

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

ANNEE: 2016

THESE N°:19

L'ULCERE GASTRODUODENAL A HELICOBACTER PYLORI :
LE CONTRÔLE DU TRAITEMENT DE L'ERADICATION
PAR LE TEST RESPIRATOIRE A L'UREE MARQUEE AU CARBONE 13
ETUDE RETROSPECTIVE DE 398 CAS À RABAT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Laila CHAGRI

Née le 16 Juin 1991 à Laayoune

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Helicobacter pylori – Ulcère – Test respiratoire – Traitement –
Contrôle de l'éradication.

JURY

Mr. A. BOUKLOUZ Professeur des Applications Pharmaceutiques	PRESIDENT
Mr. Y. CHERRAH Professeur de Pharmacologie	RAPPORTEUR
Mr. S. DERRAJI Professeur Agrégé de Pharmacie Clinique	} JUGES
Mr. S. AHID Professeur Agrégé de Pharmacologie	
Mr. M. JBILOU Chef de département de Toxicopharmacologie à LRAM	INVITE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

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

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne

Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

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

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

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

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

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

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

Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *

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

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

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

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. 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. JABOURIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

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

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

(mise en disponibilité)

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. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

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

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

Anesthésie Réanimation

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

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

Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar*

Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*

Neuro-chirurgie

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

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
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
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

Mise à jour le 09/01/2015 par le

Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015





Remerciements



A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.





A

Notre maître et Président du jury

Monsieur, ABDELAZIZ BOUKLOUZ

Professeur des applications pharmaceutiques

*Nous sommes très honorés de votre participation autant
que président du jury de cette thèse malgré vos nombreuses
préoccupations.*

*Veillez trouver aussi l'expression de notre profonde gratitude
et de notre admiration pour l'homme que vous êtes d'abord,
pour l'homme de science exerçant son métier
avec abnégation et rigueur.*

*Un simple mot de merci n'est pas suffisant
pour vous exprimer notre grande estime.*





A

Notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur, YAHIA CHERRAH

Professeur en pharmacologie

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier
ce travail et de veiller à son élaboration.*

*Nous vous sommes très reconnaissant pour l'aide précieuse
que vous nous avez apporté toute au long de la réalisation de ce travail.*

Vous nous avez toujours accueillis avec sympathie et modestie.

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités
humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension, nous
inspire une grande admiration et un profond respect,*

sont pour nous le meilleur exemple

*Veillez trouver ici l'expression de notre haute considération
et notre profond respect.*





A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur SOUFIANE DERRAJI

Professeur de Pharmacie clinique

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre
à notre souhait de vous voir siéger parmi nos membres de jury.*

*En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez
un très grand honneur.*

*Veillez accepter l'expression de nos considérations
les plus distinguées.*





A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur SAMIR AHID

Professeur de Pharmacologie

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant
de juger notre travail*

*En acceptant de juger notre travail, vous nous
accordez un très grand honneur.*

*Veillez accepter l'expression de nos considérations
les plus distinguées.*





A

Notre invite de thèse

Monsieur MOHAMMED JBILOU

Chef de département de Pharmacologie

et toxicologie à Lram Rabat

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre

à notre invitation

Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité ;

nous en avons été très touchés.

*Veillez trouver ici, chère Maître, l'expression
de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.*





Dédicaces



A mes chers parents

*Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement
que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir
toujours soutenu, pour vos sacrifices, pour l'encouragement sans limites
que vous ne cessez de m'offrir, pour votre soutien dans les moments
difficiles, pour votre courage et patience...*

*Vos prières n'ont jamais cessé et si je suis à cette étape
de la vie c'est grâce à vos encouragements et vos paroles de soutien.*

*Les mots seuls ne pourraient exprimer tout mon amour ni
mon estime pour vous. Ce travail est le vôtre.*

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

*Puisse dieu le tout puissant vous combler de bonne santé et vous
accorder longue vie pleine de bonheur et prospérité.*





A mes adorables frères et sœur

*A qui je tiens énormément pour vos grands cœurs
et vos générosités.*

*Que ce travail soit l'expression de mon grand
attachement et ma gratitude pour tout moment
de joie partagé ensemble.*

*Que le grand dieu vous offre un avenir plein
de réussite et de bonheur.*





A mes chers grands-parents paternels et maternels

*J'ai toujours senti votre présence qui m'a apporté
encouragement et réconfort à travers vos longues prières.*

Votre grande affection et votre générosité m'ont toujours impressionnée.

*Puisse ce travail être le témoignage de ma reconnaissance
de mon grand amour pour vous.*

A la mémoire de mon Grand-Père paternel

AMERCHAGRI

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble.

*Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme
par sa sainte miséricorde, de vous accorder sa clémence
et de vous accueillir dans son saint paradis...*





A mes chers oncles, tantes, cousins et cousines

Puisse ce travail être le reflet de mon admiration et mon respect

Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi.

*Je vous souhaite beaucoup de bonheur et surtout
une très bonne santé.*

A mes chères amies

En souvenir des moments agréables passés ensemble

*Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble,
de votre soutien et de votre serviabilité.*

*Je vous souhaite une brillante réussite dans la vie professionnelle,
une bonne santé et une vie inondée de bonheur.*





À Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*À tous ceux qui ont participé de près
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement
de citer.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche
de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.*

Merci pour votre amour et encouragements

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.



LES ABREVIATIONS :

AMOX	: Amoxicilline
ATP	: Adénosine triphosphate
AINS	: Anti inflammatoire non stéroïdienne
Cag	: Cytotoxin associated antigène A
CLARITH	: Clarithromycine
ELISA	: Enzyme-Linkedimmunosorbedassay
HP-NAP	: Protéine activatrice des neutrophiles
Ig	: Immunoglobuline
IMIDAZ	: Imidazole
IPP	: Inhibiteur de la pompe à protons
LEVO	: Levofloxacin
LPS	: Lipopolysaccharide
MCPs	: Methyl accepting chemotaxis receptor protein
OipA	: Outer inflammatory protein
RGO	: Reflux gastro oesophagien
TNF	: Tumornecrosis factor
TRU13	: Teste respiratoire à l'urée marquée au carbone 13.
UGO	: Ulcère gastroduodénal
VacA:	Cytotoxinevacuolisante.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: La localisation de l'ulcère au niveau de la paroi gastrique	5
Figure 2: La prévalence de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> dans le monde	6
Figure 3: L'aspect d'HP en microscopie électronique montrant les flagelles	8
Figure 4: Vue en microscopie électronique de formes bacillaires (A) et coccoïdes (B) de <i>Helicobacter pylori</i>	9
Figure 7: Le développement de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> et affections associées à la gastrite chronique.	17
Figure 8: L'aspect histologique de <i>Helicobacter pylori</i> dans le mucus par la coloration crésyl violet	20
Figure 9: <i>Helicobacter pylori</i> sur gélose au sang	22
Figure 10: La mise en évidence de l'activité uréasique de <i>Helicobacter pylori</i>	23
Figure 11: Le principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13	24
Figure 12: Le schéma thérapeutique de l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i>	30
Figure 13: Le schéma de la nouvelle thérapie de l'éradication de l' <i>Helicobacter pylori</i>	33
Figure 14: Les pourcentages d'infection par HP des patients de notre étude.....	43
Figure 15: La répartition des pourcentages des patients infectés selon l'âge.....	43
Figure 16: La répartition des pourcentages des patients infectés selon le sexe	44
Figure 17: La répartition des pourcentages des patients infectés selon la région de provenance.....	45
Figure 18: La répartition des pourcentages des patients infectés selon les renseignements cliniques	46
Figure 19: Les résultats du TRU13 des patients avant le traitement.....	47
Figure 20: Les résultats du TRU13 des patients après le traitement.....	48
Figure 21: Evaluation de l'efficacité des schémas thérapeutiques	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les molécules des traitements médicamenteux et leurs doses	28
Tableau 2: Les doses et les posologies des molécules des schémas thérapeutiques de notre étude.....	49
Tableau 3: La répartition des résultats de l'efficacité des traitements selon les divers schémas d'éradication du Groupe 2.....	50
Tableau 4: La répartition des résultats de l'efficacité des traitements selon les divers schémas d'éradication du Groupe 3.....	50
Tableau 5: Résultats des nouveaux schémas prescrit chez 3 patients.....	51
Tableau 6: Comparaison de l'efficacité des divers schémas thérapeutiques de l'éradication de HP des deux groupes 2 et 3.....	51

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : LA PARTIE THEORIQUE	3
1. PRESENTATION DE LA MALADIE :	4
1.1. Histoire de la maladie :	4
1.2. Définition de l'ulcère gastroduodéal :	5
1.3.L'épidémiologie :	6
a. La prévalence de l'infection :	6
b. Réservoir et mode de transmission de la bactérie :	7
1.4.L'agent pathogène : Helicobacterpylori :	8
a. La classification et la taxonomie :	8
b. La morphologie bactérienne :	8
c. Les caractères biochimiques et culturels :	9
d. Les caractères génomiques :	10
e. Les facteurs de virulences :	11
f. Le pouvoir pathogène de la bactérie :	12
2. LA PHYSIOPATHOLOGIE:	14
3. LA SYMPTOMATOLOGIE :	15
4. LES FACTEURS FAVORISANTS L'INFECTION :	16
5. LES COMPLICATIONS DE L'INFECTION :	17
6. LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE :	19
6.1 Les indications de la recherche de la maladie :	19
6.2 Les méthodes de diagnostic :	20
a. Les méthodes Invasives : (Directes)	20
b. Les méthodes non invasives : (Indirecte).....	24
6.2 Les avantages et inconvénients des méthodes de diagnostics :	27

7. LE TRAITEMENT :	28
7.1 Le traitement médicamenteux :	28
a. Les doses et les posologies des molécules recommandées :	28
7.2 La trithérapie classique :	29
a. La trithérapie :	29
b. Echec du traitement :	29
7.3 La nouvelle thérapie :	31
a. La Quadrithérapie bismuthé :	31
b. Le traitement séquentiel :	32
c. Echec du traitement :	33
7.4 Traitement chirurgical :	34
7.5 Traitement adjuvant :	34
7.6 Le contrôle de l'éradication :	35
8. LES MESURES PREVENTIVES :	36
8.1 Règles médicamenteux :	36
8.2 Règles d'hygiéno-diététiques :	36
8.3 La vaccination anti-HP :	37
PARTIE 2 : LA PARTIE PRATIQUE	38
I. INTRODUCTION :	39
II. RESULTATS :	43
1. Les caractéristiques épidémiologiques des patients infectés :	43
1.1 L'âge :	43
1.2 Le sexe :	44
1.3 L'origine :	45
2. Les caractéristiques cliniques des patients infectés :	46
3. Les caractéristiques endoscopiques des patients infectés :	47
4. Les résultats du test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 :	47
4.1 Le test respiratoire en diagnostic de l'infection :	47

4.2 Le test respiratoire en contrôle de l'éradication de l'infection après le traitement de l'éradication :	48
4.3 Le test respiratoire en diagnostic de l'infection et en contrôle après le traitement de l'éradication :	48
5. L'évaluation des schémas thérapeutiques de l'éradication de l'Helicobacter pylori selon les résultats du test respiratoire après le traitement :	49
6. La comparaison de l'efficacité des traitements de l'éradication selon les résultats du test respiratoire :	52
III. DISCUSSION :	53
CONCLUSION	60
RESUMES	
ANNEXE	
BIBLIOGRAPHIE	



Introduction

Depuis sa découverte en 1982 par les deux chercheurs australiens, (John Robin Warren et Barry Marshall) la bactérie Helicobacter pylori (HP) est considérée comme la principale cause d'ulcère gastroduodéal (UGD). Dans le monde entier, cette bactérie infecte sans distinction les hommes et les femmes. Elle est ainsi considérée comme une infection précoce dans l'enfance ayant une évolution silencieuse et qu'elle se manifeste avec l'âge par l'apparition des maladies ulcéreuses et des troubles digestifs importants.

L'infection à HP constitue un défi de santé publique avec une mobilisation importante des autorités sanitaires dans certains pays en voie de développement, en raison de la morbi-mortalité importante. En Europe, si l'infection a quasiment disparu chez les enfants de souche européenne, sa prévalence reste élevée dans les populations âgées contaminées dans leur enfance [1], mais aussi dans les populations immigrées de première, voire de deuxième génération provenant des pays émergents ou en voie de développement [2].

Il existe de nombreuses méthodes de diagnostic de l'infection : les méthodes invasives et les méthodes non invasives, le choix parmi les nombreuses techniques validées directes ou indirectes repose sur la nécessité ou non d'une exploration endoscopique du malade et la prise en compte des avantages et des inconvénients de chaque technique [3] ; [4].

De nos jours, et avec l'amélioration des secteurs médicaux et pharmaceutiques, l'éradication de HP favorise la cicatrisation des ulcères et fait disparaître les complications et les récurrences ulcéreuses, avec un risque de ré-infestation par HP très faible à l'âge adulte dans les pays développés [5]. Sans oublier le risque accru de l'apparition des résistances bactériennes au traitement d'éradication.

L'objectif de notre thèse est de déterminer la pathogénie de l'infection, d'étudier les méthodes de diagnostic principalement le test respiratoire à l'urée C13 et d'étudier les schémas thérapeutiques proposés pour l'éradication de cette bactérie.



Partie 1 :
La Partie Théorique

1. PRESENTATION DE LA MALADIE :

1.1.Histoire de la maladie :

- L'existence de cette bactérie était suspectée depuis le début du XXe siècle [6]
- Le premier rapport à propos de l'ulcération gastrique a été écrit en 1586 par le médecin italien Marcello Donati.[7] ; [8] ; [9].
- En 1889, un professeur Pologne B,Jaworski a signalé la présence d'organismes spiralés dans des lavages gastriques humains [10].
- EN 1893 Bizzozero a pu observer microscopiquement pour la première fois ces organismes spiralés dans l'estomac d'un animal [11], Puis en 1896, Salomon, les a mis en évidence chez le rat et le chat [12].
- C'est en 1982 que deux chercheurs australiens, John Robin Warren et Barry Marshall, identifient puis cultivent pour la première fois une bactérie inconnue nichée dans la paroi de l'estomac de plusieurs patients atteints d'ulcères [9].
- En 1994, le « National Institutes of Health » affirmait que la plupart des ulcères gastriques récurrents étaient causés par HP et recommandait l'adjonction d'antibiotiques, elle a été aussi classée parmi les agents carcinogènes de classe I par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il s'agit de la première bactérie carcinogène reconnue [13].
- Cette découverte faite en 1982, couronnée par le prix Nobel de médecine décerné en 2005 à Barry Marshall et à Robin Warren, a provoqué un bouleversement des conceptions, non seulement en gastroentérologie mais également en microbiologie [14] ; [15].

1.2. Définition de l'ulcère gastroduodénal :

L'UGD peut être considéré comme une perte de substance pariétale correspondant à une destruction localisée de la muqueuse gastrique ou duodénale. Sur le plan anatomique, l'UGD se distingue par l'interruption de la muqueuse et de la musculature avec la présence d'un bloc inflammatoire, parfois scléreux à la périphérie. Sur le plan physiologique, il existe chez le sujet sain un équilibre entre l'agression chlorhydropeptique (HCL, pepsine, gastrine) et la défense de la muqueuse gastrique (mucus, bicarbonates, flux sanguin muqueux, cytoprotection). L'UGD se produit quand les facteurs agressifs dominent les facteurs protecteurs [16]. (Figure 1).

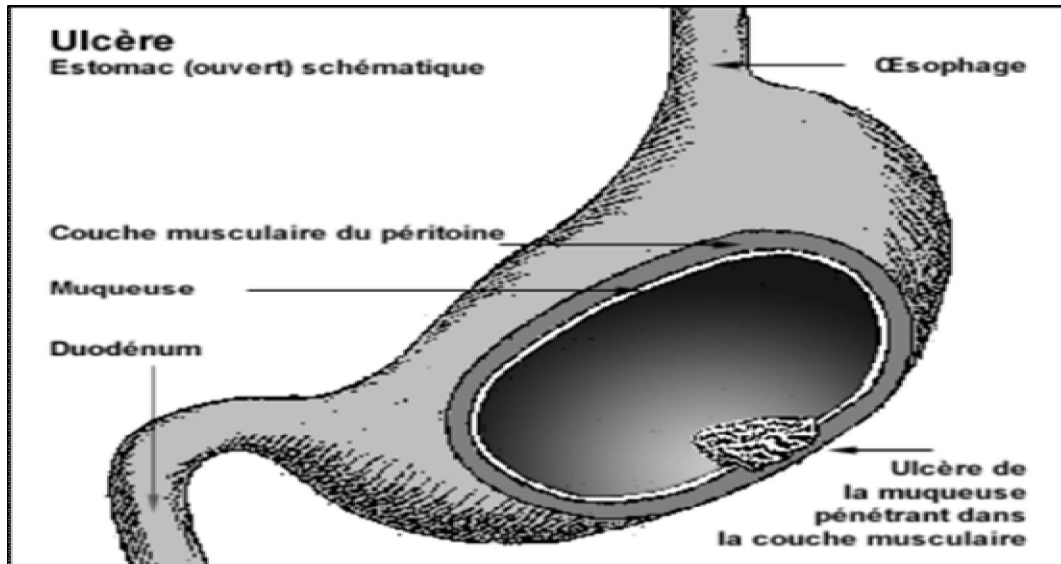


Figure 1: La localisation de l'ulcère au niveau de la paroi gastrique [17]

C'est une maladie chronique, pouvant être symptomatique ou asymptomatique, compliquée ou non compliquée [18].

Le lien entre HP et la maladie ulcéreuse peptique a été clairement établi. C'est ainsi qu'on retrouve HP dans plus de 90% et 70% des cas d'ulcères duodénaux et gastriques, respectivement [19].

1.3.L'épidémiologie :

a. La prévalence de l'infection :

L'infection à HP atteint plus de 50 % de la population dans le monde. La prévalence de l'infection est beaucoup plus importante dans les pays en voie de développement (80-95 %) que dans les pays industrialisés (15-30 %) [13]. Dans les pays en voie de développement, l'infection est rapidement acquise dans l'enfance et environ 80 % des personnes sont infectées à l'âge de 20 ans [20] (Figure 2). Le taux d'acquisition d'une nouvelle infection à HP dans les pays en développement est de 1 à 2% par année [21]. Dans les pays développés, il est de l'ordre de 0,2 à 1% [22].

Au Maroc il y a peu d'étude sur l'épidémiologie de l'infection, cependant les résultats fournis par certaines études montrent que la prévalence de l'infection est similaire à celle des pays en voie de développement.

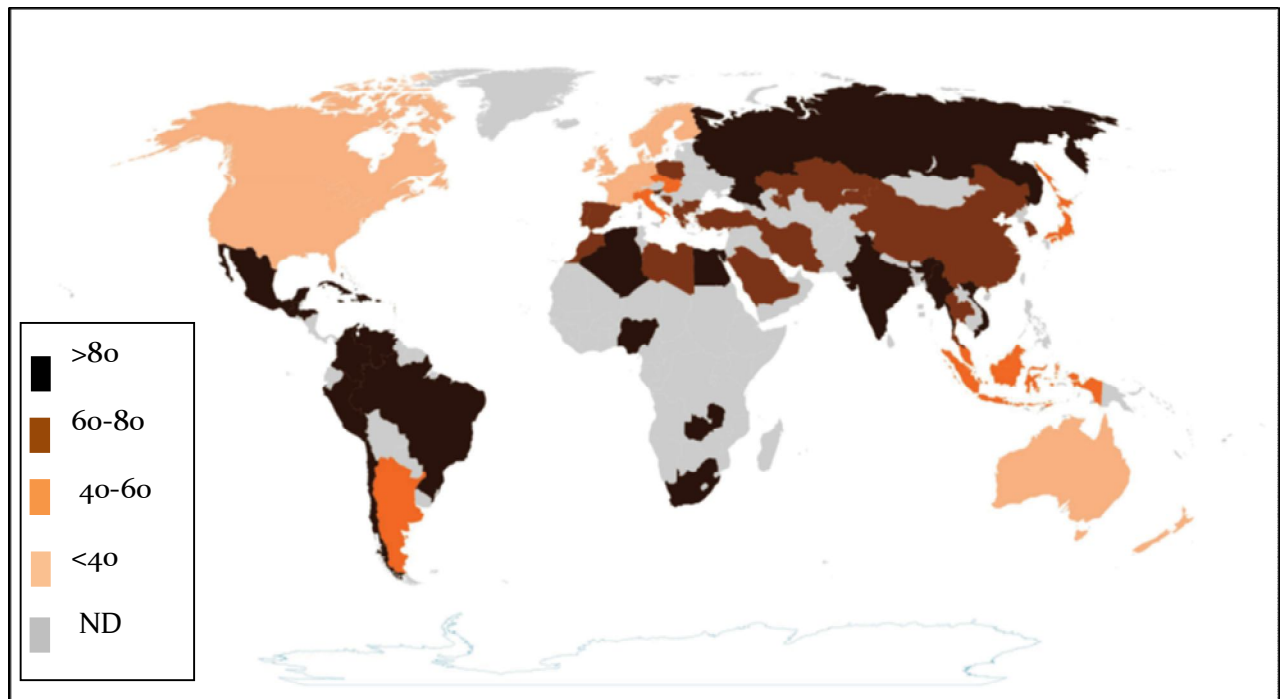


Figure 2: La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans le monde [23]

b. Réservoir et mode de transmission de la bactérie :

L'homme est le principal réservoir de HP, l'estomac humain est son principal habitat, néanmoins la bactérie a été retrouvée au niveau du duodénum, de l'œsophage, du rectum, des selles, de la salive et de la plaque dentaire [24].

