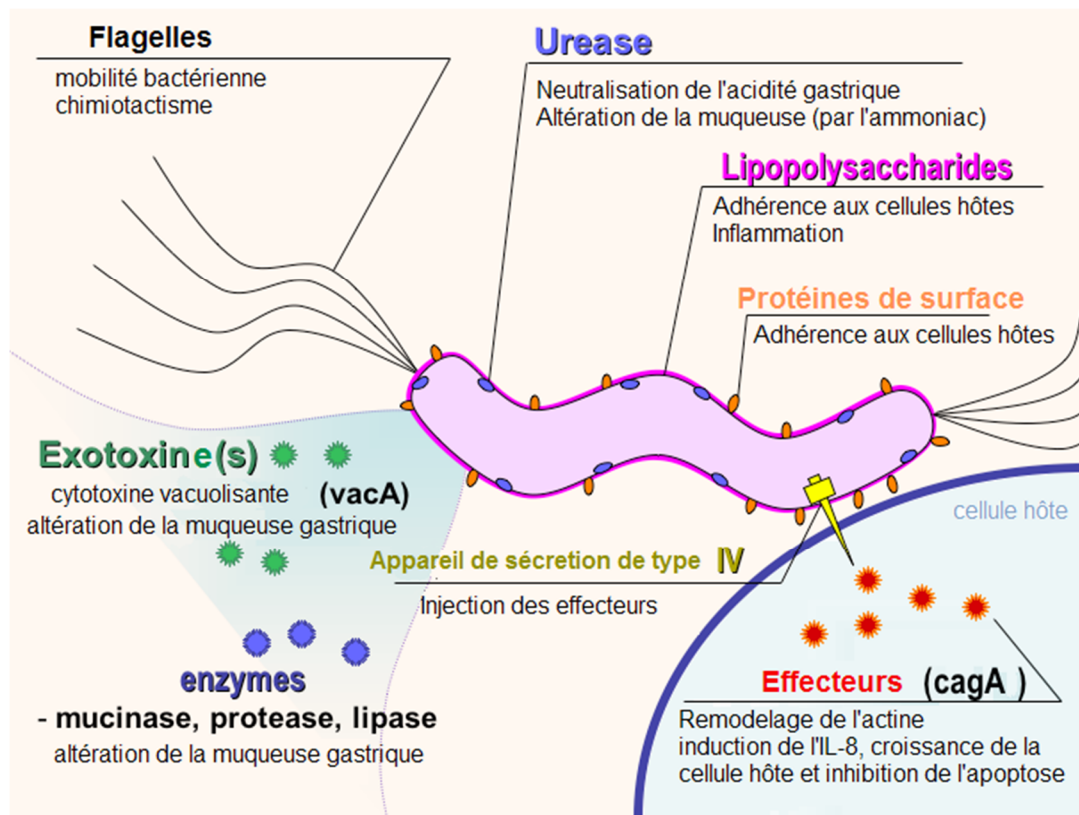


Figure 10: Principaux facteurs de virulence d'*H.pylori*. Modifiée d'après [125].

### 1.1.1. Facteurs impliqués dans la colonisation de la muqueuse gastrique

*H. pylori* possède plusieurs propriétés lui permettant de coloniser l'estomac et y survivre malgré la barrière muqueuse et l'acidité gastrique [34,126,127].

#### 1.1.1.1. Mobilité et chimiotactisme

*H. pylori*, comme toutes les autres bactéries, est sensible à l'acidité gastrique. Elle ne survit que très brièvement au pH acide de l'estomac (pH 1 à 2). Pour y subsister, la bactérie doit donc abrégé son séjour dans la lumière gastrique et se diriger rapidement vers la muqueuse où le pH est plus élevé [128].

La mobilité d'*H. pylori* est donc un facteur indispensable à sa survie et à la colonisation de la muqueuse gastrique. Cette mobilité est conférée non seulement par sa forme spiralée, mais aussi par la présence de 5 à 7 flagelles engagés adaptés à l'environnement visqueux de l'estomac. Ces deux particularités permettent à *H. pylori* de se mouvoir dans le mucus mieux que d'autres bactéries et de traverser ainsi le mucus avec une vitesse plus importante [34,126,127].

Des récepteurs eucaryotes appelés « toll-like receptor 5 » (TLR5) ont la capacité de reconnaître la flagelline bactérienne de certaines bactéries comme celle de *Salmonella typhimurium*. Par contre, la flagelline d'*H. pylori* n'est pas reconnue par ces récepteurs et n'induit pas de réponse inflammatoire [129,130].

*H. pylori* présente une réponse chimiotactique positive (attraction à l'urée, au bicarbonate de sodium et à certains acides aminés) [131]. Ce chimiotactisme se fait, comme chez toute bactérie, par l'intermédiaire des protéines MCPs (Methyl-accepting Chemotaxis Proteins) qui, par un processus de signalisation, interagissent avec le moteur de l'appareil flagellaire.

#### 1.1.1.2. Uréase

L'uréase est une métallo-enzyme présente dans la majorité des souches d'*H. pylori*. Elle constitue un déterminant essentiel de la colonisation et de la persistance de la bactérie dans le lac gastrique extrêmement acide. Il a d'ailleurs été observé que les bactéries déficitaires en uréase sont incapables d'y survivre [132].

Cependant, d'autres études ont montré qu'*H. pylori* peut survivre au-dessous de pH 2.5, même à l'absence d'urée, et qu'elle a la capacité de maintenir un pH intracellulaire neutre pour un pH extracellulaire inférieur à 3 [133].

L'uréase d'*H. pylori* est principalement cytoplasmique, mais 10 à 30 % ont été trouvés absorbés à la surface des cellules ou excrétés dans le milieu de culture [134].

L'uréase est codée par un opéron comprenant les gènes ureA et ureB, codant pour les sous-unités structurales de l'enzyme, ainsi que cinq autres gènes (ureI,E,F,G et H) dont les produits participent à l'activation de l'enzyme par incorporation des ions nickels [135].

Une des particularités de l'opéron uréasique d'*H. pylori* est liée à la présence du gène ureI codant pour une porine membranaire qui forme un canal dont l'ouverture est contrôlée par le pH externe. L'ouverture du canal, induite par un pH acide, permet le transport efficace de l'urée, hydrolysée par l'uréase dans le cytoplasme bactérien, vers la lumière gastrique [136]. L'augmentation du pH provoque la fermeture du pore et empêche le passage de l'urée.

L'activité uréase catalyse, en présence d'eau, la dégradation de l'urée en deux molécules d'ammoniaque et une molécule de dioxyde de carbone [137]:



En neutralisant les ions  $\text{H}^+$ , L'ammoniac augmente le pH du milieu gastrique ce qui le rend plus accueillant à la bactérie [138]. Il pourrait être délétère pour l'épithélium gastrique en inhibant le renouvellement cellulaire et la phase de réparation, indispensable au mécanisme de cytoprotection gastrique.

Par ailleurs, l'uréase contribue aux altérations tissulaires par recrutement des neutrophiles et des monocytes dans la muqueuse et par l'induction de la production de cytokines pro-inflammatoire [139].

#### 1.1.1.3. ATPase de type P

*H. pylori* possède une ATPase de type P qui peut catalyser un échange  $\text{NH}_4^+/\text{H}^+$  pouvant protéger la bactérie contre l'alcalinisation excessive due à l'uréase [76].

#### 1.1.1.4. Activité lipase et protéase

*H. pylori* possède une activité lipase et protéase, impliquées dans la digestion du mucus gastrique. l'activité de la protéase aboutit à la désintégration de la structure polymérique de la

mucine entraînant ainsi une perte d'hydrophobicité de surface, alors que la lipase lèse l'intégrité de la structure phospholipidique de l'épithélium de surface [76].

#### 1.1.1.5. Adhérence

On estime qu'environ 80 % des bactéries se multiplient dans le mucus et que seules 20 % des bactéries colonisent la surface des cellules épithéliales gastriques [18].

Après avoir quitté la lumière gastrique, *H. pylori* traverse le mucus et adhère à la surface des cellules épithéliales grâce à l'expression d'adhésines, protéines codées par les gènes : babA (hp1243), babB (hp0896), alpA (hp0912), alpB (hp0913) et sabA (hp0725). Les adhésines, étant multiples et très variables, permettent une adaptation constante de la bactérie à la réponse immunitaire intense.

Cette capacité d'adhérence permet à la bactérie non seulement de résister aux mouvements du péristaltisme gastrique et à la mobilité de l'extrémité apicale des cellules épithéliales mais également d'initier la réponse inflammatoire [76].

### 1.1.2. Facteurs impliqués dans la persistance de la bactérie au niveau de la muqueuse gastrique

Suite à la fixation d'*H. pylori* sur les cellules épithéliales, l'organisme infecté met en place une réponse humorale et cellulaire spécifique dirigée contre la bactérie. Celle-ci dispose de moyens lui permettant de résister et d'échapper aux mécanismes de défense innée ou acquise.

Différents mécanismes expliquent l'échec de la réponse immunitaire [140]:

-*H.pylori* sécrète une quantité abondante d'antigènes dans le milieu extracellulaire, tels que l'uréase, la catalase et la protéine de choc thermique HspB, qui pourrait saturer les anticorps locaux et rendre inefficace la réponse immunitaire locale.

-La capacité d'induction d'une apoptose des macrophages permettant une évvasion de la réponse immunitaire innée, grâce à l'îlot de pathogénicité cag et du vacA

-La sécrétion de la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et l'alkylhydroperoxyde réductase (Ahp), trois enzymes permettant à *H. pylori* de résister au stress oxydatif

généralisé par les cellules phagocytaires, en convertissant les radicaux libres bactéricides, en particulier H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, libérés par les lysosomes des polynucléaires neutrophiles en réponse à l'infection par *H. pylori*, en composés inoffensifs tels que l'oxygène [32,141,142].

-La sécrétion de l'arginase, une enzyme du cycle de l'urée qui joue un rôle dans la protection d'*H. pylori* contre le monoxyde d'azote produit par les macrophages tout en régulant sa production par les cellules hôtes [134].

### **1.1.3. Facteurs d'inflammation et d'endommagements tissulaires**

*H. pylori* dispose de facteurs lui conférant des propriétés pro-inflammatoires accrues, tels que l'îlot de pathogénicité cag, la cytotoxine vacuolisante (VacA), la protéine OipA ou protéine activatrice des neutrophiles (HP-NAP).

#### **1.1.3.1. Ilot de pathogénicité cag et protéine CagA**

L'îlot de pathogénicité cag (cag-PAI = cytotoxin associated gene pathogenicity island) est une région génomique de 40 Kb comprenant une trentaine de gènes dont cagA [143]. Il est présent chez 60% des souches d'*H. pylori*. Dans de rares cas il peut être présent mais non fonctionnel [144].

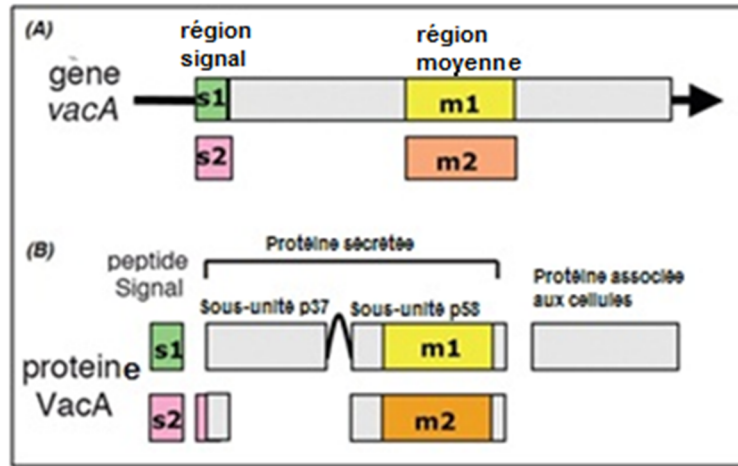
Les souches disposant de cet îlot sont plus fréquentes, cytotoxiques et responsables d'une réaction inflammatoire plus importante, qui est souvent associée à des pathologies sévères [145,146].

L'expression des gènes de l'îlot cag permet la production de la protéine CagA, mais également la formation d'un appareil de sécrétion de type IV (figure 11A) [147].

Lorsque les bactéries sont mises en contact avec des cellules épithéliales ou phagocytaires, l'appareil de sécrétion permet la translocation de la protéine effectrice CagA dans ces cellules. Une fois transloquée, la protéine CagA est phosphorylée sur des résidus tyrosines par une kinase cellulaire et interagit avec de nombreuses protéines en entraînant (figure 11B) [148-150]:



L'expression du gène *VacA* entraîne la formation de la protéine *VacA* de 124 kDa, comprenant le peptide signal (3 kDa), la toxine sécrétée (88,2 kDa) et le domaine carboxy-terminal (33 kDa) qui, lui, n'est pas sécrété (figure 12B) [156,157].



**Figure 12: Polymorphisme du gène et de la protéine *VacA*. Modifiée d'après [158]**

- (A) Le gène *VacA* avec deux régions signal possibles (s1 et s2) et deux régions moyennes possibles (m1 et m2)  
 (B) La protéine *VacA* avec ses trois parties : le peptide signal, la toxine sécrétée et le domaine carboxy-terminal.

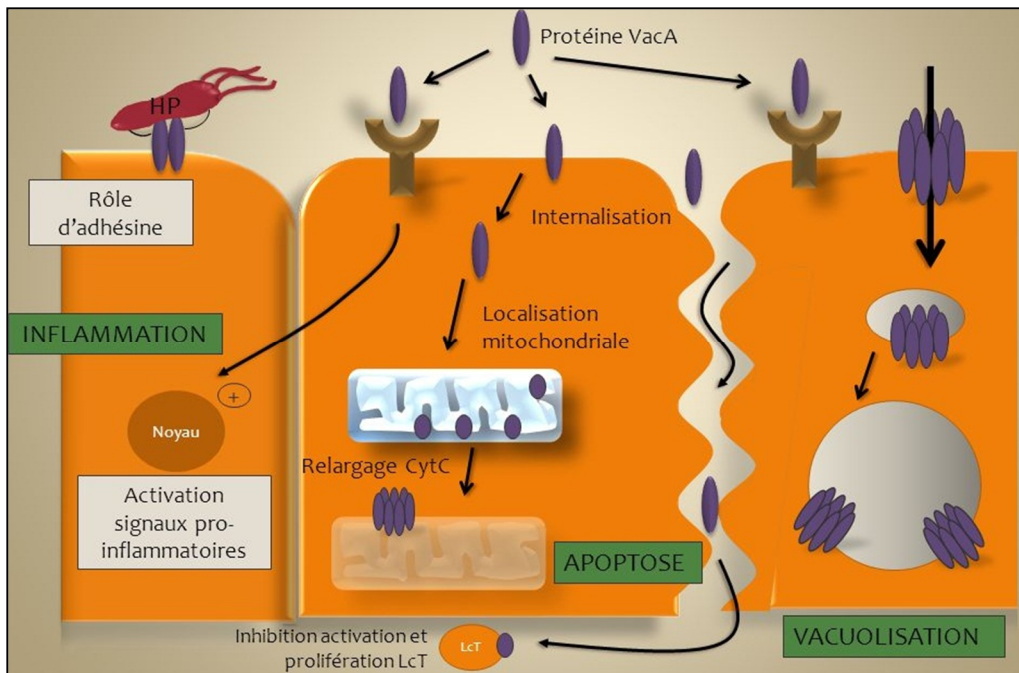
Les données épidémiologiques et expérimentales ont clairement démontré l'association entre la production de *VacA* et l'apparition de lésions tissulaires [159].

La protéine *VacA* provoque plusieurs effets (figure 13), l'un des plus connus est sa capacité à induire, par apoptose [160], des vacuoles cytoplasmiques lors de son accumulation dans les membranes endosomales des cellules épithéliales [161]. Ces vacuoles, obtenues lors de la fusion de plusieurs petits compartiments, portent les marqueurs des endosomes tardifs et des lysosomes et ne sont pas létales pour les cellules [149].

D'autres effets de la protéine *VacA* ont été observés:

- Initiation de la réponse inflammatoire.
- Induction de l'apoptose par accumulation de *vacA* au niveau la membrane mitochondriale interne et libération du cytochrome C.
- Inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T en traversant les jonctions serrées intercellulaires.

- Perméalisation des mono-couches cellulaires par la formation d'un canal membranaire constitué de plusieurs molécules VacA entraînant une libération des nutriments, hors de la cellule épithéliale, nécessaires à la croissance d'*H. pylori* [162,163].



**Figure 13: Propriétés fonctionnelles de la cytotoxine vacuolisante [164]**

### 1.1.3.3. Lipopolysaccharide (LPS)

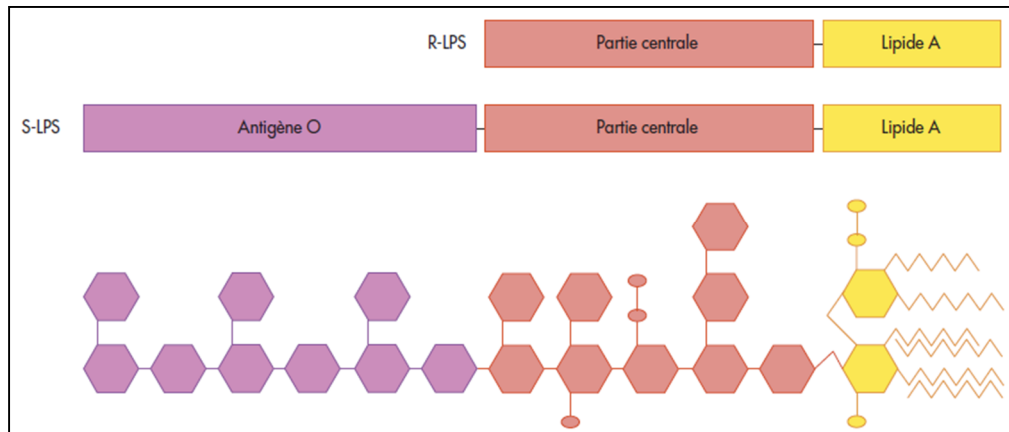
Le LPS est le composant majeur de la paroi cellulaire des bactéries Gram-négatives. Il est localisé au niveau de feuillet externe des membranes extérieures qu'il protège, et contribue à l'intégrité structurale des bactéries. Il est composé d'une région polysaccharidique centrale appelée core attachée à une région lipidique (le lipide A) ancrée dans la membrane externe de la bactérie.

Il y a deux formes de LPS ; R-LPS (rough-LPS) de bas poids moléculaire et S-LPS (smooth-LPS) de haut poids moléculaire. Le S-LPS présente à son extrémité une chaîne oligosaccharidique supplémentaire désignée « antigène-O » (figure 14).

85 % des souches d'*H. pylori* sont porteuses d'antigène O [165] qui est structuralement similaire aux épitopes (antigènes Lewis) présents au niveau de la surface des cellules eucaryotes telles que les érythrocytes et les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique.

Cette similitude rendrait le LPS d'*H. pylori* peu immunogène en jouant un rôle très important dans l'échappement de la bactérie au système immunitaire [149,166].

Le LPS interfère également dans l'interaction cellule épithéliale-laminine, pouvant contribuer à la perte de l'intégrité muqueuse. Il stimule la libération de cytokines notamment IL-8 et active les monocytes. Il inhibe la synthèse de mucine et stimule la sécrétion de pepsinogène, précurseur de la pepsine impliquée dans le catabolisme des protéines [76].



**Figure 14: Structure du lipopolysaccharide d'*H. pylori*. Modifiée d'après [149]**

#### 1.1.3.4. Autres protéines pro-inflammatoires

*H. pylori* dispose d'autres composants protéiques qui ont la capacité de provoquer l'activation des neutrophiles ou d'autres cellules inflammatoires. C'est le cas par exemple de la protéine OipA, HP-NAP et DupA.

##### 1.1.3.4.1. OipA (Outer inflammatory protein)

OipA est une protéine membranaire inflammatoire [167] qui confère à la bactérie, lorsqu'elle est exprimée, des propriétés pro-inflammatoires. Elle est associée à une production élevée d'IL-8 in vitro [168]. Elle joue un rôle dans l'induction de l'inflammation gastrique et la production des cytokines inflammatoires IL-1, IL-17 et TNF. Elle contribue également à l'induction de la métalloprotéase matricielle MMP-1 (matrix metalloproteinase 1) fortement associée au cancer gastrique [169].

#### 1.1.3.4.2. DupA (Duodenal ulcer promoting gene)

DupA est un marqueur de virulence d'*H. pylori* qui augmente la production d'IL-8 et favorise la survenue des états inflammatoires sévères. La présence du gène dupA, chez certaines souches d'*H. pylori*, est fortement associée au développement d'ulcère duodéal chez les patients infectés [170].

#### 1.1.3.4.3. HP-NAP (H. pylori Neutrophil Activating Protein)

HP-NAP est une protéine oligomérique de 150 kDa capable d'induire, à la surface des neutrophiles, l'expression de molécules d'adhésion de type CD11b/CD18 qui permettent aux neutrophiles d'adhérer aux cellules endothéliales [171]. des études sur HP-NAP ont confirmé son rôle dans le recrutement chimiotactique des polynucléaires neutrophiles et des monocytes humains au site de l'infection [172].

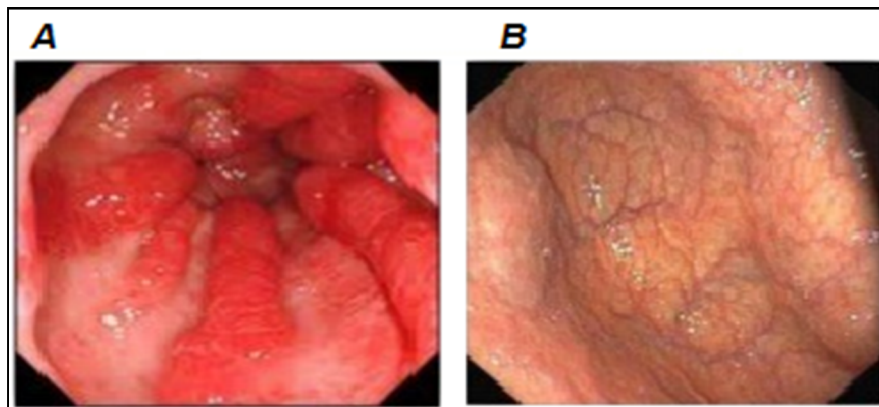
## **2. PATHOLOGIES ASSOCIEES A L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI***

Après la découverte d'*H. pylori* dans l'antra gastrique, les nombreux travaux qui lui ont été consacrés ont montré son rôle étiopathogénique dans des maladies digestives et extradiigestives.

### **2.1. Pathologies digestives**

L'infection à *H. pylori* entraîne toujours une réaction inflammatoire de la muqueuse gastrique dénommée gastrite qui persiste toute la vie si l'infection n'est pas traitée. Cette gastrite, transitoirement aiguë, puis chronique, peut conduire, en fonction de sa sévérité et de sa distribution dans l'estomac, à des maladies gastroduodénales fréquentes et multifactorielles: l'ulcère gastrique, l'ulcère duodéal, l'adénocarcinome gastrique et le lymphome gastrique du MALT [103, 184-187].

### 2.1.1. Gastrites



**Figure 15: gastrites visualisées lors d'une endoscopie. A. Gastrite aiguë - B. Gastrite chronique [188]**

Une gastrite est une inflammation de la muqueuse gastrique caractérisée par une infiltration prépondérante de polynucléaires dans la gastrite à la phase aiguë et de cellules mononuclées à la phase chronique [189].

L'infection à *H. pylori* se traduit d'abord par une gastrite aiguë qui est courte, le plus souvent asymptomatique mais parfois révélée par un tableau non spécifique de douleurs épigastriques, nausées et vomissements. En l'absence d'éradication, l'organisme ne parvient pas à éliminer la bactérie et l'infection devient chronique [190,191].

La gastrite chronique, correspondant dans les classifications européennes au type B non auto-immun[192], constitue un état inflammatoire de la muqueuse gastrique diffus ou localisé et se caractérise par l'infiltration de lymphocytes T et le développement d'une réponse humorale locale et systémique [39]. Elle est asymptomatique et sans conséquences lésionnelles chez 80% des sujets infectés [190], mais peut être associée à des altérations épithéliales pouvant évoluer vers l'atrophie et la métaplasie intestinale [193].

L'évolution de la gastrite chronique vers des pathologies ulcéreuses ou néoplasiques dépend étroitement de la sévérité et du type d'inflammation muqueuse ainsi que de ses conséquences lésionnelles (atrophie, métaplasie) et sécrétoires (sécrétion acide) (figure 16).

les sujets ayant une pangastrite associée à une normochlorhydrie ou une hypochlorhydrie, sont prédisposés au risque de développement d'un ulcère gastrique [194]. Alors que les sujets ayant une gastrite à prédominance antrale associée à une hyperchlorhydrie, sont plutôt à risque de développer un ulcère duodéal. La gastrite touchant

l'ensemble de l'estomac est généralement associée à une hypochlorhydrie pouvant évoluer vers une atrophie puis un cancer gastrique [195]. Le risque de lymphome gastrique n'est, quant à lui, pas rattaché à une localisation particulière.