La transmission de HP est essentiellement interhumaine. Les données montrent que la transmission a lieu essentiellement dans l'enfance et dans la famille [25]. L'infection se transmet selon des modalités variables oro-orale ; gastro-orale ou féco-orale [26]. L'homme pourrait aussi s'infecter indirectement via l'alimentation, l'eau, et les animaux [20].

La bactérie passe d'un individu à un autre par la salive contaminée lors de régurgitations ou bien par le liquide gastrique lors de vomissements [27], elle peut aussi être transmise par la voie iatrogène (matériels médicaux mal stérilisé : appareillages d'endoscopie....) [28].

La contamination des crudités se ferait par l'intermédiaire d'eau contaminée utilisée pour l'irrigation ou le lavage, ce qui implique que HP soit capable de survivre dans l'eau [13]. Selon l'étude de Moreno, HP pourrait résister à la chloration [29].

HP a en outre été détecté dans le lait de vache et de mouton, la bactérie était détectée par PCR (gène ureA) dans 72 % des échantillons du lait cru et dans 55 % des échantillons du lait pasteurisé testés [30] ; [31].

De nombreuses études mettent en exergue le rôle de réservoir de HP des animaux, notamment les singes, les chats, le mouton, les cafards, et peut être même les mouches [20] ; [22]. Les mouches et les cafards peuvent, via des contacts possible matières fécales/aliments, véhiculer de faible quantité de bactérie [32]. Finalement aucun réservoir naturel n'a été identifié de façon formelle dans les pays développés. Le risque de transmission instrumentale est maintenant écarté par l'application des procédures de désinfection du matériel endoscopiques [33]. Cependant, l'infection à HP reste fréquente en Europe dans les populations immigrées provenant des pays émergents ou en voie de développement [5].

1.4.L'agent pathogène : *Helicobacter pylori* :

a. La classification et la taxonomie :

Elle est classée dans le règne des Bacteria , la division des Proteobacteria, la classe des Epsilonproteobacteria, l'ordre des Campylobacterales, la famille des Helicobacteraceae, le genre des Helicobacter et l'espèce *Helicobacter pylori* [34].

A ce jour, le genre *Helicobacter* regroupe plus de 20 espèces reconnues, avec de nombreuses espèces en attente de reconnaissance. Elles colonisent la muqueuse digestive de l'homme ou d'animaux [35].

b. La morphologie bactérienne :

HP est un bacille à Gram négatif de forme spiralée qui colonise la muqueuse gastrique de l'homme. Elle se présente comme un bacille incurvé en forme de S. Sa taille est de 2,4-4 µm de long et de 0,5-1 µm de large. Elle présente, à une extrémité, cinq à six flagelles qui sont nécessaires pour sa mobilité [36] (Figure 3).



Figure 3: L'aspect d'HP en microscopie électronique montrant les flagelles

(Photo du Prof. Yutaka Tsutsumi, Université de Fujita, Japon)

c. Les caractères biochimiques et culturels :

HP présente un habitat unique, la muqueuse gastrique de l'homme, et est parfaitement adaptée à cet environnement hostile grâce à la production d'une uréase en grande quantité, elle permet aux bactéries d'utiliser l'urée comme source d'azote [36].

Toutes les espèces du genre *Helicobacter* ont une oxydase et une catalase fonctionnelle, alors que certaines espèces entériques n'ont pas d'activité uréase [37].

Lorsque la bactérie est cultivée sur un milieu solide, elle perd son aspect spiralé et ressemble à un bâtonnet légèrement incurvé. Après une culture *in vitro* prolongée au-delà de 4 à 5 jours, HP prend une forme coccoïde [36] (Figure 4).

Sa culture est délicate, elle nécessite des milieux riches et un délai de plusieurs jours. Elles ont une croissance optimale à 37 °C en microaérophilie (3-7 % O₂). Les *Helicobacters* sont des chimioorganotrophes n'utilisant pas les sucres, mais les acides organiques et aminés [36] ; [38].

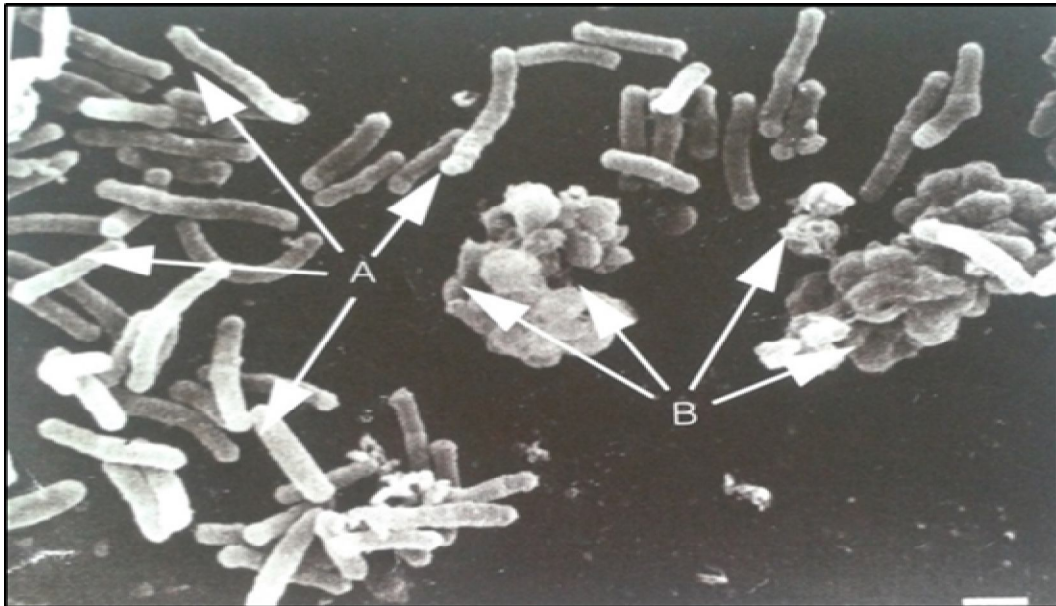


Figure 4: Vue en microscopie électronique de formes bacillaires (A) et coccoïdes (B) de *Helicobacter pylori* [35]

d. Les caractères génomiques :

Le séquençage du génome de HP a été considéré comme une avancée importante dans la compréhension de la pathogénicité de cette bactérie :

Le gène CagA est un marqueur de l'îlot Cag PAI, région génomique d'environ 40 kB contenant 31 gènes putatifs [39]. Certains gènes de l'îlot codent un appareil de sécrétion de type IV, complexe protéique permettant la translocation dans le cytoplasme des cellules épithéliales ou phagocytaires d'une protéine immunodominante de 128 kDa : la protéine CagA [40].

Un gène codant pour une protéine VacA de 140kDa est présent dans toutes les souches de la bactérie, mais l'élaboration d'une toxine mature ne se produit que dans la moitié de celle-ci [41].

Le génome de HP est composé d'une partie stable qui constitue le cœur fonctionnel du génome et permet d'assurer l'homogénéité de l'espèce, associé à une partie variable qui permet l'adaptabilité de la bactérie à son environnement : adaptabilité potentiellement impliquée dans la capacité d'une souche à faire perdurer l'infection et surtout à orienter le devenir de l'infection à HP vers des pathologies gastriques particulières [36]. Deux zones variables ont été nommées « s » et « m », correspondant respectivement à la région codant le peptide signal et à celle située au milieu du gène (middle). Ces régions peuvent correspondre à deux allèles différents, s1, s2, m1, m2, [42]. Une troisième région a récemment été décrite, la région « i » (intermediate) avec ses deux allèles i1 et i2, et serait déterminante pour la virulence [43]. Cette diversité pourrait avoir une influence sur la pathogénicité de certaines souches ou avoir un rôle dans la capacité de survie de la bactérie au niveau de l'hôte [44] ; [45]. Il existe une extrême diversité du génome des souches cliniques de HP, et des souches plus ou moins pathogènes. Le profil génotypique : CagA+, VacA-s1m1, est le plus fréquemment associé à des pathologies inflammatoires sévères [46].

e. Les facteurs de virulences :

HP dispose de tout un arsenal de propriétés lui permettant de résister à l'acidité gastrique, elle est capable d'altérer la muqueuse gastrique et plusieurs mécanismes peuvent contribuer à cet effet [47] ; [48]. Ces propriétés sont les facteurs de virulences bactériennes, qui sont présentés comme suit : (Figure5)

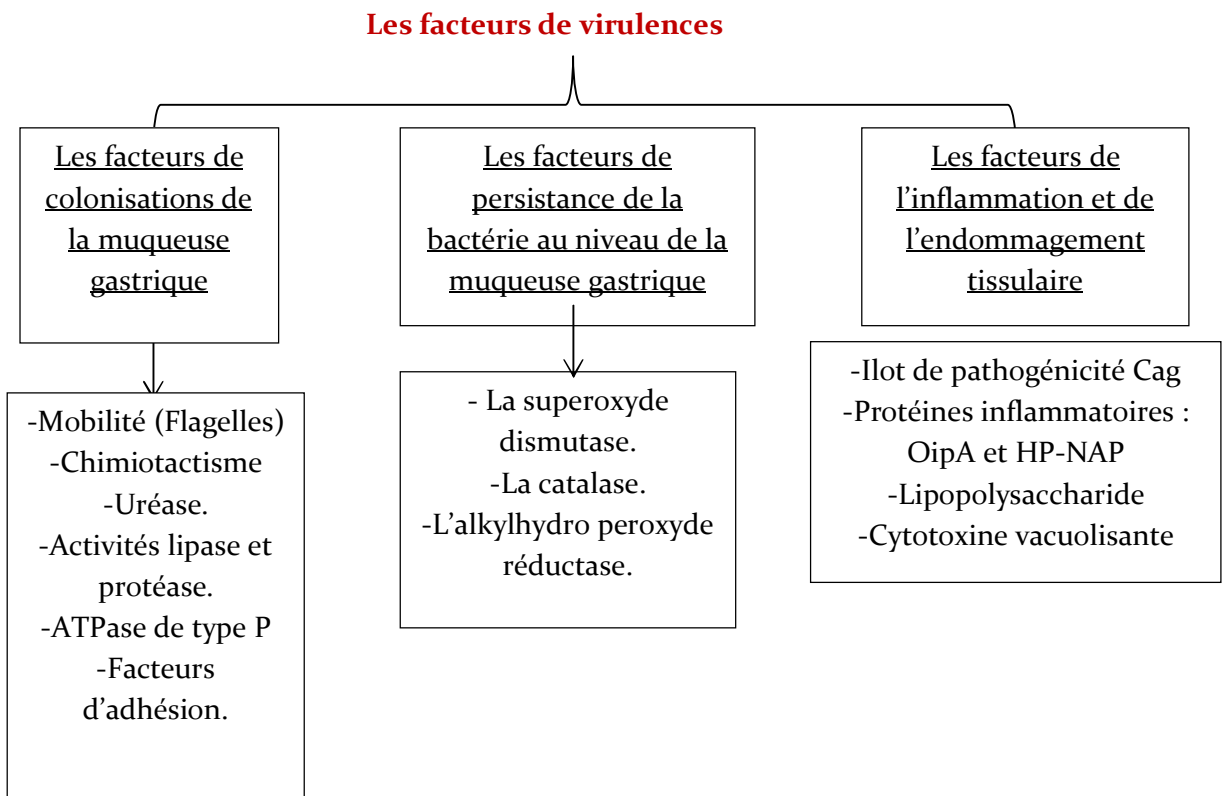


Figure 5: Les facteurs de virulence de Helicobacter pylori [41] ; [48] ; [49]

f. Le pouvoir pathogène de la bactérie :

Le pouvoir pathogène de la bactérie s'exprime par ses facteurs de virulences :

-La mobilité et le chimiotactisme permettent à la bactérie de coloniser la muqueuse gastrique. Parmi les protéines associées à la biogenèse de l'appareil flagellaire : FlgE (protéine crochet), FlagA [50] et FlagR [51]. Le chimiotactisme se fait par l'intermédiaire des protéines MCPs qui par un processus de signalisation, interagissent avec le moteur de l'appareil flagellaire [48].

-L'activité uréase est formée de l'association de deux sous-unités UreA et UreB. Elle est sécrétée et peut agir à distance. Elle est essentielle à la colonisation de la muqueuse gastrique, [41]. Des mutants non uréolytiques sont incapables de coloniser la muqueuse gastriques [52] ; [53].

-L'activité protéase aboutit à la désintégration de la structure polymérique de la mucine, alors que l'activité lipasique, lèse l'intégrité de la structure phospholipidique de l'épithélium de surface [41].

-Les facteurs d'adhésion permettent une adhérence à la surface cellulaire, ce qui la protège du péristaltisme et de la desquamation de la muqueuse gastrique [13]. L'attachement à la paroi est également indispensable pour initier la réponse inflammatoire [41]. Un certain nombre d'adhésines a été identifié ; ce sont les adhésines codées par : le gène babA [48] ,le gène babB [54], le gène alpA, et le gène alpB [57].Très récemment, une nouvelle adhésine, codée par le gène sabA a été identifié [56].

-Trois enzymes permettent à HP de s'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte :

*La superoxyde de dismutase, l'alkylhydroperoxyde réductase [57]. Il s'agit d'enzymes piègeurs de radicaux libres qui semblent favoriser l'implantation bactérienne au niveau de la muqueuse gastrique mais également accélérer l'apoptose [41].

*La catalase semble importante pour la survie de la bactérie au contact des cellules phagocytaires [58].

- Ilot de pathogénicité Cag : Il est présent chez certaines souches et pas d'autres. Certains codent pour un système de sécrétion de type IV [59].

- Les protéines inflammatoires : OipA a été identifiée comme une protéine de la membrane externe capable d'induire la production de l'IL8 [60]. Et HP-NAP se lie à des récepteurs spécifiques de la membrane et par conséquent la stimulation des neutrophiles humains [41].

-Lipopolysaccharide: Il s'agit d'une famille de glycolipides, dont surtout le lipide A, présent dans l'enveloppe cellulaire des bactéries Gram négatif, dont HP. Il stimule la libération de cytokines et possède des activités endotoxiques. Il inhibe la synthèse de la mucine et stimule la sécrétion de pepsinogène [61].

- Cytotoxine vacuolisante : La cytotoxineVacA est responsable de la vacuolisation de certaines lignées cellulaires épithéliales gastriques [36].

2. LA PHYSIOPATHOLOGIE:

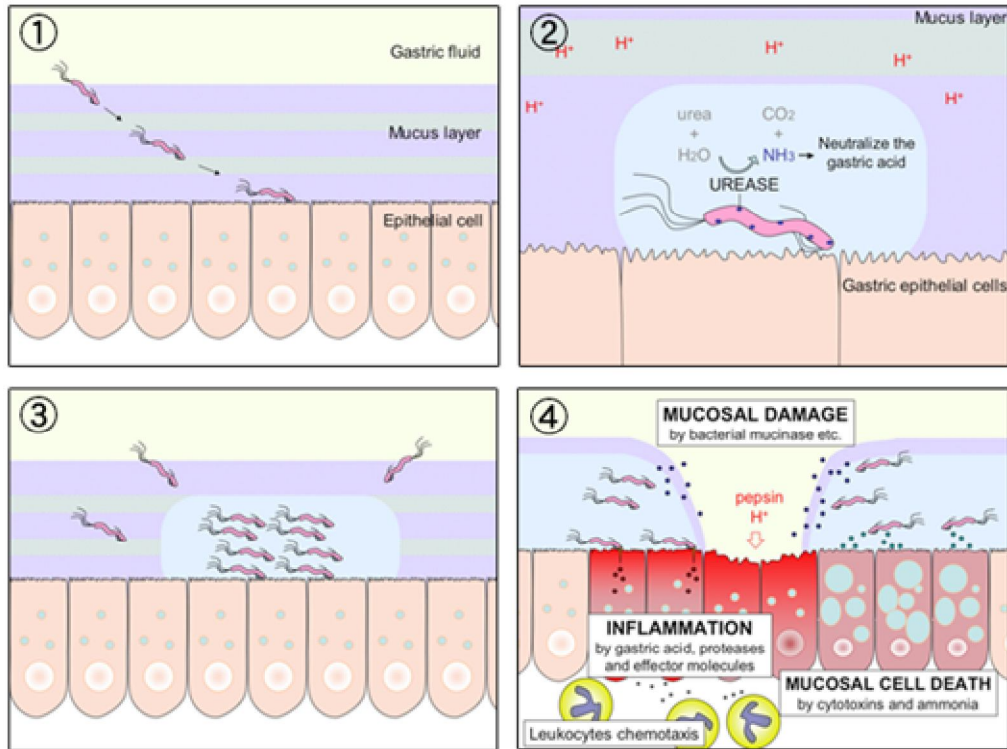


Figure 6: Le mécanisme d'installation de l'ulcère au niveau de la muqueuse gastroduodénale [62]

1) HP traverse le mucus, grâce à la présence des flagelles polaires, engainés et d'une morphologie spiralée qui lui permettent, de pénétrer dans la couche de mucus. Une faible proportion atteint la surface des cellules épithéliales et y adhèrent grâce à l'expression d'adhésines [48], seules les cellules épithéliales possèdent des récepteurs spécifiques pour les adhésines de le HP ce qui explique leur liaison [36].

2) La bactérie hydrolyse l'urée présente dans l'environnement gastrique grâce à sa propriété d'uréase, et produit de l'ammoniac et du carbonate et permet de tamponner l'acidité gastrique et par conséquent permet sa survie [48].

3) La persistance de la bactérie au niveau de la muqueuse gastrique grâce à ses enzymes secrétés. La bactérie possède ainsi une ATPase de type P qui peut catalyser un

échange NH_4^+/H^+ pouvant protéger la bactérie contre l'alcalisation excessive due à l'uréase [63].

4) L'interaction de la bactérie avec une cellule gastrique humaine conduit à créer une importante réponse inflammatoire :

- La sécrétion et la translocation de la protéine CagA dans la cellule via le système d'injection IV, [64] ; [65] ; [66] ; [67] permettra l'induction de la sécrétion d'interleukines IL-8, IL-10 et IL-12 [66] ; [68]. Cette réponse épithéliale est aussi augmentée par la présence des cytokines pro inflammatoires et le TNF qui vont aboutir à l'activation des neutrophiles [6]. Ces derniers sont capables de rompre la barrière endothéliale vasculaire à l'aide des élastases, catalases et myéloperoxydases libérées par ces cellules.

- La cytotoxine VacA qui est une fois dans le cytoplasme elle serait capable d'activer une voie métabolique conduisant à l'apoptose cellulaire.

L'induction de cytokines par la muqueuse, l'activation des neutrophiles, les lésions épithéliales, ainsi que la persistance d'HP dans la muqueuse aboutissent à une infection chronique [48] (Figure 6).

3. LA SYMPTOMATOLOGIE :

Le plus souvent, il s'agit d'une infection asymptomatique et sans manifestations cliniques. Cependant les patients atteints peuvent se plaindre de manière caractéristique d'une douleur brûlante qui survient 2 à 3 h après les repas ou le réveil et qui peut être soulagée par la nourriture et des antiacides. Dans les cas les plus graves : l'infection peut se manifester par des complications telles qu'une hémorragie digestive (hématémèse, méléna), une perforation avec péritonite ou une obstruction gastrique par suite d'un œdème du canal pylorique [69].

4. LES FACTEURS FAVORISANTS L'INFECTION :

***Les facteurs environnementaux :** Les principaux facteurs de risque favorisant l'infection sont la promiscuité, le manque d'hygiène, de l'eau de boisson souillée. D'autres facteurs ont été également identifiés comme un niveau d'éducation bas des parents (en particulier celui de la mère), le fait de ne pas allaiter au sein, des habitudes culturelles telles que le pré mastication ou le partage de plats [13].

***Les facteurs iatrogènes :** La consommation importante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'aspirine à faible dose augmente la persistance de l'infection dans une population vieillissante favorisant la survenue de l'adénocarcinome gastrique [1]. Un autre facteur d'infection se vérifie lorsque des appareillages médicaux (endoscopes, instruments d'hygiène dentaire) sont utilisés sans être désinfectés entre deux patients [28].

***Les facteurs génétiques :** De véritables formes familiales d'ulcères duodénaux ont introduit l'hypothèse d'une susceptibilité génétique à la maladie ulcéreuse. : L'hyperpepsinogénémie familiale de type I était une cause connue d'ulcère duodénal familial, mais la gastrite à HP est également une cause d'hyperpepsinogénémie, faisant supposer que ces familles étaient contaminées par HP [70].

***L'âge :** L'immaturation de la muqueuse gastrique à l'âge d'enfance est un facteur favorisant l'implantation de la bactérie [30].

***Le stress :** Peut être responsable d'un déséquilibre neurohormonal diminuant la résistance à l'infection par HP [71].

*** Les maladies associées :** La prévalence des infections à HP est particulièrement élevée chez les patients atteints de diabète de type 1. Cela s'explique pour certains par la diminution de la motricité gastrique et de l'activité péristaltique chez ces patients, laquelle favoriserait la colonisation bactérienne. D'autres avancent l'hypothèse de modification chimique de la muqueuse gastrique qui faciliterait l'adhérence bactérienne à sa surface [72].

5. LES COMPLICATIONS DE L'INFECTION :

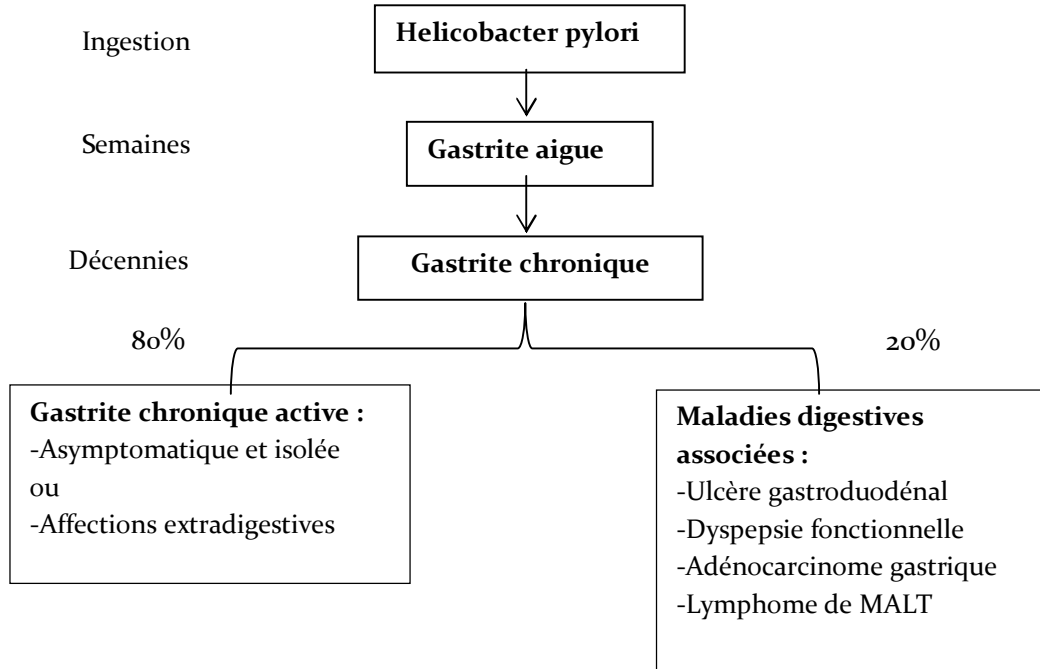


Figure7: Le développement de l'infection à Helicobacter pylori et affections associées à la gastrite chronique [36]

La lésion initiale, qui passe le plus souvent inaperçue, est une gastrite aiguë. En l'absence d'éradication d'HP, elle évolue vers une gastrite chronique [41]. La gastrite peut être étendue à tout l'estomac, La gastrite antrale est associée à l'ulcère duodénal alors que l'atteinte fundique prédominante est associée à l'ulcère gastrique et au cancer. En cas d'ulcère duodénal, on assiste à une hypergastrinémie et une hypersécrétion acide en cas d'ulcère gastrique, on note une diminution de la sécrétion acide par les cellules pariétales fundiques [73].

Cette gastrite chronique guérit très rarement spontanément et est considérée comme jouant un rôle majeur dans la pathogénie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale, de l'adénocarcinome gastrique et des lymphomes de faible malignité de type MALT [41], car HP exerce des effets directs au niveau de la muqueuse gastrique (apoptose/prolifération cellulaire) et indirects via l'inflammation, concourant à des dommages au niveau de l'ADN et a des effets mutagènes [74].

Dans l'étude de Aalykke, l'infection à HP multipliait le risque d'ulcère hémorragique par 2 en sachant que tous les patients inclus et leurs contrôles recevaient des AINS [75].

Le rôle de l'infection à HP dans la survenue de symptômes dyspeptiques a été confirmé l'éradication de HP favorise la disparition des symptômes dyspeptiques [76] ; [77].

Il existe une relation certaine entre l'infection par HP et la modulation des réponses immunitaires. HP est associé à l'apparition de maladies auto-immunes, l'éradication de cette bactérie permet donc l'amélioration de nombreux désordres immunologiques.[78] ; [32]. Des preuves existent également pour les anémies ferriprives inexplicées causées par une malabsorption du fer liée au saignement ou à l'hémorragie d'érosions gastriques causée par l'ulcère [79] ; [80] ; [81]. La carence en vitamine B12 a été aussi confirmée : une gastrite atrophique diffuse à HP pourrait diminuer aussi l'absorption de la vitamine B12 par l'hypochlorhydrie et le déficit en facteur intrinsèque induits et provoquer une anémie parabiernérienne, éventualité rare [82]. (Figure 7)

Finalement des résultats préliminaires sont en faveur d'une diminution de la production gastrique de ghréline (Hormone qui stimule l'appétit) par l'infection à HP, corrélée au degré d'atrophie muqueuse, qui pourrait agir sur le statut nutritionnel, notamment chez la personne âgée [83] ; [80] ; [84].

6. LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE :

6.1 Les indications de la recherche de la maladie :

Les indications de la recherche du traitement de l'infection HP font l'objet d'un consensus international qui a été repris dans différentes conférences d'experts, soit occidentaux, soit asiatiques :

- Ulcère gastroduodénal actif ou ancien
- Dyspepsie non ulcéreuse
- Mise au traitement par AINS ou aspirine faible dose au long cours
- Malades à risque élevé de cancer
- Maladies extradiigestives : surtout Purpura thrombopénique idiopathique, Anémie ferriprive sans cause trouvée et le carence en vitamine B12
- Lymphome du MALT
- Apparentés au premier degré d'un patient ayant un cancer gastrique
- Lésion pré néoplasiques étendues
- Traitement au long cours par IPP
- Antécédents ulcéreux personnels documentés (endoscopie.....) sans éradication de HP préalable
- souhait du patient

[4] ; [73] ; [74] ; [79] ; [85]

6.2 Les méthodes de diagnostic :

a. Les méthodes Invasives : (Directes)

➤ Examen anatomopathologie :

L'examen anatomopathologique est important non seulement pour le diagnostic de l'infection par HP, mais aussi pour l'évaluation de la muqueuse gastrique. Il peut être utilisé pour démontrer la présence d'une gastrite active, d'atrophie, de métaplasie intestinale, de dysplasie et de malignité [86].

Elle présente une sensibilité et une spécificité supérieures à 95% [35]. La recherche histologique repose sur l'identification de la bactérie à l'aide de colorations simples (Giemsa modifié, crésyl violet...) (Figure 8) ou plus complexes, mais très précises comme la coloration trichrome de Genta.[87].

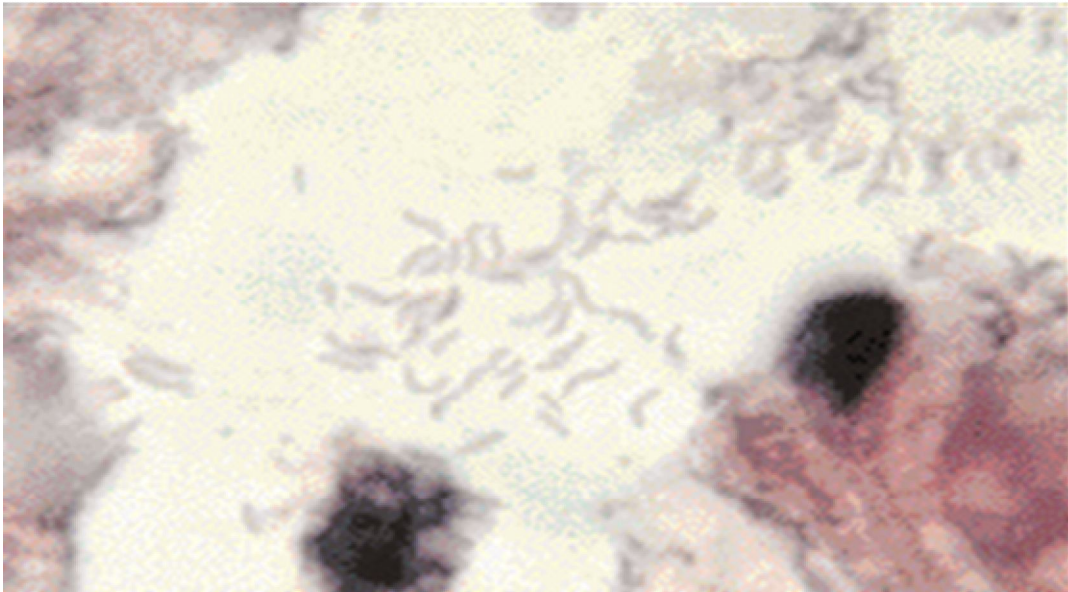


Figure 8: L'aspect histologique de *Helicobacter pylori* dans le mucus par la coloration crésyl violet [88]

➤ **La culture :**

La culture est la méthode de diagnostic la plus spécifique. Elle permet à partir des biopsies gastriques d'identifier la bactérie, de tester *in vitro* sa résistance aux antibiotiques, de caractériser des facteurs de virulence et de faire un typage génétique pour étude épidémiologique [41]. Sa sensibilité est entre 80-90%, et sa spécificité est à 100% [46].

La culture peut avoir une fiabilité excellente mais les conditions de transport et de traitement au laboratoire sont délicates [59], car HP est une bactérie fragile, d'où la nécessité de respecter des conditions particulières de transport et d'employer des milieux de cultures adaptés [38]. Les principales bases d'agar utilisées sont la gélose « coeur-cervelle », la gélose Columbia et la gélose Wilkins Chalgren. Le sang est un supplément de culture idéal pour cette bactérie comme source de vitamines et d'oligoéléments [59]. Elle peut être aussi cultivée sur gélose au sang (Figure 9), à partir d'une biopsie gastrique. La culture produit des colonies claires, 18 h à 37 °C. La croissance peut être observée 2 à 7 jours sur gélose chocolat [89]. L'incubation se fait à 37°C en atmosphère micro aérobie humide avec 5% d'oxygène, 5 à 10% de CO₂ pendant 7 jours. La culture peut être prolongée jusqu'à 12 jours pour des prélèvements obtenus après traitement anti sécrétoire [41]. Il est en effet nécessaire d'ajouter dans le milieu de culture un certain nombre d'acides aminés. Les lipides sont aussi une autre source possible de carbone et d'énergie. L'ajout de différents agents antimicrobiens peut être nécessaire. Le pH du milieu (entre 5 et 6) et la fraîcheur du milieu (1 semaine maximum) sont deux points primordiaux à respecter [36].

L'identification est réalisée par l'observation des caractéristiques morphologiques des colonies ainsi que par les caractéristiques biochimiques (les réactions positives des tests catalase, oxydase et surtout uréase indiquent avec sûreté la présence de HP), et morphologiques des souches bactériennes. Les colonies sont petites (1 à 2 mm de diamètre), rondes, brillantes et non hémolytiques. La bactérie peut être observée directement à partir des colonies suspectes, par un examen à l'état frais ou après coloration de Gram [90].

Cependant, l'inconvénient principal est son long temps de réponse. Un autre inconvénient est sa dépendance de la viabilité des bactéries, ce qui oblige à respecter des conditions spéciales de prélèvement et de transport de la biopsie [91].

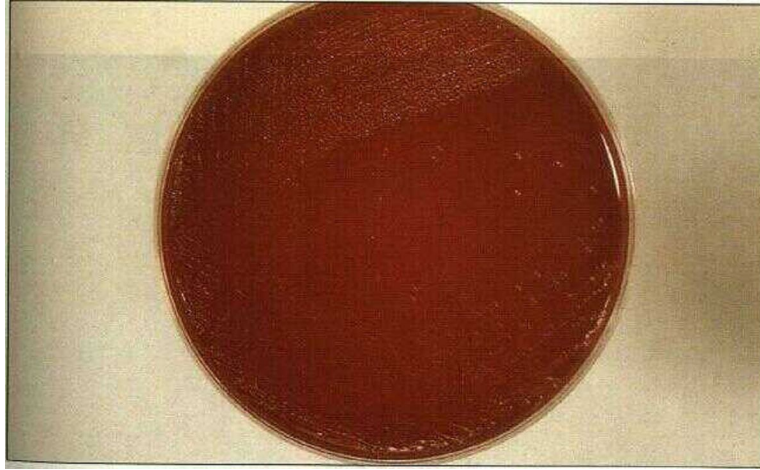


Figure 9: *Helicobacter pylori* sur gélose au sang [89]

➤ **Recherche d'activité uréasique :**

Son principe repose sur la forte activité uréasique [38]. Elle présente une sensibilité de 80% et une très bonne spécificité de 95% [46].

Elle permet de détecter l'activité uréase d'HP dans des prélèvements. Dans un milieu enrichi en urée, l'activité uréase bactérienne induit la libération d'ammoniaque et de bicarbonate qui alcalinisent le milieu et induisent le virage d'un indicateur coloré de pH.

Une température de 37°C permet d'accélérer le virage coloré. L'utilisation de deux biopsies augmente la sensibilité du test [41].

Une partie du produit de broyage peut être mise en suspension dans 100 uL de milieu urée indole et placée à 37°C. Le virage colorimétrique observé dans les heures qui suivent l'ensemencement permet de suspecter la présence de HP [35] (Figure 10).

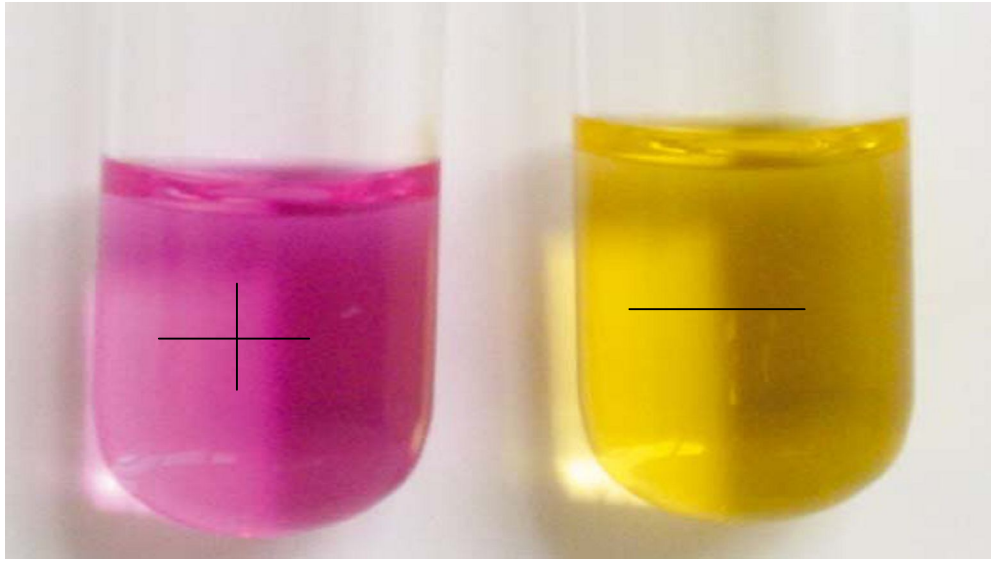


Figure 10: La mise en évidence de l'activité uréasique de *Helicobacter pylori* [36]

Une réaction tardive faussement positive est observée dans moins de 5% des cas, en cas de colonisation bactérienne par d'autres bactéries uréase positive chez des sujets achlorhydriques, ou en cas d'infection par *Helicobacter heilmannii*. Une fausse négativité est observée en cas de colonisation faible, notamment après éradication incomplète ou sous traitement anti sécrétoire [41].

➤ **Détection de séquence d'ADN spécifique PCR :**

L'amplification génique ou polymérisation en chaîne (PCR) en temps réel est réalisable sur les biopsies gastriques [92]. Elle consiste à produire de multiples copies d'une séquence spécifique d'ADN isolée à l'aide d'amorce, permettant d'identifier ainsi la présence d'une bactérie. L'application de cette technique à la recherche de HP a permis le clonage et le séquençage d'importants gènes responsables de la colonisation et de la pathogénicité de cette bactérie [88]. Elle permet en outre d'étudier les empreintes génomiques des souches et de faire ainsi des suivis épidémiologiques avec possibilité d'études rétrospectives sur biopsies conservées dans le formol [41]. La PCR est une méthode sensible (>90 %), objective et spécifique (100%), elle permet l'obtention de résultats rapides sans demander des conditions strictes de transport. Cependant, elle ne permet pas la détermination de la sensibilité aux antibiotiques sauf pour les macrolides [90]. L'extraction de l'ADN à partir d'une biopsie gastrique est possible à l'aide de kits commercialisés voire d'extracteurs automatiques [35].

b. Les méthodes non invasives : (Indirecte)

➤ Test Respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 :

Il s'agit d'un test global, sensible (90-100%) et présente une très bonne spécificité (95-99%) évaluant la présence de la bactérie quelle que soit sa localisation dans la cavité gastrique.

Ce test est fondé sur l'activité uréasique de la bactérie. Il détecte la production de CO₂ marqué au carbone 13 dans le gaz expirés, après ingestion et hydrolyse par l'uréase bactérienne, l'urée enrichie en cet isotope (Figure 11).

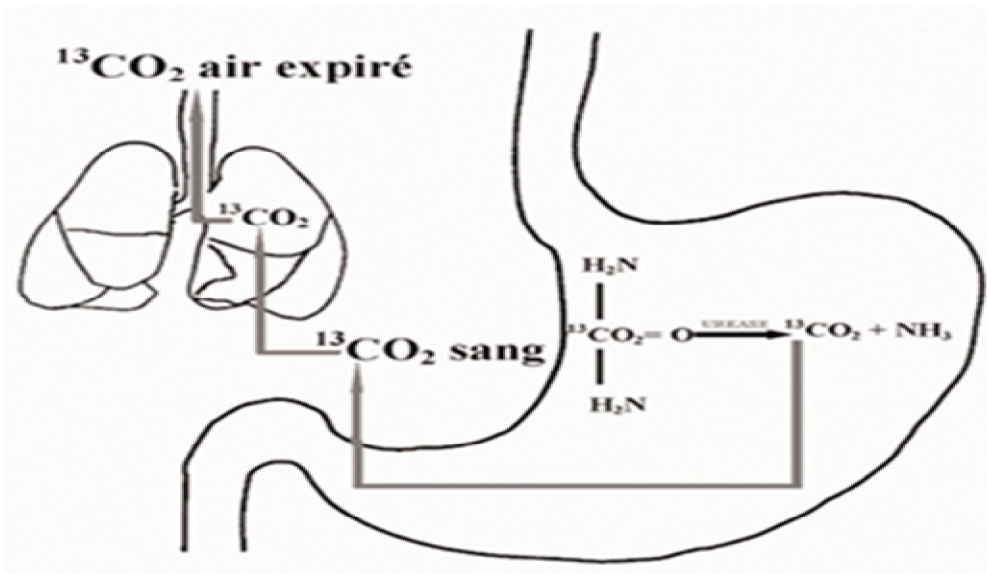


Figure 11: Le principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 [88]

Le $^{13}\text{CO}_2$ est détecté dans l'air expiré juste avant et 30 minutes après l'ingestion de l'urée. Ce test nécessite que les malades soient à jeun depuis plus de 6h.

L'administration d'un repas d'épreuve retardant la vidange gastrique, augmente le temps de contact entre l'urée marquée et la muqueuse gastrique, et est recommandée pour améliorer la sensibilité du test et diminuer la quantité d'urée marquée à utiliser. Différents types de repas d'épreuve ont été proposés mais récemment, les repas d'épreuve riches en

lipides ou en glucides ont été remplacés par l'acide citrique 0.1M, ou le jus d'orange pur avant le test et de l'eau du robinet utilisée pour dissoudre l'urée marquée au C13. En plus de son action sur la vidange gastrique, l'acide citrique pourrait éliminer l'activité uréasique des bactéries oropharyngées. Une étude récente montre que l'acide citrique pourrait augmenter l'accessibilité de l'urée à l'uréase intrabactérienne. Le test dure environ 40 minutes. La concentration de $^{13}\text{CO}_2$ dans l'air expiré est mesurée au laboratoire par un chromatographe en phase gazeuse et un spectromètre de masse [41] ; [93] ; [35]. Le résultat est exprimé en différence (delta ‰) de concentration en ^{13}C entre les deux prélèvements [94].

Le test doit être réalisé avant tout traitement ou 4 semaines après la fin du traitement d'éradication pour le contrôle de l'éradication, et il est également recommandé chez la personne âgée [83] et certains kits sont adaptés à l'enfant [95].