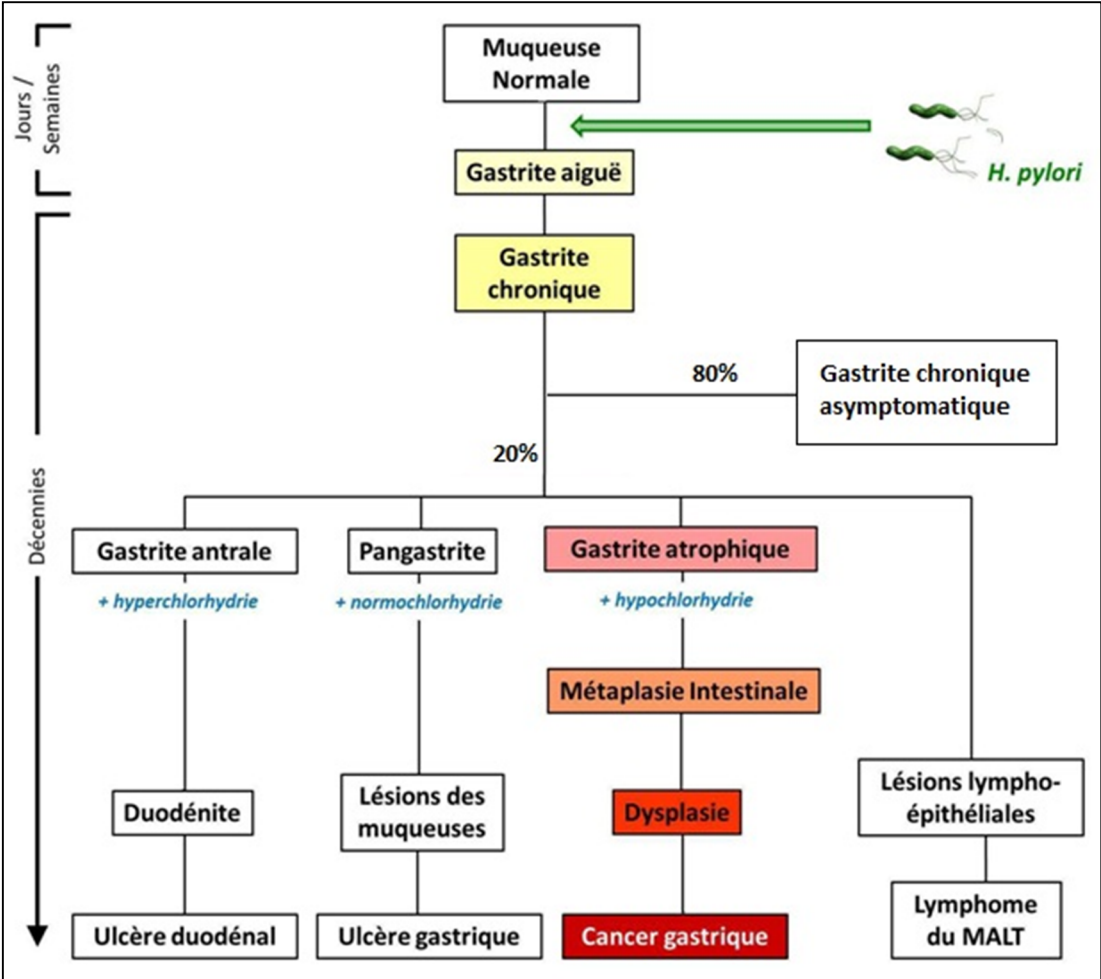
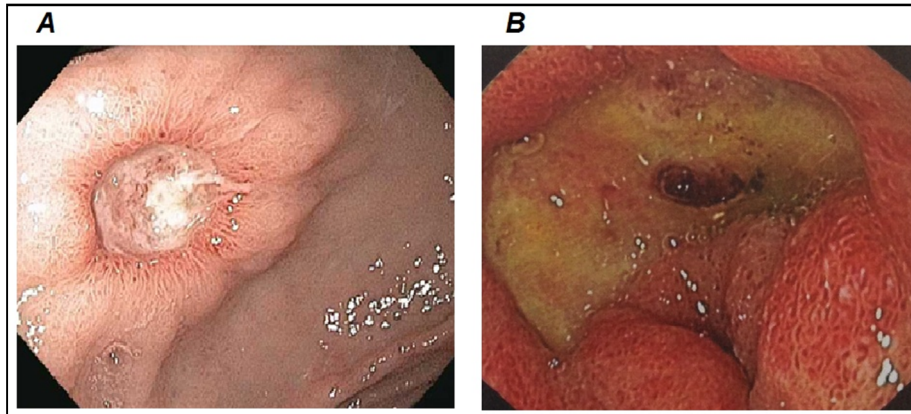


Figure 16: Rôle d'*H. pylori* dans le développement des pathologies gastroduodénales [196].

### 2.1.2. Ulcère gastro-duodéal



**Figure 17: Ulcères visualisés lors d'une endoscopie**

**A.** Ulcère gastrique [197]

**B.** Ulcère de la paroi antérieure du bulbe duodéal [198]

L'ulcère gastroduodéal est une maladie plurifactorielle qui correspond à une destruction localisée de la muqueuse gastrique ou duodénale et se distingue par des lésions d'au moins 0.5 cm de diamètre pénétrant jusqu'à la couche musculaire [39]. Elle évolue spontanément par poussées et peut causer des douleurs épigastriques quotidiennes, et plus rarement des nausées, des vomissements, une brûlure épigastrique ou un syndrome dyspeptique et peut se compliquer d'une hémorragie, d'une perforation ou d'une sténose pylorique.

L'implication d'*H. pylori* dans la pathologie ulcéreuse est bien connue et reconnue actuellement. En cas d'infection, le risque de développement d'un ulcère est de 5 à 15%, soit trois à huit fois plus que chez les sujet *H. pylori* négatifs. Elle est responsable de 70 % des ulcères gastriques et 90 % des ulcères duodénaux [2,92,186,190].

La physiopathologie des ulcères gastriques et duodénaux, semble être différente et l'évolution vers l'une ou l'autre dépendrait de la résultante des interactions entre la gastrite infectieuse et la sécrétion acide gastrique [184].

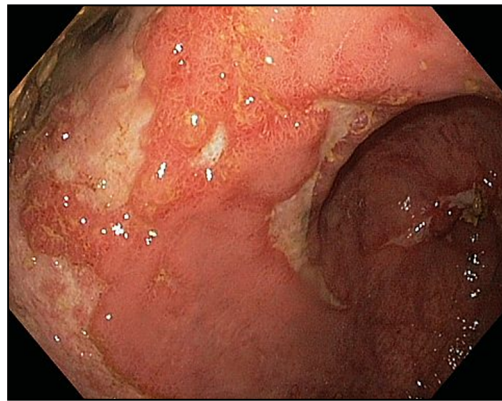
En conditions physiologiques, *H. pylori* ne peut infecter le duodénum. L'infection semble coloniser des zones de métaplasie gastrique qui se développerait dans le duodénum sous l'effet d'un apport excessif d'acide. La colonisation de la muqueuse duodénale serait à l'origine d'une duodénite chronique active qui diminuerait la résistance de la muqueuse

duodénale à l'attaque de l'acide créant ainsi une situation favorable à l'émergence d'un ulcère duodéal [117].

Dans l'ulcère gastrique, la place essentielle reviendrait à l'altération de la barrière muqueuse suite à une diminution de la résistance à l'acide en raison du développement d'une pangastrite avec lésions inflammatoires sévères [190].

En cas d'infection par *H. pylori*, la prise de certains médicaments potentiellement ulcérogènes tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, pourrait augmenter les risques d'ulcère d'un facteur de 61 et de complications hémorragiques d'un facteur de 6 [199,200].

### 2.1.3. Adénocarcinome gastrique



**Figure 18: Adénocarcinome gastrique visualisé lors d'une endoscopie [201].**

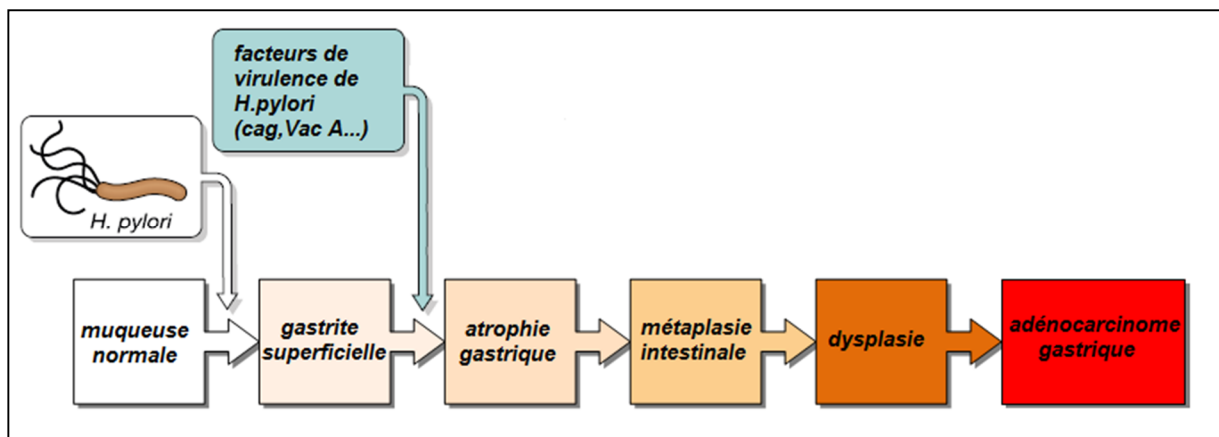
En 1994, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) a classé l'infection à *H. pylori* comme un carcinogène de type I.

Les patients infectés ont un risque jusqu'à 20 fois supérieur de développer un adénocarcinome gastrique [190] qui est associé au degré d'extension et de sévérité de la gastrite [202]. Des études épidémiologiques ont montré que seul le cancer distal et non le cancer du cardia était lié à l'infection à *H. pylori*. Selon la classification de Laurén ce cancer existe sous deux formes majeures ; intestinale ou diffuse [191].

Le cancer de type diffus survient sur une gastrite chronique et apparaît plus tôt dans la vie. Il est caractérisé par des cellules néoplasiques individuelles dites « en bague à chatons » et n'est pas associé aux lésions précancéreuses (atrophie et métaplasie intestinale).

Le cancer de type intestinal apparaît après une gastrite chronique atrophique évoluant lentement et prend alors plusieurs dizaines d'années pour se manifester. L'évolution de ce cancer suit des étapes bien définies dénommée « Cascade de Correa » [203] et constitue en effet le résultat de la progression des lésions muqueuses de la gastrite chronique à l'atrophie puis la métaplasie intestinale et enfin à la dysplasie (figure 19) [204].

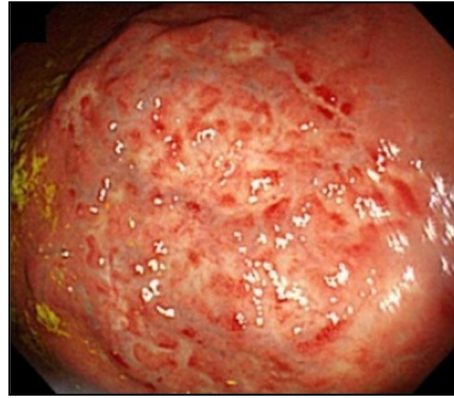
L'atrophie et la métaplasie sont alors considérées comme des lésions précancéreuses qui augmentent considérablement le risque de l'adénocarcinome [205]. Elles atteignent 50% des patients infectés (en particulier ceux ayant une hyposécrétion acide) et apparaissent aux endroits où l'inflammation est la plus sévère [206].



**Figure 19: Progression vers l'adénocarcinome gastrique de type intestinal [147].**

La colonisation par *H. pylori* se produit typiquement pendant l'enfance et conduit à une gastrite superficielle. La présence de gènes tels que l'île cag et vacA qui codent pour des facteurs de virulence bactérienne augmente le risque de progression vers l'atrophie gastrique et l'adénocarcinome gastrique

#### 2.1.4. Lymphome du MALT



**Figure 20: Lymphome gastrique du MALT, chez une patiente de 46 ans, visualisé par endoscopie [207].**

Les lymphomes du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) correspondent à la majorité des lymphomes extra ganglionnaires retrouvés dans des organes normalement dépourvus de tissus lymphoïdes comme l'estomac, les glandes salivaires, les poumons ou la thyroïde [208].

Le lymphome gastrique du MALT se caractérise par une infiltration massive de cellules lymphoïdes dans la *lamina propria* entraînant une destruction des glandes gastriques et la formation de lésions lympho-épithéliales [209].

*H. pylori* est étroitement liée à ce type de lymphome en raison de l'association quasi constante de l'infection muqueuse à ces proliférations tumorales et de leur régression après éradication de la bactérie [210]. Il a été établi que l'infection est impliquée dans 80% des cas [211].

La cytologie normale de l'estomac est dépourvue de tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). L'inflammation chronique induite par l'infection à *H. pylori* provoque un afflux de lymphocytes au niveau de la muqueuse gastrique et aboutit à la formation d'un tissu lymphoïde organisé qui représente un mécanisme de défense immunologique. La prolifération de ces lymphocytes (de type B) aboutit à la formation de lésions épithéliales tumorales donnant un aspect micronodulaire à la muqueuse gastrique [191,211].

Actuellement, le lymphome gastrique du MALT est le seul cancer pouvant être traité par une simple éradication de la bactérie [186,212]. le traitement permet de faire régresser le

processus tumoral dans 60 à 90% des cas [213] et son efficacité est plus importante lorsque le lymphome a une extension locale limitée et qu'il ne comporte pas de translocation [214].

## **2.2. Pathologies extradigestives**

L'évolution prolongée de la gastrite induite par *H. pylori* a fait suspecter un lien avec des pathologies extra-digestives, susceptibles d'être favorisées ou entretenues par l'inflammation chronique.

Le purpura thrombocytopénique immunologique (PTI), l'anémie ferriprive inexplicée, la carence en vitamine B12 et l'urticaire chronique idiopathique sont des pathologies extra-digestives pour lesquelles le lien avec l'infection à *H. pylori* est bien établi et démontré.

De nombreuses autres pathologies ont été attribuées à *H. pylori*, mais avec un rôle causal moins établi : la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et les complications ischémiques de la maladie athéromateuse (AVC et cardiopathie ischémique).

### **2.2.1. Purpura thrombocytopénique idiopathique**

Le PTI est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction des plaquettes engendrant une thrombopénie (plaquettes  $< 150 \times 10^9/L$ ) avec pour conséquence un risque hémorragique. Il peut être idiopathique ou secondaire à des maladies lymphoprolifératives, auto-immunes ou infectieuses.

L'implication de l'infection à *H. pylori* dans la genèse de cette pathologie a été suggérée vu sa prévalence élevée chez les patients présentant un PTI (58%) et l'amélioration de leur état clinique suite à l'éradication de la bactérie [215-219].

Le mécanisme évoqué serait une réactivité croisée avec des antigènes d'*H. pylori* tels que la protéine CagA, ou avec les antigènes Lewis exprimés à la fois à la surface des plaquettes et de certaines souches d'*H. pylori* [220].

### **2.2.2. Anémie ferriprive inexplicée**

Depuis de nombreuses années, il a été clairement établi que l'infection à *H. pylori* a un rôle majeur dans la physiopathologie de l'anémie ferriprive.

Une diminution modérée de la ferritine sérique chez les sujets infectés par *H. pylori* ainsi que la correction de l'anémie après éradication de la bactérie fournit des preuves solides pour une relation de cause à effet.

Les enfants et les femmes (enceintes, préménopausées ou en post-partum) sont des sujets ayant un besoin accru de fer et plus susceptibles ainsi de développer une anémie ferriprive associée à *H. pylori*.

La physiopathologie de cette anémie ferriprive est directement liée aux conséquences de l'infection à *H. pylori* sur la muqueuse gastrique. Le mécanisme principal évoqué serait une mauvaise absorption du fer secondaire à une pangastrite. Celle-ci entraînerait en effet une hypochlorhydrie avec une diminution de la sécrétion de l'acide ascorbique. Or, le fer ne peut être absorbé que sous forme de fer ferreux qui se forme à partir de fer ferrique sous l'influence d'un pH acide et de l'acide ascorbique.

L'augmentation de la capture du fer par la bactérie et les saignements secondaires aux lésions gastriques sont aussi en cause dans l'anémie ferriprive [221,222].

La recherche d'*H. pylori* et son éradication est recommandée chez les patients ayant une anémie ferriprive inexplicée associée à une pangastrite [223,224].

### **2.2.3. Carence en vitamine B12**

Diverses études ont démontré, avec un niveau de preuve plus faible, le rôle de l'infection à *H. pylori* dans le développement de la carence en vitamine B12 [225].

Une étude qui a été réalisée au Maroc a montré une forte prévalence de l'infection à *H. pylori* au cours de l'anémie par carence en vitamine B12 (72,7 %) [226].

Le mécanisme supposé est le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses associé à une diminution de l'absorption intestinale liée au développement d'une gastrite diffuse avec hypochlorhydrie et atrophie de la muqueuse fundique [212,227,228].

Une carence en vitamine B12 non expliquée doit faire rechercher, en particulier chez le sujet âgé, une infection à *H. pylori*.

#### **2.2.4. Urticaire chronique idiopathique**

Le rôle d'*H. pylori* a aussi été évoqué dans des maladies dermatologiques, comme l'urticaire chronique idiopathique, maladie multifactorielle d'origine inconnue.

Les explications physiopathologiques sont encore floues. La réponse inflammatoire induite par l'infection à *H. pylori*, entraînerait une augmentation de la perméabilité muqueuse gastrique à des antigènes alimentaires, et la libération d'histamine par les mastocytes muqueux pourrait être potentialisée par *H. pylori*. Cela pourrait théoriquement s'accompagner de manifestations allergiques.

#### **2.2.5. Autres**

Des études semblent montrer l'intervention de l'infection à *H. pylori* dans d'autres situations pathologiques, mais avec un rôle causal moins établi.

De rares cas d'arthrite réactionnelle liée à l'infection à *H. pylori*, ont été rapportés dans la littérature, avec une régression remarquable des poussées d'arthrite suite à l'éradication de la bactérie [229-231].

Des études ont montré l'implication de l'infection à *H. pylori* dans l'augmentation de l'incidence du diabète et le rôle que joue l'éradication de la bactérie dans la prévention de cette maladie [232,233].

Des résultats intéressants ont précisé également l'impact d'*H. Pylori* dans l'athérosclérose [234-236], la maladie de Parkinson [237], la thyroïdite auto-immune [238], la maladie d'Alzheimer [239], la cirrhose [240] et la sarcoïdose médiastinale [241].

Cependant la pertinence de ces associations est très controversée et reste une hypothèse qui devra bien évidemment être confirmée.

### **2.3. Aspects cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* au Maroc**

D'après une étude rétrospective réalisée au Maroc, ayant inclus 837 patients présentant tous des troubles gastriques différents au niveau de l'estomac, 85,8% des patients souffraient de gastrites, 6,6% étaient porteurs d'ulcères et 7,6% étaient atteints de cancers gastriques (figure21).

La répartition de ces pathologies en fonction de l'âge a montré que les ulcères et les cancers gastriques n'apparaissent qu'à partir de 20 ans, contrairement aux gastrites qui se manifestaient dès l'enfance (figure 22) [116].

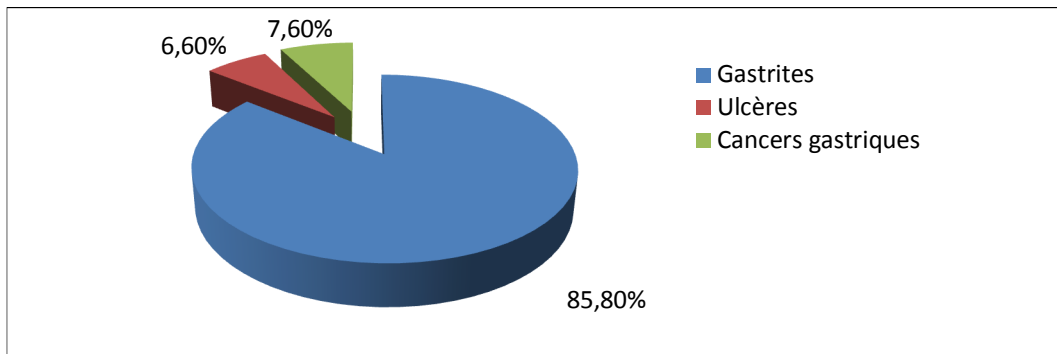


Figure 21: Répartition des pathologies gastriques associées à *H. pylori* au Maroc (de 1998 à 2011) [116].

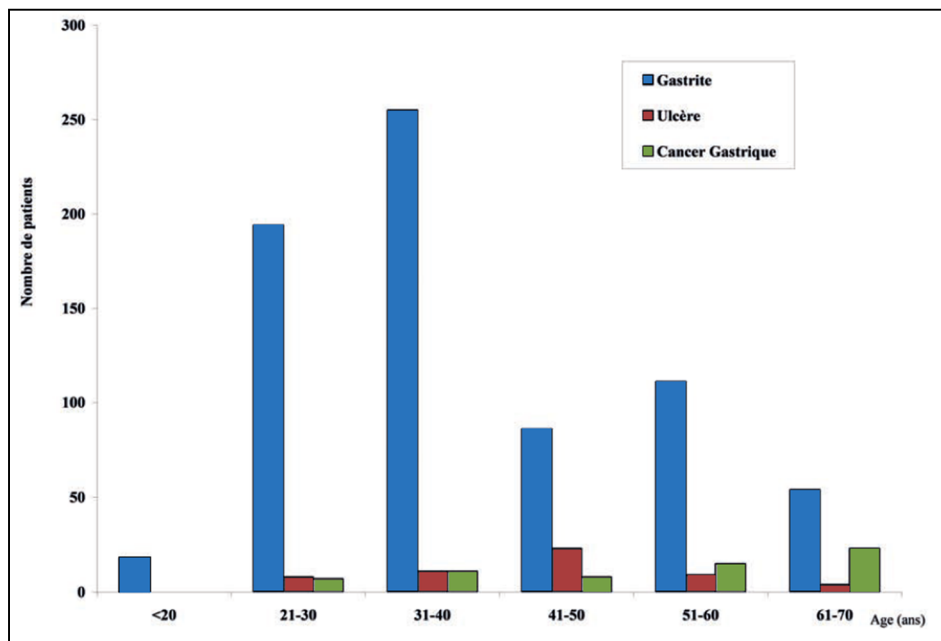
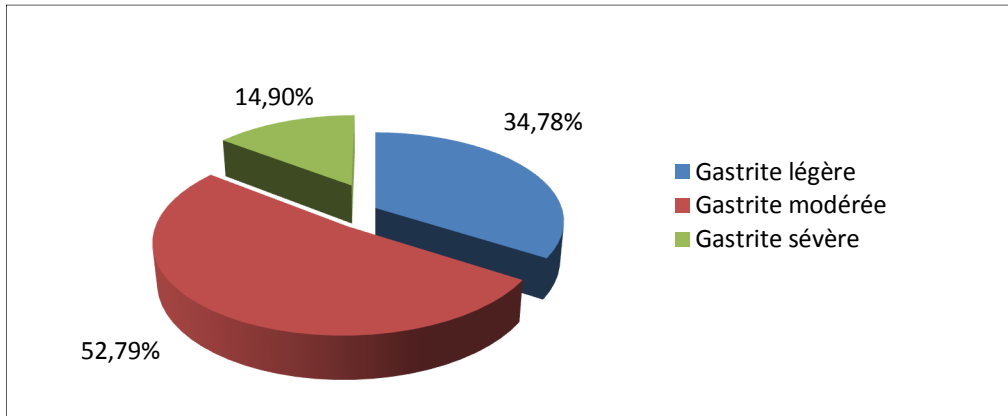


Figure 22: Répartition des pathologies gastriques au Maroc en fonction de l'âge [116].

Une autre étude prospective qui a été colligée au CHU Ibn Rochd de Casablanca sur une période de 10 mois (Décembre 2011-septembre 2012) incluant 161 patients présentant une gastrite chronique à *H. pylori*, a rapporté que la gastrite était légère dans 34,78% des cas, modérée dans 52,79% et sévère dans 14,90% (figure 23). La gastrite était plus active au

niveau de l'antrum par rapport au corps gastrique ce qui explique la forte prévalence de la maladie ulcéreuse duodénale, par rapport aux ulcères et cancers gastriques

Dans la même étude, l'atrophie et la métaplasie intestinale ont été notés chez respectivement 14.90% et 7.45% des cas [242].



**Figure 23: Répartition des gastrites à Casablanca en 2012 [242].**

**DEUXIEME PARTIE : DIAGNOSTIC , ERADICATION ET  
RESISTANCE BACTERIENNE**

## **CHAPITRE 1 : DIAGNOSTIC**

La mise en évidence d'*H. pylori* sur la muqueuse gastroduodénale se justifie pour permettre un diagnostic initial de l'infection, évaluer l'efficacité d'un traitement d'éradication de la bactérie et/ou évaluer le risque de développement d'une maladie gastrique associée à *H. pylori*.

Plusieurs tests sont disponibles, parmi lesquels on distingue les méthodes directes ou invasives nécessitant l'obtention de biopsies gastriques par voie endoscopique, et les méthodes indirectes ou non invasives, mais aucune ne peut être considérée comme la plus performante.

La recherche de l'infection à *H. pylori* doit être réalisée en dehors de toute prise récente des traitements antibiotiques et/ou anti-sécrétoires (IPP) du fait du risque de faux négatifs, car la sensibilité de toutes les méthodes diagnostiques, hormis la sérologie, diminue avec une baisse de la charge bactérienne [243-246].

## **1. METHODES DIAGNOSTIQUES**

### **1.1. Méthodes directes ou invasives**

Elles consistent à pratiquer plusieurs biopsies de la muqueuse gastrique au cours d'un examen endoscopique et à rechercher les bactéries dans ces prélèvements biopsiques.

La répartition des bactéries dans l'estomac étant hétérogène et pouvant être affectée par un traitement antérieur par antibiotique ou par IPP, il est recommandé d'effectuer au moins deux biopsies au niveau de l'antrum, une au niveau de l'angulus, mais aussi deux au niveau de la muqueuse fundique [245], ce qui permet de garantir les performances diagnostiques dans des situations où la densité bactérienne est diminuée [247].

Dès lors que la gastroscopie est réalisée, les biopsies prélevées, conservées dans un récipient stérile contenant de l'eau physiologique, doivent être adressées au laboratoire d'analyse dans les trois heures qui suivent. Un milieu adapté (par exemple : portogerm pylori, bioMérieux) est nécessaire si le délai avant l'examen est compris entre 4 et 24 heures. S'il est supérieur à 24 heures, les biopsies doivent être acheminées congelées dans un tube sec à -80°C [248].

Sur ces biopsies, on peut ensuite pratiquer différents tests : la mise en culture du prélèvement, des tests d'amplification génique, un examen histologique ou un test rapide à l'uréase.