De faux négatifs ont été décrits lorsque :

- le test est pratiqué moins de 7 jours après un traitement antibiotique ou par inhibiteurs de la pompe à protons. Il est donc recommandé de faire le test un mois après arrêt de tout traitement.
- le test est pratiqué moins de 4 h après une gastroscopie et seraient en rapport avec une augmentation de la PaO_2 du mucus gastrique [41].
- les malades ont eu une gastrectomie,
- il y a une faible charge bactérienne [41].

Théoriquement, les résultats faussement positifs peuvent être dus à l'activité uréasique de bactéries de la flore buccale ou intestinale (en cas d'hypochlorhydrie), conduisant à une prolifération bactérienne dans l'estomac. Cependant, cette situation n'a jamais été décrite. Par contre, *Helicobacter helmanii* peut également être à l'origine d'un résultat positif [90].

➤ **Les méthodes de recherche de la réponse immunitaire :**

La réponse humorale à l'infection à HP est caractérisée par la production d'anticorps spécifiques qui peuvent être détectés dans le sang, la salive ou l'urine et sont utilisés pour le sérodiagnostic de l'infection [41].

Détection des anticorps dans le sang

Le test immunoenzymatique ELISA est la méthode la plus couramment utilisée pour détecter les anticorps anti-HP dans le sérum. En utilisant ce test, il est possible de détecter les anticorps anti-HP des différentes classes d'Ig, et d'obtenir des résultats quantitatifs [41].

Cette méthode permet ainsi la détection de certains marqueurs sérologiques de virulence des souches (anticorps anti CagA, par exemple) [90].

Les antigènes d'origine naturelle sont plus performants que les antigènes synthétiques purifiés ou recombinants [97], il est préférable de renouveler la recherche en utilisant un ELISA utilisant des antigènes différents.

Détection d'anticorps dans la salive

La détection des anticorps IgG anti HP dans la salive à l'intérêt d'être encore moins invasive qu'un prélèvement sanguin, elle consiste à obtenir de la salive à l'aide d'un matériel de prélèvement spécial. La salive est ensuite utilisée pour le test ELISA [98] ; [99].

Détection d'anticorps dans l'urine

Un test de détection d'anticorps de type IgG, spécifiques de HP dans l'urine, a été développé. Les résultats obtenus dans la seule étude réalisée sont très prometteurs [97].

➤ **Détection d'antigènes dans les selles :**

Ce test détecte la présence d'antigènes de HP dans les selles par une technique ELISA ou immuno-chromatographique. Il présente une très bonne sensibilité et spécificité qui dépasse 90%. Le test antigénique dans les selles, est utilisable à tous les âges, et est sans doute la méthode la plus pratique en pédiatrie, du fait que la collecte de selles ne pose pas de problème à cet âge. Les meilleures performances sont obtenues avec les tests utilisant des anticorps monoclonaux. En pratique, rappelons qu'il ne faut utiliser que des échantillons de selles fraîches. Jusqu'à l'analyse, les selles doivent être stockées au maximum pendant 72 heures, dans un récipient étanche, et à une température de 2 à 8°C, pour le transport au laboratoire. Si ce n'est pas possible, les selles doivent être congelées au laboratoire [35] ; [59].

6.2 Les avantages et inconvénients des méthodes de diagnostics :

Méthodes Invasives :

L'avantage des méthodes invasives est d'allier la recherche de l'infection à HP à l'identification précise des lésions endoscopiques associées. Le principal inconvénient de ces méthodes invasives est de nécessiter le recours à une endoscopie digestive haut, et les biopsies du corps gastrique sont nécessaires pour mettre en évidence HP.

Méthodes non invasives :

Ce sont des méthodes globales, simples et qui ne nécessitent pas d'endoscopie (pas de biopsie). Leur principale inconvénient est qu'elles ne permettent pas de savoir le statut de l'appareil digestif [88].

Il reste à noter que la sensibilité de certaines méthodes diminue dans les situations où la densité bactérienne est diminuée : après traitement antibiotique ou chez le sujet âgé ou récemment soumis à un traitement anti sécrétoire, Pour ces raisons, la détection de la bactérie par les méthodes invasives doit être effectuée de préférences 4 à 6 semaines après l'arrêt d'un traitement antibiotique et au moins 2 semaines après l'arrêt des anti sécrétoires [101] ; [3].

La sensibilité peut être aussi diminuée si le sujet souffre d'une hémorragie ou d'une atrophie de la muqueuse gastrique

7. LE TRAITEMENT :

7.1 Le traitement médicamenteux :

a. Les doses et les posologies des molécules recommandées :

Les antiulcéreux et les antibiotiques sont prescrits avec une posologie de 2 fois par jour :

Tableau 1: Les molécules des traitements médicamenteux et leurs doses[102]

ANTI ULCEREUX	DOSE	ANTIBIOTIQUE	DOSE
Esoméprazole	20mg	Amoxicilline	1g
Lanzoprazole	30mg	Clarithromycine	500 mg
Oméprazole	20mg	Métronidazole/Tinidazole	500mg
Pantoprazole	40mg	Lévofloxacine	500mg
Rabéprazole	20mg	Rifabutine	150mg
Ranitidine	300mg		

7.2 La trithérapie classique :

a. La trithérapie :

La trithérapie a vu le jour en 1993. Depuis la conférence de consensus de 1999, le traitement probabiliste recommandé pour l'éradication de HP est, en effet, la trithérapie associant IPP, Clarithromycine et Amoxicilline [77] ou à un Imidazolé : Métronidazole ou Tinidazole(en cas d'intolérance à l'Amoxicilline [36].

En ce qui concerne les anti-sécrétoires, les IPP sont manifestement plus efficaces que les anti-H2. Une double dose paraît également plus efficace qu'une simple dose d'IPP [103]. L'ajout d'un IPP aux deux antibiotiques augmente le taux d'éradication, réduit l'impact de la résistance primaire et diminue le risque de résistance secondaire. L'IPP doit être maintenu tant que l'éradication n'a pas été obtenue afin de prévenir la récurrence ulcéreuse [102].

Cependant, l'efficacité de cette trithérapie décroît régulièrement (environ 30 % d'échecs), principalement en raison de l'augmentation des résistances aux antibiotiques (Clarithromycine et/ou Imidazolé) [104].

L'usage d'un anti-H2 (Ranitidine) à double dose en deux prises, pendant 14 jours, soit 300mg matin et soir, n'est plus recommandé et reste réservé en cas de contre-indication et/ou d'allergie aux IPP, ce qui est exceptionnel [16].

b. Echec du traitement :

La conférence européenne a proposé trois lignes de traitement (Figure12). La Lévofoxacine est réservée au traitement de recours après un échec et donc ne peut être recommandée que sur la base des résultats d'un antibiogramme [79] ; [106].

C'est ainsi que l'efficacité sur HP de nouveaux antibiotiques a été également testée. Les résultats de l'association Oméprazole-Amoxicilline-Ciprofloxacine chez les malades ayant une double résistance au Métronidazole et à la Clarithromycine ont été décevants (25 % d'éradication) [105]. Enfin il est possible que le Nitazoxanide, nouvel Imidazolé dépourvu de résistance croisée avec le Métronidazole, se montre efficace en cas d'échec des trithérapies classiques [91].

La durée du traitement de la trithérapie est habituellement 7 jours, l'allongement de la durée du traitement de 7 à 14 jours donne des résultats équivalents ou un peu supérieurs [79]. La Rifabutine peut remplacer l'Amoxicilline en cas d'allergie [107] ; [77].

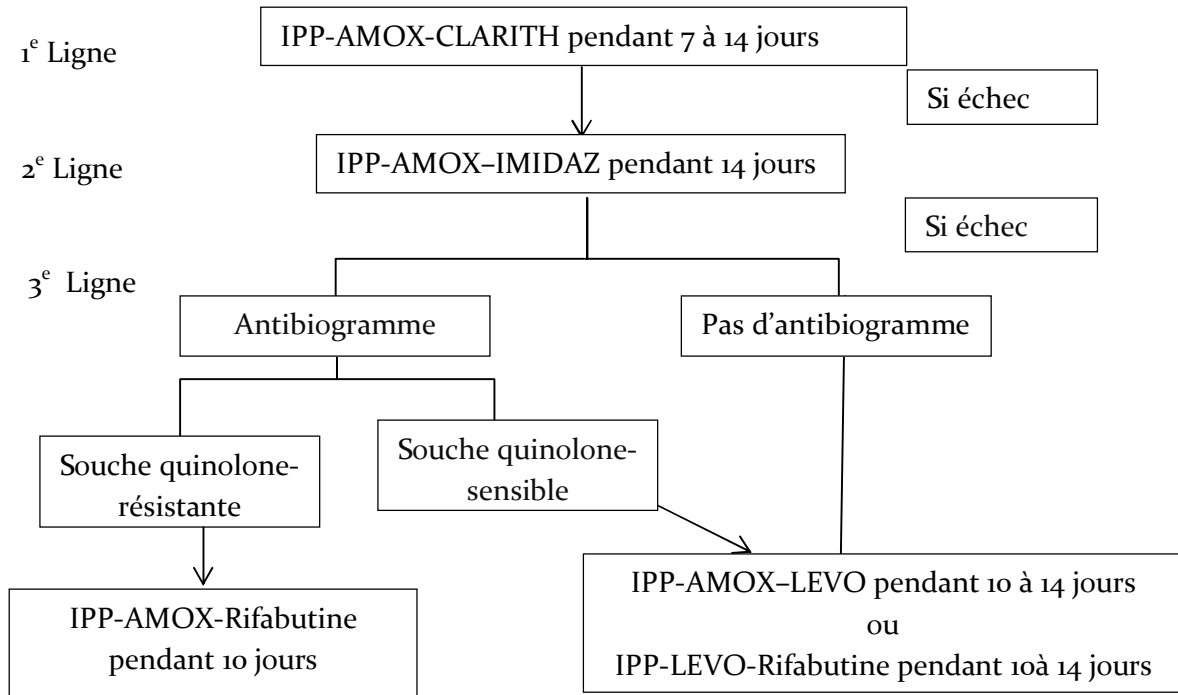


Figure 12: Le schéma thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* [1] ; [108]

7.3 La nouvelle thérapie :

Afin d'augmenter l'efficacité de l'éradication de HP, différentes propositions ont été proposées, on note : la quadrithérapie bismuthé, le traitement séquentiel, les traitements adjuvants comme les probiotiques [109] ; [110], ainsi les chercheurs tendent à développer un vaccin anti-HP afin de prévenir la survenue de l'infection [111]. Récemment, une nouvelle thérapie a été développée du point de vue de la forme galénique médicamenteuse : celle des micro et nanoparticules pour leur capacité d'être en contact direct avec la bactérie, mais aussi pour leur mode de libération ciblé et contrôlé [112].

a. La Quadrithérapie bismuthé :

La quadrithérapie à base de bismuth est proposée dans de nombreux pays. Ce traitement peut cependant être une solution thérapeutique d'exception après échec des traitements habituels. Il se compose de : un IPP 2 fois par jour, du citrate de bismuth 120 mg, du métronidazole 400 mg et de la tétracycline 500mg 4 fois par jour pour au moins 7 jours [113]. Actuellement, cette quadrithérapie bismuthé est administrée sous forme d'une seule gélule, on parle de la spécialité Pylera®. Elle est commercialisée en France depuis le mois d'avril 2013 [114], c'est une association triple, fixe, elle associe trois principes actifs : 140 mg de sous citrate de bismuth potassique, 125 mg de métronidazole et 125 mg de chlorhydrate de tétracycline.

La tétracycline est encapsulée dans une gélule plus petite pour créer une barrière évitant le contact avec le sous-citrate de bismuth potassique. Le traitement recommandé est de dix jours : 3 gélules de Pylera® quatre fois par jour, associées simultanément à 20 mg d'oméprazole, deux fois par jour [115].

b. Le traitement séquentiel :

L'année 2000 a vu naître la notion de traitement séquentiel, qui constitue le traitement probabiliste de référence. Administré au patient pendant dix jours [116]. Le traitement séquentiel comporte deux phases de 5 jours chacune combinant successivement IPP et Amoxicilline puis IPP, Clarithromycine et Imidazolé, [36]. Ces deux périodes successives de cinq jours sont suivies de la prise d'un IPP seul, durant quatre à huit semaines, selon l'indication. Ce schéma ne peut cependant pas être utilisé en cas d'allergie à la pénicilline [102].

L'Amoxicilline a été choisie dans la phase initiale du traitement séquentiel d'une part vu que son taux de résistance est très faible et d'une autre part vu son rôle dans la prévention de la sélection de résistance secondaire à la Clarithromycine qui a été démontré [117]. Le rationnel d'une telle approche est que l'Amoxicilline pourrait fragiliser la paroi bactérienne et inhiber certaines pompes d'efflux qui ont la Clarithromycine comme substrat. Ainsi, au cours de la deuxième phase du traitement, les concentrations intra-bactériennes de la Clarithromycine seraient supérieures et l'activité de l'antibiotique également [118] ; [119]. Par conséquent, l'Amoxicilline dans la phase initiale du traitement séquentiel pourrait empêcher la sélection de résistance secondaire à la Clarithromycine et pourrait accroître l'efficacité de cette molécule dans la deuxième phase du traitement [117] ; [120].

Chez l'enfant, les associations thérapeutiques sont identiques seules les doses changent. En cas de contre-indication, la trithérapie peut être adaptée. La quadrithérapie à base de bismuth est non disponible à cause de la contre-indication de la tétracycline chez l'enfant. Le traitement séquentiel doit être prescrit en première ligne [102].

c. Echec du traitement :

En cas d'échec de l'une ou de l'autre de ces quadrithérapies (le traitement séquentiel ou la quadrithérapie bismuthée), leur remplacement mutuel en 2e ligne est l'option de choix en raison de l'emploi d'antibiotiques différents sauf les nitro-imidazolés, mais dont la résistance détectée in vitro est rarement source d'échec thérapeutique en combinaison avec d'autres antibiotique (Figure 13).

Une nouvelle endoscopie doit être pratiquée pour permettre soit une PCR qui déterminera les mutations associées aux résistances à la Clarithromycine et à la Lévofloxacine, soit une culture avec antibiogramme. L'Amoxicilline peut être réemployée en 3e ligne, sa résistance étant exceptionnelle, en combinaison avec un autre antibiotique après avoir vérifié la sensibilité de la souche infectante [1] ; [107] ; [77].

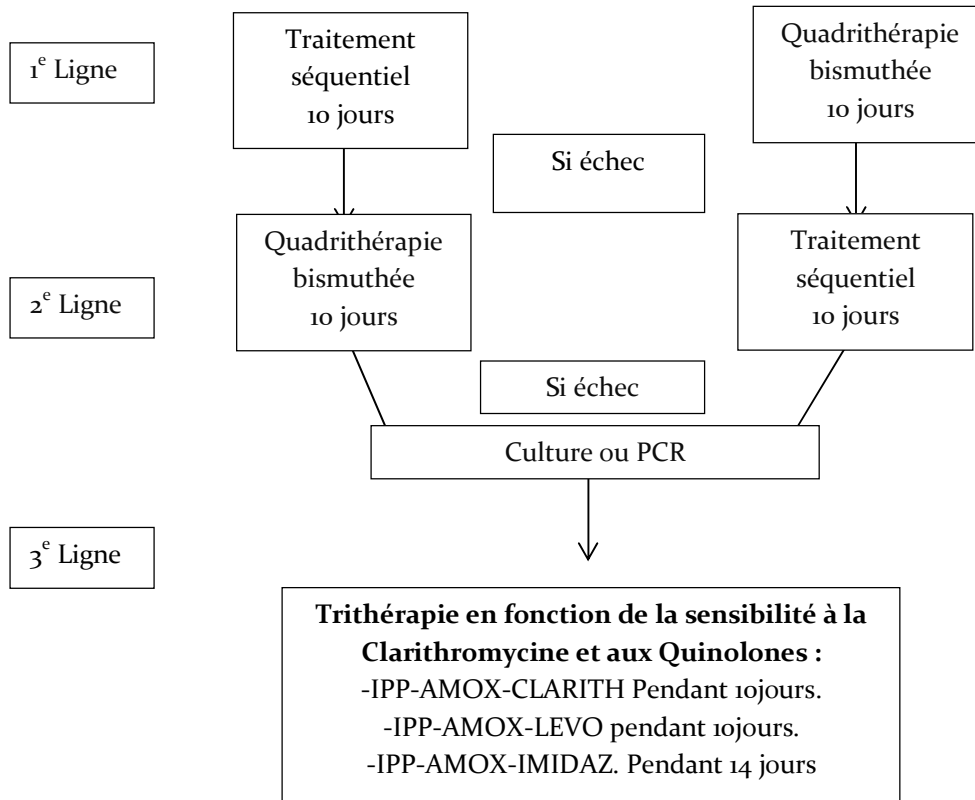


Figure 13: Le schéma de la nouvelle thérapie de l'éradication de l'*Helicobacter pylori* [102]

7.4 Traitement chirurgical :

La chirurgie pour l'ulcère gastrique ou duodénal est réalisable devant un ulcère persistant et/ou malin ou des conditions d'urgence comme une hémorragie ou une perforation. Il s'agit dans la majorité des cas pour l'ulcère gastrique d'une gastrectomie partielle distale, associée à une vagotomie tronculaire. Pour l'ulcère duodénal une vagotomie hypersélective (fundique) ou une vagotomie tronculaire avec antrectomie associée à une pyloroplastie. La chirurgie est rare en dehors de ces complications [46].

7.5 Traitement adjuvant :

- Les probiotiques peuvent être ajoutés à l'ensemble des schémas thérapeutiques anti-HP. La majorité des études effectuées suggèrent que l'adjonction des probiotiques entraînent une diminution des effets secondaires gastro-intestinaux avec comme conséquence directe l'amélioration de la compliance des patients [79]; [121] ; [122].

- La N-acétylcystéine est un dérivé synthétique de la cystéine. Grâce à ses propriétés mucolytiques, un prétraitement à la N-acétylcystéine pourrait dissoudre le biofilm de HP et rendre les bactéries plus vulnérables à l'attaque des antibiotiques.

- La réglisse (extrait aqueux et/ou acide glycyrrhétinique) inhibe la croissance du pathogène et son adhésion aux cellules gastriques, et favorise le maintien des fonctions des muqueuses de l'estomac et de l'intestin [123].

- La vitamine C (associée ou non à la vitamine E) a un effet adjuvant, en combinaison de la trithérapie classique. Une étude publiée en 2013, a prouvé l'intérêt de compléter en vitamines C et E les patients infectés par HP sous trithérapie Amoxicilline, Clarithromycine et Lansoprazole [124]

7.6 Le contrôle de l'éradication :

En raison du risque d'échec du traitement d'éradication, un contrôle est nécessaire après toute tentative d'éradication de la bactérie. Trois tests sont particulièrement indiqués pour le contrôle de l'éradication : l'examen anatomopathologie, le test respiratoire et la recherche d'antigènes dans les selles [94].

Si une endoscopie n'est pas indiquée, ce qui est le plus fréquent, il se fait par un test non invasif. Les tests doivent être pratiqués avant tout traitement ou 15 jours après l'arrêt du traitement [35]. Pour le test respiratoire, les conditions de la réalisation de ce test pour le contrôle de l'éradication sont les mêmes que lors du diagnostic. Il faut surtout respecter un délai minimum recommandé après la fin des traitements antibiotiques de 4 semaines, mais lorsque cela est possible, un délai de 6 à 8 semaines paraît préférable afin d'éviter des résultats faussement négatifs [94].

8. LES MESURES PREVENTIVES :

Parmi les principaux facteurs de résistance au traitement médical sont : Le non-respect du schéma thérapeutique d'éradication et le non-respect des mesures hygiéno-diététiques.

8.1 Règles médicamenteux :

Le patient doit effectuer et respecter les règles des examens prescrits par le médecin soit pour le diagnostic ou pour le contrôle de l'éradication de la bactérie. Une bonne observance du traitement d'éradication se résume dans le respect des posologies et de la durée du traitement. Le patient doit savoir qu'un bon traitement qui est bien respecté et bien adapté à la situation de la maladie aura une efficacité majeure et un faible pourcentage de récurrence.

Le patient doit éviter les médicaments gastro-agressives au cours ou après le traitement : Tous les AINS, l'aspirine (Sa toxicité est dose dépendante), les corticoïdes les bisphosphonates, certaines chimiothérapies par voie orale, sont des médicaments ulcérogènes [125] ; [126] ; [127]. Les anticoagulants sont dangereux car ils font saigner les lésions ulcéreuses existantes [46]. La suppression de ces médicaments n'est pas toujours possible, d'où la nécessité d'évaluer le rapport bénéfice/risque par le médecin prescripteur. Finalement, le patient doit prendre en compte les effets indésirables du traitement.

8.2 Règles d'hygiéno-diététiques :

Dans les règles hygiéno-diététiques, le patient doit éviter les aliments irritant la muqueuse gastrique telle que les épices et le vinaigre, les aliments hypertoniques trop salés ou trop sucrés provoquant une hypersécrétion gastrique, les aliments ou préparation culinaire grasses, les fruits crus acides, les boissons gazeuses très minéralisées et les sodas [128]. Des résultats des études relatives aux boissons ont montré que le café aussi est nocif [71]. Le lait qui, s'il soulage dans les dix premières minutes, peut accroître la douleur ulcéreuse par la suite puisque le calcium stimule la sécrétion acide [129].