### **1.1.1. Mise en culture**

La culture est la méthode diagnostique la plus spécifique pour détecter *H. pylori*, elle a une spécificité de 100%. Cependant, elle est coûteuse et n'est réalisable que par quelques laboratoires spécialisés, ce qui limite son utilisation en routine.

En dehors du diagnostic, la culture est principalement utilisée pour confirmer la sensibilité d'*H. pylori* aux antibiotiques (antibiogramme) après deux échecs de traitement chez les patients [249]. Elle est utilisée également pour détecter des marqueurs bactériens de virulence et faire un typage génétique pour étude épidémiologique [246].

La sensibilité de la méthode est en revanche variable, très dépendante de la qualité des biopsies, des conditions de transport et de culture. Elle exige un acheminement rapide des prélèvements vers le laboratoire de bactériologie dans un milieu adapté de transport, et sa réalisation nécessite un personnel entraîné et qualifié.

Compte tenu du taux d'échec croissant des thérapies standard, à cause de l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques, en particulier pour la clarithromycine et le métronidazole, la culture bactérienne est devenue une méthode indispensable pour la gestion de l'échec des antibiotiques, et il serait souhaitable que davantage de laboratoires soient en mesure d'effectuer ce test avant 2 échecs de traitement.

### **1.1.2. Biologie moléculaire**

La PCR (polymerase chain reaction) est une technique qui permet d'obtenir de multiples copies d'un fragment d'ADN bactérien cible. Contrairement à la culture, elle fournit un résultat rapide et nécessite des conditions de transport et de conservation bactérienne moins contraignantes.

Il a été montré que la PCR est légèrement plus performante que les autres méthodes dans la détection d'*H. pylori* et dans l'évaluation de l'efficacité de son traitement [250].

Plusieurs techniques sont utilisées : la PCR standard, la PCR en temps réel et la PCR multiplex couplée à l'hybridation.

Dans un premier temps, la PCR standard ou classique a été proposée pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*. Mais cette technique présente des inconvénients limitant son usage, notamment les risques de contamination et l'absence de standardisation.

La PCR en temps réel (real-time PCR) utilise le principe de base de la PCR classique avec pour différence une amplification mesurée non pas en final mais tout au long de la réaction, donc en temps réel. Elle permet non seulement une détection rapide et précise d'*H. pylori* mais également sa quantification ainsi que la détermination des principales mutations conférant la résistance à la clarithromycine [245]. La PCR multiplex couplée à l'hybridation, qui consiste en une caractérisation des fragments PCR, détecte en plus la résistance aux fluoroquinolones (levofloxacin) [212,246,251].

En raison de la prévalence croissante de la résistance aux antibiotiques dans certaines populations avec une prévalence élevée d'*H. pylori*, les tests d'amplification génique peuvent avoir des implications importantes comme alternatives pertinentes pour le diagnostic d'*H. pylori*.

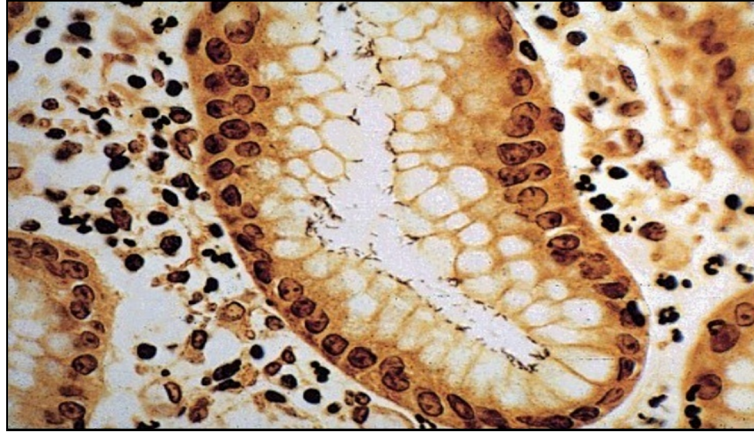
### **1.1.3. Examen histologique ou anatomopathologique**

L'analyse histologique constitue le premier test qui a été réalisé pour la mise en évidence d'*H. pylori* [9]. Cette méthode diagnostique reste l'une des plus couramment utilisées.

La recherche histologique repose sur l'identification de la bactérie, après fixation des biopsies au formol, à l'aide de coloration simples (Giemsa modifié, crésyl-violet) ou plus complexes mais plus précises (Warthin-Starry, coloration trichrome de Genta ou d'El Zmaity). Ces colorations permettent d'identifier *H. pylori* par sa morphologie incurvée et spiralée, adhérente à la surface des cellules épithéliales ou présente dans les espaces intercellulaires [247] (figure 24). Le risque de confondre *H. pylori* avec d'autres micro-organismes colonisant la surface de la muqueuse est très faible [224].

Cette méthode permet à la fois de mettre en évidence *H. pylori* à partir des coupes histologiques et d'identifier les lésions de la muqueuse, telles que l'inflammation, l'atrophie, la métaplasie intestinale, la dysplasie, le lymphome et le cancer [246,249].

La sensibilité et la spécificité de l'examen histologique sont en général excellentes (supérieurs à 90%). En revanche, cet examen dépend de l'expérience de l'anatomopathologiste et donne un résultat retardé de quelques jours [76].



**Figure 24: Visualisation d'*H. pylori* sur coupe histologique [252].**

#### **1.1.4. Test rapide à l'uréase**

Cette méthode est fondée sur l'activité uréasique d'*H. pylori* et se pratique sur une biopsie de la muqueuse gastrique placée dans un milieu contenant une solution d'urée, un indicateur de pH (rouge phénol), mais également un agent bactériostatique pour inhiber la croissance des bactéries uréase positive comme les *Klebsiella* ou les *Proteus*.

En présence d'uréase bactérienne, l'urée est décomposée en dioxyde de carbone et en ammoniacque, ce qui augmente le pH du milieu et provoque un changement de couleur, virant du jaune au violet ou au rouge. La lecture s'effectuera en moins d'une heure (20 à 30 min), directement en salle d'endoscopie [76,249].

Un résultat positif est suffisant pour confirmer le diagnostic et prescrire un traitement d'éradication. Par contre, un résultat négatif ne peut-être interprété comme une absence d'infection [247].

C'est un test simple, rapide, peu coûteux et réalisable par l'endoscopiste lui-même. Cependant, il existe une forte possibilité de résultats faussement négatifs en raison de la diminution de l'activité uréase, qui pourrait être causée par une prise récente d'antibiotiques, de composés du bismuth ou d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [246].

## 1.2. Méthodes indirectes ou non invasives

Les méthodes non invasives sont envisagées dans des situations où l'endoscopie avec biopsies n'est pas recommandée ou contre indiquée, notamment en cas de traitement anticoagulant, d'hémorragie, de refus du patient et chez les enfants quand elle n'est pas nécessaire.

### 1.2.1. Test respiratoire à l'urée marquée

C'est une méthode qui consiste à faire absorber au patient de l'urée marquée au carbone 13, puis à rechercher la présence ou l'absence de l'isotope dans le gaz carbonique expiré. Son principe est basé sur la puissante activité de l'uréase d'*H. pylori* qui, en cas d'infection, hydrolyse l'urée, marquée au carbone 13 par un isotope naturel stable non radioactif, et provoque ainsi la libération d'ammoniac et de CO<sub>2</sub> marqué. Ce dernier est absorbé par la muqueuse gastro-intestinale, diffuse dans le sang et est transporté sous forme de bicarbonate jusqu'aux poumons puis exhalé par voie respiratoire sous forme de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> (figure 25) [186,249].

Avant l'ingestion de l'urée marquée, une solution de citrate 0.1 M est administrée, qui, en plus de son action sur le vidage gastrique, pourrait éliminer l'activité uréasique des bactéries oropharyngées [76].

Les échantillons des gaz expirés sont collectés avant l'ingestion, puis 30 minutes ou à différents temps après l'ingestion d'urée marquée. La mesure du <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> dans l'air expiré se fait par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ou par spectrométrie de masse isotopique [247].

La sensibilité et la spécificité du test respiratoire sont excellentes. Il présente l'avantage de rechercher la présence de la bactérie dans la totalité de l'estomac.

Le test doit être réalisé au moins 4 semaines après l'arrêt du bismuth ou des antibiotiques et au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IPP [253].

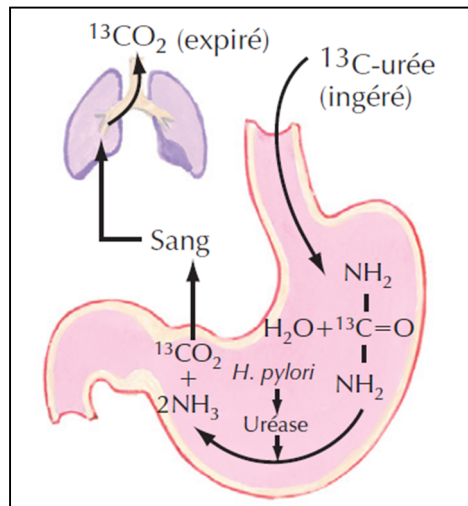


Figure 25: Principe de test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 [107]

### 1.2.2. Sérologie

C'est une méthode simple, rapide, peu coûteuse et très accessible qui consiste en la recherche des anticorps G dirigés contre des protéines antigéniques d'*H. pylori*. Ces anticorps sont détectables, par des techniques immunoenzymatiques, en 10 à 20 jours après le début de l'infection. Plusieurs tests immunoenzymatiques sont utilisés pour la recherche de ces anticorps, comme ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) et Western-blot.

L'utilisation diagnostique de la sérologie est intéressante pour les études épidémiologiques et pour le suivi thérapeutique sur le plan individuel. Elle nécessite une simple prise de sang pour le malade et permet de connaître immédiatement le statut *H. pylori* avec une sensibilité et une spécificité variables allant jusqu'à 95 % [113].

Contrairement aux autres tests, les résultats de cette méthode ne sont pas influencés par l'hémorragie, la prise médicamenteuse ou la densité bactérienne. Elle est donc envisagée chez les patients ayant récemment utilisé des antibiotiques ou des IPP, ou ayant des ulcères hémorragiques ou une atrophie gastrique. Cependant elle ne permet pas de contrôler l'éradication de la bactérie car la séropositivité peut se maintenir des mois après la disparition de la bactérie [61,224].

### 1.2.3. Détection des antigènes dans les selles

C'est une méthode facile à réaliser qui consiste en la recherche d'antigènes spécifiques d'*H. pylori* dans les selles fraîches ou conservées à basse température ou même congelées à

-70°C. Elle se réalise par méthode ELISA ou immuno-chromatographie à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre la bactérie [243].

C'est une méthode fiable qui peut servir au diagnostic primaire de l'infection mais s'avère surtout utile pour le contrôle de l'efficacité du traitement d'éradication. Sa sensibilité est en général supérieure à 90 % [113]. Assez pratique en pédiatrie, elle pourrait être utilisée comme alternative au test respiratoire pour le contrôle d'éradication [253].

Les résultats de ce test peuvent être affectés par des troubles du tractus digestif, un traitement par IPP ou la présence d'un ulcère hémorragique [249].

Tableau III: Principales caractéristiques des différentes méthodes diagnostiques [202].

Nom du test	Avantages	Limites
<b>TESTS INVASIFS</b>		
<b>Examen anatomopathologique</b>	-Test habituel -Bonnes sensibilité, spécificité et disponibilité -Typage de la gastrite	-Délai d'obtention des résultats (4-5 jours) -Relativement coûteux
<b>Test rapide à l'uréase</b>	-Peu coûteux -Résultat rapide (< 1 h) -Très bonne spécificité	-Sensibilité insuffisante surtout en post-éradication et si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
<b>Mise en culture bactérienne</b>	-Test de référence (spécificité 100 %) -Possibilité d'antibiogramme et de recherche génotypique	-Disponible dans gros centres - conditions difficiles de transport - Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
<b>Biologie moléculaire (PCR)</b>	-Sensibilité et spécificité élevées -Pas de milieu de transport particulier -Détection des principales mutations impliquées dans la résistance aux Macrolides (clarithromycine) et aux fluoroquinolones (lévofloxacine)	-Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie
<b>TESTS NON INVASIFS</b>		
<b>Sérologie</b>	-Peu coûteuse, disponibilité -Très bonne valeur prédictive négative -Sensibilité conservée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...	-Valeur prédictive positive dépendante de la prévalence de <i>H. pylori</i> - Non utilisable en post-éradication
<b>Test respiratoire à l'urée marquée en carbone 13</b>	-Identifie infection active -Excellentes valeurs prédictives négative et positive avant et après traitement d'éradication chez l'enfant et l'adulte	-Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie, estomac opéré
<b>Recherche d'antigènes dans les selles</b>	-Excellentes valeurs prédictives négative et positive avant et après traitement d'éradication chez l'enfant et l'adulte, si anticorps monoclonaux utilisés	-Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie, estomac opéré

## **2. CHOIX DU TEST**

Le choix d'un test parmi les nombreuses techniques validées repose sur l'état clinique du patient , la nécessité ou non d'une exploration endoscopique, le besoin d'évaluer la sensibilité bactérienne aux antibiotiques, la prise en compte des avantages et inconvénients de chaque technique ainsi que de leurs coûts respectifs, l'accessibilité des techniques et la prise antérieure de médicaments [253,254].

### **2.1. Avant le traitement**

Dans la pratique, où la recherche d'une infection à *H. pylori* est effectuée dans la perspective d'un traitement d'éradication, le diagnostic se fait au mieux par examen anatomopathologique ou par test rapide à l'uréase.

En cas de traitement récent par antibiotiques ou par IPP, hémorragie gastroduodénale et/ou atrophie gastrique sévère, la charge bactérienne peut diminuer contribuant ainsi à un risque de faux négatifs. Dans ce cas, la réalisation d'une sérologie, à la place des autres méthodes ou en combinaison, sera demandée, car c'est le seul test non affecté par la modification des conditions locales gastriques [113].

### **2.2. Après traitement**

Après traitement, le test respiratoire à l'urée C<sup>13</sup> , ayant une sensibilité et une spécificité excellentes, est le test idéal pour le contrôle d'éradication. L'examen anatomopathologique peut être utilisé pour vérifier l'éradication lorsqu'il est nécessaire de vérifier la cicatrisation de l'ulcère.

le choix de la culture ou de la PCR est nécessaire lors d'une tentative manquée d'éradication. Elles permettent de détecter la résistance de la bactérie aux antibiotiques et guider le choix d'un traitement de seconde ou troisième ligne.

La recherche d'antigènes dans les selles est une alternative intéressante pour le contrôle d'éradication chez l'enfant [224].

### 3. QUAND FAUT-IL RECHERCHER *HELICOBACTER PYLORI*

Selon la conférence de consensus européen de Maastricht 5 qui s'est tenu en octobre 2015 , la recherche d'*H. pylori*, et son éradication sont recommandées dans plusieurs situations avec des niveaux de recommandation différents (tableau IV) :

**Tableau IV : Indications de recherche et d'éradication d'*H. pylori* [224,246].**

Indications de recherche et d'éradication d' <i>H. pylori</i>	Niveau de recommandation
Ulcère gastroduodénal (UGD), évolutif ou non, incluant les complications Lymphome du MALT gastrique (bas et haut grade) Prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose avec UGD compliqué ou non Prévention primaire des UGD avant de débiter un traitement par AINS Dyspepsie chronique (gastroscopie normale) Traitement au long cours par IPP (au moins 6 mois)	Elevé
Dyspepsie non explorée (avant gastroscopie) Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré Mutation des gènes de réparation de l'ADN (syndrome de Lynch) Lésions muqueuses gastriques préneoplasiques (atrophie, métaplasie intestinale) Antécédent de résection localisée d'un cancer gastrique Anémie ferriprive sans cause retrouvée Carence en vitamine B12 sans cause retrouvée Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte	Moyen
Prévention du cancer gastrique en cas de chirurgie bariatrique	Faible

## **CHAPITRE 2 : ERADICATION**

Un traitement d'éradication est envisagé dès lors que la présence de la bactérie a été confirmé par un test diagnostique. Vue les difficultés d'éradication liées principalement à l'augmentation des taux de résistance aux antibiotiques, plusieurs schémas thérapeutiques associant des antibiotiques avec un IPP et/ou sels de bismuth ont été élaborés.

L'éradication bactérienne d'*H. pylori* permet de stopper l'évolution naturelle de la maladie, notamment d'obtenir la guérison de gastrites et d'ulcères gastroduodénaux, de prévenir les rechutes et de réduire significativement le risque des lésions atrophique et du cancer gastrique [190,200,255].

## **1. MEDICAMENTS UTILISES**

### **1.1. Antibiotiques**

Les cinq antibiotiques recommandés pour l'éradication d'*H. pylori* sont : l'amoxicilline, la clarithromycine, le métronidazole, la lévofloxacine et la rifabutine. Les trois premiers sont utilisés en première ligne alors que les deux derniers constituent des alternatives utilisées en traitement de secours, notamment pour les malades ayant une souche double-résistante à la clarithromycine et au métronidazole [46,256].

En vue de limiter l'émergence de la résistance bactérienne, deux ou trois de ces antibiotiques sont associés différemment selon des schémas thérapeutiques bien déterminés.

### 1.1.1. Amoxicilline

La résistance de la bactérie à l'amoxicilline étant exceptionnelle (inférieure à 1%) [257], cette molécule entre dans la majorité des schémas thérapeutiques et constitue l'antibiotique de référence dans l'éradication d'*H. pylori*.

Cependant, la réaction allergique que peut provoquer cet antibiotique chez certains patients représente un facteur limitant de son utilisation et une contre indication formelle [258].

Tableau V : Caractéristiques pharmacologiques de l'amoxicilline [259].

<b>Classe pharmacologique</b>	Antibiotique de la famille des bêtalactamines (pencilline du groupe A)
<b>Mécanisme d'action</b>	Pénétration dans la bactérie par les porines ⇒ Inhibition des transpeptidases et carboxypeptidases qui assurent la synthèse de la paroi bactérienne ⇒ Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne
<b>Indications</b>	-ORL : angines documentées à streptocoque A, otites, sinusites -Infections pulmonaires bactériennes à germes sensibles -Infections urinaires documentées -Gastro-entérites bactériennes, éradication d' <i>H. pylori</i> -Infections à <i>Listeria</i> : Méningites -Endocardites streptococciques -Borréliose, fièvre typhoïde
<b>Contre indications</b>	Réactions allergiques
<b>Effets indésirables</b>	-Réactions d'hypersensibilité : choc anaphylactique, atteintes cutanées (prurit, urticaire, érythème) -Erythème maculo-papuleux -Troubles gastro-intestinaux : nausées , vomissements, diarrhées -Altérations rénales (rares)

### 1.1.2. Clarithromycine

En cas de sensibilité des souches bactériennes à la clarithromycine, cet antibiotique constitue la molécule de premier choix dans le traitement éradicateur d'*H. pylori*. Elle diffuse très bien dans la muqueuse gastrique et agit en synergie avec les anti-sécrétoires [260].

Du fait de l'augmentation des résistances bactériennes à cette molécule, son usage est déconseillé, en première intention, dans des zones où la résistance primaire est au-delà de 15-20% [253].

Tableau VI : Caractéristiques pharmacologiques de la Clarithromycine [261]

<b>Classe pharmacologique</b>	Antibiotique de la famille des macrolides
<b>Mécanisme d'action</b>	Fixation sur la sous unité 50S au niveau du ribosome bactérien ⇒ Inhibition de l'élongation protéique ⇒ Inhibition de la synthèse protéique
<b>Indications</b>	-Angines en cas d'allergie à la pénicilline. -Pneumopathies atypiques -Infections ORL par <i>hemophilus influenza</i> . -Eradication d' <i>H. pylori</i> -Mycobactéries atypiques des syndromes d'immunodéficience
<b>Contre indications</b>	Allergie
<b>Effets indésirables</b>	-Manifestations allergiques cutanées : érythème, eczéma, urticaire... -Céphalées , somnolence -Nausées, vomissement, diarrhées

### 1.1.3. Métronidazole

Le métronidazole est l'antibiotique ayant la plus haute prévalence de résistance [262]. Son usage est déconseillé, en première intention, dans des zones où la résistance primaire est au-delà de 40% [253].

Le métronidazole est sécrété de façon active dans la lumière gastrique et son activité est peu influencée par les variations de pH [263].

Tableau VII : Caractéristiques pharmacologiques de la Métronidazole [264].

<b>Classe pharmacologique</b>	Antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés.
<b>Mécanisme d'action</b>	-Pénétration dans la bactérie par simple diffusion -Activation de l'antibiotique par réduction de son groupement nitro (-NO <sub>2</sub> ) en position 5 -Fixation de la forme réduite sur l'ADN bactérien et inhibition de sa synthèse → Mort de la bactérie
<b>Indications</b>	-Acnés rosacées -Amibiases hépatiques -Amibiases intestinales -Giardiases -Trichomonases urogénitales -Vaginites -Eradication d' <i>H. pylori</i> (en association avec d'autres antibiotiques)
<b>Contre indications</b>	Hypersensibilité
<b>Effets indésirables</b>	-Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées) -Glossite -Allergies cutanées : prurit, urticaire, œdème de Quincke -Troubles neurologiques : céphalées, convulsions, vertiges, neuropathie, confusion, hallucinations -Troubles hématologiques -Troubles hépatiques -Effet antabuse

### 1.1.4. Lévofoxacine

C'est un antibiotique bactéricide bien toléré utilisé notamment chez les sujets ayant une souche double-résistante à la clarithromycine et au métronidazole [256].

Le taux de résistance à cet antibiotique augmente rapidement, probablement en raison de l'utilisation massive de cet antibiotique pour d'autres indications [262].

**Tableau VIII : Caractéristiques pharmacologiques de la Lévofoxacine [265]**

<b>Classe pharmacologique</b>	Antibiotique de la famille des fluoroquinolones
<b>Mécanisme d'action</b>	-Pénétration dans la bactérie -Action sur les enzymes responsables de l'enroulement de l'ADN ( la topoisomérase et l'ADN gyrase) ➔ inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN bactérien
<b>Indications</b>	Infections sévères a bacilles Gram (-) et staphylocoques sensibles: - Infections respiratoire et ORL (sinusites, otites...), surinfections sur mucoviscidose - Infections ostéoarticulaires - Infections intestinales, hépatobiliaires et cutanées - Prise en charge d'éradications d' <i>H. pylori</i> - Infections urinaires basses et hautes, compliquées ou non (y compris prostatites). - Septicémies, endocardites, méningites (a méningocoques) - Infections sexuellement transmissible et gynécologiques
<b>Contre indications</b>	-Grossesse, allaitement -Enfants moins de 15 ans -Hypersensibilité aux quinolones -Déficit en G6PD -Exposition aux UV – Précaution pour le soleil
<b>Effets indésirables</b>	-Manifestations rhumatologiques : tendinites et ruptures tendineuses, arthralgies, myalgies, -Hypercalcémies et hyperuricémies. -Photosensibilisation et photo toxicité -Colites pseudomembraneuses

### 1.1.5. Rifabutine

La rifabutine a été utilisée comme alternative à la clarithromycine dans différentes petites études avec des taux d'éradication variant de 38 % à 91 % [246].

Elle est prescrite en traitement de dernier recours en raison du taux de résistance potentiellement élevé et de ses effets indésirables graves.

Son usage est réservé à des indications formelles d'éradication (ulcère, lymphome gastrique du MALT, facteurs de risque de cancer gastrique) après au moins deux échecs de traitement et en se basant sur les résultats d'un test de sensibilité bactérienne à cet antibiotique [246].

La durée de traitement doit être courte avec une dose journalière ne dépassant pas 300 mg. [257,266].

L'association aux macrolides, notamment la clarithromycine, doit être évitée en raison du risque de majoration des effets secondaires.

**Tableau IX : Caractéristiques pharmacologiques de la Rifabutine [267].**

<b>Classe pharmacologique</b>	Antibiotique de la famille des rifamycines
<b>Mécanisme d'action</b>	Inhibition de l'ARN-polymérase → inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien.
<b>Indications</b>	-Traitement préventif et curatif des infections à mycobactéries ( <i>Mycobacterium avium</i> ) chez les sujets infectés par le virus VIH. -Traitement de la tuberculose multirésistante en particulier à la rifampicine. - Prise en charge d'éradications d' <i>H. pylori</i> .
<b>Contre indications</b>	- Hypersensibilité aux rifamycines. - Insuffisance rénale. - Utilisation concomitante de saquinavir
<b>Effets indésirables</b>	- myalgies/arthralgies -nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, rougeurs sur la peau et maux de tête. -neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie -uvéite -troubles hépatiques

## **1.2. Anti-sécrétoires**

les anti-sécrétoires sont essentiels dans le traitement éradicateur d'*H. pylori*. Leur rôle réside dans l'augmentation du pH intra-gastrique, nécessaire à l'activité de la plupart des antibiotiques.

### **1.2.1. Inhibiteurs de la pompe à proton**

Les IPP sont les antisécrétoires recommandés en première intention dans l'éradication d'*H. pylori* [268]. Ils font mieux que les anti-H<sub>2</sub> comme l'a montré une méta-analyse regroupant 20 études et 2 400 sujets [269].

La suppression de l'acidité gastrique qu'ils provoquent potentialise l'activité des antibiotiques (clarithromycine, quinolones), et leur concentration dans l'estomac (métronidazole, clarithromycine et tétracycline), ainsi que la pénétration des sels de Bismuth dans la muqueuse gastrique [270].

Le rôle important que jouent les IPP dans l'éradication de la bactérie a été élucidé en 1999 par Lind et al. Le pourcentage d'éradication en l'absence ou non d'IPP (oméprazole) est passé de 25 à 94% pour le schéma clarithromycine-amoxicilline et de 60 à 87% pour le schéma métronidazole-clarithromycine [271].

Les cinq IPP, disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans l'éradication d'*H. pylori* sont : l'oméprazole, l'esoméprasol, le lansoprazole, le rabéprazole et le pantoprazole [227]. Bien que l'oméprazole soit le plus utilisé, tous ces IPP disposent d'une efficacité équivalente en terme d'éradication de la bactérie. L'intolérance à l'une de ces molécules doit être prise en compte lors du choix de l'IPP [272].

Les IPP sont généralement très bien tolérées et ne présentent pas d'effet rebond à l'arrêt des traitements prolongés [268].