Eviter toute prise d'alcool durant le traitement et au moins jusqu'à 24 heures après, car une consommation élevée freine la cicatrisation de l'ulcère, notamment gastrique, le tabagisme qui présente les mêmes effets néfastes de : nombreuses études montrent l'existence d'une relation entre le tabagisme et l'incidence de l'ulcère, de ses complications, de ses rechutes et du retard de cicatrisation [6] ; [102].

8.3 La vaccination anti-HP :

Le taux d'éradication de la bactérie est probable qu'il va diminuer avec le temps à cause de la progression du nombre de souches résistantes aux antibiotiques ce qui nécessite la réalisation d'une approche vaccinale, qui reste l'un des moyens les plus efficaces et les moins coûteux de lutte contre les maladies infectieuses.

Grâce à l'accès aux deux génomes séquencés de *Helicobacter* une approche systématique a été initiée et des centaines de protéines ont été criblées pour leur pouvoir protecteur [130] ; [131]. Le modèle animal le plus utilisé dans les études visant à développer le vaccin anti-HP est celui de la souris chez laquelle les vaccinations prophylactiques et thérapeutiques sont relativement efficaces [132].

Chez l'homme, plusieurs essais cliniques de phase I et/ou II ont été réalisés dans le contexte de la vaccination contre HP. L'objectif de ces travaux a été de tester la toxicité des préparations vaccinales chez des sujets déjà infectés par HP et, plus récemment, chez des sujets sains [133].

D'autres travaux sur la vaccination réalisée chez l'animal et chez l'homme ont permis de montrer la capacité de la muqueuse gastrique à développer des réponses protectrices contre HP et d'identifier des antigènes candidats (l'uréase par exemple) pour la vaccination [134].

La recherche des nouveaux vaccins contre HP est toujours active, ainsi que pour les adjuvants, les schémas d'éradication et des voies d'administration [135].



Partie 2 :
la partie pratique

I. INTRODUCTION :

Le test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 (TRU13) est particulièrement adapté au dépistage et au contrôle de l'éradication après traitement sans pratiquer d'endoscopie, ce qui constitue un avantage important pour le confort du malade. Avec une sensibilité et une spécificité qui dépasse 90%, le test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 reste le moyen de diagnostic et de contrôle de l'éradication le plus fiable et le plus performant. Cependant l'appareillage de ce test est coûteux, sophistiqué et n'est disponible actuellement que dans quelques centres spécialisés.

Objectif de cette étude :

Nous avons jugé l'intérêt de suivre l'efficacité des traitements d'éradications d'Helicobacter pylori par le test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 à travers une étude rétrospective de 398 cas de patients qui ont présenté des symptômes pouvant évoquer une infection à la bactérie.

Méthode et matériel d'étude :

✓ Type d'étude et population étudiée :

Notre travail est une étude rétrospective portant sur des fiches de patients qui ont effectué le test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 au Laboratoire de Recherche et d'Analyses Médicales de la Fraternelle de la Gendarmerie Royale de Agdal Rabat (LRAM) afin d'évaluer les traitements thérapeutiques de l'éradication de l'Helicobacter pylori sur une période de 18/06/2014 jusqu'au 06/02/2015.

✓ Critères d'inclusions et d'exclusions :

-Critères d'inclusions :

Dans notre étude nous avons inclu tous les patients venus au LRAM pour effectuer le test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 du 18/06/2014 au 06/02/2015.

-Critères d'exclusions :

Pour les résultats du traitement on a exclu tout patient ayant une absence totale de l'information médicamenteuse ou une absence d'indication du type de contrôle du test respiratoire. Pour les autres variables on a exclu tout patient manquant de l'information concernant le variable.

✓ Fiche d'exploitation et collecte des informations :

Les données de notre étude ont été recueillies sur une fiche d'exploitation qui a été remplie pour tous les patients ayant effectué le test au sein du (LRAM). La fiche a été remplie par les techniciens et les infirmiers du laboratoire. D'autres cadres professionnels dans le laboratoire assurent la vérification, la validation et l'approbation des renseignements des fiches des patients, mentionnant ainsi la date de l'action.

Les variables analysées portent sur des données d'ordre épidémiologique, clinique, fibroscopique, thérapeutique, et diagnostic comprenant le type de contrôle du test respiratoire et son résultat. (Voir la fiche de collecte des informations en annexe)

✓ Les limites de cette étude :

Le manque d'information sur le traitement, qui peut être due soit d'un oubli des patients des spécialités médicamenteuses, soit d'une fiche mal remplie par les techniciens ou les infirmiers de laboratoire. C'est ainsi qu'on a noté parfois le manque d'indication des posologies et les durées de traitement.

✓ Le déroulement du protocole de l'étude :

Notre étude a porté sur 398 patients dont 222 hommes et 176 femmes.

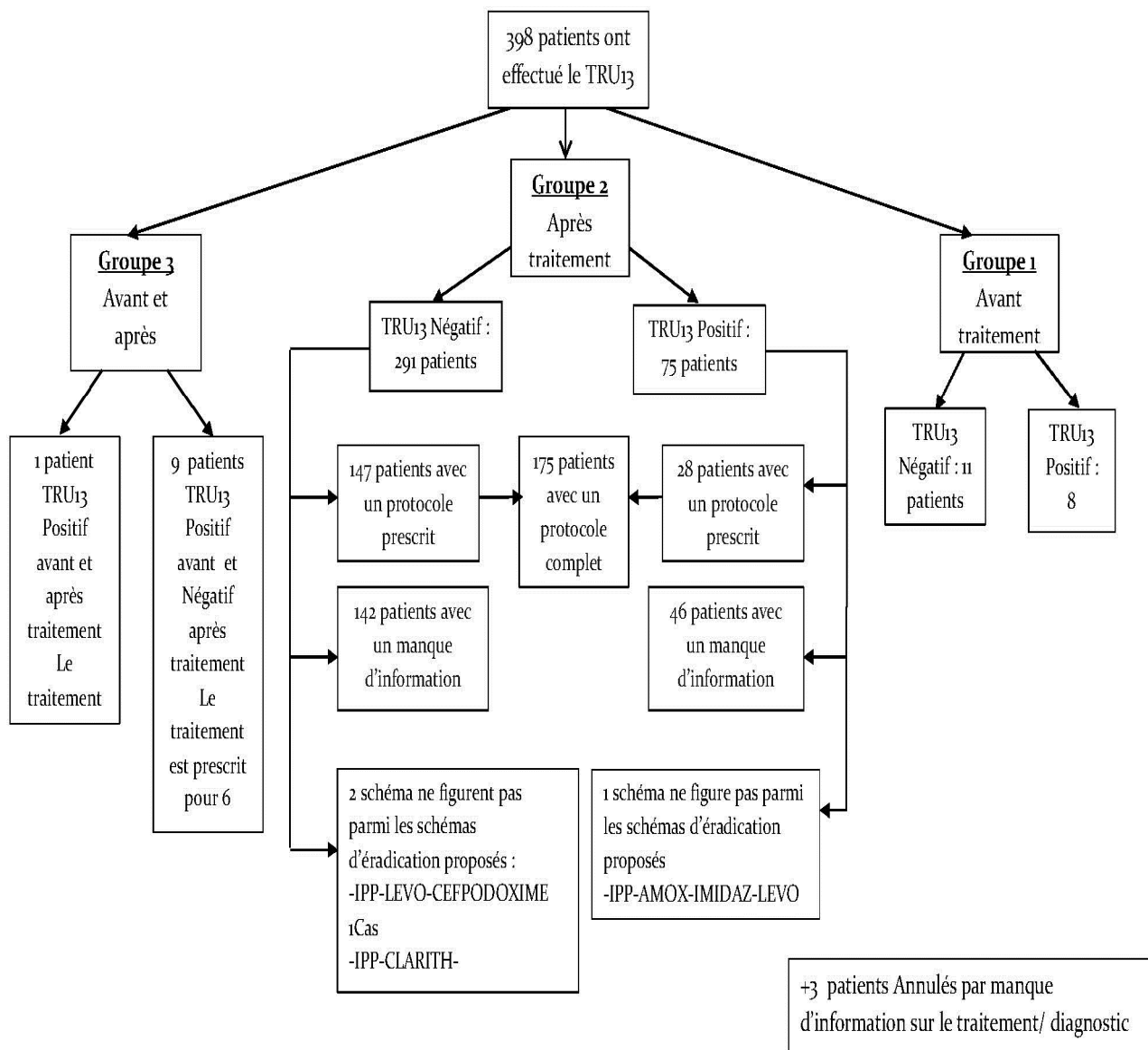
- 19/398 (4.77%) patients ont effectué le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 avant le traitement en vue de diagnostic de l'infection.

- 366/398 (91.96%) patients ont effectué le test respiratoire après le traitement, pour contrôler l'éradication de la bactérie. On note que 175/366 patients ont eu des schémas de traitement d'éradication mentionnés, dont 28/175 patients ont eu un résultat positif et 147/175 patients ont eu un résultat négatif. Alors que 188/366 patients avaient un manque ou une absence d'indication sur le traitement médicamenteux administré.
- 10/398 (2.51%) patients ont effectué le test respiratoire avant et après le traitement (pour le diagnostic et le contrôle de l'éradication).
- 3/398 patients ont été annulés par manque d'informations.

On a classé les divers schémas thérapeutiques proposés pour l'éradication de l'Helicobacter pylori selon les schémas suivants:

- **Schéma AC:** IPP-AMOX-CLARITH
- **Schéma MC:** IPP-IMIDAZ-CLARITH
- **Schéma AM:** IPP-AMOX-IMIDAZ
- **Schéma AL:** IPP-AMOX-LEVO
- **Schéma SQ:** TRAITEMENT SEQUENTIEL : IPP-AMOX puis IPP-CLARITH-IMIDAZ
- **Schéma QB:** QUADRITHERAPIE BISMUTHE

Schéma du protocole de l'étude



II. RESULTATS :

Le nombre des patients infectés par l'HP dans notre étude est de 384/398(96.48%) patients, et le nombre des patients non infectés est 11/398 (2.76%) (Voir Figure 1 et schéma du protocole de l'étude pratique)

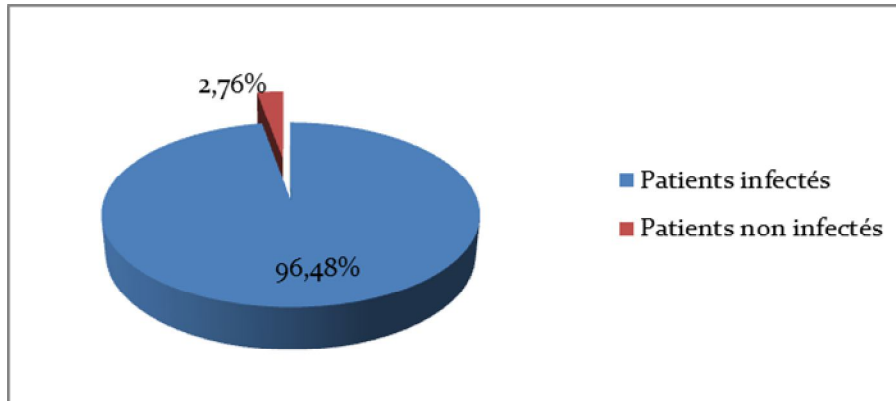


Figure 14: Les pourcentages d'infection par HP des patients de notre étude

1. Les caractéristiques épidémiologiques des patients infectés :

1.1 L'âge :

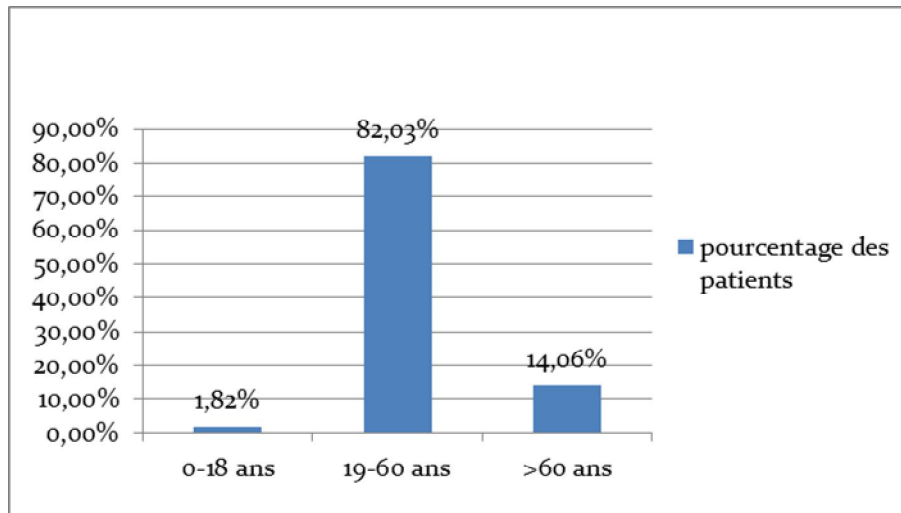


Figure 15: La répartition des pourcentages des patients infectés selon l'âge

L'âge moyen des patients infectés dans notre étude est de 35.73 ans [13ans-83ans]. On remarque que 82.03% des patients infectés sont des adultes dont l'âge est entre 19 et 60 ans.

1.2 Le sexe :

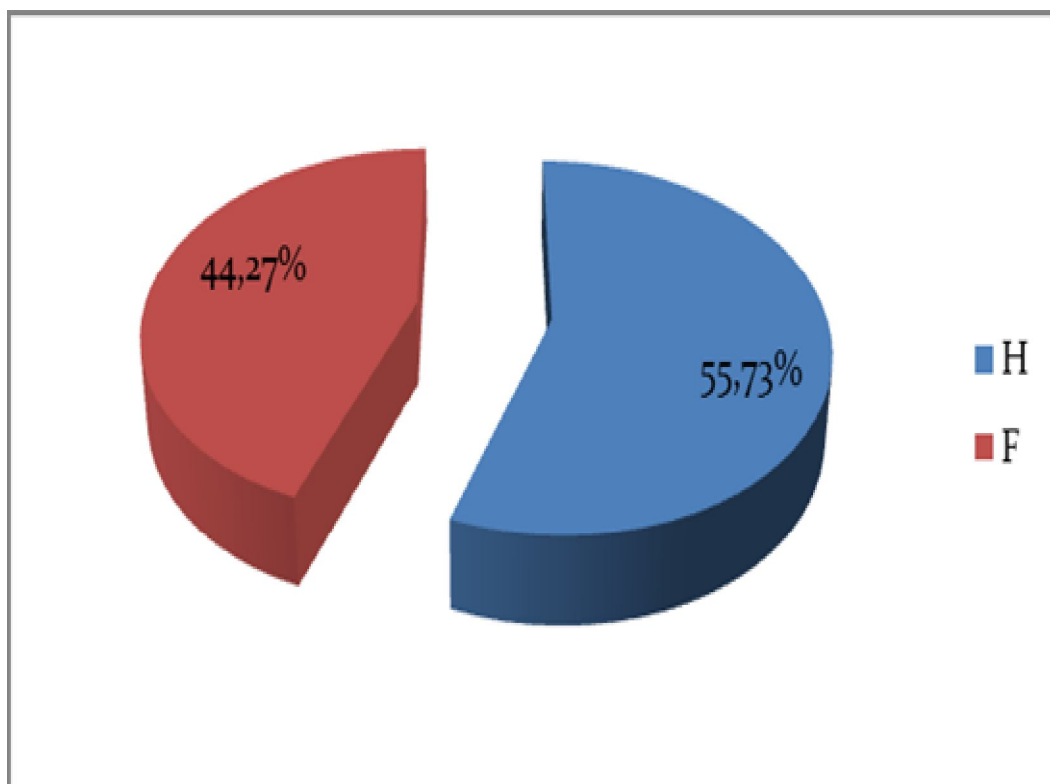


Figure 16: La répartition des pourcentages des patients infectés selon le sexe

Avec H : Homme et F : Femme

On remarque une prédominance du sexe masculin avec un sexe ratio 214H/170F

1.3 L'origine :

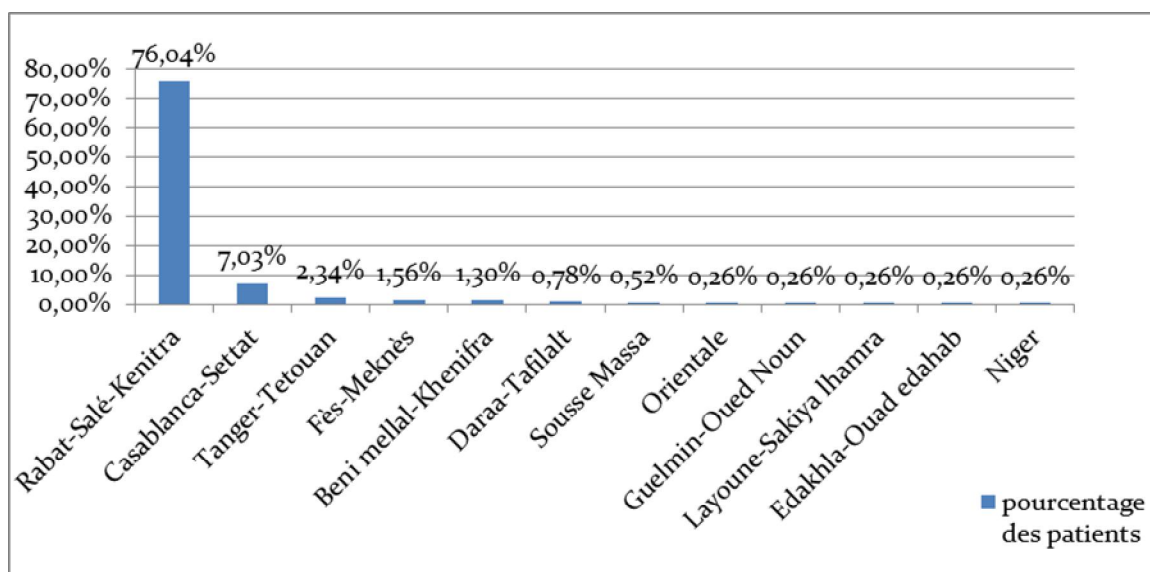


Figure 17: La répartition des pourcentages des patients infectés selon la région de provenance

Du fait de la localisation du (LRAM) à RABAT, la plus part des régions de provenance des patients étaient proche de cette ville avec, 76.04% des patients de la région de la

ville de RABAT, suivie de 7.03% patients de la région de la ville de CASABLANCA, et 2.34% patients de la région de Tanger-Tétouan. Et on a noté la présence de 1 patient du Niger.

2. Les caractéristiques cliniques des patients infectés :

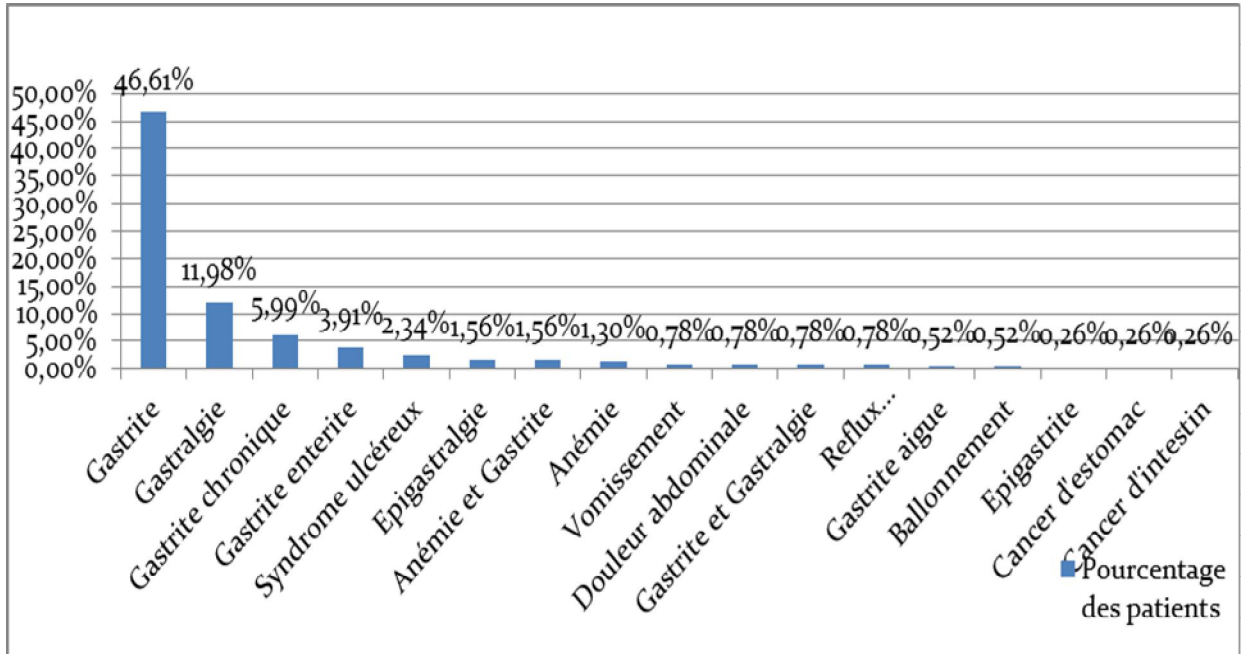


Figure18: La répartition des pourcentages des patients infectés selon les renseignements cliniques

Sur les 96.48% des patients infectés, 46.61% des patients ont présenté une gastrite, 11.98% patients ont souffert d'une gastralgie, 5.99% patients ont présenté une gastrite chronique, 3.91% patients avec une gastrite entérique, 2.34% patients avec un syndrome ulcéreux, et d'autres présentent avec des faibles pourcentages d'autres troubles digestifs telles que les douleurs abdominales, l'épigastralgie, l'anémie parfois associée avec la gastrite, les vomissements et les nausées, le ballonnement, l'épigastrite, le reflux gastroœsophagien, et 1 patient avec un cancer d'estomac et 1 autre patient avec un cancer d'intestin.

Les 2.76% patients non infectés ont présenté aussi des troubles digestifs de type : Gastrite, Gastrite chronique, Gastralgie et vomissement, Ulcère bulbaire, et on a noté aussi la présence d'anémie.

3. Les caractéristiques endoscopiques des patients infectés :

On n'a pas pris en compte les informations sur la réalisation de la fibroscopie et de ses résultats vus que ces derniers n'étaient pas prises à partir des dossiers médicaux des patients, mais étaient basées sur l'interrogatoire avec le patient lui-même ce qui risque d'avoir des résultats erronés par oubli du patient.

4. Les résultats du test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 :

4.1 Le test respiratoire en diagnostic de l'infection :

Les résultats de notre étude du TRU13 réalisé avant le traitement de l'éradication nous a permis d'avoir :

8/398 (2.01%) des patients ont présenté la présence de l'infection à l'Helicobacter pylori.

11/398 (2.76%) autres patients n'ont pas présenté d'infection à l'Helicobacter pylori.

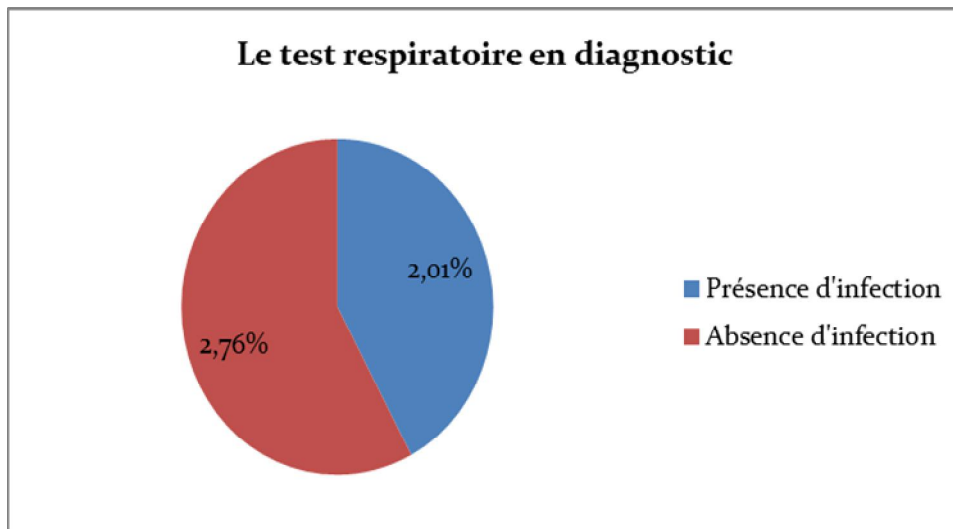


Figure 19: Les résultats du TRU13 des patients avant le traitement

4.2 Le test respiratoire en contrôle de l'éradication de l'infection après le traitement de l'éradication :

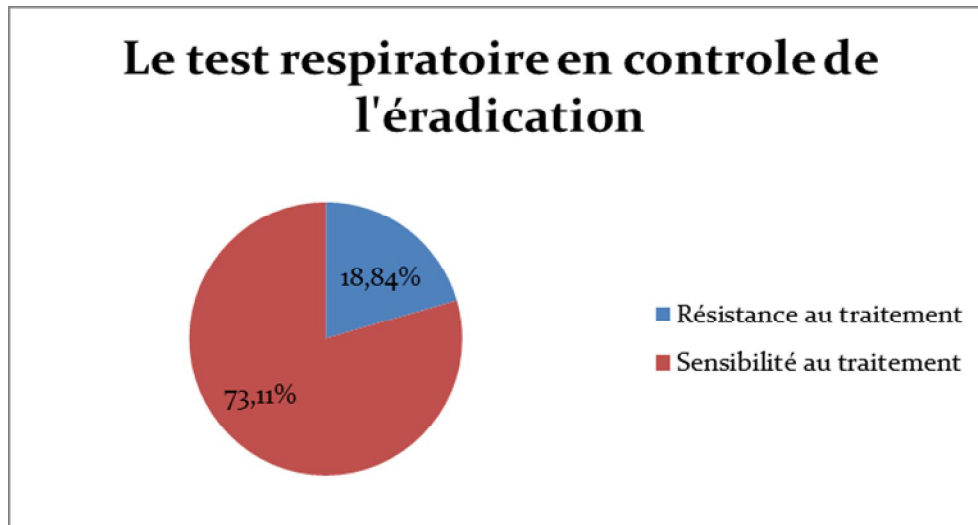


Figure 20: Les résultats du TRU13 des patients après le traitement

366/398 de patients n'ont effectué le test respiratoire qu'après l'arrêt du traitement d'éradication. Ces patients ont été mis sous divers schémas thérapeutiques :

- 75/398 (18.84%) patients ont présenté un résultat positif ce qui traduit une résistance au traitement donnée.
- 291/398 (73.11%) patients ont présenté un résultat négatif, ce qui traduit une sensibilité au traitement donné.

4.3 Le test respiratoire en diagnostic de l'infection et en contrôle après le traitement de l'éradication :

10 patients ont effectué le test respiratoire avant et après le traitement, le résultat avant le traitement était positif et après le traitement était négatif pour 9/398 patients (2.26%) (Dont 3 patients ont un manque de traitement) et positif pour 1 seul patient (0.25%)

5. L'évaluation des schémas thérapeutiques de l'éradication de l'*Helicobacter pylori* selon les résultats du test respiratoire après le traitement :

Les durées du traitement des trithérapies de 1^e et 2^e ligne sont entre 7 et 14 jours.

Pour le traitement séquentiel, la quadrithérapie et la trithérapie de 3^e ligne sont de 10 jours. Or les patients peuvent être mis après le traitement d'éradication sous un traitement anti sécrétoire d'une durée de 4 à 8 semaines, ce qui allonge la durée total du traitement. Les doses et les posologies des traitements étaient respecté pour la plus parts des cas : (Tableau 1)

Tableau 2: Les doses et les posologies des molécules des schémas thérapeutiques de notre étude

La molécule/le schéma	La dose	La posologie
Esoméprazole	20mg	2 fois par jour
Lanzoprazole	30mg	
Oméprazole	20mg	
Pantoprazole	40mg	
Amoxicilline	1g	
Clarithromycine	500mg	
Imidazolé : Métronidazole/Tinidazole/Ornidazole	500mg	
Levofloxacin	500mg	3 gélules 4 fois par jour
QB (Pylera®) :	140 mg	
Sous citrate de bismuth potassique	125mg	
Métronidazole	125mg	
Chlorhydrate de tétracycline.	125mg	

La totalité des patients qui ont eu un protocole thérapeutique de l'éradication prescrit est de 182 patients soit 45.73% de la totalité d'étude :

-28 patients ont un résultat positif après traitement.

-147 patients ont un résultat négatif après traitement.

(Tableau 2)

Tableau 3: La répartition des résultats de l'efficacité des traitements selon les divers schémas d'éradication du Groupe 2.

	SCHEMA AC	SCHEMA SQ	SCHEMA AM	SCHEMA MC	SCHEMA QB	SCHEMA AL
Résistance aux traitements	10	9	5	4	0	0
Sensibilité aux traitements	43	47	35	8	8	6

-10/398 (2.51%) patients ayant effectué un test respiratoire avant et après traitement d'éradication. (Tableau 3)

Tableau 4: La répartition des résultats de l'efficacité des traitements selon les divers schémas d'éradication du Groupe 3.

Le nombre des patients	Résultat du TRU avant le traitement	Le schéma thérapeutique	Le nombre de patient sous le schéma	Résultat du TRU après le traitement	Résultat de l'efficacité du traitement
6	Positif	AC	1	Négatif	ERRADICATION
		AM	1		
		AL	1		
		SQ	1		
		QB	2		
1	Positif	AL	1	Positif	ECHEC

3 patients ayant un résultat positif avant le traitement, ont présenté un manque d'information médicamenteuse (IPP-AMOX)

Avec la présence de 3 patients qui ont été mis sous des nouveaux schémas thérapeutiques :

Tableau 5: Résultats des nouveaux schémas prescrit chez 3 patients.

Nombre de patients	Schéma thérapeutique donné	Résultat du TRU13 après le traitement	Résultat de l'efficacité du traitement
1	IPP-AMOX-IMIDAZ-LEVO	Positif	ECHEC
1	IPP-LEVO-CEFPODOXIME	Négatif	ERRADICATION
1	IPP-CLARITH-CIPRO	Négatif	ERRADICATION

Tableau 6: Comparaison de l'efficacité des divers schémas thérapeutiques de l'éradication de HP des deux groupes 2 et 3.

SCHEMA	Total des patients	Nombre d'éradication	Pourcentage d'éradication	Nombre de résistance	Pourcentage de résistance
SQ	57	48	84.21%	9	15.79%
AC	54	44	81.48%	10	18.52 %
AM	41	36	87.80%	5	12.19%
MC	12	8	66.67%	4	33.33%
QB	10	10	100%	0	0%
AL	8	7	87.5%	1	12.5%

6. La comparaison de l'efficacité des traitements de l'éradication selon les résultats du test respiratoire :

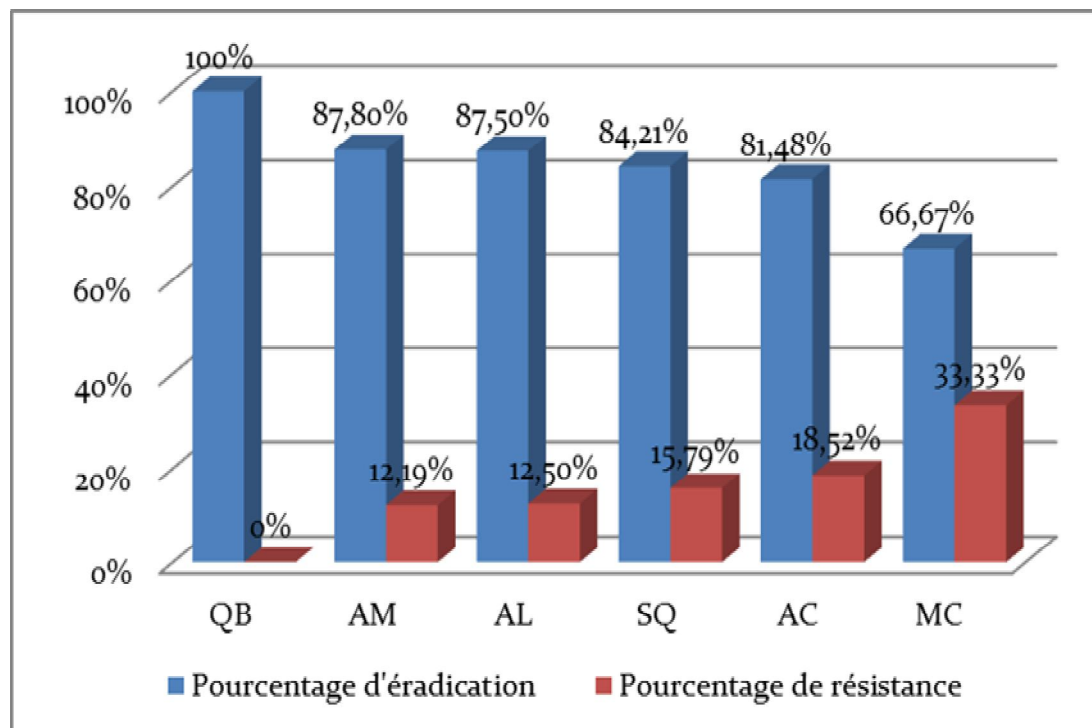


Figure 21: Evaluation de l'efficacité des schémas thérapeutiques

III. DISCUSSION :

L'identification de HP comme principale cause des lésions inflammatoires gastriques, de la maladie ulcéreuse gastroduodénale et des lymphomes gastriques de bas grade du MALT, ainsi que son rôle dans la gastrite infectieuse, dans les symptômes dyspeptiques et d'autres troubles digestifs telle que : les douleurs épigastriques, les nausées, les vomissements, l'hémorragie digestive asymptomatique [136], et dans la cancérogenèse gastrique a été démontré par plusieurs études [4] ; [15]. D'autre part, l'infection par HP peut donner aussi des symptômes extradigestifs [137]. Cette bactérie est retrouvée chez 80 à 90 % des ulcères gastriques et duodénaux [6].

C'est ainsi que la plupart des cas infectés de notre étude, ont présenté des troubles ou des symptômes digestifs qui sont causés par l'infection à HP de type : Gastrite (46.61%), Gastralgie (11.98%), Gastrite chronique (5.99%), Gastrite entérite (3.91%), Syndrome ulcéreux (2.34%), anémie et gastrite (1.56%), Douleur abdominale, Vomissement, Nausée, épigastralgie, anémie, ballonnement, Indigestion, Cancer gastrique et intestinale. les mêmes constatations sont rapportées par l'étude de Amel. E et al sur 837 patients, avec 91,8 % de gastrites chroniques souvent atrophiques, 5 % d'ulcère gastrique et seulement 3,2 % de cancer gastrique [138]. L'étude de Wei-Hao Sun et al, a aussi présenté un taux de 21% des cas avec des antécédents de pathologies ulcéreuses gastro duodénales [139].

Dans la totalité des cas infectés de notre étude, il y a une dominance du sexe masculin avec un sexe ratio de 214H/170F sur une totalité des 384 patients infectés, ce qui concorde avec les données de l'étude AMORE avec un sexe ration retrouvé de 62F/132H [140], et aux données de deux études japonaises et chinoises publiées en 2005 avec des sexes rations respectifs de 11F/19H [141] et de 10F/18H [139]. Alors que la prévalence de l'infection à HP était la même chez l'homme que chez la femme dans une étude marocaine [140], et on trouve que la prévalence de l'infection était aussi légèrement plus élevée chez les hommes (73,2 %) comparée à celle des femmes (65,5 %) pour une autre étude marocaine rétrospective et descriptive réalisée au laboratoire de Pathologie, Oncologie Digestive en collaboration avec le service d'Anatomo-Cyto-Pathologie à l'Institut Pasteur du Maroc et un centre privé [138].

Dans une autre étude la prévalence a été plus élevée chez l'homme et a été reliée à une exposition plus importante [143].

Les données épidémiologiques montrent que l'infection survient habituellement dans l'enfance et se prolonge le plus souvent à l'âge adulte [136]. Contrairement aux pays développés où la plus forte prévalence (66 %) est enregistrée à l'âge de 60 ans, l'infection à HP prédomine chez le sujet jeune dans les pays en voie de développements [143]. Pour expliquer cette augmentation de la prévalence avec l'âge, l'hypothèse la plus évoquée, l'attribuerait à un effet de cohorte, le taux le plus élevé d'acquisition se trouvant parmi les enfants [144] ; [145].

Les résultats qu'on a obtenus confirment les données précitées, c'est ainsi qu'on a remarqué une prédominance des infections pour l'âge adulte entre 19-60 ans (82.03%), avec un âge moyen de 35.73 ans et un très faible pourcentage d'infection chez les patients dont l'âge est entre 0-18 ans (les enfants 1.82%). De même dans une autre étude il a été observé une augmentation significative de la prévalence de l'infection à HP avec l'âge, avec un taux maximal (80,2 %) touchant le groupe de 31 à 40 ans [138]. On remarque ainsi un taux faible d'infection chez les sujets âgées >60ans (14.06%) par rapport au sujets adultes. Dans une autre étude les résultats montrent que toutes les tranches d'âge sont touchées par cette infection et que le taux d'infection le plus élevé a été retrouvé au niveau de la tranche d'âge de 20 à 39 ans [142].

Depuis la découverte de son rôle dans l'ulcérogénèse gastroduodénale, l'éradication de HP est responsable d'une diminution de la prévalence de l'ulcère gastroduodéal. Il est important de noter que, le diagnostic et le contrôle de l'éradication de l'infection par le TRU13 doit être réalisé en dehors de tout traitement ou au moins après 4 semaines d'arrêt de toute antibiothérapie et après 15 jours d'arrêt de tout anti sécrétoire [137].

C'est ainsi qu'on a retrouvé un pourcentage de (2.01%) des patients sur la totalité de notre étude ayant présenté un résultat positif avant tous traitements, ce qui reflète l'existence de la bactérie et l'infection. Alors que l'absence de la bactérie et de l'infection a été confirmée chez un pourcentage de (2.76%) des patients ayant présenté un résultat négatif avant tous

traitements. Donc les symptômes présentés par ces patients sont causés par autres facteurs ulcérogènes, principalement :

- Les ulcères liés à la prise des médicaments ulcérogènes telles : Les anti inflammatoire non stéroïdiennes, La Chimiothérapie.....
- Le syndrome de Zollinger-Ellison(En rapport avec une sécrétion tumorale de gastrine)
- La mastocytose systémique(en rapport avec une prolifération anormale de mastocytes qui infiltrent dans la muqueuse gastrique).
- Les syndromes myéloprolifératifs avec hyperbasophilie.
- L'hyperviscosité sanguine. [6]

-92.21% patients ont effectué le test respiratoire en vue de contrôle après le traitement dont 18.84% des patients avec un résultat positif, ce qui reflète une résistance de la bactérie au traitement quel que soit le type de schéma thérapeutique donné. Alors que 73.36% des patients avec un résultat négatif, ce qui signifie une sensibilité de la bactérie au traitement de l'éradication. On remarque alors que le pourcentage d'efficacité du traitement d'éradication est supérieur au pourcentage d'échec.

Dans l'évaluation des schémas thérapeutiques des 182 patients dont le traitement est prescrit, et en comparant les résultats du test respiratoire après le traitement et suivant la prescription de divers schémas thérapeutiques d'éradication, on remarque que le traitement séquentiel (schéma SQ) est en tête des prescriptions avec un pourcentage d'éradication élevé(84.21%) et un faible pourcentage de résistance (15.79%), la trithérapie de 1^e ligne(schéma AC) est le deuxième schéma le plus prescrit et qui présente à son tour une bonne efficacité de 81.48% et un faible taux d'échec (18.52%), le schéma AM (trithérapie de la 2^e ligne) est le troisième schéma prescrit qui a présenté aussi une très bonne efficacité 87.8% et un faible pourcentage d'échec de 12.19%.

Les facteurs d'échec d'un traitement d'éradication :

***La résistance bactérienne :**

HP peut développer des résistances à tous les antibiotiques qui sont utilisés pour son traitement. Il s'agit toujours de résistances par mutations. On parle surtout sur les résistances importantes à la Clarithromycine et au Imidazolés. Une résistance à la tétracycline, à la Rifabutine et à l'Amoxicilline a été trouvée à un niveau faible dans certains pays [59].

***Observance du traitement :**

Une bonne observance du malade est un facteur important de L'éradication de l'infection. Cela nécessite une information précise axée en particulier sur :

- **Durée du traitement** (Figure 12 et 13)
- **Doses et posologie des antibiotiques** (Tableau 1)
- **Les effets secondaires**, qui sont assez fréquents, mais habituellement mineurs et ne sont pas responsables d'un arrêt de traitement [4];[79].

Ils sont principalement digestifs, on note selles anormales, diarrhée, nausées et dysgueusie (avec goût métallique). Le Métronidazole est aussi responsable de somnolence, dysgueusie, céphalées et chromaturie (coloration sombre des urines).

Les composants bismuthés se transforment en sulfure de bismuth dans l'appareil digestif, d'où une coloration des selles en noir et une décoloration de la langue. Des élévations réversibles et transitoires des transaminases ont été observées au cours des études cliniques. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation de bilirubine ni d'altération de la fonction hépatique.

La tétracycline peut conduire au développement de surinfections telles des candidoses buccales ou vaginales. La photosensibilité est un effet principal, Il est nécessaire d'informer les patients susceptibles d'être exposés au soleil ou aux ultraviolets d'une possible réaction cutanée excessive. Dès les premiers signes d'érythème cutané, ou l'apparition des candidoses, le traitement doit être interrompu [102] ; [114] ; [115].