**Tableau X : Caractéristiques pharmacologiques des IPP [273].**

<b>Classe pharmacologique</b>	Antiulcéreux
<b>Mécanisme d'action</b>	Inhibition irréversible de la pompe gastrique H <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -ATPase, responsable de la sécrétion d'ions H <sup>+</sup> dans la lumière gastrique en échange d'ions K <sup>+</sup>  ⇒ inhibition efficace de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée
<b>Indications</b>	-Traitement de l'ulcère gastro-duodéal (UGD) évolutif. -Traitement d'entretien de l'UGD - Eradication d' <i>H. pylori</i> - Oesophagite peptique par reflux gastro-oesophagien (RGO) - Syndrome de Zollinger-Ellison -Traitement et prévention des UGD associés à la prise d'AINS. -Traitement préventif de l'ulcère de stress.
<b>Contre indications</b>	-Hypersensibilité -A éviter pendant la grossesse et l'allaitement.
<b>Effets indésirables</b>	<b>Rares :</b> -Troubles digestifs : diarrhées ou constipation, prolifération bactérienne intra gastrique -Céphalées -Troubles cutanés -Augmentation des transaminases

### 1.2.2. Ranitidine

Contrairement aux schémas d'éradication d'*H. pylori* contenant un IPP, ceux incluant la Ranitidine ne peuvent être inférieurs à 14 jours. Cela implique un usage plus prolongé des antibiotiques, notamment lorsqu'un traitement de seconde ligne est recommandé, ce qui risque de favoriser l'apparition des résistances bactériennes.

Ainsi la prescription de la ranitidine est moins fréquente actuellement et est limitée aux contre-indications et/ou à l'allergie à un IPP, ce qui est exceptionnel.

En terme d'efficacité de traitement, les IPP sont plus performants que la ranitidine [255,274].

Tableau XI : Caractéristiques pharmacologiques de la ranitidine [273].

<b>Classe pharmacologique</b>	Antihistaminique H <sub>2</sub>
<b>Mécanisme d'action</b>	Blocage des récepteurs H <sub>2</sub> de l'histamine situés sur la paroi de l'estomac. ⇒ Inhibition de la sécrétion acide gastrique
<b>Indications</b>	-Oesophagites dues à un reflux gastro-oesophagien, -Reflux gastro-oesophagiens, -Syndromes de Zollinger-Ellison, -Ulcères duodénaux et gastriques. -Prise en charge d'éradications d' <i>H. pylori</i>
<b>Effets indésirables</b>	-Fatigue, nausées, constipation.  Rarement : -Eruption cutanée -Réaction allergique (urticatoire, œdème de Quincke, choc) ; -Augmentation des transaminases.  Très rarement : -Maux de tête parfois intenses, vertiges, mouvements involontaires -Etat dépressif, confusion mentale, hallucinations, surtout chez la personne âgée et l'insuffisant rénal -Ralentissement cardiaque -Vision floue -Douleurs musculaires ou articulaires -Tension des seins, impuissance, écoulement de lait par le mamelon -Chute des cheveux -Diarrhée, pancréatite, hépatite avec ou sans jaunisse -Inflammation de la paroi des vaisseaux -Inflammation du rein -Anomalie de la numération formule sanguine

### 1.3. Médicaments à base de Sel de bismuth

Les sels de bismuth ont été largement utilisés dans le traitement de diverses pathologies digestives : diarrhées, constipation, colites et ulcères gastroduodénaux.

En 1975, la commercialisation des spécialités à base de sels de bismuth a été interdite en raison de sa toxicité neurologique et notamment d'un risque d'encéphalopathie [275].

Aujourd'hui, le sel de bismuth est à nouveau utilisé, cette fois-ci dans l'éradication d'*H. pylori*, associé à deux antibiotiques dans une spécialité dénommée Pylera, et un IPP.

L'effet du bismuth dans l'éradication d'*H. pylori* semble lié à différents modes d'action : 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) et une action compétitive non spécifique avec le transport du fer [276].

Les craintes concernant ses effets toxiques, ont été atténuées car ni les doses ni le sel de bismuth ne sont les mêmes que dans les années 1970 où, le bismuth était utilisé sous sa forme sous-nitrate en continu ou sur de longues périodes avec des doses élevées de 5 à 20g/j. Actuellement, le sel de bismuth utilisé est le sous-citrate, différent de sous-nitrate incriminé dans l'encéphalopathie, et est employé pendant une courte durée (10 jours) avec des doses très faibles de l'ordre de microgramme. Néanmoins, un plan de gestion des risques (PGR) avec un programme national de surveillance renforcé a été mis en place dans certains pays, du fait du risque potentiel important de développer des neuropathies périphériques et encéphalopathies chez les sujets à risque [276-278].

Pylera<sup>®</sup>, une spécialité associant du sel de bismuth et deux antibiotiques (chlorhydrate de tétracycline et métronidazole) , permet aujourd'hui d'obtenir l'éradication de la bactérie dans plus de 90% des cas.

**Tableau XII : Caractéristiques pharmacologiques de Pylera [279,280].**

<b>Composition</b>	Sous-citrate de bismuth potassique (140 mg) Chlorhydrate de tétracycline (125 mg) Métronidazole (125 mg)
<b>Indications</b>	-Eradication d' <i>H. pylori</i> -Prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à <i>H. pylori</i> .
<b>Contre indications</b>	-Hypersensibilité à l'un des composants -Grossesse et allaitement -Enfants de moins de 12 ans -Insuffisance rénale et hépatique
<b>Effets indésirables</b>	Fréquents : Dysgueusie (goût métallique), diarrhées, nausées, selles noires  Rares : Infection vaginale, anorexie, céphalées, vertiges, somnolence, douleurs abdominales, vomissements, constipation, sécheresse buccale, flatulences, dyspepsie, élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), éruption cutanée, chromaturie, états asthéniques.
<b>Interactions médicamenteuses</b>	Métronidazole + alcool → effet antabuse + anticoagulants → majoration d'effet anticoagulant  Tétracycline + produits laitiers → Diminution d'absorption + rétinoïdes → Syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne
<b>Posologie et mode d'administration</b>	Trois gélules par prise, quatre fois par jour : après le petit-déjeuner, après le déjeuner, après le dîner et au coucher (de préférence avec une collation).

## 2. EVOLUTION DES TRAITEMENTS

Depuis la découverte d'*H. pylori*, plusieurs schémas thérapeutiques ont été tentés afin d'éradiquer la bactérie. Ces traitements ont évolué au cours des années en fonction des variations d'efficacité observées suivant les populations, principalement liées à la résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques.

En raison de son efficacité insuffisante, la bithérapie (IPP + amoxicilline) a progressivement été abandonnée au profit de la trithérapie associant un IPP et deux antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine ou métronidazole) pendant 7 à 10 jours voir 14 jours. Cependant, depuis les années 2000, une diminution de l'efficacité de la trithérapie avec croissance des taux d'échec, a été remarquée [224], même en cas d'allongement de la durée de traitement à 10 ou 14 jours [281], et plusieurs études ont démontré qu'elle échoue dans plus d'un cas sur cinq [282]. Cela trouverait l'explication dans l'intensification des résistances, notamment à la clarithromycine. Le taux de résistance étant élevé, la trithérapie n'est plus prescrite actuellement (y compris en cas de remplacement de l'amoxicilline par le métronidazole) qu'après réalisation d'un test préalable de sensibilité de la bactérie aux antibiotiques, ce qui garantit une bonne efficacité de traitement. Elle est généralement recommandée en traitement de troisième ligne [224].

Depuis 2012, de nouveaux protocoles d'éradication de la bactérie ont été recommandés et la trithérapie classique à la clarithromycine en traitement de première ligne a été remplacée par des traitements probabilistes de 10 à 14 jours combinant soit un IPP avec trois antibiotiques (habituellement amoxicilline, clarithromycine, et métronidazole), soit un IPP avec le subcitra de Bismuth et 2 antibiotiques (tétracycline et métronidazole) [224]. Il s'agit de quadrithérapies dont on distingue la quadrithérapie bismuthée, le traitement séquentiel et le traitement concomitant.

Le traitement séquentiel a été recommandé en première ligne depuis 2012 [246]. Il est formé de deux phases séquentielles dont chacune dure cinq jours. Il consiste à donner pendant les cinq premiers jours un IPP (pleine dose matin et soir) et de l'amoxicilline (1 g matin et soir) suivis les cinq jours suivants de l'association de l'IPP à la clarithromycine (500 mg matin et soir) et le métronidazole (500 mg matin et soir). En cas d'intolérance à la clarithromycine, la lévofloxacine pourrait la remplacer.

Le traitement séquentiel présentait une meilleure efficacité sur les souches résistantes à la clarithromycine avec un taux de succès dépassant 80% [224]. Lors de la première moitié du traitement, l'amoxicilline fragiliserait la paroi bactérienne et empêcherait la synthèse des pompes à efflux, un mécanisme de résistance potentiel contre la clarithromycine. Ainsi, au cours de la phase suivante, l'effet du doublet d'antibiotiques (métronidazole et clarithromycine) serait amélioré, et la résistance à la clarithromycine serait plus limitée [262].

Cependant, les essais thérapeutiques qui se sont accumulés ces dernières années montrent à travers le monde une diminution de l'efficacité du traitement séquentiel. Une méta-analyse récente ayant inclus 44 études, a montré qu'antérieurement à 2008, le traitement séquentiel était plus efficace que la trithérapie standard de 7 à 10 jours, alors qu'après 2008, ce traitement ne présentait pas d'efficacité par rapport à la trithérapie et ne peut plus être présenté ainsi comme une alternative valable [282].

Une autre étude multicentrique chinoise a montré qu'un traitement séquentiel de 10 jours avait une efficacité inférieure (85,3 %) par rapport à la bithérapie à forte dose de 14 jours (95,3%) [283].

En octobre 2015, lors du consensus de Maastricht 5, les recommandations sur la prise en charge de l'infection à *H. pylori* ont été réactualisées. Ce consensus a, en particulier, fait le point sur les recommandations concernant le traitement de l'infection dont la principale était l'abandon du traitement séquentiel dans les pays où le taux de résistance à la clarithromycine est supérieur à 15 % [284].

Actuellement, seuls la quadrithérapie bismuthée et le traitement concomitant sont recommandés en traitement de première et deuxième ligne chez l'adulte [285,286].

### 3. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

#### 3.1. Traitement chez l'adulte

La procédure thérapeutique générale d'éradication d'*H. pylori* consiste en un traitement de première ligne suivi d'un contrôle d'éradication minimum quatre semaines après l'arrêt du premier traitement et possibilité d'une deuxième ligne de traitement si persistance de la bactérie. En cas de deux échecs successifs, une gastroscopie avec recherche des résistances aux antibiotiques sera réalisée afin de guider un traitement de troisième ligne (figure 26).

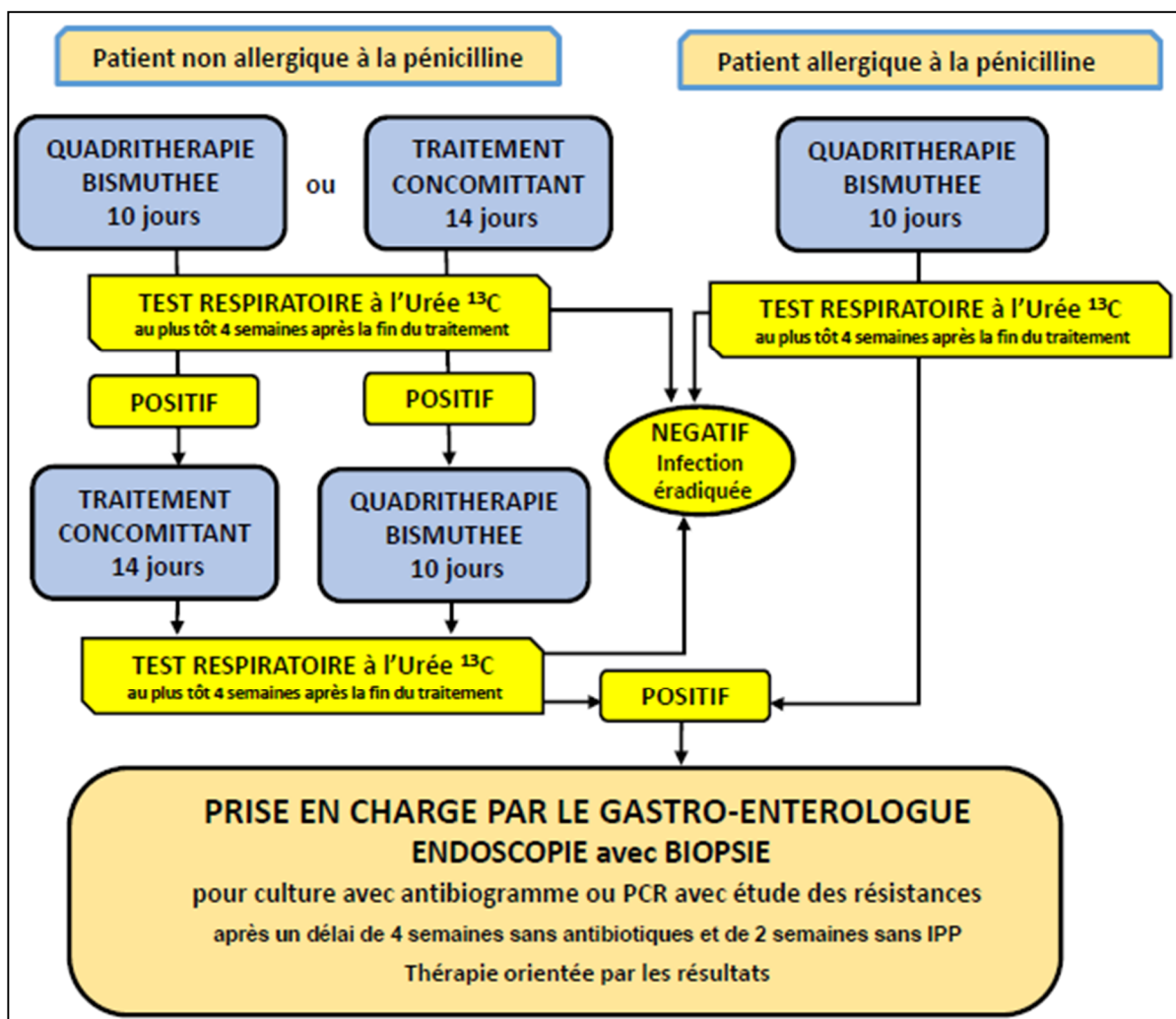


Figure 26: Schéma de la prise en charge de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte [287].

### 3.1.1. Traitement de première ligne

Un traitement d'éradication de première ligne est un traitement probabiliste prescrit aux patients sans test préalable de sensibilité aux antibiotiques.

La mise en culture et la PCR, les seules méthodes diagnostiques permettant la recherche des résistances aux antibiotiques, présentent plusieurs inconvénients contraignants ce qui limite leur utilisation en routine. Un traitement probabiliste efficace de première intention est donc indispensable.

Les schémas thérapeutiques recommandés conservent deux lignes de traitement probabilistes, la quadrithérapie bismuthée et le traitement concomitant, en remplaçant l'un par l'autre en cas d'échec d'éradication. Cette stratégie de deux lignes interchangeables permet de combiner différents antibiotiques peu inducteurs de résistance et d'éviter le réemploi de la claritromycine [224].

#### 3.1.1.1. Traitement concomitant

Actuellement, la quadrithérapie concomitante de 14 jours est le traitement privilégié. Elle permet d'escompter un taux d'éradication supérieur à 90 % même en présence d'une résistance à la clarithromycine [284].

C'est un traitement basé sur l'administration concomitante de trois antibiotiques, amoxicilline (1g matin et soir), clarithromycine (500 mg matin et soir) et métronidazole (500 mg matin et soir), avec un IPP pendant toute la durée du traitement de 14 jours (tableau XIII).

Concernant les IPP, deux ont été retenus : l'esoméprazole 40mg matin et soir ou le rabéprazole 20 mg matin et soir.

Ce traitement présente l'inconvénient d'être plus onéreux [224] et en cas d'une double résistance, à la clarithromycine et au métronidazole, le taux d'échec d'éradication est significatif (50%) [284].

**Tableau XIII: Schéma posologique du traitement concomitant.**

	Matin	Soir
IPP : ou { Esoméprazole 40mg Rabéprazole 20 mg		
Amoxicilline 1g		
Clarithromycine 500 mg		
Métronidazole 500 mg		

### 3.1.1.2. Quadrithérapie bismuthée

La quadrithérapie bismuthée constitue une alternative au traitement concomitant, privilégiée en cas d'allergie ou d'intolérance aux bêtalactamines ou chez les sujets ayant déjà pris des macrolides [280].

C'est un traitement de dix jours associant un IPP (oméprazole 20 mg matin et soir) avec une spécialité combinant dans la même gélules trois principes actifs : la métronidazole 125 mg, la tétracycline 125 mg et le sous-citrate de bismuth 140 mg (tableau XIV). Cette spécialité, commercialisée sous le nom de Pylera, a vu le jour en France en 2013 en réponse à l'évolution des résistances aux antibiotiques [288].

Ce traitement a l'avantage de ne pas être affecté par la résistance à la clarithromycine [277].

Cependant il est assez contraignant pour le patient du fait de la prise de trois gélules de Pylera quatre fois par jours, chose qui nécessite une attention particulière du patient afin d'éviter les oublis. En addition, son coût est plus élevé et ses effets secondaires sont assez fréquents chez certains patients, notamment la dysgueusie (goût métallique) liée aux sels de bismuth, la diarrhée et les selles noires [279].

La quadrithérapie bismuthée a montré des taux d'éradication plus importants que la trithérapie à base de clarithromycine (93% versus 70%) [288].

**Tableau XIV : Schéma posologique de la quadrithérapie bismuthée**

	Après le petit-déjeuner	Après le déjeuner	Après le dîner	Au coucher
IPP (Oméprazole 1 gélule/ prise)				
Pylera (3 gélules/ prise)				

La prise de Pylera se fait après les repas avec un grand verre d'eau, afin de limiter l'absorption du bismuth qui est potentiellement neurotoxique. En raison du risque d'œsophagite et d'ulcération œsophagienne lié au chlorhydrate de tétracycline, la prise au coucher doit se faire de préférence avec une collation [276].

En cas d'ulcère gastrique, le traitement d'éradication est systématiquement complété par 3 à 7 semaines supplémentaires d'IPP à pleine dose.

En cas d'ulcère duodéal le traitement d'éradication seul est suffisant sauf en cas d'ulcère duodéal compliqué, de persistance des douleurs épigastriques à la fin du traitement éradicateur ou en cas de poursuite d'un traitement par AINS et/ou anticoagulant et/ou antiagrégant. Dans ces cas, un traitement supplémentaire d'IPP pleine dose pendant 3 à 7 semaines sera obligatoire [268].

### **3.1.2. Contrôle d'éradication**

En raison du risque d'échec du traitement, lié notamment au défaut d'observance du patient ou aux résistances aux antibiotiques, un contrôle d'éradication de la bactérie est désormais indispensable et est systématiquement effectué après chaque ligne de traitement.

Le test respiratoire est la méthode de référence utilisée en routine chez l'adulte. Il doit être réalisé au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par antibiotiques et deux semaines après la prise d'IPP.

Une endoscopie peut être réalisée si nécessaire, pour le contrôle histologique d'une lésion suspecte, notamment en cas d'ulcère gastrique ou d'ulcère duodéal compliqués.

Si le test donne un résultat négatif, la bactérie est alors éradiquée, sinon elle persiste encore dans l'estomac.

Lorsque l'éradication n'a pas été obtenue, un traitement de deuxième ligne sera systématiquement envisagé après avoir s'assurer qu'un défaut d'observance de la part du patient n'en serait pas à l'origine [200,266].

### **3.1.3. Traitement de deuxième ligne**

C'est un traitement probabiliste qui consiste à modifier la combinaison initiale en changeant en priorité d'antibiotiques, après avoir écarté un défaut d'observance.

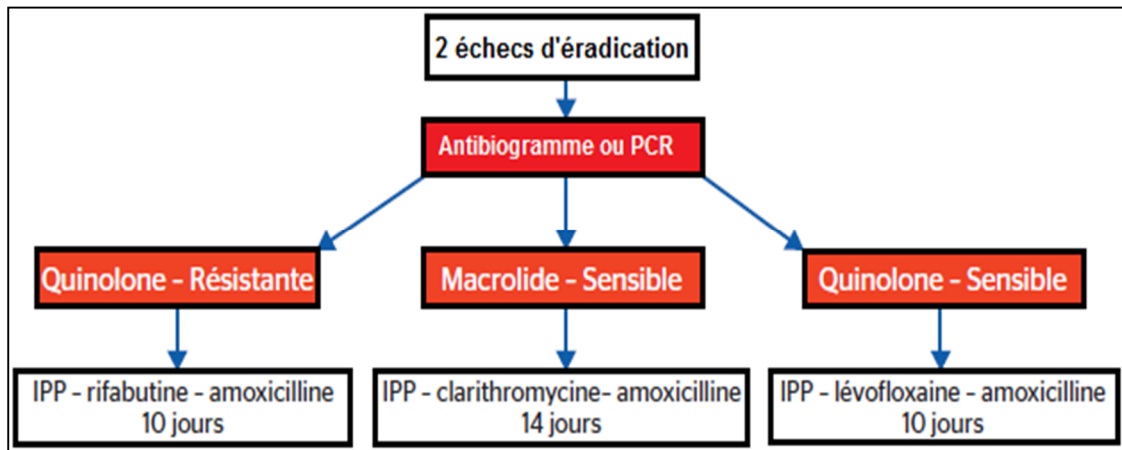
Le traitement concomitant et la quadrithérapie bismuthée sont les deux schémas envisageables, et le choix de l'un ou l'autre doit prendre en compte les antibiotiques déjà utilisés dans le traitement de première ligne. Ainsi une thérapie concomitante sera employée chez les sujets naïfs à la clarithromycine alors que la quadrithérapie bismuthée sera donnée aux patients traités précédemment par la clarithromycine.

Après un délai d'au moins quatre semaines sans antibiotiques et deux semaines sans IPP, un deuxième test respiratoire à l'urée marquée sera réalisé pour contrôler l'éradication de la bactérie. En cas d'échec d'éradication, le patient se verra proposer un traitement de troisième ligne [224].

#### **3.1.4. Traitement de troisième ligne**

Contrairement aux deux premiers traitements probabilistes, un traitement de troisième ligne est dit ciblé car il ne peut être prescrit qu'après une étude de sensibilité de la bactérie aux antibiotiques (clarithromycine, lévofloxacine, tétracycline, métronidazole, rifabutine) Ce test permet de guider la thérapie de recours, en remplaçant les antibiotiques inducteurs de résistance, et d'obtenir ainsi des taux d'éradication plus importants que ceux obtenus lors d'un traitement probabiliste [266,288,289].

la sensibilité bactérienne à ces antibiotiques peut-être déterminée en utilisant les données de l'antibiogramme obtenu par culture ou en détectant par PCR les mutations liées aux fluoroquinolones et à la clarithromycine. Le traitement de troisième ligne sera alors établie en fonction des résultats de l'étude de la sensibilité aux différents antibiotiques (figure27).



**Figure 27: Traitements envisageables en troisième ligne orientés par les résultats de l'étude de la résistance bactérienne aux antibiotiques [224].**

Si la souche bactérienne s'avère sensible aux macrolides, le réemploi de la clarithromycine en trithérapie est envisageable, en combinaison avec l'amoxicilline, mais en allongeant par principe la durée à 14 jours pour augmenter les chances de succès (tableau XV).

Dans le cas où la résistance bactérienne à la clarithromycine est confirmée, une trithérapie de 10 jours associant un IPP, l'amoxicilline et la lévofloxacine (tableau XVI) ou la rifabutine, sera envisagée (tableau XVII) [288].

La trithérapie à base de lévofloxacine permet de donner de bons résultats d'éradication, mais avant de prescrire ce traitement il faut s'assurer de la sensibilité bactérienne à cet antibiotique et de l'absence de contre-indications [268].

Une étude en Chine a montré que la trithérapie avec la lévofloxacine était significativement plus efficace pendant une durée de 14 jours (84,8 %) par rapport à 10 jours (67,1 %) [290].

En cas d'intolérance ou de résistance à la lévofloxacine, la rifabutine pourrait la remplacer [288].

La neutropénie survient dans 2 à 16% des cas chez les patients traités par la rifabutine. Cet antibiotique, réservé aux échecs des traitements cités précédemment, doit être utilisé avec précaution en limitant la durée de traitement à 10 jours et ne dépassant pas une dose journalière de 300 mg [266].

**Tableau XV : Schéma posologique de la trithérapie standard à la clarithromycine.**

	<b>Posologie</b>	<b>durée</b>
<b>IPP</b>	Double dose 2×/ jour	14 jours
<b>Amoxicilline</b>	1g matin et soir	
<b>Clarithromycine</b>	500 mg matin et soir	

**Tableau XVI : Schéma posologique de la trithérapie à la lévofloxacine.**

	<b>Posologie</b>	<b>durée</b>
<b>IPP</b>	Double dose 2×/ jour	10 jours
<b>Amoxicilline</b>	1g matin et soir	
<b>Lévofloxacine</b>	500 mg matin et soir	

**Tableau XVII : Schéma posologique de la trithérapie à la rifabutine.**

	<b>Posologie</b>	<b>durée</b>
<b>IPP</b>	Double dose 2×/ jour	10 jours
<b>Amoxicilline</b>	1g matin et soir	
<b>Rifabutine</b>	150 mg matin et soir	

### **3.1.5. Cas d'allergie à l'amoxicilline**

L'utilisation de l'amoxicilline est formellement contre indiquée en cas d'allergie. Ainsi, le traitement concomitant ne peut plus être prescrit. Dans ce cas, on peut la remplacer par la lévofloxacine ou privilégier la quadrithérapie bismuthée en première ligne. En cas d'échec, la trithérapie associant IPP, clarithromycine et lévofloxacine sera prescrite en deuxième ligne [291].

### **3.2. Traitement chez l'enfant**

Généralement, les stratégies thérapeutiques d'éradication d'*H. pylori* chez l'enfant ressemblent à celles utilisées chez l'adulte.

Un traitement adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme reste le meilleur choix thérapeutique en pédiatrie, même en première intention [292].

En l'absence de données sur la résistance bactérienne aux antibiotiques, un traitement probabiliste sera envisagé, en insistant sur la nécessité d'une bonne observance en raison du risque important de résistance secondaire (tableau XVIII) [293].

Il ne faut pas dépasser 2g par jour pour l'amoxicilline et 1g par jour pour la clarithromycine et le métronidazole [246].

Concernant les IPP, seuls l'oméprazole et l'ésoméprazole peuvent être prescrits chez l'enfant. (tableau XIX)

La quadrithérapie bismuthée est contre indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans et déconseillée entre 12 et 18 ans [280].

La lévofloxacine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 15 ans et la rifabutine est non recommandée en l'absence d'étude de sensibilité.

Comme pour l'adulte, la méthode de référence pour contrôler l'éradication de la bactérie chez l'enfant est le test respiratoire à l'urée marqué. Il est effectué systématiquement après au moins quatre semaines d'arrêt d'antibiotiques et deux semaines d'arrêt d'IPP. Pour les enfants peu conciliants, on peut procéder à une recherche d'antigènes dans les selles qui constitue une méthode alternative importante [294].

En cas d'échec d'éradication, la réalisation d'une endoscopie est obligatoire. Elle permettrait d'orienter le traitement et d'éviter les échecs [246].

si la souche est résistante à la clarithromycine, une trithérapie associant IPP, amoxicilline et métronidazole sera préférée pour une durée de 10-14 jours. Si la souche est sensible à la clarithromycine, une trithérapie associant IPP, amoxicilline et clarithromycine sera prescrite pour une durée de 7 jours [293].

Chez l'adolescent, deux schémas thérapeutiques sont conseillées en deuxième ligne : une trithérapie associant amoxicilline, oméprazole et lévofloxacine, pendant dix à 14 jours, ou une quadrithérapie associant amoxicilline, oméprazole, clarithromycine et bismuth pendant dix jours [292].

En cas d'allergie à l'amoxicilline, une trithérapie de dix jours associant IPP, clarithromycine et métronidazole peut être proposée [246].

**Tableau XVIII : Posologies des antibiotiques utilisés chez l'enfant dans l'éradication d'H. pylori [246,295].**

	<b>Enfant de 15 à 40 kg</b>	<b>Enfant de plus de 40 kg</b>
<b>Amoxicilline</b>	25 mg/kg matin et soir	1 g matin et soir
<b>Clarithromycine</b>	10 mg/kg matin et soir	500 mg matin et soir
<b>Métronidazole</b>	10 mg/kg matin et soir	500 mg matin et soir

**Tableau XIX : Posologies des IPP utilisés chez l'enfant dans l'éradication d'H. pylori [286].**

	<b>Enfant de 15 à 30 kg</b>	<b>Enfant de plus de 30 kg</b>
<b>Oméprazole</b>	10 mg matin et soir	20 mg matin et soir
<b>Esomeprazole</b>	10 mg matin et soir	10 mg matin et soir

#### **4. FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFICACITE DU TRAITEMENT**

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine des mauvais résultats d'éradication bactérienne. Les deux principaux étant la mauvaise observance du traitement et la résistance bactérienne aux antibiotiques.

La complexité des schémas thérapeutiques, en particulier pour les patients analphabètes, avec des doses répétées de médicaments sur plusieurs jours, ainsi que l'apparition de certains effets indésirables, parfois handicapants dans la vie quotidienne, constituent des contraintes décourageantes pour le patient et une source d'une mauvaise observance du traitement.

Pour faire réussir le traitement d'éradication et obtenir la meilleure compliance possible, les malades devront être avertis des effets indésirables possibles et le médecin prescripteur doit bien leur expliquer, lors de la consultation, la nécessité de respecter les modalités d'administration optimale des différents médicaments, l'importance d'une bonne observance et le risque d'échec du traitement si leur implication n'est pas correcte. En fonction des modalités d'administration des traitements, le taux d'éradication peut varier de 10 à 15 % [266,296].

L'autre facteur essentiel d'échec d'éradication est la résistance bactérienne aux antibiotiques, qui est impliquée dans 60 à 90% d'échec pour la clarithromycine et 10 à 30% pour le métronidazole [266]. Des études ont confirmé le rôle important de ces résistances dans l'échec des traitements d'éradication, particulièrement en cas d'association de la clarithromycine au métronidazole, en raison des effets cumulés de la résistance à ces deux

antibiotiques. Par contre, le traitement des patients infectés par des souches sensibles aux antibiotiques garantit, certes, des taux élevés d'éradication [297].

Il est aussi possible qu'une hyperacidité gastrique soit en cause. Il est bien connu que l'activité de certains antibiotiques comme la clarithromycine dépend fortement du pH gastrique. Chez les patients ayant une hyperacidité gastrique, attribuée à une masse importante de cellules pariétales, l'activité de l'antibiotique peut être insuffisante pour éradiquer la bactérie. Dans ce cas, une augmentation de la dose d'IPP peut être envisagée [296].

La densité bactérienne, associée à la multiplication des génotype peut également jouer un rôle dans l'échec d'éradication, en favorisant la résistance au traitement [298,299].

## **5. ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES**

Compte tenu de la propagation mondiale de la résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques, des alternatives thérapeutiques ont été étudiées au cours des dernières années, y compris les vaccins, les probiotiques, et la phytothérapie.

### **5.1. Vaccin**

La nécessité d'un vaccin est particulièrement évidente dans les pays où la prévalence de l'infection est élevée, avec une résistance accrue aux antibiotiques utilisés pour la traiter. Des vaccins efficaces qui pourraient prévenir et / ou guérir l'infection ou au moins modifier les interactions hôte-pathogène d'une manière qui empêche la progression de la maladie sont souhaitables.

La recherche d'un vaccin contre *H. pylori* a commencé dès les années 1990. La plupart des vaccins qui ont été développés sont basés sur l'immunisation des muqueuses, et différents antigènes en association avec des adjuvants immunitaires muqueux ont été testés [300].

Chez les modèles animaux, la toxine cholérique (CT) et la toxine thermostable (LT) d'*Escherichia coli* sont deux adjuvants puissants qui induisent une réduction significative de la charge bactérienne. Cependant, ces adjuvants ont des effets indésirables chez l'homme, ce qui empêche leur application clinique. Le meilleure adjuvant pour les études humaines est

l'hydroxyde d'aluminium, déjà approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA).

Différents antigènes ont été montrés efficaces pour induire la réponse immunitaire suite à l'infection. L'urease (UreA et UreB), CagA, VacA, la protéine activatrice des neutrophiles (NapA) et la catalase sont les meilleurs candidats pour la formulation du vaccin.

Des études récentes montrent qu'un vaccin comprenant CagA, VacA et NapA, en combinaison avec de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant, provoque des réponses humorales et cellulaires spécifiques. Des lymphocytes T spécifiques contre CagA et VacA ont été observés 24 mois après la première vaccination, ce qui suggère le développement d'une mémoire immunitaire.

D'autres nouveaux antigènes comprenant les enzymes antioxydantes; la superoxyde dismutase et l'alkyl hydroperoxyde réductase, qui sont essentielles pour la survie d'*H. pylori* in vivo, pourraient également avoir un impact sur la survie bactérienne et donc favoriser son élimination [301].

En 2015, un vaccin chinois élaboré et testé par Ming Zeng et ses collaborateurs sur plusieurs milliers d'enfants a montré des résultats encourageants : le vaccin était efficace chez 7 enfants sur 10 à 1 an et plus d'un enfant sur 2 à 3 ans. Ce vaccin a été formulé par fusion protéique de la sous-unité B de l'uréease et de la sous-unité B de l'enterotoxine thermosensible d'*H. pylori*. Les effets indésirables associés à ce vaccin étaient mineurs (fièvre, maux de tête, vomissements) et spontanément réversibles. Cependant, un suivi plus prolongé de ces enfants et de nouvelles recherches devront confirmer ces premiers résultats et montrer une diminution des pathologies gastriques, en particulier cancéreuses, avant d'envisager une éventuelle commercialisation de ce vaccin [302].

## **5.2. Probiotiques**

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants ayant des effets bénéfiques sur la santé. Ils peuvent être intégrés dans différents types de produits, y compris les aliments, les médicaments et les suppléments alimentaires.

Les probiotiques les plus couramment utilisées sont représentés par les bactéries productrices d'acide lactique : *Lactobacillus sp* et *Bifidobacterium sp.*, mais la levure

*Saccharomyces cerevisiae* et quelques espèces d'*E. coli* et de *Bacillus* sont également utilisées comme probiotiques [303].

La supplémentation en probiotiques pourrait être une option très intéressante pour rétablir l'équilibre microbien et prévenir les maladies. Plusieurs études ont montré leur capacité non seulement à renforcer l'efficacité des traitements antibiotiques mais également de limiter certains de leurs effets indésirables, notamment les troubles intestinaux.

Il a été prouvé que certaines souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*, possèdent une activité inhibitrice sur la croissance d'*H. pylori* par la libération de bactériocines ou d'acides organiques, comme ils peuvent diminuer son adhérence aux cellules épithéliales. De plus ces probiotiques jouent un rôle important dans la stabilisation de la barrière gastrique et la diminution de l'inflammation grâce à leurs propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires [304].

Une étude a montré que *Lactobacillus gasseri* inhibe la croissance d'*H. pylori* in vitro, supprime la production d'interleukine-8 associé à cette bactérie et abaisse la charge bactérienne in vivo [305]. Des résultats similaires ont été trouvés dans une autre étude qui a rapporté une réduction de la charge bactérienne intragastrique après trois semaines d'utilisation de ce probiotique [306].

Une méta-analyse a montré des taux améliorés d'éradication d'*H. pylori* avec une diminution des effets secondaires chez les patients associant les antibiotiques aux probiotiques. Les taux d'éradication, avec et sans probiotiques, étaient respectivement de 83,6% et 74,8% et le taux de survenue des effets indésirables a diminué de 38,5% à 24,7% [307].

Cependant, l'utilisation exclusive de probiotiques ne permet pas l'éradication complète de la bactérie, mais c'est en les associant aux antibiotiques, qu'ils permettent de diminuer significativement la charge bactérienne et la fréquence de survenue des effets indésirables. [300].

### **5.3. Phytothérapie**

La phytothérapie, également décrite comme thérapie à base de plantes ou botanique, consiste à utiliser des plantes ou des extraits végétaux à des fins médicinales.

L'étude des produits de phytothérapie est typiquement subdivisée en deux groupes, l'un est basé sur des essais *in vitro* utilisant des cultures pures d'*H. pylori* obtenues à partir d'isolats cliniques ou des souches de référence, et l'autre est basé sur des tests *in vivo*, dans lequel les produits à base de plantes sont administrés à des modèles animaux ou utilisés dans des essais cliniques impliquant des humains.

Les études effectuées *in vitro* sont plus abondantes dans la littérature en raison de leur simplicité, de leur coût et de leurs exigences législatives « moins contraignantes ».

les mécanismes d'action de certaines plantes, ayant une action anti-*H. Pylori*, semblent inclure l'inhibition des enzymes bactériennes essentielles et des facteurs de virulence tels que l'uréase, l'adhérence, la motilité, la vacuolisation, ainsi que la modulation du système immunitaire de l'hôte et l'atténuation de l'inflammation [300,301].

Différentes plantes ont montré une action nette sur *H. pylori* et en limite les risques.

### 5.3.1. Canneberge



**Figure 28: Canneberge [308]**

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

Certaines molécules de haut poids moléculaires (proanthocyanidines) présentes dans la canneberge semblent être efficaces pour empêcher l'adhésion d'*H. pylori* aux cellules gastriques. Les bactéries sont alors éliminées naturellement lorsque l'estomac se vide [309-311]. Le jus de canneberge s'avère utile pour réduire l'infection et prévenir la survenue de l'ulcère gastrique.

### 5.3.2. Réglisse



Figure 29: Réglisse [312].

L'extrait de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) est couramment utilisé comme base des médicaments antiulcéreux. Il possède une action anti-inflammatoire en inhibant la production des prostaglandines et du pepsinogène [310].

Cette plante renferme plusieurs flavonoïdes (la glabridine, le glabrène, la licochalcone A, la licoricidine, la licoisoflavone B...) possédant une activité inhibitrice de la croissance d'*H. pylori* in vitro. Ces agents peuvent être utiles pour la prévention des ulcères et du cancer gastrique chez les individus infectés par *H. pylori* [313].

In vitro, l'extrait hydro-alcoolique de la Réglisse inhibe les souches d'*H.pylori* avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 50 à 400 mg/ml [311].

### 5.3.3. Brocoli



Figure 30: Brocoli [314]

Le sulforaphane, un isothiocyanate abondant dans le brocoli (*Brassica oleracea*) en particulier au niveau des pousses, est un puissant agent bactéricide contre *H. pylori* in vitro.

Une étude ayant étudié l'efficacité du sulforaphane in vivo chez les souris, a montré qu'un régime enrichi en sulforaphane pourrait être bénéfique pour la prophylaxie et le traitement des maladies gastriques associées à *H. pylori*. Néanmoins, des études supplémentaires chez l'homme sont nécessaires pour confirmer l'activité in vivo du sulforaphane contre *H. pylori* [315].

Manger des pousses de brocoli aiderait à combattre la bactérie et son prolifération dans l'estomac [310].

#### 5.3.4. Gingembre



**Figure 31: Gingembre [316]**

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

Les gingerols, un groupe de composés polyphénoliques structurellement liés, sont isolés à partir de gingembre et connus pour être les constituants actifs.

Une étude ayant testé in vitro l'extrait brut et l'extrait méthanolique du rhizome de gingembre contenant les gingérols, a montré une activité importante de ces extraits dans l'inhibition de la croissance des différentes souches d'*H. pylori*, y compris les Cag+ [317].

### 5.3.5. Mastic



**Figure 32: Résine de mastic [318]**

La résine de mastic (*Pistacia lentiscus*) est un remède naturel utilisé depuis plusieurs centaines d'années comme antiseptique, antioxydant alimentaire et comme remède contre les affections gastro-intestinales incluant les douleurs d'estomac, l'indigestion l'ulcère peptique et le cancer.

Des études montrent que la résine de mastic est capable de tuer *H. pylori* même à de très faibles concentrations. 1 g de résine de mastic par jour pendant deux semaines permet de traiter les ulcères peptiques très rapidement.

Des chercheurs ayant réalisé des tests in vitro ont constaté que le mastic tuait efficacement 99,9 % d'*H. pylori* lorsqu'il était testé contre différentes souches incluant celles résistantes aux antibiotiques [319,320].

### 5.3.6. Camomille romaine



**Figure 33: Camomille romaine [321].**

La camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) est bien connue pour son action anti-inflammatoire locale. Son utilisation dans une méta-analyse a contribué à une diminution

nette de la dyspepsie et de l'acidité stomacale. Son huile essentielle a montré une inhibition in vitro d'*H. pylori* [310,311].

### **5.3.7. huiles essentielles**

Les huiles essentielles peuvent contribuer à lutter contre la bactérie grâce à différentes actions : anti-infectieuse, anti-inflammatoire ou cicatrisante.

Les huiles essentielles anti-infectieuses qui inhibent la croissance d'*H. pylori* sont essentiellement contenues dans l'origan compact (*Origanum compactum*), le thym (*Thymus vulgaris*), l'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*), cannelier de Ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*) et le clou de girofle (*Eugenia caryophyllata*).

L'effet antimicrobien des huiles essentielles de la citronnelle (*Cymbopogon citratus*) et de la verveine citronnelle (*Lippia citriodora*) a été évalué in vitro et in vivo par une étude réalisée par Ohno et al. In vitro, ces huiles essentielles ont inhibé complètement la croissance d'*H. pylori*. In vivo, la densité d'*H. pylori* dans l'estomac des souris traitées a été significativement réduite par rapport aux souris non traitées [322].

Les huiles essentielles riches en aldéhydes comme la cannelle de Ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*) ou riches en sesquiterpènes comme la camomille allemande (*Chamomilla recutita*) et le gingembre (*Zingiber officinalis*) possèdent une action anti-inflammatoire importante.

Certaines huiles essentielles riches en monoterpènes comme le fenouil (*Foeniculum vulgare*) ou sauge officinale (*Salvia officinalis*) exercent une action cicatrisante [310,311,323].

### **5.3.8. Vitamine C**

Des tests en laboratoire et des essais sur l'animal ont mis en évidence la capacité de la vitamine C à entraver le développement de la bactérie.

Une étude réalisée par Jarosz et al a montré que 4 semaines de traitement quotidien à haute dose par la vitamine C, chez les patients infectés par *H. pylori* avec une gastrite chronique, pourraient entraîner une éradication apparente d'*H. pylori* chez 30% des patients traités [324].

Une autre étude a trouvé que la vitamine C présente un effet inhibiteur sur la colonisation bactérienne in vivo [325].

La consommation d'aliments riches en vitamine C comme les poivrons, le kiwi et les fruits rouges, pourrait ainsi assurer une protection contre cette bactérie [323].

Même en considérant que les plantes sont généralement perçus comme des produits sans danger, il est nécessaire de réaliser d'autres essais cliniques contrôlés portant sur l'efficacité potentielle de la phytothérapie, ainsi que de comprendre le mode d'action et la mise en œuvre de la législation afin d'en maximiser la sécurité et la qualité.

## **CHAPITRE 3 : RESISTANCE BACTERIENNE**

## 1. ÉTAT ACTUEL DES RESISTANCES D'*HELICOBACTER PYLORI* AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques couramment utilisés, est en croissance rapide dans le monde entier. Elle contribue à des proportions croissantes d'échec des traitements éradicateurs.

Les antibiotiques inducteurs de résistance sont principalement les macrolides et les nitro-imidazolés [296,297]. L'utilisation antérieure de ces antibiotiques pour des infections autres qu'*H. pylori* est le facteur de risque principal, responsable de l'augmentation de la résistance de cette bactérie aux antibiotiques [61].

En général, la résistance d'*H. pylori* au métronidazole est prévalente dans le monde, alors qu'elle est plus faible pour la rifabutine et la tétracycline (figure 34).

En 2015, Ghotaslou et al ont réalisé une étude statistique menées de 2009 à 2014 incluant les résultats de 87 études sur la résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques dans les différents pays [326].

Dans l'ensemble, les taux de résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques étaient de 47,22% (30,5% -75,02%) pour le métronidazole, 19,74% (5,46% -30,8%) pour la clarithromycine, 18,94% (14,19% -25,28%) pour lévofloxacine, 14,67% (2% -40,87%) pour l'amoxicilline, 11,70% (0% -50%) pour la tétracycline et 6,75% (1% -12,45%) pour la rifabutine [326].

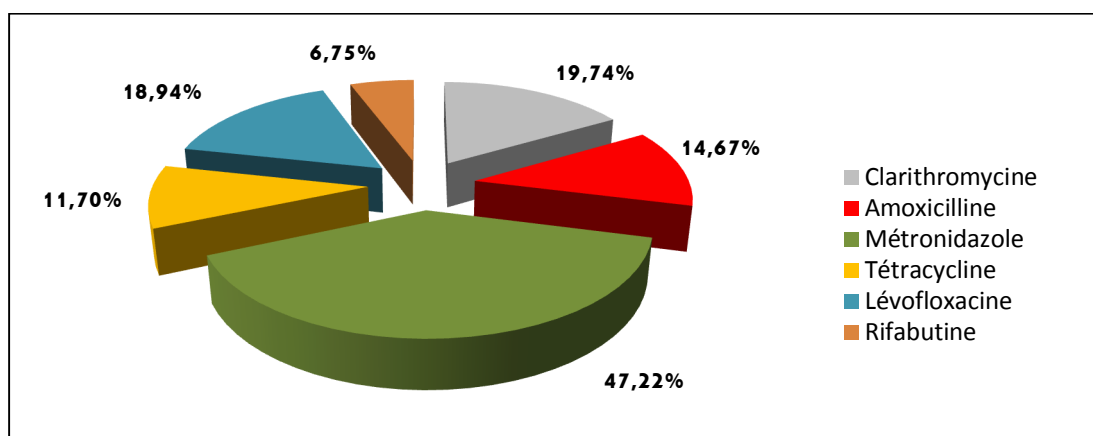


Figure 34: Taux de résistance d'*H. pylori* aux différents antibiotiques [326]

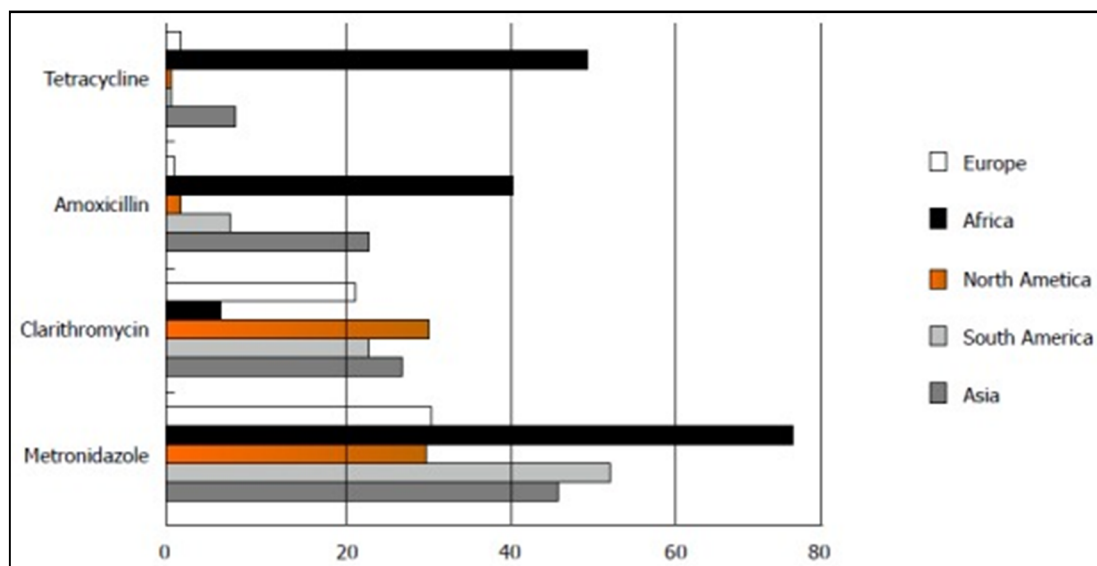
Les taux de résistance varient de façon importante suivant les continents, entre les pays et même et au sein d'un même pays (figure 35). Cette variation est corrélée à un taux différent de consommation des antibiotiques.

L'Afrique présente les taux de résistance les plus élevés pour la métronidazole (75.02%), la tétracycline (50%) et l'amoxicilline (40.87%), alors qu'elle présente le taux de résistance le plus faible pour la clarithromycine (5.46%).

En Europe, les taux de résistance sont généralement plus faibles, estimés à 0,35% (amoxicilline), 1% (rifabutine), 1,15% (tétracycline), 14,19% (lévofloxacine), 22,11% (clarithromycine) et 31,19% (métronidazole).

En Asie les taux de résistance sont élevés pour la métronidazole (46,57%), la clarithromycine (27,46%), la lévofloxacine (25,28%), l'amoxicilline (23,61%) et plus faibles pour la rifabutine (12,45%) et la tétracycline (7,8%).

La prévalence de la résistance est généralement plus élevée en Amérique du sud qu'en Amérique du nord ; 52,85% versus 30,5% pour la métronidazole, 21,23% versus 19% pour la lévofloxacine, et 6,56% versus 2% pour l'amoxicilline. Par contre, la résistance à la clarithromycine est plus importante en Amérique du nord (30,8%) qu'en Amérique du sud (12,88%) tandis que la résistance à la tétracycline est nulle [326].



**Figure 35: Taux de résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques utilisés dans les différents continents dans la période allant de 2009 à 2014 [326]**

La prévalence de la résistance ne varie pas seulement d'une région à l'autre mais également entre deux périodes dans la même région. Par exemple, en Europe, il a été constaté que le taux de résistance à la clarithromycine a diminué de 36,65% en 2009 à 24,38% en 2014. Par contre, une augmentation de cette résistance a été révélée en Asie, passant de 15,28% en 2009 à 32,46% en 2014 [326].

Au Maroc, la prévalence de la résistance primaire à la clarithromycine a été estimée à 28,2% [327].

## **2. MECANISMES DE RESISTANCE**

*H. pylori* a la particularité d'acquérir des résistances essentiellement par mutations ponctuelles chromosomiques. Cela concerne à un moindre degré tous les antibiotiques utilisés pour le traitement d'*H. pylori*, bien que les résistances à l'amoxicilline et à la tétracycline soient exceptionnelles [298].

### **2.1. Résistance à la clarithromycine**

La résistance à la clarithromycine est la cause majeure des échecs d'éradication. Cette résistance s'est intensifiée par l'utilisation croissante des macrolides notamment dans des pathologies respiratoires en particulier chez l'enfant (otites, angines).

Il est bien connu que les macrolides agissent en se fixant au niveau de peptidyl transférase du domaine V de l'ARN ribosomal 23S, conduisant à une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique et par conséquent de la synthèse protéique. Le mécanisme de résistance aux macrolides se caractérise par des mutations ponctuelles au niveau des gènes codant pour l'ARN ribosomal 23S. il s'agit alors d'une modification conformationnelle de la cible de l'antibiotique qui entraîne une perte d'affinité des macrolides pour leur cible ribosomale.

Ces mutations confèrent à la bactérie une résistance croisée à tous les macrolides avec, pour conséquence, de ne pouvoir remplacer un macrolide par un autre en cas de résistance [263,328].

les mutations les plus fréquentes impliquées dans cette résistance correspondent à (figure36) :

- Des transitions adénine-guanine qui surviennent aux sites A2142G , A2143G
- Une transversion adénine-cytosine en position A2142C du gène de l'ARNr 25S.

Elles sont responsables de 90% des cas de résistance à la clarithromycine dans les pays industrialisés [329]. la mutation A2143G est associée à un taux d'éradication plus faible [61].