***La persistance des facteurs favorisant l'infection:** (Voir chapitre des facteurs favorisant la maladie)

* **Tabagisme** : Le fait de fumer pourrait réduire de moitié l'efficacité d'un traitement d'éradication [146].

Le pourcentage d'efficacité du traitement le plus élevé pour notre étude était pour le schéma thérapeutique QB qui a présenté une efficacité majeure d'éradiquer l'HP car tous les patients qui ont été traité par ce schéma, la bactérie a été éradiquée à 100%. La trithérapie de 2^e ligne (schéma AM) avec 87.80% d'efficacité vient ensuite et qui a présenté une légère supériorité par rapport à la trithérapie de 3^e ligne (schéma AL) avec 87.5% d'efficacité et 12.5% d'échec, au traitement séquentiel avec 84.21% d'efficacité et à la trithérapie de 1^e ligne 81.48%(schéma AC), le schéma MC a présenté le moins pourcentage d'efficacité qui est de 66.67% et le pourcentage d'échec le plus élevé (33.33%). Alors qu'une méta-analyse reprenant 10 essais contrôlés chez 3006 patients a montré que le traitement séquentiel permettait d'obtenir un taux d'éradication significativement plus élevé (91,0%) que la trithérapie à base de Clarithromycine ou de Métronidazole (75,7%) [116]. Jafri qui a aussi démontré à travers une autre méta-analyse de dix études randomisées contrôlées incluant 2747 patients, que les taux d'éradication avec le traitement séquentiel étaient significativement supérieurs aux trithérapies standards: 93 % versus 77 % [147]. Aussi dans une étude prospective, réalisée à Fès incluant 1030 patients dont 134 patients ont reçu la cure de HP, les résultats ont montré que le taux d'éradication obtenu avec le traitement séquentiel était statistiquement supérieur à celui obtenu avec les trithérapies standards (de la 1^e et 2^e ligne) : 98,41% versus 88,73 [148]. Contrairement à une récente étude randomisée prospective de cohorte multicentrique, menée en chine et qui ne retrouve pas de différence significative concernant le taux l'éradication de l'HP entre les deux groupes (trithérapie versus traitement séquentiel)[149].

Les 2 schémas de 1^e ligne (AC et MC) présente une grande différence en pourcentage d'efficacité et d'échec de l'éradication. Le schéma MC qui est prescrit en remplaçant le schéma AC en cas d'intolérance à l'Amoxicilline, vient quatrième en prescription avec un

taux d'éradication moyen 66.66% et un taux de résistance important 33.33% par rapport au total des patients traités par ce schéma. Ceci peut être expliqué par la résistance bactérienne pour la Clarithromycine qui peut, en effet, atteindre 70 à 80 % après un échec [102] et la résistance au Métronidazole qui est de 40% dans les pays développés et de 90% dans les pays en voie de développement [150]. Contrairement aux résultats d'une méta-analyse de Gisbert et al qui a montré que les 2 schémas de 1^e ligne : (IPP-Clarithromycine-Métronidazole) et le schéma (IPP –Amoxicilline Clarithromycine) sont équivalents [151] ; [152], mais quatre autres méta-analyses ont démontré qu'un allongement de traitement de 10 jours améliore le taux d'éradication de ces schémas de 4 % et celui de 14 jours de 5% par comparaison au traitement de 7 jours [153] ; [154] ; [155].

On a remarqué alors une grande sensibilité aux divers protocoles thérapeutiques de l'éradication qui ont été pris par les patients, et un faible taux de résistance à celle-ci. Les résultats fournis par notre étude montrent une grande sensibilité pour toutes les lignes des trithérapies classiques (66.67% à 87.80%), ce qui rejoint les résultats retrouvés dans une méta-analyse publiée en 1999 regroupant 666 essais cliniques, incluant 53228 malades où les différentes trithérapies ont été jugées équivalentes en terme d'éradication, avec des taux de 78.9 à 82.8% [156], alors que récemment en France, la trithérapie de 7 jours à base de Clarithromycine n'est plus prescrite en traitement probabiliste de première ligne sauf pour les patients infectés par une souche de HP sensible aux macrolides [70];[116] ; [107].

On a constaté que le nombre des prescriptions du schéma AL est moins que celle du schéma AC, et AM ce qui indique qu'un nombre faible de patients qui ont nécessité une trithérapie de 3^e ligne pour éradiquer l'infection après l'échec des 2 lignes de la trithérapie classique.

On a remarqué ainsi une très bonne efficacité de la nouvelle thérapie (le traitement séquentiel et la quadrithérapie bismuthé). Le schéma QB est le moins prescrit mais qui a présenté une efficacité majeure et sans cas d'échec thérapeutique par rapport aux autres schémas thérapeutiques, ce qui est confirmé par une étude montrant, que l'efficacité de la quadrithérapie bismuthé a été comparée à celle du traitement standard comprenant Oméprazole, Amoxicilline et Clarithromycine, la présence d'HP a donc été recherchée chez près de 350 personnes grâce au test respiratoire à l'urée ¹³C, 28 et 56 jours après la fin du traitement. Les résultats ont montré une supériorité de la quadrithérapie avec une efficacité de 80% contre 55% dans le groupe thérapeutique standard [157]. En Europe seules les quadrithérapies probabilistes, c'est-à-dire sans vérification préalable de la sensibilité aux antibiotiques, permettent actuellement d'éradiquer HP dans plus de 85 % des cas [77] ; [154].

Des nouveaux schémas qui ne figurent pas parmi les schémas thérapeutiques conventionnels ont été prescrit chez 3 patients :

-IPP-LEVO-CEFPODOXIME

-IPP-CLARITH-CIPRO

Le résultat du TRU13 des 2 patients après le traitement a été négatif ce qui signifie l'efficacité de ces deux schémas d'éradiquer HP.

-IPP-AMOX-IMIDAZ-LEVO, le patient qui a été sous ce schéma a présenté un résultat positif après le traitement ce qui reflète une résistance à ce schéma thérapeutique.



Conclusion

Notre étude nous a permis de conclure les points suivants :

- Le nombre des infections par HP est important (96.48%) par rapport au nombre des sujets non infectés (2.76%).
- L'infection à HP présente une dominance pour le sexe masculin (55.73%), ainsi qu'elle se manifeste d'une manière importante pendant l'âge adulte (82.03%).
- La plus part des patients infectés ont présenté des troubles digestifs principalement Gastrite (46.61%), Gastralgie (11.98%), Gastrite chronique (5.99%), mais la présence des symptômes digestifs ne reflètent pas toujours une infection à HP. On a noté ainsi la présence d'autres troubles associés comme les anémies.
- La thérapie classique présente une grande efficacité d'éradiquer HP, cette efficacité est présente pour toutes les lignes des trithérapies et principalement pour la deuxième (IPP-AMOX-IMIDAZ : 87.80%) et la troisième ligne (IPP-AMOX-LEVO : 87.50%). La nouvelle thérapie présente encore une efficacité meilleure : La quadrithérapie bismuthé avec 100% et le traitement séquentiel avec 84.21%.



Résumés

RESUME

Titre : ULCERE GASTRODUODENAL A HELICOBACTER PYLORI : LE CONTROLE DU TRAITEMENT DE L'ERADICATION PAR LE TEST RESPIRATOIRE A L'UREE C13. Etude rétrospective de 398cas à RABAT

Auteur : LAILA CHAGRI

Mots clés : *Helicobacter pylori*- Ulcère-Test respiratoire-Traitement- Contrôle de l'éradication.

Le test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 un test non invasif qui permet le diagnostic et le contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori*.

Le but de notre étude est de suivre l'efficacité des schémas thérapeutiques recommandés pour l'éradication de la bactérie à partir des résultats du test respiratoire. C'est une étude rétrospective, réalisée durant le 18/06/2014 au 06/02/2015 au Laboratoire de Recherche et d'Analyses Médicales de la Gendarmerie Royale de RABAT. Tous les patients inclus dans l'étude ont effectué le test au sein du laboratoire.

Cette étude nous a permis de rapporter les résultats suivants :

-384 cas infectés, 11 cas non infectés et 3 cas ont été annulés par manque d'information.

-Parmi les 384 cas infectés, 182 cas avec des schémas thérapeutiques de l'éradication prescrit. Les résultats ont montré une grande sensibilité pour toutes les lignes de la trithérapie classique. Celle du 2^e ligne (IPP-Amoxicilline-Imidazole) avec 87.80% d'efficacité suivie du 3^e ligne (IPP-Amoxicilline-Levofloxacin) avec 87.5% et ensuite, de la 1^e ligne (IPP-Amoxicilline-Clarithromycine) avec 81.48% d'efficacité et le schéma(IPP-Imidazole-Clarithromycine) vient en dernier avec 66.67% d'efficacité, ainsi que pour les nouvelles thérapies avec une sensibilité élevée (le traitement séquentiel 84.21%, la quadrithérapie bismuthé100%) et un faible taux de résistance.

Devant la présence de diverses méthodes de diagnostic et du contrôle de l'éradication de, le test respiratoire reste le moyen le plus fiable pour confirmer la présence ou l'absence de la bactérie en respectant les conditions de sa réalisation pour éviter les résultats faux positifs et/ou négatifs.

ABSTRACT

Title: Peptic ulcer with *Helicobacter pylori*: The control treatment of eradication by the Carbone 13 urea breath test.

Retrospective study of 398 cases in RABAT

Author: CHAGRI LAILA

Keywords: *Helicobacter pylori*- Ulcer-Breath test- Treatment- Control of eradication

The Carbone 13 urea breath test is a non-invasive test that helps in the diagnosis and the control of *Helicobacter pylori*'s eradication.

The purpose of our study is to track the treatment's efficiency of therapeutic regimens recommended for eradication from the results of the breath test. It is a retrospective study, conducted over the period from 18/06/2014 to 06/02/2015. All the patients included in our study, have been tested by the test within the laboratory.

This study, allowed us to report the following results:

-384 of patients infected, and 11 of patients non-infected, and 3 of case were cancelled because of a lack of information.

-Among the 384 of patients infected, 182 of patients have therapeutic regimens for eradication prescribed. The results showed a high sensitivity for all lines treatment eradication of classical triple therapy, the second line (IPP-Amoxicillin-Imidazole) with 87.80% of efficiency, followed by the third line (IPP-Amoxicillin-Levofloxacin)with 87.50% and the first line with 81.48% of efficiency, finally, the regimens of the first line (IPP-Imidazole-Clarithromycin) with 66.67% of efficiency, as well as for the new therapies with a high sensibility (the Sequential therapy 84.21%, the Quadruple bismuth therapy 100%) and a low level of resistance.

In the present of various methods of diagnosis and control of eradication, the breath test stills the most reliable way to confirm the presence or absence of the bacteria under the respect to the conditions of its realization in order to avoid the false positives/ negatives results.

ملخص

العنوان: القرحة المعوية الناتجة عن جرثومة "الإيليكوباكتريلوربي": مراقبة علاج القضاء على الجرثومة عبر اختبار

التنفس يوريا الموسومة بالكربون 13.

دراسة رجعية لـ 398 حالة بالرباط

الكاتب: الشكري ليلى

الكلمات الأساسية: الإيليكوباكتريلوربي - القرحة - اختبار التنفس - علاج - مراقبة القضاء

يمثل اختبار التنفس يوريا الموسومة بالكربون اختبارا غير غازيا يسمح بالتشخيص و مراقبة علاج القضاء على الإيليكوباكتريلوربي.

الهدف من دراستنا هو متابعة فعالية مختلف الخطط العلاجية الموصى بها لأجل القضاء على الجرثومة انطلاقا من نتائج اختبار التنفس.

إنها دراسة رجعية أنجزت من تاريخ 18/06/2014 إلى 06/02/2015 بمختبر الأبحاث و التحليلات الطبية للجمعية الأخوية للدرك الملكي بالرباط. جميع المرضى المتضمنين في الدراسة قاموا باختبار التنفس بالمختبر.

هذه الدراسة سمحت لنا بتحصيل النتائج التالية :

- 384 حالة إصابة, و 11 حالة عدم إصابة و 3 حالات ألغيت بسبب عدم توفر المعلومات.

- من ضمن الـ 384 حالة إصابة, 182 حالة تتوفر على خطط علاجية للقضاء على الجرثومة. أظهرت النتائج فعالية كبيرة بالنسبة للعلاج الدوائي الثلاثي الكلاسيكي و ذلك بالنسبة لجميع خطوط القضاء, الخط الثاني (مثبطات مضخات البروتونات, أموكسيسيلين, إيميدازول) في المقدمة 87.80% من الفعالية, متبوعة بالخط الثالث (مثبطات مضخات البروتونات, أموكسيسيلين, ليفوفلوكساسين) بـ 87.5%, ثم الخط الأول (مثبطات مضخات البروتونات, أموكسيسيلين, كلاريثروميسين) بـ 81.48% من الفعالية, و الخطة (مثبطات مضخات البروتونات, كلاريثروميسين, إيميدازول) تأتي بالأخير بـ 66.67% من الفعالية, كما أظهرت النتائج أيضا فعالية كبيرة بالنسبة للعلاجات الجديدة (العلاج التسلسلي 84.21% و العلاج الرباعي البزموتي 100%) و معدلات مقاومة ضعيفة. العلاج الدوائي الثلاثي الكلاسيكي و العلاجات الجديدة الموصى بها, لها فعالية كبيرة. اختبار التنفس هو الوسيلة الوافية لإثبات وجود أو غياب الجرثومة و ذلك مع احترام شروط تحقيقه لتجنب النتائج الإيجابية أو السلبية الخاطئة.



Annexe

Indexation : DTP FRTR/N°

Nom et prénom du Patient :

Code :

Date de Naissance :

H F E

Résident à :

Nom du Médecin :

Fibroscopie :

Oui Non

Date :
 Résultat :

Renseignements Cliniques :

Traitement Début :

Fin :

Nom des médicaments			
Matin			
Midi			
Soir			
Durée			

Bilan sanguin :

Oui Non

Test respiratoire :

1^{er} analyse avant traitement

1^{er} contrôle après le début de traitement

2^{eme} contrôle après l'arrêt du traitement

Autres contrôles

Régime alimentaire :

Observation :

Visa infirmier :

Visa technicien d'analyse :



Bibliographie

- [1] **De Korwin. JD.**
Infection à *Helicobacter pylori* : quoi de neuf après le prix Nobel ?
Rev Med Interne 2007;28:359–62.
- [2] **Rothenbacher.D, Bode.G, Berg.G, Gommel. R, Gonser.T, Adler. G, et al.**
Prevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection in preschool children: a population-based study from Germany.
Int J Epidemiol 1998;27:135-41.
- [3] **De Korwin.JD**
Conclusions et recommandations révisées du Groupe de travail. Conférence de consensus *Helicobacter pylori* .
Révision 1999.
Gastroenterol Clin Biol 1999;23:C95-C104
- [4] **Chey WD, Wong BC.**
American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection.
Am J Gastroenterol 2007;102(8):1808-25.
- [5] **Calvet X, Ramirez Lazaro MJ, Lehours P, Mégraud F.**
Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013;18(Suppl. 1):5–11.
- [6] **Bouarioua N, Merrouche M, Pospai D, Mignon M.**
Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« *Helicobacter pylori* »
Gastro-entérologie, 9-020-A-10, 2007 :1.

- [7] **Boyanova L, Mitov I, B. Vladimirov.**
Helicobacter pylori,
Caister Academic Press, Norfolk, 2011.
- [8] **Buckley M.J.M, O'Morain C.A.**
Helicobacter biology discovery,
Br. Med. Bull. 54 (1998) 7–16.
- [9] **Kidd M, Modlin I.M.**
A century of *Helicobacter pylori*, *Digestion* 59 (1998): 1–15.
- [10] **Konturek J.W.**
Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer, *J. Physiol. Pharmacol.* 54 (Suppl.3) (2003) 23–41.
- [11] **Glupczynski Y.**
Helicobacter pylori :from discovery to revolution in gastroenterology
Laboratoire de Microbiologie clinique universitaire UCL de Mont Godinne 1886.
- [12] **Salomon. H.**
Über des spirillum des sauge hermagens bakteriol.
Microbiol ; 1886 :12 :117-121.
- [13] **Breurec S.**
Helicobacter pylori : migrations humaines et cancer gastrique.
Populations and Evolution. Université Paris Sud - Paris XI, 2011.

- [14] **Kuipers EJ, Michetti P.**
Bacteria and mucosal inflammation of the gut : lessons from *Helicobacter pylori*.
Helicobacter 2005 ;10 (Suppl1) :66-70.
- [15] **Suerbaum. S, Michetti. P.**
Helicobacter pylori infection.
N Engl J Med 2002 ;347 :1175-86.
- [16] **Calop. J ; Limats. S ; Fernandez. C**
Pharmacie clinique et thérapeutique
3^e édition, 2008 :223.
- [17] **Hopp U, Baltensweiler J.**
Ulcère de l'estomac, ulcère gastrique, ulcère du duodénum, ulcère duodénal, ulcère gastroduodénal [www.css.ch/fr/home dernière actualisation 06 /03/ 2007](http://www.css.ch/fr/home_derniere_actualisation_06_03_2007).
- [18] **Christophe B, Jean-Marie P, Jean-Pierre V.**
Hépto-gastro-entérologie , 2008 :322.
- [19] **Marshall BJ, Warren JR.**
Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration.
Lancet. 1984; 1:1311-1315.
- [20] **Malaty H.**
Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection.
Best practice and research clinical gastroenterology 2007;21(2) :205-14.

- [21] **Frenck RW JR, Clemens J.**
Helicobacter in the developing world.
Microbes Infect. 2003;5: 705-713.
- [22] **Brown LM.**
Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission.
Epidemiol Rev. 2000; 22:283-297.
- [23] **AZEVEDO NF, GUIMARAES N, FIGUEIREDO C, et al.**
A new model for the transmission of *Helicobacter pylori*: role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity.
Crit Rev Microbiol, 2007, 33: 157-169.
- [24] **Mindjedeyi V.Y**
Contribution au management de l'infection à *Helicobacter pylori* en Belgique. Thèse présentée de Docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques, UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES FACULTE DE PHARMACIE, 2011.
- [25] **Wizla. DN, Michaud. LA S, Vincent. P, Ganga. ZS, Turck. D et al.**
Familial and community environmental risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. J Pediatr
Gastroenterol Nutr 2001; 33:58-63.
- [26] **Magalhaes Q.DM, Lizza F.**
Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection.
Helicobacter 2006 ;11(Suppl 1) :1-5.
- [27] **Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al.**
Cag, pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors.
Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:14648-53.

- [28] **Broutet N, Cantet F, Lamouliatte H, Forestier S, Mégraud F.** Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists in France.
Gut 1995;37:A78 [abstract].
- [29] **Moreno Y, Piqueres P, Alonso JL, Jimenez A, Gonzalez A, Ferrus MA.**
Survival and viability of *Helicobacter pylori* after inoculation into chlorinated drinking water.
Water Res. 2007;41:3490-3496.
- [30] **Dore MP, Sepulveda AR, Osato MS, Realdi G, Graham DY.**
Helicobacter pylori in sheep milk.
Lancet. 1999;354:132.
- [31] **Fujimura S, Kawamura T, Kato S, Tateno H, Watanabe A.**
Detection of *Helicobacter pylori* in cow's milk.
Lett Appl Microbiol. 2002;35:504-507.
- [32] **Mégraud F.**
When and how does *Helicobacter pylori* infection occur?
Gastroenterol ClinBiol 2003;27:374-9.
- [33] **De Korwin. JD ,**
Helicobacter pylori
Gastroenterol ClinBiol 2007;31:1110.
- [34] **Garrity G, Bell M, Lilburn JA. II**
Bergey's Manual of Determinative Bacteriology.
Pub. 2005; 1168-1194.

- [35] **François .D , Marie-Cécile .P, Christian .M, Edouard .B, Roland .Q.**
Bactériologie médicale, Techniques usuelles, 2007 :394-395-396.
- [36] **De Korwin. JD., Lehours P.**
Helicobacter pylori : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques.
Gastro-entérologie, 9-000-B-60, 2010.
- [37] **Gueneau P. Loiseaux, de Goer S.**
Helicobacter: molecular phylogeny and the origin of gastric colonization in the genus.
Infect Genet Evol 2002;1:215-23.
- [38] **Nauciel CJ. L. Vildé**
ABREGE EN BACTERIOLOGIE MEDICALE, Connaissances et pratique, 2eme Edition, 2005 :170.
- [39] **Staley. C, Reckhow. KH, Lukasik. J, Harwood.VJ.**
Assessment of sources of human pathogens and fecal contamination in Florida freshwater lake.
Water Res 2012; 46: 5799–5812
- [40] **Ahmed KS, Khan AA, Ahmed I, Tiwari SK, Habeeb A, Ahi JD, Abid Z, Ahmed N, Habibullah CM.**
Impact of household hygiene and water source on the prevalence and transmission of *Helicobacter pylori*: a South Indian perspective.
Singapore Med. J.2007; 48 (6): 543–549.

- [41] **Rimbaud JC,**
Traité de gastro-entérologie, 2000 :302-303.
- [42] **Atherton JC et al, 1995)Cao P, Peek RM, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL.**
Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori* -Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration.
J Biol Chem 1995;270:17771-7
- [43] **Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges, Marchet AA, Rhead JL, et al.**
Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms.
Gastroenterology 2008;135:91-9.
- [44] **Suerbaum. S, Josenhans. C.**
Helicobacter pylori evolution and phenotypic diversification in a changing host.
Nat Rev Microbiol 2007; 5:441-52.
- [45] **Kraft C, Stack A, Josenhans C, Niehus E, Dietrich G, Correa P, et al.**
Genomic changes during chronic *Helicobacter pylori* infection.
J Bacteriol 2006; 188:249-54.
- [46] **Frexios. J, Buscail.L**
Hepato-gastro-enterologie proctologie pour le praticien,
5^e édition 2003 :152-170.
- [47] **Ding SZ, Crowe SE.**
Helicobacter pylori and the epithelial barrier. IN: Hunt RH and Tytgat GNJ, eds.
Helicobacter pylori: Basic Mechanismes to Clinical Cure.
Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2002:155-68.

[48] **Monica. C, Agnès. L.**

Quels sont les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori* ?

Gastroenterol ClinBiol 2003 ;27 :401-408.

[49] **Benoit SL, Maier RJ.**

Mua (HP0868) Is a Nickel-Binding Protein That Modulates Urease Activity in *Helicobacter pylori*.

mBio2011; 2(2): 00039-11.

[50] **Schmitz. A, Josenhans. C, Suerbaum.S.**

Cloning and characterization of the *Helicobacter pylori* flbA gene, which codes for a membrane protein involved in coordinated expression of flagellar genes.

J Bacteriol 1997; 179: 987-97.

[51] **Spohn. G, Scarlato.V.**

Motility of *Helicobacter pylori* is coordinately regulated by the transcriptional activator FlgR, an NtrC homolog.

J Bacteriol 1999;181:593-9.

[52] **Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S.**

Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets.

Infect immune 1991;59:2470-5.

[53] **Tsuda. M, Karita. M, Morshed.MG ,Okita. K, Nakazawa.T.**

A urease-negative mutant of *Helicobacter pylori* constructed by allelic exchange mutagenesis lacks the ability to colonize the nude mouse stomach.

Infect Immun 1994;62:3586-9.

- [54] **Ilver. D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET et al**
Helicobacter pylori adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging.
Science 1998;279:373-7.
- [55] **Odenbreit S, Till M, Hofreuter D, Faller G, Haas R.**
Genetic and functional characterization of the alpAB gene locus essential for the adhesion of Helicobacter pylori to human gastric tissue.
Mol Microbiol 1999;31:1537-48.
- [56] **Mahadavi J, Sondén B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N et al.**
Helicobacter pylori Sab A adhesion in persistent infection and chronic inflammation.
Science 2002;297:573-8.
- [57] **Lundström AM, Bolin I.**
A 26 kDa protein of Helicobacter pylori shows alkyl hydroperoxide reductase (AhpC) activity and the monocistronic transcription of the gene is affected by pH.
Microb Pathog 2000;29:257-66.
- [58] **Ramarao N, Gray-Owen SD, Meyer TF.**
Helicobacter pylori induces but survives the extracellular release of oxygen radicals from professional phagocytes using its catalase activity.
Mol Microbiol 2000;38:103-13.
- [59] **Mégraud. F.**
Helicobacter pylori: caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques, Infection à Helicobacter pylori.
Dossier thématique, Presse Med ; 2008 ; 37 : 507-512.

- [60] **Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY.**
proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*.
Proc Natl AcadSci USA 2000;97:7533-8
- [61] **Moran.AP.**
The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis.
Aliment PharmacolTher, 1996, 10 (Suppl1): 39-50.
- [62] **Fineberg HV, Pearlman LA.**
Surgical treatment of peptic ulcer in the United States. Trends before and after the introduction of cimetidine
Lancet 1981 ; 1 : 1305- 1307.
- [63] **Meichers K.**
A novel P type ATPase cloned from *Helicobacter pylori*.
Gastroenterology 1995;108:A165 [abstract].
- [64] **Segal. ED, Cha J,Lo J, Falkow S, Tompkins LS.,Altered states: involvement of phosphorylated Cag A in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*.**
ProcNatlAcadSci USA 1999;96:14559-64.
- [65] **Stein. M, Rappuoli. R, Covacci. A.**
Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* Cag A antigen after cag-driven host cell translocation.
ProcNatlAcadSci USA 2000;97:1263-8.
- [66] **Tummuru. MK, Sharma. SA, Blaser.MJ.**
Helicobacter pylori pic B, a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells.
MolMicrobol 1995;18:867-76.

[67] **Asahi M, Azuma T, Ito S, Ito Y, Suto H, Nagai Y et al.**

Helicobacter pylori CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells.

J Exp Med 2000 ;191 :593-602.

[68] **Hid N, Shimoyama T, Jr, Neville P, Dixon MF, Axon AT, Shimoyama T, Sr. et al.**

Increased expression of IL-10 and IL-12 (p40) mRNA in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa : relation to bacterial cag status and peptic ulceration.

J Clin Pathol 1999;52:658-64.

[69] **Douglas R.M, Nicholas J.S**

Ulcère gastroduodénal 2011;51: 407.

[70] **Borén T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S.**

Attachment of *Helicobacter pylori* infection to human gastric epithelium mediated by blood group antigens.

Science 1993;262:1892-5.

[71] **Mignon Michel**

Gastro-entérologie,

université francophones, 1992 : 332-333.

[72] **El Eshmawy MM et al.**

Helicobacter pylori infection might be responsible for the interconnection between type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis Diabetology & Metabolic Syndrome. 2011;3:28.

- [73] **Courillon-Mallet. A**
Helicobacter pylori et cancer gastrique : qui « prévenir » ?
Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2009 ; 33, 301—305
- [74] **CAROLE. E,**
Diagnostiquer et traiter l'infection à Helicobacter pylori
Communication de J. Raymond, 36e Colloque national des biologistes des hôpitaux, Dijon, octobre 2007.
- [75] **Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Kroghfelt K, Lauritsen K.**
Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study.
Gastroenterology 1999;116:1305-9.
- [76] **Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D.**
An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in non ulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews.
Am J Gastroenterol 2003;98:2621-6.
- [77] **De Korwin. JD.**
Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à Helicobacter pylori.
La Presse Médicale. 2013;42,3:309-17.
- [78] **Imai J, Yamada T, Saito T et al.**
Eradication of insulin resistance.
Lancet.2009 ; 9685 (374) : 264.

- [79] **Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al.**
Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report.
Gut 2007;56: 772-81
- [80] **De Korwin. JD.**
Does *Helicobacter pylori* infection play a role in extragastric diseases?
Presse Med 2008;37(3Pt2):525-34.
- [81] **Muhsen K, Cohen D.**
Helicobacter pylori infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis.
Helicobacter 2008;13:323-40.
- [82] **Sipponen. P, Laxén. F, Huotari.K, Härkönen. M.**
Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection.
Scand J Gastroenterol 2003;38:1209-16.
- [83] **Salles.N.**
Helicobacter pylori infection in elderly patients.
Rev Med Interne 2007;28:400-11.
- [84] **Weigt. J, Malfertheiner.P.**
Influence of *Helicobacter pylori* on gastric regulation of food intake.
Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12: 522-5.

- [85] **Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al.**
Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection.
J Gastroenterol Hepatol 2009;24(10):1587-600.
- [86] **Colin R, Bigard MA, Notteghem B et al.**
Poor sensitivity of direct tests for detection of *Helicobacter pylori* on antral biopsies in bleeding ulcers (BU).
Gastroenterology 1997;112:A93.
- [87] **Hala M, El-Zimaity T.**
Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy.
Gastroenterol Clin North Am 2000;29:63-9
- [88] **De Korwin.JD**
Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*.
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:380-390.
- [89] **Hart .T, Shears. P**
ATLAS DE POCHE DE MICROBIOLOGIE, 1997 :158-163.
- [90] **Mégraud. F, Lurdes. M.**
The Report of the Digestive Health Initiative International Update Conference on *Helicobacter pylori*.
Gastroenterology 1997;111 (suppl):S4-8. Gastroentérologie clinique & biologique 1999; 23: 3
- [91] **Mégraud F.**
A growing demand for *Helicobacter pylori* culture in the near future?
Ital J Gastroenterol Hepatol 1998;29:574-6.

- [92] **Oleastro M, Ménard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Barthélémy C et al.**
Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*.
J Clin Microbiol 2003;41:397-402.
- [93] **Shiotani.A, Saeed.A, Yamaoka. Y, Osato. MS, Klein. PD, Graham. DY.**
Citric acid-enhanced *Helicobacter pylori* urease activity in vivo is unrelated to gastric emptying.
Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1763-7.
- [94] **Courillon-Mallet. A**
Quand et comment contrôler l'éradication de *Helicobacter pylori* après un traitement de première ligne?.
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:473-477.
- [95] **Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S.**
Helicobacter pylori diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009.
Eur J Pediatr 2010;169:15-25.
- [96] **Mion F, Delecluse HJ, Rousseau M et al.**
13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Comparison with histology.
Gastroenterol Clin Biol 1994; 18:1106-11.
- [97] **Widmer. M, de Korwin. JD, Aucher.P, Thiberge.JM, Suerbaum. S, Labigne.A, Fauchère.JL.**
Performance of native and recombinant antigens for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:823-6.

- [98] **Christie JML, McNulty CAM, Sheperd NA et al.**
Is saliva useful for the diagnosis of *Helicobacter pylori*?
Gut 1996;39:27-30.
- [99] **Mégraud F, Bouchard S, Manier C.**
Detection of *Helicobacter pylori* IgG in gingival transudate using a special collection device.
Gastroenterology 1994;106:A177.
- [100] **Katsuragi K, Noda A, Tachikawa T et al.**
Highly sensitive urine-based enzyme linked immunosorbed assay for detection of antibody to *Helicobacter pylori*.
Helicobacter 1998;3:289-95.
- [101] **Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon DY et al.**
Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection.
The Maastricht 2000 Consensus Report.
Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-180.
- [102] **Caroline Bouyssou**
Évolution des stratégies thérapeutiques pour *Helicobacter pylori*.
Dossier Nouvelles stratégies thérapeutiques contre *Helicobacter pylori* Actualités pharmaceutiques; n° 536, 2014 :25-35.
- [103] **Charles. Delchier Jean**
How to eradicate *Helicobacter pylori* ?
Gastroentérologie clinique & biologique 1999; 23: 20

- [104] **Vakil. N, Mégraud.F.**
Eradication therapy for *Helicobacter pylori*.
Gastroenterology 2007;133:985-1001.
- [105] **Lamarque. D, Tankovic J, Berrhouma A, Sevin E, Delchier JC.**
Triple therapy using ciprofloxacin for eradication of clarithromycin and metronidazole-resistant *H. pylori*.
Gut 1997;41 (suppl 1):A104.
- [106] **Lamarque. D, Groupe français des helicobacters (Gfh).**
Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori*.
In : Les entretiens de Bichat. 2012.
- [107] **Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, De Korwin JD, Delchier JC, Fauchère JL, et al**
Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*.
Hépatogastro 2012;19,7:475-502.
- [108] **Zeitoun. JD, Ariane chryssostalis, JérémieLefevre.**
Hépatologie gastro-entérologie chirurgie digestive
3^e édition, 2011 :95.
- [109] **Patel. A, Shah. N, Prajapati. JB,**
Clinical appliance of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection a brief review.
J. Microbiol. Immunol.Infect ; 2013 : 1–9.

- [110] **Vitor. J, Vale. FF,**
Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 63 (2011) 153–164.
- [111] **Selgrad.M, Malfertheiner.P**
New strategies for *Helicobacter pylori* eradication.
Curr. Opin. Pharmacol. 8 (2008) 593–597.
- [112] **Daniela Lopes, Cláudia Nunes, M. Cristina L. Martins, Bruno Sarmento, Salette Reis**
Eradication of *Helicobacter pylori*: Past, present and future,
Journal of Controlled Release 189 (2014) 169–186.
- [113] **Triber. G et al.**
A new short quadruples therapy for *H.pylori* eradication.
H.pylori, March 1998;3(1):54.
- [114] **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).**
Rapport public d'évaluation : Pylera® 140 mg/125 mg/125 mg. 2012.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/277a4090d5e4f3a151b4ac78f6efffe6.pdf.
- [115] Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. Avis de la Commission de la Transparence : Pylera® 140 mg/125 mg/125 mg. Haute Autorité de santé (HAS). 2012. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/pylera_03102012_avis_ct12234.pdf.
- [116] **Courillon-Mallet. A, Lamarque D.**
Infection à *Helicobacter pylori* de l'adulte.
In: Société nationale française de gastro-entérologie. 2012.

- [117] **Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M.**

Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy.

Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 67–70.

- [118] **Tankovi. J, Delchier J.C.**

Données actuelles sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection.

Antibiotiques 2010; 12: 137-144.

- [119] **De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al.**

Clarithromycin resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*.

Ann Intern Med 2006; 144: 94-100.

- [120] **Graham DY, Rimbara E.**

Understanding and appreciating sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication.

J Clin Gastroenterol. 2011;45: 309-13.

- [121] **Bergonzelli GE, Blum S, Brussow H, Corthésy-Theulaz I.**

Probiotics as a treatment strategy for gastrointestinal diseases?

Digestion. 2005;72:57-68.

- [122] **Gotteland M, Brunser O, Cruchet S.**

Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*?

Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1077-1186.

[123] Wittschier. N, Faller. G, Hensel.A.

Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa.

J Ethnopharmacol. 2009;125: 218-23.

[124] Sezikli. M, Cetinkaya. Z, Guzelbulut. F et al.

Supplementing vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*.

J Clin Pharm Ther. 2012;37(3):282-5.

[125] BERNADES. P

Rôle du tabac, de l'alcool et des médicaments gastrototoxiques dans la maladie ulcéreuse.

In :Dive C ed. La maladie ulcéreuse. Doin. Paris. 1990 ; p 91-98.

[126] Couturier Daniel

Les maladies gastroduodénales : place de l'infection à *Helicobacter Pylori*

Cepharm et éducation et prévention pour la santé Janvier 2003.

[127] Gay. B, Beis J-N, Bouget.J , Trinh-Duc. A

Thérapeutique en médecine générale 2^e Edition, 2013.

[128] Rydning.A, Berstad.A, Adland. E, Odegaard.B.

Prophylactic effect of dietary fiber in duodenal ulcer disease.

Lancet 1982; 2 : 736-739.

[129] Bigard. MA, Filippi J.

Helicobacter pylori : gastrites et ulcères. D'après le congrès de l'UEGW.

La lettre de l'Hépatogastroentérologue. 2013;(Suppl 2),6:12.

- [130] **Tomb. JF, White O, Kerlavage. AR, Clayton. RA, Sutton. GG, Fleischmann. RD, et al.**

The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*.

Nature 1997;388:539-47.

- [131] **Alm. RA, Ling. LS, Moir.DT, King. BL, Brown. ED, Doig. PC, et al.**

Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*.

Nature 1999;397:176-80.

- [132] **Blanchard. TG, Czinn. SJ, Nedrud. JG.**

Host response and vaccine development to *Helicobacter pylori* infection.

Curr Topics Microbiol Immunol 1999;241:181-213

- [133] **Ferrero. RL**

La vaccination anti-*H. pylori*, une utopie ?

Gastroenterol Clin Biol 2003;27:488-493

- [134] **Bommelaer. G, A. Stef**

Ulcère gastroduodénal : avant et après *Helicobacter pylori*

Gastroentérologie Clinique et Biologique (2009) 33, 626—634

- [135] **Paolo Ruggiero ; Stefano Censini**

Helicobacter pylori: A Brief History of a Still Lacking Vaccine

Diseases 2014, 2, 187-208.

- [136] **Gottrand. F.**

Place d'*Helicobacter pylori* dans les douleurs abdominales de l'enfant.

ArchPédiatr 2000 ; 7 : 197-200.

- [137] **Charles Delchier Jean**
Helicobacter pylori; actualités thérapeutiques en 2012
Post'U (2012) 1-6
- [138] **Amel Essadik, Hakima Benomar, Ismail Rafik, Mouna Hamza, Laila Guemouri, Anass Kettani, Fatima Maachi.**
Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* à travers une étude marocaine.
Hegel Vol. 3 N° 3 – 2013
- [139] **Wei-Hao Sun, XI-Long Ou, Da-Zhong Cao, Qian Yu, Ting Yu, Jin-Ming Hu et al,**
Efficacy of omeprazole and Amoxicillin with either Clarithromycin or Métronidazole on eradication of *Helicobacter pylori* in Chinese peptic ulcer patients.
World J Gastroenterol 2005; 11 (16): 2477-2481.
- [140] **Cristian EII, Cristoph Scherner, Werner Solbach, Manred et al**
The AMOR study: A randomized, double-blinded trial of omeprazole versus ranitidine together with Amoxicilline and métronidazole for eradication of *Helicobacter pylori*.
European journal of Gastroenterology and hepatology 2001; 13: 685-691.
- [141] **Matsumoto.Y, Miki.I, Aoyama.N, Shirasaka.D, Watanabe.Y et al**
Levofloxacin versus métronidazole-based rescue therapy for *H.pylori* infection in Japan.
Digestive and liver disease 2005 ; 37 : 821-825.
- [142] **Attaf.N, Cherkaoui.N, Choulli.M.K, Ghazali. L, Mokhtari. A, Soulaymani.A**
Profil épidémiologique de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la région du Gharb-Chrarda-Beni Hssen
Biologie & Santé vol. 4, n° 1, 2004

- [143] **Ramanampamonjy RM, Randria MJD, Razafimahefa SH, Ratsimandisa R, Rajaonarivelo P.**

Séroprévalence de l'infection due à *Helicobacter pylori* dans un échantillon de population malgache.

Bull SocPatholExot 2007;100(1):57-60

- [144] **Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Adam E.**

Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterol* 1991;100:1495-1501.

- [145] **Hunt RH, Xiao SD, Megraud F. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J.**

Gastrointestin Liv Dis, 2011;20:299-304.

- [146] **Camargo MC, Piazuolo MB, Mera RM, Fontham ET, Delgado AG, Yopez MC, Ceron C, Bravo LE, Bravo JC, Correa P.**

Effect of smoking on failure of *H. pylori* therapy and gastric histology in a high gastric cancer risk area of Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam. 2007;37:238-245.

- [147] **Jafri N, Hornung CA, Howden CW.**

Meta-analysis: Sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment.

Ann Intern Med 2008; 148:1-10.

- [148] **Sedreddine LAILA, Dafrallah Benajah.**

Prévalence de l'*Helicobacter pylori* et intérêt de son éradication au cours de la dyspepsie fonctionnelle,

Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2014

[149] Sanping Xu, et al

Symptom improvement after *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia-A multicenter, randomized, prospective cohort study

Int J ClinExp Med 2013;6(9):747-756).

[150] M. Obonyo, L. Zhang, S. Thamphiwatana, D. Pornpattananangkul, V. Fu, L. Zhang,

Antibacterial activities of liposomal linolenic acids against antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*,

Mol. Pharm. 9 (2012) 2677–2685.

[151] Gisbert J.P., Gonzalez L., Calvet X., et al.

Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*.

Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:1319-1328.)

[152] Couturier M.R.

The Evolving Challenges of *Helicobacter pylori* Disease, Diagnostics, and Treatment,

Part I. Clinical Microbiology Newsletter 2013; 35(3):19-24.

[153] Calvet X., Garcia N., Lopez T

.A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection.

Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:603-609

- [154] **Malfertheiner P et al, 2012) Megraud F., O'Morain C., Atherton J., Axon T.R.A., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El Omar A., Kuipers E.**

Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht IV Florence Consensus Report.

Gut 2012; 61: 646-664.

- [155] **Haydee, B., Salvana, A., Ang, E.L.R. et al,**

Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis.

Gastroenterology. 2010;138:S-340.

- [156] **Dupas Jean Louis**

Comment éradiquer l'HP en première intention en France ?

Gastro-entérologie clin. Biol. 2003 ; 27 : 467-472.

- [157] **Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC et al.**

H. pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. NEJM. 2011 ; 377 : 905-13.



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: 19

سنة : 2016

القرحة المعوية الناتجة عن جرثومة " الإيليكوباكثير بيلوي " :

مراقبة علاج القضاء على الجرثومة

عبر اختبار التنفس يوريا الموسومة بالكربون 13

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: ليلى الشكري

المزودة في: 16 يونيو 1991 بالعيون

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: هيليكوباكتر بيلوري - القرحة - اختبار التنفس - علاج - مراقبة القضاء.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد العزيز بوكولوز أستاذ في علم التطبيقات الصيدلية
مشرف	السيد: يحيى الشراح أستاذ في علم الصيدلة
أعضاء	السيد: سفيان الدراجي أستاذ في علم الصيدلة الإكلينيكية
ضيف	السيد: سمير أحميد أستاذ في علم الصيدلة
	السيد: محمد جيلو رئيس قسم علم الصيدلة والسموم بمختبر الأبحاث والتحليلات الطبية للدرك الملكي بالرباط