Dans une étude allemande, les mutations en positions A2143G et A2142G étaient respectivement responsables de 52,8 et 36,1 % des résistances phénotypiques de la clarithromycine [297].

Au Maroc, selon une étude prospective multicentrique réalisée du 1er janvier 2011 au 31 mai 2014 à Rabat, incluant 112 patients, les mutations A2142G, A2143G et A2142C étaient respectivement responsable de 68%, 27,3% et 9,1% de la résistance bactérienne à la clarithromycine qui est estimée à 28,2% [327].

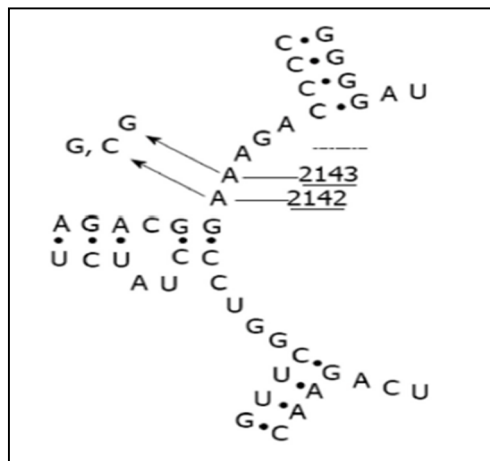


Figure 36: Sites des mutations impliquées dans la résistance à la clarithromycine [329].

## 2.2. Résistance à la lévofloxacine

Au cours de ces dernières années, la résistance à la lévofloxacine semble se développer très rapidement, ce qui est associé à des taux d'échecs d'éradication importants. Cette croissance est en corrélation avec l'utilisation accrue des fluoroquinolones dans le traitement de certaines infections (ORL, Urinaires). L'augmentation de la résistance à la lévofloxacine est inquiétante en raison de son utilisation lors des traitements de recours dans les stratégies d'éradication.

Les quinolones inhibent la sous-unité A de l'ADN gyrase. Cette enzyme est un tétramère constitué de deux sous-unités A codées par le gène *gyrA* et deux sous-unités B codées par le gène *gyrB*.

L'acquisition de la résistance aux fluoroquinolones est liée à la survenue de mutations ponctuelles dans une région particulière du gène *gyrA* dite «Quinolone Resistance Determining Region» située au niveau des codons 86, 87 et 91 [263,330].

### **2.3. Résistance au métronidazole**

La résistance au métronidazole est élevée en particulier dans les pays en voie de développement du fait de l'utilisation importante de cet antibiotique dans le traitement de certaines parasitoses.

C'est un antibiotique bactéricide agissant sur l'ADN après réduction du groupement nitré et provoquant des coupures de ses brins [263].

La résistance au métronidazole concerne plusieurs gènes. Elle est principalement liée à la présence d'une mutation chromosomique du gène *rdxA* codant pour la NADPH nitroréductase, indispensable à l'activation de l'antibiotique dans le cytoplasme bactérien. D'autres mutations sur d'autres gènes seraient également impliquées: *frxA* (NADPH flavin oxidoreductase), *fdxB* (ferredoxin-like protein) [331].

### **2.4. Résistance à la tétracycline**

La tétracycline, inhibiteur de la synthèse protéique, inhibe la croissance bactérienne en perturbant les interactions codon-anticodon au niveau du ribosome, empêchant la liaison de l'aminoacyl-ARNt au site accepteur.

la résistance d'*H. pylori* à la tétracycline a été attribuée à des mutations dans les gènes codant pour l'ARNr 16S, qui entraîneraient un défaut de fixation de l'antibiotique. Ces mutations affectent le triplet AGA965-967TTC de l'ARN ribosomal 16S au niveau des deux opérons *rrn* [332,333].

### **2.5. Résistance à l'amoxicilline**

L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines. Son mécanisme d'action consiste en l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane.

Le mécanisme de résistance à l'amoxicilline est lié à des mutations ponctuelles affectant le gène PLP-1 codant les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) entraînant une diminution de leur affinité aux bêta-lactamines [297]. Il a été suggéré que cette résistance serait due à un mosaïsme de l'extrémité C terminal de la PLP-1A qui serait constamment transférée en bloc [334].

## 2.6. Résistance à la rifabutine

La résistance à la rifabutine est généralement associée à des mutations du gène rpoB au niveau des codons 524,525 et 585 [335].

**Tableau XX : Gènes concernés par des mutations dans la résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques [298].**

Antibiotiques	Gènes concernés
Clarithromycine	rrn 23S
Métronidazole	rdxA, frxA
Lévofloxacine	gyrA
Tétracycline	rrn 16S
Amoxicilline	plp1
Rifabutine	rpoB

## 3. DETERMINATION DE LA RESISTANCE D'*HELICOBACTER PYLORI* AUX ANTIBIOTIQUES

L'éradication d'*H. pylori* s'est révélée plus difficile au cours de ces dernières années, en raison de la grande diminution de l'efficacité des traitements standard d'éradication, liée principalement à l'augmentation des taux de résistance aux antibiotiques. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques et des mécanismes de résistance est donc plus que jamais à l'ordre du jour.

### 3.1. Méthodes de détection phénotypiques

Les méthodes de détection phénotypiques reposent sur l'antibiogramme, qui permet de tester l'efficacité et l'action des antibiotiques sur la souche bactérienne. Cet antibiogramme est réalisé à partir de subcultures obtenues par repiquage de la souche isolée lors de la mise en culture des biopsies gastriques.

La réalisation de ces techniques est difficile en raison de la croissance lente d'*H. pylori* et de ses besoins culturels spécifiques (microaérobie, température à 37 °C, milieux enrichis...) [297].

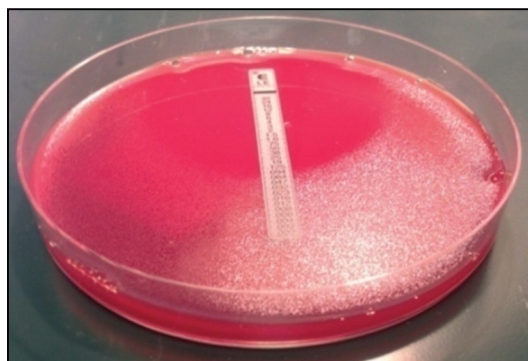
### 3.1.1. Antibiogramme standard par la méthode des disques

C'est la méthode la plus utilisée en routine. Elle permet de tester un grand nombre d'antibiotiques vis-à-vis de chaque souche.

Cette méthode consiste à déposer des disques pré-imprégnés d'une dose connue d'antibiotique à tester, à la surface du milieu de culture de la souche d'*H. pylori* à étudier. La diffusion de l'antibiotique dans la gélose crée un gradient de concentrations décroissantes sous forme de zones circulaires autour des disques. La mesure des diamètres de ces zones permet de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui est inversement proportionnel au diamètre. La CMI correspond à la concentration de l'antibiotique la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée [336].

### 3.1.2. E-test

C'est une méthode plus fiable que l'antibiogramme standard. Elle permet de déterminer rapidement et avec précision la CMI grâce à l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient de concentrations de l'antibiotique à tester, et sur lesquelles une échelle de lecture précisant les valeurs de CMI est imprimée. La zone d'inhibition a la forme d'une ellipse et la CMI est lue directement sur la bandelette après 24h d'incubation à 37°C (figure 37) [336].



**Figure 37: Concentration minimale inhibitrice de la lévofloxacine obtenue par E-test sur une culture d'*H. pylori* [292].**

### 3.2. Méthodes de détection génotypiques

En raison de la difficulté d'étude de la sensibilité aux antibiotiques par culture, le développement de nombreuses méthodes moléculaires permettant la détection de la résistance à la clarithromycine et aux fluoroquinolones, est une réponse à ce défi, d'autant plus qu'elles peuvent être réalisées directement sur le prélèvement.

Différentes méthodes fondées sur l'étude de l'ADN bactérien ont été mises au point pour détecter les principales mutations. Ces tests s'appuient sur diverses méthodes d'amplification génique de type PCR (polymerase chain reaction) et/ou des méthodes d'hybridation.

HelicoDR est l'un de ces tests qui constitue une alternative à l'antibiogramme (figure 38). L'ADN bactérien extrait à partir des biopsies gastrique subit une hybridation au moyen d'une PCR multiplex. Le résultat s'affiche sur des bandelettes avec des sondes correspondant au diagnostic d'*H. pylori* et aux principales mutations du gène *gyrA* et de l'ARNr 23S conférant une résistance aux quinolones et aux macrolides respectivement [337].

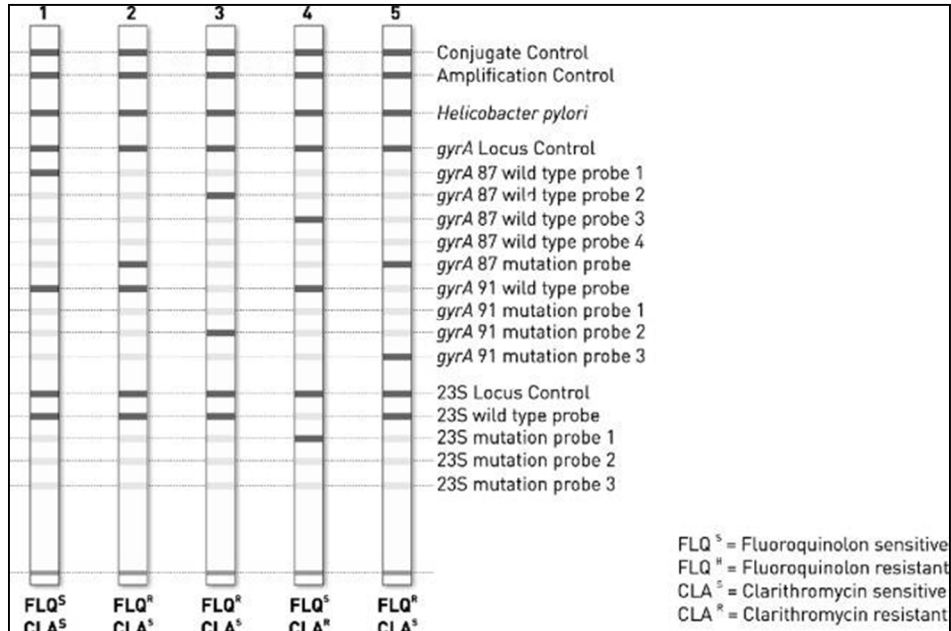


Figure 38: Détermination des résistances aux macrolides et aux quinolones par HelicoDR [337]

Ces méthodes ne sont pas encore diffusées ce qui limite leur utilisation en routine. Ceci est regrettable car les résistances aux antibiotiques continuent de croître et présentent un problème de santé publique.

## **CHAPITRE 4 : PREVENTION ET ROLE DU PHARMACIEN**

## **1. PREVENTION**

La prévention de l'infection à *H. pylori* repose essentiellement sur l'hygiène et l'amélioration des conditions de vie.

Les bactéries sont présentes dans les aliments et l'eau contaminés. Par conséquent, il est important d'éviter ces sources (par exemple ; eaux de crue, eaux usées brutes).

Se laver les mains régulièrement avec de l'eau chaude savonneuse, particulièrement en cas de régurgitations ou de vomissements, après avoir utilisé les toilettes et avant de manger, peut également aider à prévenir l'infection. Les ustensiles et les verres ne doivent jamais être partagés, car les bactéries peuvent se propager par la salive [338].

Une étude réalisée par Yang et al, a montré que le prétraitement, chez les souris, par des catéchines et de l'acide sialique a complètement empêché la survenue de l'infection par *H. pylori* et a donné lieu à une histologie normale. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat chez l'homme [339].

Le développement d'un vaccin efficace contre *H.pylori*, offrirait plusieurs avantages et constituerait la méthode la plus efficace de prévention contre cette bactérie, des millions de vies pourraient ainsi être sauvées.

## **2. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI***

le pharmacien occupe aujourd'hui une place centrale au cœur de notre système de santé, c'est le professionnel de santé le plus accessible et le plus proche de la population. Il peut jouer, si impliqué, un rôle important dans la prise en charge de l'infection à *H. pylori* en favorisant l'observance thérapeutique et en renforçant l'efficacité des traitements. Il peut également avoir un rôle important dans la mise en évidence de la présence de l'infection, en orientant le patient vers une recherche de la bactérie dans certaines situations, notamment en cas d'un traitement de long durée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la présence des douleurs gastriques ou en cas d'antécédents familiaux de cancer gastrique.

Le pharmacien doit pouvoir expliquer la prescription et conseiller son patient à l'officine.

## 2.1. Informations sur le traitement prescrit

Avant l'instauration du traitement d'éradication, il est indispensable de connaître les autres médicaments pris par le patient suite à une prescription médicale ou une automédication. Cela permettra de prévenir les interactions médicamenteuses dont les conséquences peuvent être graves.

Le pharmacien doit conseiller au patient de ne pas prendre les AINS, notamment en cas d'ulcère. Si la prise de ces médicaments est nécessaire, il ne doit pas oublier de lui conseiller de les prendre au cours d'un repas pour éviter les douleurs gastriques et l'aggravation de l'ulcère.

En vue d'obtenir une bonne observance du traitement et d'éviter son arrêt précoce, il est indispensable de prévenir le patient de la possibilité de survenue de certains effets indésirables liés à ce traitement.

Le pharmacien doit conseiller au patient :

- D'administrer l'IPP 30 minutes avant le repas, car la nourriture va activer les pompes à protons et les IPP pourront alors s'y lier pour les inactiver [340].
- De prendre le comprimé de clarithomycine avec une grande quantité d'eau [261].
- D'avaler les gélules de Pylera après les repas et avec un grand verre d'eau, pour limiter l'absorption du bismuth et prévenir le risque de neurotoxicité.
- De prendre, au coucher, les gélules de Pylera de préférence avec une collation afin de réduire le risque d'ulcération œsophagienne lié au chlorhydrate de tétracycline [276].
- De respecter les posologies et de poursuivre le traitement pendant la durée prescrite par le médecin, même si les symptômes s'améliorent, afin d'obtenir l'éradication de la bactérie
- D'alerter le médecin prescripteur ou le pharmacien en cas de survenue d'effets indésirables.
- De consulter le médecin ou le pharmacien avant de prendre un nouveau médicament sur ordonnance ou en vente libre.
- D'effectuer les examens prescrits par le médecin, à la fin du traitement, afin de vérifier l'éradication ou non de la bactérie, en raison des risques d'échec, principalement liés aux résistances aux antibiotiques et au défaut d'observance.

## 2.2. Conseils hygiéno-diététiques

Voici quelques exemples de conseils hygiéno-diététiques que le pharmacien pourra conseiller au patient :

- Eviter le tabac et toute prise d'alcool durant le traitement car une consommation élevée freine la cicatrisation de l'ulcère, notamment gastrique [341].
- Eviter la consommation du lait, particulièrement en cas d'ulcère gastrique, car il peut accroître la douleur par une stimulation de la sécrétion acide par le calcium [341].
- Eviter les aliments irritants pour la muqueuse gastrique, comme les épices, le vinaigre, le thé, le café, les sodas...
- Eviter les repas lourds riches en graisses ou trop rapides et suivre un régime alimentaire équilibré riche en aliments complets non transformés permettant à la fois la stimulation et le renforcement du système immunitaire et la modération des taux d'acide.
- La consommation de certains aliments comme le brocoli, la réglisse, la canneberge, la camomille est souhaitable car elle permet de réduire la densité bactérienne, diminuer les douleurs et cicatriser les ulcères.
- Se laver les mains avec soin.
- Laver tous les ustensiles utilisés pour cuisiner et pour manger avec de l'eau chaude et du savon et ne les pas partager avec d'autres personnes.
- Diminuer le stress et l'anxiété.

## RECOMMANDATIONS

- La mise en œuvre tôt de la recherche et de l'éradication de la bactérie pour prévenir la survenue des complications associées, notamment précancéreuses et cancéreuses.
- Recours à la mise en culture des biopsies et à l'antibiogramme avant toute tentative d'éradication de la bactérie pour cibler un traitement efficace et éviter l'échec qui pourrait être engendré par une éventuelle résistance.
- Développement et utilisation à grande échelle des techniques de la biologie moléculaire qui représentent un examen d'appoint important pour la détection de la bactérie et l'analyse de sa résistance aux antibiotiques.
- La lutte contre l'automédication par les antibiotiques pour minimiser le taux des résistances aux traitements d'éradication
- Une sensibilisation nationale fondée sur une bonne communication stratégique avec une collaboration entre pharmaciens, médecins généralistes, gastro-entérologues, société et dispositifs des médias et d'autres canaux d'information qui véhiculent et déversent l'information, afin de rendre la population attentive à la gravité des pathologies associées à *H. pylori*, l'intérêt d'une bonne observance du traitement et du contrôle d'éradication, et la nécessité de leurs propre implication dans la lutte contre cette bactérie par des mesures préventives, notamment une hygiène de vie stricte.
- Réalisation des études nationales visant à évaluer la prévalence de l'infection dans la population générale symptomatique et asymptomatique, afin de dresser l'état des différentes régions au Maroc et d'avoir nos propres chiffres , pour mettre en place des stratégies nationales adéquates pour la lutte contre cette infection.

## CONCLUSION

Depuis sa découverte, *Helicobacter pylori* continue d'animer les conférences de consensus qui s'organisent régulièrement à travers le monde. Son caractère pandémique et son impact clinique rend son éradication un défi majeur de santé publique, notamment au Maroc où sa prévalence reste élevée.

En raison de l'accroissement de la résistance bactérienne aux antibiotiques, qui s'est accentuée au cours de cette dernière décennie et qui est attribuée essentiellement à l'utilisation irrationnelle et non contrôlée des antibiotiques, les différents schémas thérapeutiques préconisés pour éradiquer la bactérie ont connu une perte d'efficacité. La trithérapie à base de clarithromycine et le traitement séquentiel ont été ainsi abandonnés au profit de nouvelles thérapeutiques basées sur les quadrithérapie concomitante et bismuthée et qui donnent des résultats d'éradication pour l'instant satisfaisants. Toutefois, ces traitements probabilistes sont susceptibles d'échouer en raison de leur prescription sans évaluation précoce des résistances aux antibiotiques. Or, l'utilisation des méthodes rapides de détection de ces résistances, comme la PCR, permettrait une thérapie ciblée avec pour conséquence une maîtrise des résistances et un gain socioéconomique important.

De par la résistance bactérienne, la mauvaise adhésion du patient au traitement, souvent attribuée à la survenue des effets indésirables et/ ou aux modalités thérapeutiques assez contraignantes, constitue un autre facteur important d'échec d'éradication, d'où le rôle important que peut jouer le pharmacien, par son savoir et ses conseils, dans la bonne observance de traitement.

## RESUME

**Titre :** *Helicobacter pylori* : pathologies associées et actualités thérapeutiques

**Auteur :** Aziza Doghri

**Rapporteur :** Pr Yassine Sekhsokh

**Mots clés :** *Helicobacter pylori*, éradication, traitement concomitant, résistance, biologie moléculaire

Trente trois ans se sont écoulés depuis la découverte d'*Helicobacter pylori* par Robin Warren et Barry Marshall. Cette bactérie est responsable de l'infection bactérienne chronique la plus répandue dans le monde, elle atteint presque la moitié de la population mondiale et environ 70% de la population marocaine adulte.

*Helicobacter pylori* possède de nombreux facteurs lui permettant de bien s'adapter à l'estomac et d'y persister en causant des pathologies digestives plus ou moins graves, allant de la gastrite vers des formes plus sévères d'ulcération ou de transformation maligne. Aujourd'hui, le rôle de cette bactérie dans des pathologies extradiigestives est bien démontré.

Le diagnostic de l'infection peut se faire par différentes méthodes invasives ou non. La culture et la PCR constituent deux méthodes permettant à la fois le diagnostic de l'infection et la détection des mutations associées aux résistances de la bactérie aux antibiotiques, permettant ainsi une thérapie ciblée et efficace dès la première ligne de traitement.

Face à l'accroissement de la résistance bactérienne aux antibiotiques, les recommandations thérapeutiques ont été réactualisées en 2015 lors du cinquième consensus de Maastricht. Le point essentiel était l'abandon du traitement séquentiel au profit du traitement concomitant, dans les pays où le taux de résistance à la clarithromycine est supérieur à 15%. Néanmoins, aucun des traitements recommandés n'est efficace à 100 %. La résistance croissante aux antibiotiques provoque une diminution importante des taux d'éradication ce qui rend le combat contre *Helicobacter pylori* difficile.

Par ailleurs, des espoirs sont portés sur le développement d'un vaccin qui pourrait endiguer l'infection dans les pays à forte prévalence et permettrait l'éradication de la bactérie et la prévention des pathologies associées.

## ABSTRAT

**Title :** *Helicobacter pylori* : associated diseases and updated treatments.

**Author :** Aziza Doghri

**Supervisor :** Pr Yassine Sekhsokh

**Key words :** *Helicobacter pylori*, eradication, concomitant treatment, resistance, molecular biology

Thirty three years have passed since the discovery of *Helicobacter pylori* by Robin Warren and Barry Marshall. This bacterium is responsible for the most widespread chronic infection worldwide, reaching almost half of world's population and about 70% of Moroccan adult population.

*Helicobacter pylori* has many factors enabling it to adapt well and persist in the host stomach by involving more or less serious digestive diseases, ranging from gastritis to more severe forms of ulceration or malignant transformation. Nowadays, the role of this bacterium in extradigestive diseases is well demonstrated.

The diagnosis of *Helicobacter pylori* infection can be made by using several invasive and noninvasive methods. Culture and PCR are two methods used for both diagnosis and detection of mutations involved in bacterium resistance to antibiotics, thus enabling targeted and effective therapy from the first line of treatment.

In order to face increased bacterial resistance to antibiotics, therapeutic recommendations were updated in 2015 at the fifth Maastricht consensus. The key issue was the discontinuation of sequential treatment in favor of concomitant treatment in countries where the rate of resistance to clarithromycin is greater than 15%.

Nevertheless, none of the currently recommended treatments is 100% effective. Increasing bacterial resistance to antibiotics causes a significant reduction in eradication rates, which makes difficult to fight off the bacterium.

Hopes are rested on development of a vaccine that could stem the infection in countries with high prevalence and allow bacteria's eradication and prevention of associated diseases.

## ملخص

**العنوان:** الملوية البوابية : الأمراض المرتبطة و العلاجات الحديثة.

**الكاتبة :** عزيزة ضوغري

**المشرف :** الأستاذ ياسين سخسوخ

**الكلمات الأساسية :** الملوية البوابية, القضاء على البكتيريا, العلاج المتزامن, المقاومة, البيولوجيا الجزيئية

لقد مرت ثلاثة و ثلاثون عاما على اكتشاف بكتيرية الملوية البوابية من طرف عالمين استراليين روبرن وارن و باري مارشال. هذه البكتيريا هي المسؤولة عن العدوى البكتيرية المزمنة الأكثر انتشارا في العالم, حيث أنها تصيب تقريبا نصف سكان العالم و ما يناهز 70% من سكان المغرب البالغين.

تتوفر بكتيرية الملوية البوابية على وسائل مرضية متعددة تسمح لها بالتكيف الجيد في المعدة و المكوث بها مسببة بذلك أمراضا في الجهاز الهضمي تتفاوت خطورتها ما بين التهاب معدي وصولا لأشكال أكثر خطورة من تقرحات المعدة أو تحولات سرطانية. حاليا, قد تم كشف الغطاء حول دور هذه البكتيريا في التسبب في أمراض خارج الجهاز الهضمي.

يمكن أن يتم تشخيص العدوى باستعمال أساليب مختلفة. تعد الزراعة البكتيرية و تفاعل البلمرة المتسلسل, طريقتين تمكنان بالإضافة إلى تشخيص العدوى من الكشف عن الطفرات المرتبطة بمقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية, سامحة بذلك بوصف علاج أولي موجه و فعال.

في إطار مواجهة الإرتفاع المستمر لمقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية, قد تم تحديث توصيات العلاج في عام 2015 خلال مؤتمر ماستريخت, حيث كان أبرزها التخلي عن العلاج التسلسلي لصالح العلاج المتزامن و ذلك في البلدان التي تتجاوز فيها نسبة مقاومة البكتيريا للكلاريترومييسين 15%.

ومع ذلك, لا يعد أي من العلاجات الموصى بها حاليا فعالا بنسبة 100%, فمقاومة البكتيريا المتزايدة للمضادات الحيوية تؤدي إلى انخفاض كبير في معدلات نجاح القضاء عليها, الأمر الذي يجعل المعركة ضدها صعبة.

علاوة على ذلك, كل الآمال معلقة على تطوير لقاح يمكن من وقف العدوى في البلدان التي ينتشر فيها المرض, و كذا القضاء على البكتيريا والوقاية من الأمراض المترتبة عنها.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES

- [1] Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445(7130):915-8.
- [2] Bommelaer G, Stef A. Ulcère gastroduodéal: avant et après *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009;33(8):626-34.
- [3] Ferrand J MA. *Helicobacter pylori* dans un modèle de carcinogenèse gastrique impliquant les cellules souches mésenchymateuses. Université Victor Segalen Bordeaux 2; 2009.
- [4] Mégraud F. The *Helicobacter pylori* Saga Ending with the Nobel Prize. 2005:15.
- [5] Luck JM, Seth TN. Gastric urease. *Biochemical Journal* 1924;18(6):1227.
- [6] FitzGerald O, Murphy P. Studies on the physiological chemistry and clinical significance of urease and urea with special reference to the stomach. *Irish Journal of Medical Science (1926-1967)* 1950;25(3):97.
- [7] Marshall B, Royce H, Annear D, Goodwin C, Pearman J, Warren J, et al. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Letters* 1984;25(28):83-8.
- [8] Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *The Medical Journal of Australia* 1985;142(8):436.
- [9] Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet* 1984;323(8390):1311-5.
- [10] Skirrow M. Taxonomy and biotyping. *Campylobacter II: Public Health Laboratory Service, London; 1983 :33-8.*
- [11] Marshall B, Goodwin C. Notes: Revised Nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 1987;37(1):68.
- [12] Dorval E. Gastrite chronique et ulcère duodéal: des maladies infectieuses? *Rev Prat Med Gén.* 1992;162:82-3.
- [13] De Korwin J-D . Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori*. *POST'U* 2016:19-24.
- [14] <http://www.focusonmicroscopy.org/2006/marshall.html>.
- [15] Goodwin Cs, Armstrong Ja, Chilvers T, Peters M, Collins Md, Sly L, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 1989;39(4):397-405.
- [16] Goodwin C, McCulloch R, Armstrong J, Wee S. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *Journal of medical microbiology* 1985;19(2):257-67.

- [17] Jones D, Curry A, Fox A. An Ultrastructural Study of the Gastric Campylobacter-like Organism 'Campylobacter pyloridis'. *Microbiology* 1985;131(9):2335-41.
- [18] Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W. Campylobacter pyloridis and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *Journal of Infectious Diseases* 1986;153(4):658-63.
- [19] Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington DC: ASM Press 2001.
- [20] Costa K, Bacher G, Allmaier G, Dominguez-Bello MG, Engstrand L, Falk P, et al. The Morphological Transition of Helicobacter pylori Cells from Spiral to Coccoid Is Preceded by a Substantial Modification of the Cell Wall. *Journal of bacteriology* 1999;181(12):3710-5.
- [21] Brock FM, Murray R. The ultrastructure and ATPase nature of polar membrane in Campylobacter jejuni. *Canadian journal of microbiology* 1988;34(5):594-604.
- [22] Bode G, Malfertheiner P, Nilius M, Lehnhardt G, Ditschuneit H. Ultrastructural localisation of urease in outer membrane and periplasm of Campylobacter pylori. *Journal of clinical pathology* 1989;42(7):778.
- [23] Austin J, Doig P, Stewart M. Macromolecular structure and aggregation states of Helicobacter pylori urease. *Journal of bacteriology* 1991;173(18):5663-7.
- [24] Austin J, Doig P, Stewart M. Structural comparison of urease and a GroEL analog from Helicobacter pylori. *Journal of bacteriology* 1992;174(22):7470-3.
- [25] Doig P. Identification of surface-exposed outer membrane antigens of Helicobacter pylori. *Infection and immunity* 1994;62(10):4526-33.
- [26] Kostrzynska M, Betts J, Austin J. Identification, characterization, and spatial localization of two flagellin species in Helicobacter pylori flagella. *Journal of bacteriology* 1991;173(3):937-46.
- [27] Josenhans C, Labigne A, Suerbaum S. Comparative ultrastructural and functional studies of Helicobacter pylori and Helicobacter mustelae flagellin mutants: both flagellin subunits, FlaA and FlaB, are necessary for full motility in Helicobacter species. *Journal of bacteriology* 1995;177(11):3010-20.
- [28] <http://www.angelfire.com/planet/hpylori/pylori.htm>.
- [29] Nilius M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori enzymes. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1996;10(Sup1):65-71.
- [30] Harris P, Mobley H, Perez-Perez G, Blaser M, Smith P. Helicobacter pylori urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology* 1996;111(2):419-25.
- [31] Langton S, Cesareo S. Helicobacter pylori associated phospholipase A2 activity: a factor in peptic ulcer production? *Journal of clinical pathology* 1992;45(3):221-4.
- [32] Pesci EC, Pickett CL. Genetic organization and enzymatic activity of a superoxide dismutase from the microaerophilic human pathogen, Helicobacter pylori. *Gene* 1994;143(1):111-6.

- [33] Bode G, Mauch F, Ditschuneit H, Malferttheiner P. Identification of structures containing polyphosphate in *Helicobacter pylori*. *Microbiology* 1993;139(12):3029-33.
- [34] Lamouliatte H, Mégrand F, Cayla R. *Helicobacter pylori* et pathologie Gastroduodénale. Encyclopédie Médico-chirurgicale Editions techniques EMC 1992.
- [35] Megraud F. Méthodes diagnostiques pour *Helicobacter pylori*. GEFH 1992.
- [36] Lozniewski A. Méthodes diagnostiques de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie clinique et biologique* 1996;20(1BIS):S111-S8.
- [37] Andersen L, Kiilerick S, Pedersen G, Thoreson A, Jørgensen F, Rath J, et al. An analysis of seven different methods to diagnose *Helicobacter pylori* infections. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1998;33(1):24-30.
- [38] Cellini L, Allocati N, Piattelli A, Petrelli I, Fanci P, Dainelli B. Microbiological evidence of *Helicobacter pylori* from dental plaque in dyspeptic patients. *The new microbiologica* 1995;18(2):187-92.
- [39] Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical microbiology reviews* 2006;19(3):449-90.
- [40] Olivieri R, Bugnoli M, Armellini D, Bianciardi S, Rappuoli R, Bayeli P, et al. Growth of *Helicobacter pylori* in media containing cyclodextrins. *Journal of clinical microbiology* 1993;31(1):160-2.
- [41] Westblom T, Madan E, Midkiff B. Egg yolk emulsion agar, a new medium for the cultivation of *Helicobacter pylori*. *Journal of clinical microbiology* 1991;29(4):819-21.
- [42] Sobhani I, Vallot T, Mignon M. *Helicobacter pylori*, une bactérie redécouverte: son implication dans les maladies gastro-duodénales. *La Presse médicale* 1995;24(2):67-79.
- [43] Gregory AT. Jewels in the crown: The Medical Journal of Australia's 10 most-cited articles. *MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA* 2004;181:9-13.
- [44] Tomb J-F, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997;388(6642):539-47.
- [45] Alm RA, Ling L-SL, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999;397(6715):176-80.
- [46] Petitgars C. *Helicobacter pylori* : implications pathologiques et actualisations thérapeutiques face aux résistances aux antibiotiques. Université de NANTES 2015.
- [47] Thiberge J-M, Boursaux-Eude C, Lehours P, Dillies M-A, Creno S, Coppée J-Y, et al. From array-based hybridization of *Helicobacter pylori* isolates to the complete genome sequence of an isolate associated with MALT lymphoma. *BMC genomics* 2010;11(1):368.
- [48] Josenhans C, Beier D, Linz B, Meyer TF, Suerbaum S. Pathogenomics of *Helicobacter*. *International Journal of Medical Microbiology* 2007;297(7):589-600.

- [49] Salama N, Guillemin K, McDaniel TK, Sherlock G, Tompkins L, Falkow S. A whole-genome microarray reveals genetic diversity among *Helicobacter pylori* strains. *Proceedings of the national Academy of Sciences* 2000;97(26):14668-73.
- [50] Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. *cagA*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1996;93(25):14648-53.
- [51] Giannakis M, Chen SL, Karam SM, Engstrand L, Gordon JI. *Helicobacter pylori* evolution during progression from chronic atrophic gastritis to gastric cancer and its impact on gastric stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(11):4358-63.
- [52] Achtman M, Azuma T, Berg DE, Ito Y, Morelli G, Pan ZJ, et al. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Molecular microbiology* 1999;32(3):459-70.
- [53] Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *The Journal of clinical investigation* 2001;107(7):767-73.
- [54] De Reuse H, Bereswill S. Ten years after the first *Helicobacter pylori* genome: comparative and functional genomics provide new insights in the variability and adaptability of a persistent pathogen. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2007;50(2):165-76.
- [55] Azevedo N, Guimaraes N, Figueiredo C, Keevil C, Vieira M. A new model for the transmission of *Helicobacter pylori*: role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity. *Critical reviews in microbiology* 2007;33(3):157-69.
- [56] MÉGRAUD F. Quand et comment s' infecte-t-on par *Helicobacter pylori*? *Gastroentérologie clinique et biologique* 2003;27(3-C2):374-9.
- [57] Klein PD, Opekun A, Smith E, Graham D, Gaillour A, Group GPW. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *The Lancet* 1991;337(8756):1503-6.
- [58] Shahamat M, Mai U, Paszko-Kolva C, Kessel M, Colwell R. Use of autoradiography to assess viability of *Helicobacter pylori* in water. *Applied and environmental microbiology* 1993;59(4):1231-5.
- [59] Momtaz H, Souod N, Dabiri H, Sarshar M. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World J Gastroenterol* 2012;18(17):2105-11.
- [60] Al Sayed A, Anand PS, Kamath KP, Patil S, Preethanath R, Anil S. Oral cavity as an extragastric reservoir of *Helicobacter pylori*. *ISRN gastroenterology* 2014;2014.
- [61] Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20(36):12781-808.
- [62] Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *Jama* 1999;282(23):2240-5.
- [63] Thomas J, Gibson G, Darboe M, Dale A, Weaver L. Isolation of *H. pylori* in faeces from gastritis patients. *Lancet* 1992;340(1194):5.

- [64] Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. Pets are not a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in young children: results of a population-based study in Southern Germany. *The Pediatric infectious disease journal* 1998;17(10):909-12.
- [65] Dubois A, Berg DE, Incecik ET, Fiala N, Heman-Ackah LM, Perez-Perez GI, et al. Transient and persistent experimental infection of nonhuman primates with *Helicobacter pylori*: implications for human disease. *Infection and immunity* 1996;64(8):2885-91.
- [66] Webb PM, Knight T, Elder JB, Newell DG, Forman D. Is *Helicobacter pylori* transmitted from cats to humans? *Helicobacter* 1996;1(2):79-81.
- [67] Solnick JV, Schauer DB. Emergence of Diverse *Helicobacter* Species in the Pathogenesis of Gastric and Enterohepatic Diseases. *Clinical microbiology reviews* 2001;14(1):59-97.
- [68] Fujimura S, Kato S, Kawamura T. *Helicobacter pylori* in Japanese river water and its prevalence in Japanese children. *Letters in applied microbiology* 2004;38(6):517-21.
- [69] Piqueres P, Moreno Y, Alonso JL, Ferrús MA. A combination of direct viable count and fluorescent in situ hybridization for estimating *Helicobacter pylori* cell viability. *Research in microbiology* 2006;157(4):345-9.
- [70] Böckelmann U, Dörries H-H, Ayuso-Gabella MN, de Marçay MS, Tandoi V, Levantesi C, et al. Quantitative PCR monitoring of antibiotic resistance genes and bacterial pathogens in three European artificial groundwater recharge systems. *Applied and environmental microbiology* 2009;75(1):154-63.
- [71] FAN XG, Chua A, LI TG, ZENG QS. Survival of *Helicobacter pylori* in milk and tap water. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1998;13(11):1096-8.
- [72] Lu Y, Redlinger TE, Avitia R, Galindo A, Goodman K. Isolation and genotyping of *Helicobacter pylori* from untreated municipal wastewater. *Applied and environmental microbiology* 2002;68(3):1436-9.
- [73] Cellini L, Grande R, Di Campi E, Di Bartolomeo S, Di Giulio M, Traini T, et al. Characterization of an *Helicobacter pylori* environmental strain. *Journal of applied microbiology* 2008;105(3):761-9.
- [74] Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *Journal of Infectious Diseases* 1993;168(1):222-6. 113
- [75] Goodman KJ, Correa P, Aux HJT, Ramirez H, DeLany JP, Pepinosa OG, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *American journal of epidemiology* 1996;144(3):290-9.
- [76] RAMBAUD J-C. *Traité de gastro-entérologie* 2005;2:301-7.
- [77] Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scandinavian journal of infectious diseases* 2006;38(6-7):407-17.
- [78] Vale F, Vitor J. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: does food play a role in rural and urban areas? *International journal of food microbiology* 2010;138(1):1-12.
- [79] Magalhães Queiroz DM, Luzza F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11(s1):1-5.

- [80] Schwarz S, Morelli G, Kusecek B, Manica A, Balloux F, Owen RJ, et al. Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathog* 2008;4(10):e1000180.
- [81] Wizla-Derambure N, Michaud L, Ategbro S, Vincent P, Ganga-Zandzou S, Turck D, et al. Familial and community environmental risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2001;33(1):58-63.
- [82] Dominici P, Thomson M, Bellentani S, Di Biase AR, Saccoccio G, Le Rose A, et al. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based studyCommentary: *Helicobacter pylori*—the story so far. *Bmj* 1999;319(7209):537-41.
- [83] Korwin JDD. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2007;31(12):1110-7.
- [84] Albenque M, Tall F, Dabis F, Mégraud F. Epidemiological study of *Helicobacter pylori* transmission from mother to child in Africa. *Rev Esp Enferm Dig* 1990;78(Suppl 1):A48.
- [85] Azevedo N, Almeida C, Fernandes I, Cerqueira L, Dias S, Keevil C, et al. Survival of gastric and enterohepatic *Helicobacter* spp. in water: implications for transmission. *Applied and environmental microbiology* 2008;74(6):1805-11.
- [86] Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Dieudonne P, Adler G. Active infection with *Helicobacter pylori* in healthy couples. *Epidemiology and infection* 1999;122(01):91-5.
- [87] Axon A. Review article Is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1995;9(6):585-8.
- [88] Luzza F, Mancuso M, Imeneo M, Contaldo A, Giancotti L, Pensabene L, et al. Evidence favouring the gastro-oral route in the transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2000;12(6):623-7.
- [89] Perry S. Gastroenteritis and Transmission of *Helicobacter pylori* Infection in Households1-Volume 12, Number 11—November 2006-Emerging Infectious Disease journal-CDC. 2006.
- [90] Velasco EC, Fernández FM, Rodríguez MN. Serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* in endoscopy personnel. Serology in endoscopists. *Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 2007;99(2):88-93.
- [91] Upile T, East C, Paun S, Patel N, Battacharyya A. *Helicobacter pylori* infection in surgical personnel. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 2002;27(5):310-3.
- [92] Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007;21(2):205-14.
- [93] Rothenbacher D, Bode G, Berg G, van Doornum G, Gommel R, Gonser T, et al. Prevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection in preschool children: a population-based study from Germany. *International journal of epidemiology* 1998;27(1):135-41.
- [94] Dore MP, Malaty HM, Graham DY, Fanciulli G, Delitala G, Realdi G. Risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection among children in a defined geographic area. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35(3):240-5.
- [95] Sivapalasingam S, Rajasingham A, Macy JT, Friedman CR, Hoekstra RM, Ayers T, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* Infection in Bolivian Children and Adults After a Population-Based “Screen and Treat” Strategy. *Helicobacter* 2014;19(5):343-8.

- [96] Ategbro S, Rogombe SMO, Ngoungou E, Midili T, Moussavou A. Épidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant de 6 mois à 7 ans à Libreville, Gabon. *Clinics in Mother and Child Health* 2013;10.
- [97] Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiologic reviews* 2000;22(2):283-97.
- [98] Delport W, van der Merwe SW. The transmission of *Helicobacter pylori*: the effects of analysis method and study population on inference. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2007;21(2):215-36.
- [99] Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NG, Mulder C, Quigley E, Khan SA. Gastroenterology in developing countries: issues and advances. *World J Gastroenterol* 2009;15(23):2839-54.
- [100] Frenck RW, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes and infection* 2003;5(8):705-13.
- [101] Mitchell JD, Mitchell HM, Tobias V. Acute *Helicobacter pylori* infection in an infant, associated with gastric ulceration and serological evidence of intra-familial transmission. *American Journal of Gastroenterology* 1992;87(3).
- [102] Rothenbacher D, Brenner H. Burden of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes and Infection*. 2003;5(8):693-703.
- [103] Bertholom C. Infections à *Helicobacter pylori* 2015;26(521):13-5.
- [104] Inoue M. Changing epidemiology of *Helicobacter pylori* in Japan. *Gastric Cancer* 2016:1-5.
- [105] Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 2000;181(4):1359-63.
- [106] McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Kottiri BJ, Curtin LR, Lucas JW, Kington RS. Racial and ethnic differences in the seroprevalence of 6 infectious diseases in the United States: data from NHANES III, 1988–1994. *American Journal of Public Health* 2004;94(11):1952-8.
- [107] Douglas R. Morgan MSRM. Infection à *Helicobacter pylori* et maladies associées. 2011;52:413-9.
- [108] Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine* 2002;347(15):1175-86.
- [109] Malaty HM, Nyren O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003;8(s1):8-12.
- [110] <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/226-frequence-incidence-occurrence-prevalence/>
- [111] Glynn MK, Friedman CR, Gold BD, Khanna B, Hutwagner L, Iihoshi N, et al. Seroincidence of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of rural Bolivian children: acquisition and analysis of possible risk factors. *Clinical infectious diseases* 2002;35(9):1059-65.

- [112] Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annual Reviews in Microbiology* 2000;54(1):615-40.
- [113] Biomnis. *Biopathologie, Précis. Analyses médicales spécialisées* 2012:1-4.
- [114] Mansour KB, Fendri C, Battikh H, Garnier M, Zribi M, Jlizi A, et al. Multiple and mixed *Helicobacter pylori* infections: comparison of two epidemiological situations in Tunisia and France. *Infection, Genetics and Evolution* 2016;37:43-8.
- [115] Mentis A, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015 Sep;20 Suppl 1:1-7. PubMed PMID: 26372818. Epub 2015/09/16. eng.
- [116] Essadik A, Benomar H, Rafik I, Hamza M, Guemouri L, Kettani A, et al. Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* à travers une étude marocaine. *HEGEL [ISSN 2115-452X]*, 2013, 3. 2013.
- [117] Andoulo FA, Noah DN, Tagni-Sartre M, Ndam ECN, Blackett KN. Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* à Yaoundé: de la particularité à l'énigme Africaine. *Pan African Medical Journal* 2013;16(115).
- [118] Bergey B, Gallian P, Bolla J, De Micco P, Mégraud F. Prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* en Corse. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2005;29(5):611-2.
- [119] Mahamoud Hassan Galab dRJ, Sidani Sacha, Soucy Geneviève, Bouin Mickael. Prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* au Québec. 2011:72.
- [120] AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. 2005.
- [121] Cataldo F, Simpore J, Greco P, Ilboudo D, Musumeci S. *Helicobacter pylori* infection in Burkina Faso: an enigma within an enigma. *Digestive and liver disease* 2004;36(9):589-93.
- [122] WWG. *Helicobacter pylori* dans les pays en voie de développement. 2010:1-16.
- [123] Joutei H, Hilali A, Fechtali T, Rhallabi N, Benomar H. L'infection à *Helicobacter pylori* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs: Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2010;16(7):778.
- [124] Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology* 2009;136(6):1863-73.
- [125] <http://www.polygenicpathways.co.uk/helicobacter.htm>.
- [126] Fauchère J-L, Rosenau A. *Campylobacter* et *Helicobacter* en pathologie digestive humaine. 1991.
- [127] Monteiro L. *Helicobacter pylori*: facteurs pathogènes bactériens. *HepatoGastroenterology* 1995;2:23-7.
- [128] Schreiber S, Bücker R, Groll C, Azevedo-Vethacke M, Garten D, Scheid P, et al. Rapid loss of motility of *Helicobacter pylori* in the gastric lumen in vivo. *Infection and immunity* 2005;73(3):1584-9.

- [129] Gewirtz AT, Yu Y, Krishna US, Israel DA, Lyons SL, Peek RM. Helicobacter pylori flagellin evades toll-like receptor 5-mediated innate immunity. *Journal of Infectious Diseases* 2004;189(10):1914-20.
- [130] Lee SK, Stack A, Katzowitsch E, Aizawa SI, Suerbaum S, Josenhans C. Helicobacter pylori flagellins have very low intrinsic activity to stimulate human gastric epithelial cells via TLR5. *Microbes and Infection* 2003;5(15):1345-56.
- [131] Nakamura H, Yoshiyama H, Takeuchi H, Mizote T, Okita K, Nakazawa T. Urease plays an important role in the chemotactic motility of Helicobacter pylori in a viscous environment. *Infection and immunity* 1998;66(10):4832-7.
- [132] Eaton KA, Brooks C, Morgan D, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by Helicobacter pylori in gnotobiotic piglets. *Infection and immunity* 1991;59(7):2470-5.
- [133] Matin A, Zychlinsky E, Keyhan M, Sachs G. Capacity of Helicobacter pylori to generate ionic gradients at low pH is similar to that of bacteria which grow under strongly acidic conditions. *Infection and immunity* 1996;64(4):1434-6.
- [134] Monica CONTRERAS AL. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2003;27(3):401-8.
- [135] Suerbaum S, Josenhans C, Labigne A. Cloning and genetic characterization of the Helicobacter pylori and Helicobacter mustelae flaB flagellin genes and construction of H. pylori flaA- and flaB-negative mutants by electroporation-mediated allelic exchange. *Journal of bacteriology* 1993;175(11):3278-88.
- [136] Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H<sup>+</sup>-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization. *Science* 2000;287(5452):482-5.
- [137] Clyne M, Labigne A, Drumm B. Helicobacter pylori requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infection and immunity* 1995;63(5):1669-73.
- [138] Wadström T. An update on Helicobacter pylori. *Current opinion in gastroenterology* 1995;11(1):69-75.
- [139] LAMARQUE D, VAN NHIEU JT, BREBAN M. Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aiguë et chronique par Helicobacter pylori? *Gastroentérologie clinique et biologique* 2003;27(3-C2):391-400.
- [140] DJOUAD L. Helicobacter pylori: etude bactériologique des premières souches isolées à l'hôpital Bologhine Ibn Ziri I: Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene 2011.
- [141] Hazell SL, Evans Jr DJ, Graham DY. Helicobacter pylori catalase. *Microbiology*. 1991;137(1):57-61.
- [142] Odenbreit S, Wieland B, Haas R. Cloning and genetic characterization of Helicobacter pylori catalase and construction of a catalase-deficient mutant strain. *Journal of bacteriology* 1996;178(23):6960-7.
- [143] Roesler BM, Rabelo-Goncalves EM, Zeitune JM. Virulence factors of Helicobacter pylori: a review. *Clinical medicine insights Gastroenterology* 2014;7:9.

- [144] Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999;284(5418):1328-33.
- [145] Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexinos J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997;112(5):1714-43.
- [146] Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *The Journal of clinical investigation* 2009;119(9):2475-87.
- [147] Peek RM, Fiske C, Wilson KT. Role of innate immunity in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy. *Physiological reviews*. 2010;90(3):831-58.
- [148] Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cellular microbiology* 2008;10(8):1573-81.
- [149] Chaput C, Boneca IG. Bases moléculaires de l'interaction de *Helicobacter pylori* avec les cellules épithéliales gastriques. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2006;13(5):379-88.
- [150] Müller A. Multistep activation of the *Helicobacter pylori* effector CagA. *The Journal of clinical investigation* 2012;122(4):1192-5.
- [151] Segal ED, Falkow S, Tompkins L. *Helicobacter pylori* attachment to gastric cells induces cytoskeletal rearrangements and tyrosine phosphorylation of host cell proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1996;93(3):1259-64.
- [152] Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, et al. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002;99(22):14428-33.
- [153] Selbach M, Moese S, Hauck CR, Meyer TF, Backert S. Src is the kinase of the *Helicobacter pylori* CagA protein in vitro and in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 2002;277(9):6775-8.
- [154] Tammer I, Brandt S, Hartig R, König W, Backert S. Activation of Abl by *Helicobacter pylori*: a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering. *Gastroenterology* 2007;132(4):1309-19.
- [155] Razafimahefa S, Rabenjanahary T, Rakotoarivelo R, Rakotozafindrabe R, Zerbib F, Ramanampamonjy R, et al. Infection à *Helicobacter pylori*: revue de la littérature et réalités à Madagascar. *Rev Med Madag* 2002;2(2):125-31.
- [156] Phadnis SH, Ilver D, Janzon L, Normark S, Westblom TU. Pathological significance and molecular characterization of the vacuolating toxin gene of *Helicobacter pylori*. *Infection and immunity* 1994;62(5):1557-65.
- [157] Schmitt W, Haas R. Genetic analysis of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin: structural similarities with the IgA protease type of exported protein. *Molecular microbiology* 1994;12(2):307-19.
- [158] Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *The Journal of clinical investigation* 2004;113(3):321-33.
- [159] Telford JL, Ghiara P, Dell'Orco M, Comanducci M, Burroni D, Bugnoli M, et al. Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *Journal of Experimental Medicine* 1994;179(5):1653-8.

- [160] Galmiche A, Rassow J, Doye A, Cagnol S, Chambard JC, Contamin S, et al. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *The EMBO journal* 2000;19(23):6361-70.
- [161] Papini E, Satin B, Bucci C, de Bernard M, Telford JL, Manetti R, et al. The small GTP binding protein rab7 is essential for cellular vacuolation induced by *Helicobacter pylori* cytotoxin. *The EMBO journal* 1997;16(1):15-24.
- [162] Papini E, Satin B, Norais N, de Bernard M, Telford JL, Rappuoli R, et al. Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. *Journal of Clinical Investigation* 1998;102(4):813.
- [163] Montecucco C, Papini E, de Bernard M, Zoratti M. Molecular and cellular activities of *Helicobacter pylori* pathogenic factors. *FEBS letters* 1999;452(1-2):16-21.
- [164] <http://slideplayer.fr/slide/1150555/>.
- [165] Wirth H-P, Yang M, Karita M, Blaser MJ. Expression of the human cell surface glycoconjugates Lewis x and Lewis y by *Helicobacter pylori* isolates is related to cagA status. *Infection and Immunity* 1996;64(11):4598-605.
- [166] Oleastro M, Ménard A. The role of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins in adherence and pathogenesis. *Biology* 2013;2(3):1110-34.
- [167] Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A Mr 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000;97(13):7533-8.
- [168] Odenbreit S, Swoboda K, Barwig I, Ruhl S, Borén T, Koletzko S, et al. Outer membrane protein expression profile in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Infection and immunity* 2009;77(9):3782-90.
- [169] Wu JY, Lu H, Sun Y, Graham DY, Cheung HS, Yamaoka Y. Balance between Polyoma Enhancing Activator 3 and Activator Protein 1 Regulates *Helicobacter pylori*-Stimulated Matrix Metalloproteinase 1 Expression. *Cancer research* 2006;66(10):5111-20.
- [170] Lu H, Hsu P-I, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005;128(4):833-48.
- [171] Yoshida N, Granger DN, Evans Jr DJ, Evans DG, Graham DY, Anderson DC, et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993;105(5):1431-40.
- [172] Satin B, Del Giudice G, Della Bianca V, Dusi S, Laudanna C, Tonello F, et al. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. *Journal of Experimental Medicine* 2000;191(9):1467-76.
- [173] Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134(1):306-23.
- [174] Takashima M, Furuta T, Hanai H, Sugimura H, Kaneko E. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Gut* 2001;48(6):765-73.

- [175] Crabtree J, Shallcross T, Heatley R, Wyatt J. Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with Helicobacter pylori associated gastritis. *Gut* 1991;32(12):1473-7.
- [176] Hwang I-R, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 $\beta$  production in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2002;123(6):1793-803.
- [177] El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404(6776):398-402.
- [178] El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003;124(5):1193-201.
- [179] Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clinical microbiology reviews* 2010;23(4):713-39.
- [180] Harrison LE, Zhang ZF, Karpeh MS, Sun M, Kurtz RC. The role of dietary factors in the intestinal and diffuse histologic subtypes of gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1997;80(6):1021-8.
- [181] Nazario CM, Szklo M, Diamond E, ROMÁN-FRANCO A, CLIMENT C, SUAREZ E, et al. Salt and gastric cancer: a case-control study in Puerto Rico. *International journal of epidemiology* 1993;22(5):790-7.
- [182] Ramón JM, Serra L, Cerdó C, Oromí J. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 1993;71(5):1731-5.
- [183] Mitry E, Lepage C, Lambert R. Épidémiologie du cancer gastrique et rôle d'Helicobacter pylori. 2011.
- [184] de Korwin J-D. Les maladies gastroduodénales et l'infection à helicobacter pylori. *Revue Française des Laboratoires* 1999;1999(316):41-6.
- [185] Delchier J-C. Gastrointestinal manifestations of Helicobacter pylori infection in adults: from gastritis to gastric cancer. *Presse medicale (Paris, France: 1983)* 2008;37(3 Pt 2):519-24.
- [186] Mégraud F. Infection à Helicobacter pylori: bonnes pratiques. *La Presse Médicale* 2010;39(7):815-22.
- [187] D. Moussata J-DdK. Gastrites chroniques EMC - Gastro-entérologie 1. 2015;10(1).
- [188] [www.slideshare.net/vmshashicpc-424gitpudpathlecvview](http://www.slideshare.net/vmshashicpc-424gitpudpathlecvview)
- [189] Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine Maladies gastro-intestinales: Elsevier Masson; 2013.
- [190] Bouyssou C. Helicobacter pylori: l'essentiel pour comprendre. *Actualités pharmaceutiques* 2014;53(536):20-4.
- [191] de Korwin J-D, editor Les pathologies associées à l'infection par Helicobacter pylori. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualites*; 1995: Elsevier.
- [192] Courillon-Mallet A FJ. Gastrites et gastropathies. In : Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie*. Paris : Flammarion 2005:310-24.

- [193] Slama B, Ghachem B, Dhaoui A, Jomni MT, Dougui MH, Bellil K. Helicobacter pylori gastritis: assessment of OLGA and OLGIM staging systems. *The Pan African medical journal* 2015;23:28-.
- [194] Hansson L-E, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow W-H, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *New England Journal of Medicine* 1996;335(4):242-9.
- [195] Atherton JC. The pathogenesis of Helicobacter pylori–induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2006;1:63-96.
- [196] MUSTAPHA P. Etude des interactions entre Helicobacter pylori et les cellules épithéliales gastriques: Université de Poitiers; 2011.
- [197] [www.smantasmd.com/conditions-gastritis-and-peptic-ulcers](http://www.smantasmd.com/conditions-gastritis-and-peptic-ulcers).
- [198] Ernst J, Kuipers MJB. *Goldman's Cecil Medicine . Maladie gastro-intestinales Ulcères gastroduodénaux.* 24 ed 2013.
- [199] Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *The Lancet* 2002;359(9300):14-22.
- [200] HHAd. Dépistage de l'infection à Helicobacter pylori : Pertinence et populations concernées. 2010.
- [201] <http://www.kolumbus.fihansgastrolabe027.htm>
- [202] de Korwin J-D. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à Helicobacter pylori. *La Presse Médicale* 2013;42(3):309-17.
- [203] Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *The Lancet* 1975;306(7924):58-60.
- [204] Courillon-Mallet A. Helicobacter pylori et cancer gastrique: qui «prévenir»? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009;33(4):301-5.
- [205] El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology.* 1997;113(1):15-24.
- [206] Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. Helicobacter pylori and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *Journal of the National Cancer Institute.* 1995;87(23):1777-80.
- [207] Suzuki H, Saito Y, Hibi T. Helicobacter pylori and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: updated review of clinical outcomes and the molecular pathogenesis. *Gut liver* 2009;3(2):81-7.
- [208] Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52(8):1410-6.
- [209] Capelle LG, de Vries AC, Looman CW, Casparie MK, Boot H, Meijer GA, et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *European Journal of Cancer* 2008;44(16):2470-6.

- [210] Moleiro J, Ferreira S, Lage P, Pereira AD. Gastric malt lymphoma: Analysis of a series of consecutive patients over 20 years. *United European Gastroenterology Journal* 2016;4(3):395-402.
- [211] DELCHIER J-C. Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2003;27(3-C2):453-8.
- [212] de Korwin J-D. *Helicobacter pylori* 30 ans après: quoi de neuf? *La Revue de médecine interne* 2014;35(9):561-4.
- [213] Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman B, Boot H, Du M, Megraud F, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60(6):747-58.
- [214] Lehours P, Mégraud F. Infections à *Helicobacter pylori* et lymphome gastrique du MALT. *Antibiotiques* 2005;7(2):97-105.
- [215] Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet* 1998;352(9131):878.
- [216] Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(3):812-4.
- [217] Marchi S, Bellini M, Costa F, De Bortoli N, Petrini M, Maltinti G. Thrombocytopenic purpura: an unusual complication of eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Digestive and Liver Disease* 2002;34(9):665-7.
- [218] Sato R, Murakami K, Watanabe K, Okimoto T, Miyajima H, Ogata M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Archives of internal medicine* 2004;164(17):1904-7.
- [219] Matsukawa Y, Iwamoto M, Kato K, Mizuno S, Gon Y, Hemmi A, et al. Long term changes in platelet counts after *H. pylori* eradication in non-ITP patients. *Platelets* 2010;21(8):628-31.
- [220] George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*; 2009.
- [221] Chaabane NB, Mansour IB, Hellara O, Loghmeri H, Bdioui F, Safer L, et al. Rôle de l'infection par l'*Helicobacter pylori* dans l'anémie ferriprive. *La Presse Médicale* 2011;40(3):239-47.
- [222] Nahon S. Anémie ferriprive inexplicquée et gastrite chronique à *Helicobacter pylori*. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2009;24(5):267-71.
- [223] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon A, Bazzoli F. The European *Helicobacter* Study Group (EHSg) Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Helicobacter pylori* 2007;646-64.
- [224] De Korwin J-D. Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori*. 2016.

- [225] Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Çetin T, Avcu F, Gülşen M, et al. Helicobacter pylori—is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Archives of Internal Medicine* 2000;160(9):1349-53.
- [226] Nafil H, Tazi I, Sifessalam M, Bouchtia M, Mahmal L. Prévalence de l'infection à Helicobacter pylori au cours de l'anémie par carence en vitamine B12 à Marrakech (Maroc). *La Presse Médicale* 2012;41(10):1042-5.
- [227] Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012;61(5):646-64.
- [228] Zulfıqar A-A, Martin-Kleisch A, Andres E, Novella J-L. Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé: bien penser à rechercher une infection à Helicobacter pylori. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2015;29(3):163-5.
- [229] Morfin MB, Castillo RH. Reactive polyarthritis and painful dermatographism caused by Helicobacter pylori. *Revista alergologia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico: 1993)* 2001;49(3):99-102.
- [230] Catala A, Rousseau M-C. Arthrite réactionnelle à Helicobacter pylori. *La Revue de médecine interne* 2003;24(3):204.
- [231] Bouziane H, Moudatir M, Echchilali K, Alaoui F, El Kabli H. Infection à Helicobacter pylori révélée par une polyarthrite chronique fébrile: à propos d'un cas. *La Revue de medecine interne* 2013 (34):A97.
- [232] Oldenburg B, Diepersloot R, Hoekstra J. High seroprevalence of Helicobacter pylori in diabetes mellitus patients. *Digestive diseases and sciences* 1996;41(3):458-61.
- [233] Laboratoires RRFd. Helicobacter pylori diabétogène. 2012;42(444):19.
- [234] Witherell HL, Smith KL, Friedman GD, Ley C, Thom DH, Orentreich N, et al. C-reactive protein, Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and risk for myocardial infarction. *Annals of epidemiology* 2003;13(3):170-7.
- [235] Tamer GS, Tengiz I, Ercan E, Duman C, Alioglu E, Turk UO. Helicobacter pylori seropositivity in patients with acute coronary syndromes. *Digestive diseases and sciences* 2009;54(6):1253.
- [236] Rogha M, Nikvarz M, Pourmoghaddas Z, Shirneshan K, Dadkhah D, Pourmoghaddas M. Is helicobacter pylori infection a risk factor for coronary heart disease? *ARYA Atheroscler* 2012;8(1):5-8.
- [237] Bjarnason IT, Charlett A, Dobbs RJ, Dobbs SM, Ibrahim MA, Kerwin RW, et al. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. *Helicobacter*. 2005;10(4):276-87.
- [238] de Luis DA, Varela C, de La Calle H, Cantón R, de Argila CM, San Roman AL, et al. Helicobacter pylori infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *Journal of clinical gastroenterology* 1998;26(4):259-63.
- [239] Baudron CR, Varon C, Mégraud F, Salles N. Sur la piste infectieuse de la maladie d'Alzheimer... Helicobacter pylori? *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement* 2016;14(1):86-94.

- [240] Bourée P. Helicobacter pylori et cirrhose. Médecine et Santé Tropicales 2016;26(1):22-.
- [241] Rivière F, Roux X, Méchaï F, Imbert P, Rapp C. Sarcoïdose médiastinale guérie et éradication d'Helicobacter pylori: cause ou coïncidence? La Presse Médicale 2011;40(7):765-7.
- [242] Mouhcine Jamila BW, Sammoud H, Haddad F, Tahiri M, Hliwa W, Nadir Salwa, Bellabah Ahmed, Alaoui R. Les particularités épidémiologiques, cliniques, endoscopiques et histologiques de la gastrite chronique à Helicobacter pylori à travers une étude prospective. SNFGE 2012:464.
- [243] De Korwin J, Lehours P. Helicobacter pylori: notions fondamentales, épidémiologie, méthodes de diagnostic. Encyd Méd Chir 2010:1-16.
- [244] Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2014;19(s1):6-10.
- [245] Courillon-Mallet A, COULOM P. Prise en charge de Helicobacter pylori en 2014. 2014.
- [246] Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin J-D, Delchier J-C, Fauchère J-L, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori (sans références bibliographiques). Hépatogastro & Oncologie Digestive 2012;19(7):475-94.
- [247] Frexinos J, Buscaïl L. Hépatogastro-entérologie proctologie: Pour le praticien: Elsevier Masson; 2004.
- [248] nrchm.wivisp.be/fr/centres\_ref\_lab/helicobacter\_pylori/Lists/Demandes%20de%20test/DispForm.aspx?ID=1.
- [249] Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol 2014;20(6):1438-49.
- [250] Werme K, Bisseye C, Ouedraogo I, Yonli AT, Ouermi D, Djigma F, et al. Diagnostic moléculaire d'Helicobacter pylori par PCR chez les patients en consultation gastroentérologique au Centre Médical Saint Camille de Ouagadougou. Pan African Medical Journal 2015;21(1).
- [251] Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. Clinical microbiology reviews 2007;20(2):280-322.
- [252] <https://slideshare.net/miguelchavezgastritis-y-helicobacter-pylori>.
- [253] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56(6):772-81.
- [254] Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. The American journal of gastroenterology 2007;102(8):1808-25.
- [255] Afssaps. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de Helicobacter pylori chez l'adulte et l'enfant. 2005:1-8.
- [256] hepatoweb. <http://hepatoweb.com/congres/mondor2004/gastro/helicobacter.pdf>.

- [257] Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62(1):34-42.
- [258] vidal. 2014.
- [259] [https://www.clinicalkey.fr/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-31](https://www.clinicalkey.fr/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-31).
- [260] Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, Martino A, Fedeli P, Lecca PG, et al. High-dose versus low-dose clarithromycin in 1-week triple therapy, including rabeprazole and levofloxacin, for Helicobacter pylori eradication. *Journal of clinical gastroenterology* 2004;38(2):110-4.
- [261] [https://www.clinicalkey.fr/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-fr\\_22278](https://www.clinicalkey.fr/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-fr_22278).
- [262] Courtemanche F, Benoit-Pépin B. La thérapie séquentielle pour l'éradication de l'Helicobacter pylori: y a-t-il un gain clinique? *Pharmactuel* 2015;48(1).
- [263] Monteiro L. Principe du traitement de l'infection par Helicobacter pylori et rôle du biologiste dans sa surveillance. *Revue Française des Laboratoires* 1999;1999(316):55-62.
- [264] [https://www.clinicalkey.fr/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-398](https://www.clinicalkey.fr/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-398).
- [265] [https://www.clinicalkey.fr/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-746](https://www.clinicalkey.fr/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-746)
- [266] Courillon-Mallet A. Traitement de l'infection à Helicobacter pylori. *La Presse Médicale* 2008;37(3):535-8.
- [267] [https://www.clinicalkey.fr/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-544](https://www.clinicalkey.fr/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-544).
- [268] Afssaps. Recommandations de bonne pratique - les anti-secretoires gastriques chez l'adulte. 2007:1-14.
- [269] Gisbert J, Khorrami S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares J. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H2-receptor antagonists—their efficacy with antibiotics in Helicobacter pylori eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18(8):757-66.
- [270] Erah P, Goddard A, Barrett D, Shaw P, Spiller R. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997;39(1):5-12.
- [271] Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999;116(2):248-53.
- [272] Vergara M, Vallve M, Gisbert J, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18(6):647-54.
- [273] Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments:[réussier l'internat en pharmacie]: De Boeck; 2012.
- [274] DUMARCET N. Mise au point concernant la prise en charge thérapeutique de l'éradication de Helicobacter pylori chez l'adulte et chez l'enfant. *La Lettre de l'hépto-gastroentérologue* 2005;8(4):186-8.

- [275] fmcadinan. 2013. <http://www.fmcadinan.org/article-pylera-nouveau-traitement-bismuthe-plus-efficace-pour-eradiquer-helicobacter-pylori-117819528.html>
- [276] Bouyssou C. Une nouvelle approche thérapeutique pour l'éradication de Helicobacter pylori. Actualités Pharmaceutiques 2014;53(536):31-5.
- [277] Malfertheiner P BF, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F, Pylera Study Group. Helicobacter pylori : un nouveau traitement à base de bismuth bientôt disponible. Lancet 2011:905-13.
- [278] ANSM. 2012. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/277a4090d5e4f3a151b4ac78f6effe6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/277a4090d5e4f3a151b4ac78f6effe6.pdf)
- [279] Lecrubier A. PYLERA : nouveau traitement bismuthé plus efficace pour éradiquer Helicobacter pylori. FMC DINAN. 2013.
- [280] Bouyssou P-P. Lutte contre Helicobacter pylori: le bismuth réhabilité. Actualités pharmaceutiques 2014;536(53):19.
- [281] DELCHIER J-C. Infection par Helicobacter pylori: que faire après échec d'un premier traitement? La Revue du praticien 2008;58(13):1442-4.
- [282] Nyssen OP MA, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, Fischbach L, Bazzoli F, Gisbert JP. Traitement séquentiel versus trithérapie standard pour l'éradication d'Helicobacter pylori. 2016.
- [283] Yang J-C, Lin C-J, Wang H-L, Chen J-D, Kao JY, Shun C-T, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for Helicobacter pylori infection. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015;13(5):895-905. e5.
- [284] SSFdE. 2016. <http://www.sfed.org/professionnels/actualites-pro/traitement-de-premiere-ligne-de-linfection-helicobacter-pylori-il-faut>.
- [285] Breton Marie-Claude TÉ. Usage optimal à long terme des inhibiteurs de la pompe à protons. INESSS. 2016.
- [286] <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2016-12-hp-res-vet.pdf>.
- [287] <http://www.helicobacter.fr/images/Fiche2016.pdf>.
- [288] Jean-Charles Delchier AC-M, Dominique Lamarque. Infection à Helicobacter pylori de l'adulte. Snfge 2015:1-5.
- [289] Neri M, Milano A, Laterza F, Di Bonaventura G, Piccolomini R, Caldarella M, et al. Role of antibiotic sensitivity testing before first-line Helicobacter pylori eradication treatments. Alimentary pharmacology & therapeutics 2003;18(8):821-7.
- [290] Tai W-C, Lee C-H, Chiou S-S, Kuo C-M, Kuo C-H, Liang C-M, et al. The clinical and bacteriological factors for optimal levofloxacin-containing triple therapy in second-line Helicobacter pylori eradication. PLoS One 2014;9(8):e105822.

- [291] Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, Molina-Infante J, Aisa AP, Castro-Fernández M, et al. Helicobacter pylori first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. Digestive diseases and sciences 2015;60(2):458-64.
- [292] de Korwin J, Kalach N, Raymond J, Burucoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à Helicobacter pylori. EMC-gastroentérologie 2014;9(3):1-11.
- [293] Kalach N RJ. Diagnostic et prise en charge des infections à Helicobacter pylori chez l'enfant 2013. <http://pap-pediatrie.fr/hepatogastro/diagnostic-et-prise-en-charge-des-infections-%C3%A0-helicobacter-pylori-chez-l%E2%80%99enfant>
- [294] Spalinger J. Diagnostic et traitement de l'infection à Helicobacter pylori chez l'enfant. 2012;23(3):1-2.
- [295] afssaps. Recommandations de bonne pratique. Antisécrétoires gastriques chez l'enfant. 2008:1-9.
- [296] Wolle K, Malfertheiner P. Treatment of Helicobacter pylori. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2007;21(2):315-24.
- [297] de Korwin J-D. Infection à Helicobacter pylori et résistance aux antibiotiques. La Revue de médecine interne 2004;25(1):54-64.
- [298] Mégraud F. État de la résistance de Helicobacter pylori aux antibiotiques. La Lettre de l'hépatogastroentérologue 2007;10(5-6).
- [299] Picot S, Sapin G, Michault A, Faulques B, Becquart J, Simac C, et al. Résistance aux antibiotiques de helicobacter pylori à l'île de La Réunion: conséquences thérapeutiques. Bulletin de la Société de pathologie exotique 2002;95(2):66-70.
- [300] Vale FF, Oleastro M. Overview of the phytomedicine approaches against Helicobacter pylori. World journal of gastroenterology 2014;20:5594-609.
- [301] Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, de la Cruz-Herrera CF, Romero I. Exploring alternative treatments for Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol 2014;20(6):1450-69.
- [302] DUMERY S. Prévention de l'infection par Helicobacter pylori : résultats encourageants d'un candidat vaccin chinois (phase III). The Lancet 2015.
- [303] Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. Probiotiques et prébiotiques. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2011.
- [304] Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? Alimentary pharmacology & therapeutics 2006;23(8):1077-86.
- [305] Ushiyama A, Tanaka K, Aiba Y, Shiba T, Takagi A, Mine T, et al. Lactobacillus gasseri OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant Helicobacter pylori infection. Journal of gastroenterology and hepatology 2003;18(8):986-91.
- [306] Linsalata M, Russo F, Berloco P, Caruso ML, Matteo GD, Cifone MG, et al. The Influence of Lactobacillus brevis on Ornithine Decarboxylase Activity and Polyamine Profiles in Helicobacter pylori-Infected Gastric Mucosa. Helicobacter 2004;9(2):165-72.

- [307] Tong J, Ran Z, Shen J, Zhang C, Xiao S. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;25(2):155-68.
- [308] <http://www.easysante.fr/jus-canneberge.xml>.
- [309] Burger O, Weiss E, Sharon N, Tabak M, Neeman I, Ofek I. Inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice. *Critical reviews in food science and nutrition* 2002;42(S3):279-84.
- [310] WEIR C. Mémoire de fin de 1er cycle de phyto-aromathérapie. Phyto-aromathérapie et *helicobacter pylori*. 2009:1-20.
- [311] Van MReS. *Helicobacter Pylori*, traitements naturels. [http://www.labosp.com/fr/liste\\_des\\_etudes\\_scientifiques/helicobacter\\_pylori\\_traitements\\_naturels\\_pour\\_son\\_eradication.doc.php](http://www.labosp.com/fr/liste_des_etudes_scientifiques/helicobacter_pylori_traitements_naturels_pour_son_eradication.doc.php).
- [312] <http://www.toutvert.fr/guide-des-proprietes-de-la-reglisse/>.
- [313] Fukai T, Marumo A, Kaitou K, Kanda T, Terada S, Nomura T. Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. *Life sciences* 2002;71(12):1449-63.
- [314] <http://www.medisite.fr/a-la-une-le-brocoli-un-vrai-aliment-detox.650406.2035.html>.
- [315] Haristoy X, Angioi-Duprez K, Duprez A, Lozniewski A. Efficacy of sulforaphane in eradicating *Helicobacter pylori* in human gastric xenografts implanted in nude mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003;47(12):3982-4.
- [316] <http://www.leboncomplement.com/gingembre/>.
- [317] Mahady GB, Pendland SL, Yun GS, Lu Z-Z, Stoia A. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of *Helicobacter pylori*. *Anticancer research* 2003;23:3699.
- [318] <http://www.lifeadvancer.com/mastic-the-resin-of-this-unique-greek-tree-has-powerful-medicinal-and-antibacterial-properties>.
- [319] Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A, Ala'Aldeen DA. Mastic gum kills *Helicobacter pylori*. *New England Journal of Medicine* 1998;339(26):1946-.
- [320] <http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=256>.
- [321] <http://www.recettesmaroc.com/2013/11/08/aromate-camomille-romaine/>.
- [322] Ohno T, Kita M, Yamaoka Y, Imamura S, Yamamoto T, Mitsufuji S, et al. Antimicrobial activity of essential oils against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2003;8(3):207-15.
- [323] digestionooreka. Available from: <https://digestion.ooreka.fr/astuce/voir/333665/helicobacter-pylori-traitement-naturel>.
- [324] Jarosz M, Dzieniszewski J, Dabrowska-Ufniaz E, Wartanowicz M, Ziemiński S, Reed P. Effects of high dose vitamin C treatment on *Helicobacter pylori* infection and total vitamin C concentration in gastric juice. *European Journal of Cancer Prevention* 1998;7(6):449-54.
- [325] Zhang HM, Wakisaka N, Maeda O, Yamamoto T. Vitamin C inhibits the growth of a bacterial risk factor for gastric carcinoma: *Helicobacter pylori*. *Cancer* 1997;80(10):1897-903.

- [326] Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asl YM. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World journal of methodology* 2015;5(3):164.
- [327] Bouilhat Najat BC, Benkirane Ahmed, El Idrissi - Lamghari Abdennaceur, Al Bouzidi Abderrahmane, El Hassani Amine, Essaid El Feydi Abdellah, Elouennass Mustapha, Benouda Amina. Haut niveau de résistance primaire à la clarithromycine chez *Helicobacter pylori* dans une population marocaine : étude prospective multicentrique. *SNFGE* 2014.
- [328] COURILLON-MALLET A. Résistance de *Helicobacter pylori* : chez qui s'acharner et comment ? 2005.
- [329] Giorgio F, Principi M, De Francesco V, Zullo A, Losurdo G, Di Leo A, et al. Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*: Is this the main reason for triple therapy failure. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013;4(3):43-6.
- [330] Cattoir V, Nectoux J, Lascols C, Deforges L, Delchier J-C, Megraud F, et al. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a *gyrA* polymorphism associated with hypersusceptibility. *International journal of antimicrobial agents* 2007;29(4):389-96.
- [331] Kwon D-H, El-Zaatari FA, Kato M, Osato MS, Reddy R, Yamaoka Y, et al. Analysis of *rdxA* and involvement of additional genes encoding NAD (P) H flavin oxidoreductase (*FrxA*) and ferredoxin-like protein (*FdxB*) in metronidazole resistance of *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2000;44(8):2133-42.
- [332] Gerrits MM, de Zoete MR, Arents NL, Kuipers EJ, Kusters JG. 16S rRNA mutation-mediated tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2002;46(9):2996-3000.
- [333] Wu JY, Kim JJ, Reddy R, Wang W, Graham DY, Kwon DH. Tetracycline-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates with and without mutations in 16S rRNA-encoding genes. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005;49(2):578-83.
- [334] Kwon DH, Dore M, Kim J, Kato M, Lee M, Wu J, et al. High-level  $\beta$ -lactam resistance associated with acquired multidrug resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003;47(7):2169-78.
- [335] Heep M, Beck D, Bayerdörffer E, Lehn N. Rifampin and Rifabutin Resistance Mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1999;43(6):1497-9.
- [336] Burnichon N, Texier A. L'antibiogramme: la détermination des sensibilités aux antibiotiques. *DES bactériologie–Semestre été*. 2003.
- [337] Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, Corbel C, Lascols C, Deforges L, et al. Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Journal of clinical microbiology* 2009;47(11):3600-7.
- [338] Swierzewski SJ. Prevention of *Helicobacter Pylori* Infection. 2008.
- [339] Yang J-C, Shun C-T, Chien C-T, Wang T-H. Effective prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection using a combination of catechins and sialic acid in AGS cells and BALB/c mice. *The Journal of nutrition* 2008;138(11):2084-90.
- [340] Guérin M-J. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP? *Pharmactuel* 2003;36(1).
- [341] D R. Alimentation, nutrition et pathologie Digestive. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008:1-12.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

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



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

## أقسم بالله العظيم

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

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 39

سنة : 2017

## الملوية البوابية: الأمراض المرتبطة والعلاجات الحديثة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

### من طرف

الآنسة: عزيزة ضوغري

المزودة في: 14 يناير 1991 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الملوية البوابية – القضاء على البكتيريا – العلاج المتزامن –  
المقاومة – البيولوجيا الجزيئية.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: ميمون زوهدي
مشرف	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد: ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
أعضاء	السيدة: سكينه الحمزاوي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة السيدة: سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية السيدة: مريم الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة