

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

\*\*\*\*\*

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

\*\*\*\*\*

Année 2006



N° 20

# ***HELICOBACTER-PYLORI ET ULCERE DUODENAL***

## **T H E S E**

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(DIPLOME D'ETAT)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 22 JUIN 2006

Par

**Fouad HEBBAJ**

Né le 30 Mars 1982 à Khouribga (MAROC)

---

---

### **MEMBRES DU JURY**

<b>PRESIDENT</b>	<b>:</b>	<b>M. Issa LO</b>	<b>Professeur</b>
<b>MEMBRES</b>	<b>:</b>	<b>M. Cheikh Saad-Bouh BOYE M. Mamadou BADIANE M. Yérim Mbagnick DIOP</b>	<b>Professeur Maître de conférences agrégé Maître de conférences agrégé</b>
<b>DIRECTEUR DE THESE</b>	<b>:</b>	<b>M. Cheikh Saad-Bouh BOYE</b>	<b>Professeur</b>
<b>CO-DIRECTEUR DE THESE</b>	<b>:</b>	<b>M. Ahmed BELABBAH</b>	<b>Professeur</b>

# UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

**FACULTE DE MEDCINE DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE**

**DECANAT & DIRECTION**

**DOYEN**

**M. DOUDOU THIAM**

**PREMIER ASSESSEUR**

**M. CHEIKH S. B. BOYE**

**DEUXIEME ASSESSEUR**

**M. MALICK SEMBENE**

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**M. AMADOU TIDIANE LY**

**Dakar, le 20 mars 2006**

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2005–2006

### I. MEDECINE

#### PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Mamadou	BA	Urologie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neurochirurgie
M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie-Chirurgie Générale
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M. Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
*M. EL Hadj Malick	DIOP	O-R-L
MmeThérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne
M. Boucar	DIOUF	Néphrologie
M. Raymond	DIOUF	O.R.L
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
Mme Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Lamine	GUEYE	Physiologie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
*M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
*M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie
*M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique&Cardio-vasculaire
M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
Mme Mbayang NIANG	NDIAYE	Physiologie
M. Papa Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
*M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
*M. Youssoupha	SAKHO	Neurochirurgie
Mme Bineta KA	SALL	Anesthésie-Réanimation
M. Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Niama DIOP	SALL	Biochimie Médicale
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-virologie

M. Mamadou		SARR	Pédiatrie
§Mme Awa Marie	COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Cheickna		SYLLA	Urologie
M. Seydina Issa Laye		SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Abdourahmane		SOW	Maladies Infectieuses
M. Housseyn Dembel		SOW	Pédiatrie
M. Mamadou Lamine		SOW	Médecine Légale
M. Moussa Lamine		SOW	Anatomie-Chirurgie Générale
*M Pape Salif		SOW	Maladies Infectieuses
M. Doudou		THIAM	Hématologie
*M. Cheikh Tidiane		TOURE	Chirurgie Générale
M. Meïssa		TOURE	Biochimie Médicale
M. Papa		TOURE	Cancérologie
M. Alassane		WADE	Ophthalmologie.

### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Moussa		BADIANE	Radiologie
M. Mohamed Diawo		BAH	Gynécologie-Obstétrique
M. Boubacar		CAMARA	Pédiatrie
M. Cheikh Ahmed Tidiane		CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. Jean Marie		DANGOU	Anatomie et Cytologie Patholog.
Mme Anta	TAL	DIA	Médecine Préventive
*M Ibrahima		DIAGNE	Pédiatrie
*M. Massar		DIAGNE	Neurologie
M. Djibril		DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
*+M. Issakha		DIALLO	Santé Publique
*M. Mame Thierno		DIENG	Dermatologie
M. Yémou		DIENG	Parasitologie
M. El Hadj Ibrahima		DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara		DIOP	Cardiologie
M. Mamadou		DIOP	Anatomie
M. Saïd Norou		DIOP	Médecine Interne
M. Alassane		DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
Mme. Elisabeth		DIOUF	Anesthésiologie-Réanimation
M. Mamadou Lamine		DIOUF	Hépatologie / Gastro-Entérologie
M. Saliou		DIOUF	Pédiatrie
M. Ibrahima		FALL	Chirurgie Pédiatrique
§ Mme. Mame Awa		FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar		FAYE	Parasitologie
Mme Gisèle	WOTO	GAYE	Anatomie Pathologique
M. Assane		KANE	Dermatologie
*M. Mouhamadou		MBENGUE	Hépatologie / Gastro-Entérologie
*M. Claude		MOREIRA	Pédiatrie
M. Abdoulaye		NDIAYE	Anatomie-Orthopédie-Traumato
M. Issa		NDIAYE	O.R.L
M. Ousmane		NDIAYE	Pédiatrie
M. Alain Khassim		NDOYE	Urologie
M. Abdou		NIANG	CM / Néphrologie
M. El Hadji		NIANG	Radiologie
M. Abdoulaye		SAMB	Physiologie

M.	Moustapha	SARR	Cardiologie
M.	EL Hassane	SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme Nutrition-Diabétologie
*M.	Masserigne	SOUMARE	Maladies Infectieuses
M.	Ahmad Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie

Mme.Haby	SIGNATE	SY	Pédiatrie
M.	Mouhamadou Habib	SY	Orthopédie-Traumatologie
M.	Omar	SYLLA	Psychiatrie
M.	Alé	THIAM	Neurologie

## MAITRES-ASSISTANTS

Mme Aïssata	LY	BA	Radiologie
M.	EL Hadj Amadou	BA	Ophtalmologie
Mme Mariama	GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M.	Momar Codé	BA	Neurochirurgie
Mme Ndèye Méry	DIA	BADIANE	Maladies Infectieuses
M.	Mamadou Diarrah	BEYE	Anesthésie-Réanimation
M.	El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
Mme. Mariama Safiétou	KA	CISSE	Médecine Interne
M.	André Vauvert	DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
M.	Ahmadou	DEM	Cancérologie
M.	Bay Karim	DIALLO	O.R.L
M.	Saïdou	DIALLO	Rhumatologie
M.	Maboury	DIAO	Cardiologie
M.	Alassane	DIATTA	Biochimie Médicale
M.	Madieng	DIENG	Chirurgie Générale
M.	Saliou	DIOP	Hématologie
Mme. Sokhna	BA	DIOP	Radiologie
Mme Fatou	SENE	DIOUF	Neurologie
Mme Awa Oumar	TOURE	FALL	Hématologie
Mme Mame Coumba	GAYE	FALL	Médecine Légale
M.	Pape Ahmed	FALL	Urologie
M.	Oumar	FAYE	Histologie-Embryologie
M.	EL Hadj Fary	KA	Clinique Médicale/Néphrologie
M.	Oumar	KANE	Anesthésie-Réanimation
*M.	Abdoul Aziz	KASSE	Cancérologie
M.	Abdoulaye	LEYE	Clinique Médicale / Médecine Interne
+ M.	Ismaïla	MBAYE	Médecine du Travail
Mme Ndèye Maïmouna	NDOUR	MBAYE	Médecine Interne
M.	Mamadou	MBODJ	Biophysique
+ M.	Philipe Marc	MOREIRA	Gynécologie
*M.	Papa	NDIAYE	Médecine Préventive
*M.	Cheikh Tidiane	NDOUR	Maladies Infectieuses
M.	Jean Marc Ndiaga	NDOYE	Anatomie
Mme Marie	DIOP	NDOYE	Anesthésie-Réanimation
M.	Ndaraw	NDOYE	Neurochirurgie
M.	Oumar	NDOYE	Biophysique
M.	Gabriel	NGOM	Chirurgie Générale
Mme Suzanne Oumou		NIANG	Dermatologie
M.	Abdoulaye	POUYE	CM / Médecine Interne
Mme Paule Aïda	NDOYE	ROTH	Ophtalmologie
Mme Anne Aurore		SANKALE	Chirurgie Générale

Mme Anna	SARR	Médecine Interne
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M. Gora	SECK	Physiologie
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
Mme Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
Mme Aïda	SYLLA	Psychiatrie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie
M. Silly	TOURE	Stomatologie
Mme Aïssatou Magatte	WANE	Ophtalmologie
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

## ASSISTANTS

M. Abdoulaye	BA	Physiologie
Mme Nafissatou Ndiaye	BA	Anatomie Pathologique
Mme Maty Diagne	CAMARA	Institut de Santé & Développement
M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
Mme Fatou Diallo	AGNE	Biochimie Médicale
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Babacar	FAYE	Parasitologie
M. Assane	NDIAYE	Anatomie
M. Jean Louis Abdourahim	NDIAYE	Parasitologie
M. Mor	NDIAYE	Médecine du Travail
M. Mamadou Moustapha	SARR	Physiologie
*M. Ibrahima	SECK	Médecine Préventive
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive

## CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Idrissa	BA	Pédopsychiatrie
M. Mamadou Lamine	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Mame Salimata DIENE	COLY	Neurochirurgie
M. Mamadou	COUME	Médecine Interne
M. Abdoulaye	DANFA	Psychiatrie
M. Daouda	DIA	Médecine Interne I
Mme Ndèye Ramatoulaye	DIAGNE	Pédiatrie
M. Oumar	DIARRA	Chirurgie Générale
M. Ansoumana	DIATTA	Pneumophthysiologie
* M. Babacar	DIAO	Urologie
* M. Mamadou Moustapha	DIENG	Cancérologie
M. Papa Adama	DIENG	Chirurgie Thoracique & Cardio.
Vasc.		
M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie-traumatologie
Mme Marie Edouard Faye	DIEME	Gynécologie Obstétrique
M. Pape Saloum	DIOP	Chirurgie Générale
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
M. Sylvie Audrey G.	DIOP	Maladies infectieuses

M. Amadou Lamine	FALL	Pédiatrie
M. Lamine	FALL	Pédopschysatrie
M. Pape Macoumba	GAYE	Cancéro-radiothérapie
*M. Serigne Modou KANE	GUEYE	Gynécologie-Obstétrique
M. Ousmane	KA	Chirurgie Générale
M. Adama	KANE	Cardiologie
Mme Yacine Dia	KANE	Pneumophtisiologie
M. Ibrahima	KONATE	Chirurgie Générale
Mme Fatimata	LY	Dermatologie
M. Noël Magloire	MANGA	Maladies Infectieuses
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
M. Magatte	MBAYE	Gynécologie Obstétrique
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
M. Malick NDIAYE	NDIAYE	O.R.L.
Mme Marième	NDIAYE	Psychiatrie
M. Moustapha	NDIAYE	Neurologie
*M. Souhaïbou	NDONGO	Médecine Interne
M. Lamine	NIANG	Urologie
Mme Marguerite Edith D.	QUENUM	Ophtalmologie
M. André Daniel	SANE	Orthopédie-Traumatologie
M. Jean Claude François	SANE	Orthopédie-Traumatologie
Mme Fatou Samba D. NDIAYE	SENE	Médecine Interne
M. Alioune Badara	THIAM	Neurochirurgie
Mme Nafissatou Oumar	TOURE	Pneumologie

## ATTACHES-ASSISTANTS

Mme Marie Joseph	DIEME	Anatomie Pathologique
Mme Roughyatou	KA	Bactériologie - Virologie
Mme Fatou Bintou SAR	SARR	Physiologie
M. Mohamed Naniboliot	SOUMAH	Médecine légale

---

+ disponibilité

\* Associé

§ Détachement

## II. PHARMACIE

### PROFESSEURS TITULAIRES

M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
Mme Aïssatou Gaye	DIALLO	Bactériologie-Virologie
+ M. Alioune	DIEYE	Immunologie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
* M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
* M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
* M. Omar	NDIR	Parasitologie

### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
* M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Yérim Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
Mme. Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique

### MAITRES-ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Tandakha Ndiaye	DIEYE	Immunologie
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M. Modou	LO	Botanique
M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
Mme. Maguette D.SYLLA	NIANG	Biochimie Pharmaceutique
Mme Rita B.	NONGONIERMA	Pharmacognosie
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Orga.
M. Guata yoro	SY	Pharmacologie et Pharmacodynamie

## ASSISTANTS

Mme Rokhaya Ndiaye	DIALLO	Biochimie Moléculaire
M. William	DIATTA	Botanique
MelleThérèse	DIENG	Parasitologie
M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique
M. Alioune Dior	FALL	Pharmacognosie
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique & Chimie Orga.
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie Pharmaceutique
M. Pape Madieye	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique

M. Gora	MBAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Aïssatou	GUEYE NDIAYE	Bactériologie-Virologie
M. Daouda	NDIAYE	Parasitologie
*M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
M. Awa NDIAYE	SY	Pharmacologie
M. Alassane	WELE	Chimie Physique

## ATTACHES

M. Djibi	FAYE	Pharmacie Galénique
Mme Oumou	BARRY KANE	Toxicologie
M. Idrissa	NDOYE	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Madiagne	SAKHO	Chimie Analytique
M. Serigne Omar	SARR	Chimie Analytique & Bromatologie

---

\* Associé

+ disponibilité

### III. CHIRURGIE DENTAIRE

#### PROFESSEUR TITULAIRE

§ Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie

#### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

*M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale	
§ Mme Charlotte	FATY	NDIAYE	Chirurgie Buccale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie	

#### MAITRES ASSISTANTS

Mme Aïssatou	TAMBA	BA	Pédodontie-Prévention
Mme Khady	DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
M Henri Michel		BENOIST	Parodontologie
M. Daouda		CISSE	Odontologie Prév. et Sociale
*M. Falou		DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
Mme Adam Marie	SECK	DIALLO	Parodontologie
Mme Fatou		DIOP	Pédodontie-Prévention
M. Malick		FAYE	Pédodontie
Melle Fatou		GAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Abdoul Wahab		KANE	Odontologie Cons. Endodontie
* M. Pape Ibrahima		NGOM	Orthopédie Dento Faciale
*M. Mohamed Talla		SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye	DIA	TINE	Chirurgie Buccale
M. Babacar		TOURE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Abdoul Aziz		YAM	Pédodontie-Prévention

#### ASSISTANTS

M. Abdou		BA	Chirurgie Buccale
M. Khaly		BANE	O.C.E.
*M. Khalifa		DIENG	Odontologie Légale
*M. Lambane		DIENG	Prothèse Dentaire
M. Abdoulaye		DIOUF	Parodontologie
M. Babacar		FAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Daouda		FAYE	Odontologie Prév. et Sociale
M. Cheikh Mouhamadou M.		LO	Odontologie Prév. Sociale
*M. Malick		MBAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. El Hadj Babacar		MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Edmond		NABHANE	Prothèse Dentaire
M. Cheikh		NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Paul Débé		NIANG	Chirurgie Buccale
Mme Farimata youga	DIENG	SARR	Matières Fondamentales

M. Mouhamed  
M. Saïd Nourou

SARR  
TOURE

Odontologie Cons. Endodontie  
Prothèse Dentaire

## ATTACHES

Mme Bineta Cathérine GASSAMA  
Mme Mame Coumba  
M. Alpha  
M. Oumar Harouna  
Melle Fatou

BARRY  
GUEYE  
KOUNTA  
SALL  
LEYE

Chirurgie Buccale  
Odontologie Pédiatrique  
Chirurgie Buccale  
Matières Fondamentales  
O.C.E.

---

\* Associé

§ Détachement

**JE DEDIE CE TRAVAIL:**

# **A DIEU**

## **L'ETERNEL, LE CLEMENT ET LE MISERICORDIEUX**

*<<Louange à Dieu, Seigneur des mondes, le Clément, le Miséricordieux, Maître du jour de la rétribution>>.*

C'est toi que nous adorons et de toi nous implorons notre secours.

Guide nous dans le droit chemin, le chemin de ceux que tu as comblé de bienfaits.                      AMEN!

**A son Prophète Mohammed (PSL)**

## **Au Maroc**

Mon pays natal où mes racines sont profondément ancrées

## **Au Sénégal**

Pays de la téréngana et de la chaleur humaine.

### **A mes grands pères in Mémorium**

Que les portes du paradis vous soient grandes ouvertes. AMIN!

### **A mes grands mères**

Vos soutiens ne m'ont jamais fait défaut.

### **A ma mère et mon père**

Grâce à vous je vois ce jour enfin se concrétiser, celui pour lequel vous n'avez épargné aucun effort, aucune souffrance.

Le chemin a été certes long et dur, mais je suis arrivé parce que votre soutien et vos encouragements ne m'ont jamais fait défaut. Vous m'avez toujours appris que le meilleur héritage serait l'instruction.

Vous êtes pour moi le symbole de la loyauté, de l'honnêteté et de la vertu.

Je ne trouverai jamais assez de mots pour exprimer tout mon amour, ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour les sacrifices consentis.

Que ce travail soit pour vous la récompense de vos efforts et le gage de ma profonde affection.

Je prie Allah le tout puissant, pour qu'il vous prête longue vie pour que vous puissiez jouir de votre œuvre dirigée avec obnégation et sacrifices, pour savourer ensemble le fruit de votre éducation et votre patience.

*<<Seigneur, combles-les de ta Miséricorde comme ils le firent pour moi lorsqu'ils m'élevèrent tout petit>>. AMEN!*

*(Sourate 17, Verset 24)*

### **A mes sœurs ; Mounia, Wafaa et Hajar**

Mon attachement et ma gratitude envers vous ne peuvent être exprimés ni traduits par ces quelques mots imparfaits.

J'ai toujours apprécié l'estime et l'amour que vous porter à mon égard, sachez qu'il sont réciproques.

Ce travail est aussi le votre ; il est le fruit de notre union familiale.

Puissions-nous rester toujours aussi unis dans la tendresse, solidaires dans la vie et fidèles à l'éducation que nos chers parents ont su nous inculquer.

### **A mon frère Younes**

Ne vois pas en moi un exemple à suivre mais à dépasser

Puissions-nous rester toujours aussi unis dans la tendresse, solidaires dans la vie et fidèles à l'éducation que nos chers parents ont su nous inculquer.

Tous mes vœux de réussite et de bonheur!

**A toute la famille**

Cette occasion précieuse me permet en ce jour, de vous témoigner ma profonde affection et mes sincères remerciements.

**A tous mes camarades de promotion**

En souvenir des bons moments passés ensemble dans une atmosphère de fraternité et d'entente sympathique.

**A Amjad Idrissi, Marouane Elkabaili, Nabil baraka, Amine Tmassouli, Aboubakr Elbouchikhi, Noureddine Elmalssi, Nabil Omari, Amine Elhasnaoui, Zakaria Elhasnaoui, M. Zouhair Elyachkhouri, Houssam Elnassiri, Tarik Zaki, Anass Fejri, Hicham Baabit, Saad Alhelaoui ,Khaled Mazine, Ali Hadir , Smail Hadir , Mactar Guey Alioune Guey, Abd Aziz El Karami**

**A tous mes amis au Sénégal**

Courage et persévérance.

Ce travail vous est dédié en signe d'affection.

**A Issam Bennis, wacim berrak, Kamal Baraka, Marwane Berrak,  
Idriss Elalami, Abd Elouahad Ghalodi**

**A tous mes amis et frères au Maroc**

En témoignage de l'affection qui nous unit fraternellement.

**Aux Dr; Rachid Elkalakhi, Marfok kaddor et Khalid Essatane**

Vos conseils ont contribué à la réussite de ce travail.

Je saisis cette occasion pour vous témoigner ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

**A tous les enseignants de la faculté de Médecine et de Pharmacie**

Tout mon respect et ma gratitude.

**A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.**

A NOS MAITRES ET  
JUGES

**A Notre Maître et Président de jury**

**Monsieur le Professeur Issa LO**

**Vous nous faite l'honneur de présider ce jury de thèse malgré vos multiple sollicitations.**

**Vos immenses qualités intellectuelles et pédagogiques, votre esprit paternel nous ont vraiment marqué.**

**Veillez trouver ici, Maître, l'expression de notre haute considération et de notre profonde estime.**

**A Notre Maître et Directeur de Thèse**  
**Monsieur le Professeur Cheikh Saad-Bouh**  
**BOYE**

**Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de prendre en charge notre travail, votre soutien nous a été d'une aide précieuse.**

**Le savoir, la modestie, la sympathie et l'accueil bienveillant ne sont que certaines de vos nombreuses qualités humaines qui inspirent respect et admiration.**

**Veillez croire, Maître, à notre haute considération et à notre profond respect.**

**A Notre Maître et Juge de Thèse,**  
**Monsieur le Professeur Mamadou BADIANE**

**Nous vous présentons nos vifs remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.**

**Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement.**

**Votre généreuse disponibilité et vos qualités intellectuelles font de vous un Maître estimé et respecté de tous.**

**Permettez-nous de vous exprimer en cette occasion notre respect et notre profonde estime.**

**A Notre Maître et Juge de Thèse,**  
**Monsieur Le Professeur Yérém Mbagnick DIOP**

**Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce Jury.**

**Dès Notre première année dans cette université, nous avons pu bénéficier de la clarté et de la haute Maîtrise de votre enseignement, de la logique et de la rigueur de votre raisonnement et de votre riche expérience, qui font de vous un Maître respecté de tous.**

**Trouvez en ce modeste travail, l'expression de notre grande estime et notre profonde reconnaissance.**

**A Notre Maître et Co-Directeur de Thèse,**  
**Monsieur le Professeur Ahmed BELABBAH**

**Vous avez accepté de prendre en charge ce travail.**

**Votre dévouement et votre disponibilité constants tout au long de ce travail nous ont profondément marqués.**

**Nous vous remercions pour le temps que vous avez consacré à ce travail et soyez assuré de notre vive reconnaissance et notre profond respect.**

*« Par délibération, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »*

## **ABREVIATIONS**

**ADN** : Acide désoxynucleique

**ADNr** : Acide désoxynucleique ribosomal

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien

**AntiH2**: Antihistainique de type 2

**ARNr** :Acide rubonucleique ribosomal

**C13** : Carbone marqué 13

**C14** : Carbone marqué 14

**CO2** : Dioxyde de carbone

**Cag A** : Cytotoxin associated genes A

**C<sup>0</sup>**: Degré silisius

**CEA**: Département de radiologie et de radiopathologie

**Clo-test\*** : Campylobacter like organism test

**CMI**: Concentration minimale inhibitrice

**ELISA** : Enzyme Linked Immunosorbent Assay.

**E-test**: Epsilometer-test

**Fla A** : Flagelline majeur A

**Fla B** : Flagelline minneure B

**GEFH** : Groupe d'Etude Français des *Helicobacter*

**H.E** : Hematoxyle éosine.

**H.p** : *Helicobacter pylori*

**HpSA** : Helicobacter pylori Stool Antigen

**Ig** : Immunoglobuline

**KDa**: Kilodalton.

**IPP** : Inhibiteur de Pompe à Proton

**MALT** : mucosa associated lymphoid tissue

**N** : Azote

**O2** : Dioxyde

**OPC** : Oligo-proanthocyanidines

**pH** : force d'Hydrogène

**PCR** : Polymerase chain reaction

**Ptprz**: Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type Z.

**Vac A** : Cytotoxine vacuolisante active A

< : Inférieur

> : Supérieur

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>HISTORIQUE .....</b>	<b>4</b>
<b><i>LA PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</i></b>	
<b>CHAPITRE I : GENERALITES</b>	
I-1-Classification .....	8
I-2- Taxonomie.....	8
I-3- Morphologie et structure de <i>Helicobacter pylori</i> .....	10
I-3-1-La morphologie de <i>Helicobacter pylori</i> .....	10
I-3-2-La structure chimique de <i>Helicobacter pylori</i> .....	11
I-3-2-1-La structure protéique .....	11
I-3-2-2-La structure de la paroi cellulaire .....	11
I-3-2-3-Le génome .....	11
I-4- Biologie de <i>Helicobacter pylori</i> .....	12
I-4-1- Ecologie .....	12
I-4-2- le PH.....	12
I-4-3- Les conditions respiratoires .....	14
I-4-4- Les conditions de température .....	14
I-4-5- Le mode nutritionnel .....	14
I-4-6- La mobilité de <i>Helicobacter pyloi</i> .....	15
I-5- Pathogénie de <i>Helicobacter pylori</i> .....	15
I-5-1-les facteurs de colonisation de <i>Helicobacter pylori</i> .....	15
I-5-2-Les facteurs de pathogénicité de <i>Helicobacter pylori</i> .....	17
I-5- 2-1-la proteine VacA .....	17
I-5- 2-2- La proteine HP-NAP .....	18
I-5- 2-3- La proteine Cag A.....	18
I-6- Les réactions immunitaires et locales que provoque <i>Helicobacter</i>	

<i>pylori</i> .....	19
I-6-1- Induction de l'inflammation .....	19
I-6-2- La réponse immunitaire générale .....	20
I-6-3- Perturbation de la régulation de la sécrétion gastrique .....	21

## **CHAPITRE II : HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION**

II-1- Pathologies liées à l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	23
II-1-1- <i>Helicobacter pylori</i> et pathologie inflammatoire .....	25
II-1-1-1- Gastrite aigüe.....	25
II-1-1-2- Gastrite chronique .....	26
II-1-2- <i>Helicobacter pylori</i> et pathologie ulcéreuse.....	26
II-1-2-1-dyspepsie non ulcéreuse .....	26
II-1-2-2-Ulcère duodénal et gastrique .....	28
II-1-3- <i>Helicobacter pylori</i> et pathologie tumorale.....	28
II-1-3-1-Lymphome de l'estomac .....	28
II-1-3-2-Le cancer gastrique ou adénocarcinome .....	30

## **CHAPITRE III : METHODES DE DIAGNOSTIQUE DE *HELICOBACTER-PYLORI***

III-1-Les tests non invasifs.....	33
III-1-1-Le diagnostique sérologique .....	33
a- Les avantages de la sérologie .....	33
b-les protocoles de prélèvement et de transport.....	34
c-Les méthodes utilisées.....	34
1- Méthode ELISA .....	34
2-WESTERN-BLOT .....	35
III-1-2-Le test respiratoire à l'urée marquée ou < urea breath test C. 13 > .....	36
a- Les avantages du test respiratoire à l'urée .....	36

b- La méthode .....	36
III-1-3- Détection des antigènes dans les selles ou HpSA .....	37
<b>III-2- Les tests invasifs</b>	
III-2-1- Endoscopie et biopsie .....	38
III-2-2- Le test rapide à l'urée .....	38
a- Les avantages du test.....	38
b- La limite du test.....	39
c- La méthode .....	39
III-2-3- L'amplification génique ou la PCR .....	40
a- Les avantages du test .....	40
b- Les limites de ce test .....	40
c- La méthode .....	40
III-2-4- Examen direct .....	41
a- Au laboratoire de bactériologie .....	41
❖ La mise en culture .....	42
❖ Identification .....	45
b- Au laboratoire d'anatomopathologie .....	47
<b>III-3- Antibiogramme .....</b>	<b>48</b>

## **CHAPITRE IV : TRAITEMENT DE L'INFECTION A *Helicobacter pylori***

IV-1- Traitement de première ligne .....	51
IV-1-1- Facteurs d'échec du traitement.....	51
IV-1-1-1- La mauvaise application de la trithérapie .....	51
IV-1-1-2- La résistance bactérienne.....	52
IV-1-2- Adaptation du traitement de la première ligne à l'antibiogramme	54
IV-1--3- Contrôle de l'éradication .....	54
IV-2- Le traitement de deuxième ligne.....	55
IV-3- Le traitement du troisième ligne .....	56

## ***DEUXIEME PARTIES : EPIDEMIOLOGIE***

I- Réservoir de <i>Helicobacter pylori</i> .....	60
I-1- Réservoir humain .....	60
I-2- Réservoir animal.....	60
I-3- Réservoir environnemental .....	61
II- Mode de transmission .....	61
II-1 Transmission interhumaine .....	61
II-1-1- Transmission par voie orale- orale .....	63
II-1-2- Transmission par voie féco-orale.....	63
II-1-3- Transmission par le matériel d'endoscopie .....	63
III- La prévalence de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	64
III-1- Dans les pays développés .....	64
III-2- Dans les pays en voie de développement .....	65
IV- Les habitudes de vie et infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	67
IV-1- Tabac .....	67
IV-2- Alcool .....	67
IV-3- Prise des médicaments .....	68
IV-4- Le jus de canneberge .....	68
IV-5- Stress oxydant : une réaction de défense mutagène .....	69
IV-6- Effet du chocolat.....	71

## **TROISIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL**

I- Cadre d'étude .....	73
I-1- Situation géographique.....	73
I-2- Les infrastructures sanitaires.....	73
I-3- Présentation du service de Gastro-entérologie de l'hôpital IBN ROCHD .....	73
II- Buts du travail .....	74

III- Matériel d'étude .....	74
IV- Méthodes .....	75
IV-1- Prélèvement .....	75
IV-2- Réalisation du Clo-test* .....	75
IV-3-Bactériologie .....	76
IV-4-Anatomopathologie .....	78
V- RESULTATS .....	79
V-1- PREVALENCE DE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	79
V-2- PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE.....	79
V-2-1- Répartition suivant l'âge .....	79
V-2-2- Répartition suivant le sexe .....	80
V-2-3- Répartition suivant le niveau socioéconomique .....	80
VI- DISCUSSION .....	81
VI-1- <i>Helicobacter pylori</i> et sexe .....	81
VI-2- <i>Helicobacter pylori</i> et âge .....	81
VI-3- <i>Helicobacter pylori</i> et niveau socioéconomique.....	83
VI-4 - <i>Helicobacter pylori</i> et ulcère duodéal .....	83
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>86</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>90</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>94</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>96</b>

# INTRODUCTION

Le rôle de *Helicobacter pylori* (*H.p*) dans les différentes affections gastroduodénales (gastrite de type B, ulcères gastriques et duodénaux, lymphomes gastriques) est aujourd'hui bien établi.

De nombreux travaux à travers le monde montrent que ce germe est ubiquitaire avec des fréquences variables d'un continent à l'autre et sa fréquence est particulièrement élevée dans les pays en développement où l'hygiène de vie est aléatoire.

L'association à une gastrite chronique (de type B) est habituelle et constitue un facteur de risque déterminant dans l'évolution vers un ulcère duodéal.

Au Maroc comme dans toute l'Afrique, les douleurs épigastriques représentent une symptomatologie fréquente et la maladie ulcéreuse touche environ 5 % de la population dont de nombreux enfants et adultes jeunes.

Les études de prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* à travers le monde font apparaître par ailleurs d'importantes variations selon les populations et les pays étudiés.

Nous nous sommes donc attachés dans cette étude à préciser la corrélation entre la présence de l'ulcère duodéal et la présence de *H. pylori* par la mise en évidence directe de cette bactérie à partir de biopsies gastriques prélevées chez 185 malades qui présentaient une symptomatologie évocatrice d'une pathologie gastroduodénale.

IL s'agit d'une études rétrospective réalisée dans l'hôpital national CHU Ibn Rochd service de Médecine B, Gastro-entérologie du professeur A. Cherkaoui, Averroes Casablanca, portant sur 185 malades atteints d'un ulcère bulbaire.

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

\*Décrire le profil épidémiologique dû à *Helicobacter pylori*.

\*Evaluer la prévalence de *Helicobacter pylori* chez les ulcéreux duodénaux.

\*Evaluer l'impact des facteurs sociodémographiques dans la diffusion de l'infection.

\*Formuler des recommandations en terme de prise en charge et de prévention de l'infection à *Helicobacter pylori*.

Le travail que nous allons faire pour atteindre ces objectifs comprend trois parties :

\* Une première partie constituée par un ensemble de rappels d'ordre bibliographique.

\* Une deuxième partie qui correspond aux rappels épidémiologiques.

\* Une troisième partie qui correspond à notre travail personnel, constituée par l'exposé de notre méthodologie et les résultats obtenus avant d'aborder les recommandations et la conclusion.

# HISTORIQUE

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

Cette bactérie fut redécouverte en 1982 par deux chercheurs australiens, J. Robin Warren et Barry J. Marshall, qui isolaient et cultivaient des organismes à partir d'estomacs humains. Dans leur publication originelle, Warren et Marshall déclarent que la plupart des ulcères stomacaux et gastriques étaient causés par une infection de cette bactérie, et non par le stress ou la nourriture épicée, comme on le pensait auparavant. Cette découverte leur valut le prix Nobel de physiologie et de médecine 2005.

Certains pensent que la communauté médicale mit du temps avant de reconnaître le rôle de cette bactérie dans les ulcères stomacaux et gastriques, pensant qu'aucune bactérie ne pouvait survivre bien longtemps dans l'environnement acide de l'estomac. Après que des études complémentaires aient été réalisées, dont celle durant laquelle Marshall ingurgita un tube à essai de *H.pylori*, contracta un ulcère et se soigna avec des antibiotiques (satisfaisant de ce fait 3 des 4 postulats de Robert Koch), la communauté médicale commença à changer d'avis.

En 1994, le National Institutes of Health publia un texte soutenant que la plupart des ulcères gastriques récurrents étaient causés par *H.pylori*, et recommandant que des antibiotiques soient incluses dans le traitement.

Avant que soit reconnu le rôle de cette bactérie, les ulcères stomacaux étaient habituellement soignés par des médicaments qui neutralisaient l'acidité stomacale, ou diminuait sa production. Malgré le fait que cette technique donnait de bons résultats, les ulcères réapparaissaient très souvent. Un médicament classiquement utilisé était le subsalicylate de bismuth. Il fonctionnait assez bien, mais fut finalement abandonné, son mécanisme d'action étant inconnu. De nos jours, il semble évident que le sel de

bismuth fonctionnait comme un antibiotique. De nos jours, la plupart des ulcères sont efficacement traités par des antibiotiques ciblant *H.pylori*.

Cette bactérie fut initialement appelée *Campylobacter pyloridis*, puis *C.pylori* (après correction grammaticale latine). Finalement, après que le séquençage de son ADN eut montré que la bactérie n'appartenait pas au genre des *Campylobacter*, elle fut placée dans un nouveau genre : *Helicobacter*.

Le nom *pylori* tire son origine du latin « *pylorus* », qui signifie « gardien de l'ouverture », et qui fait référence à l'ouverture circulaire (pylore) menant de l'estomac au duodénum. Alors que *H.pylori* reste la seule espèce connue capable de coloniser l'estomac humain, d'autres espèces de *Helicobacter* ont été identifiées dans d'autres mammifères, ainsi que chez certains oiseaux.

**PREMIERE PARTIE:**  
**RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

# CHAPITRE I :

## *GENERALITES*

## **I-1- Classification :**

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

## **I-2- Taxonomie :**

Le genre *Helicobacter* comprend actuellement 15 espèces dont l'espèce type est *Helicobacter pylori* qui constitue une espèce adaptée à l'homme (tableau I page suivante) Ces bactéries proches de *H. pylori* ont été trouvées avec au moins 93% de séquences communes avec *H.pylori* [76].

Le groupe le plus intéressant est celui qui comprend les *Helicobacters* gastriques parmi lesquelles trois seulement infectent l'homme [76] : *H.pylori*, *H.heilmanii* et *H.felis*.

Au fur et à mesure que l'on décrit davantage de cas d'infection avec ces deux dernières espèces, il devient évident que comme *Helicobacter pylori*, elles sont capables de provoquer une gastrite chronique active même si les sujets sont asymptomatiques.

**TABLEAU I : Caractères phénotypiques de 15 espèces  
de *Helicobacter* [94].**

<b>Espèces</b>	Hôte habituel	GG%	Nbre Fla	Ox	Cat	Ure	NO3 Red	Pase	G Glut Trans 4	NAL	Cft
<i>H.pylori</i>	Homme	35-37	4-8 pol	+	+	+	-	+	+	R	S
<i>H.musteloe</i>	Furet	36	4-8 per	+	+	+	+	+	+	S	R
<i>H.félis</i>	Chat	42	14-20 pol	+	+	+	+	+	+	R	S
<i>H.muridarm</i>	Rongeurs	10	14 pol	+	+	+	-	+	+	R	R
<i>H.acinonyx</i>	Guépard	30	2-5 pol	+	+	+	-	+	+	R	S
<i>H.nemestrinoe</i>	Singe	24	4-8 pol	+	+	+	-	+	NF	R	S
<i>H.fennelioe</i>	Homme (intestin)	35	2 pol	+	+	-	-	+	-	R	S
<i>H.cinaedi</i>	Homme (intestin)	37-38	1-2 pol	+	+	-	+	-	-	S	I
<i>H.hepaticus</i>	Souris Foie	NF	2 pol	+	+	+	+	NF	NF	R	R
<i>H.bilis</i>	Foie	NF	3-14 pol	+	+	+	+	NF	NF	R	R
<i>H.pulorum</i>	Foie	34-35	1 pol	+	+	-	+	-	NF	R	R
<i>H.pametensis</i>	Foie	38	2 pol	+	+	-	+	+	-	S	S
<i>H.canis</i>	Chien	48	2 pol	+	+	-	+	+	-	S	S
<i>F.rappini</i>	Cosmopolite	34	10-20 pol	+	+	+	-	-	+	R	R
<i>H.heilmanii</i>	Cosmopolite	NF	x pol	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF

**GC%** : pourcentage guanine-cytosine ; **Fla** : Flagelles ; **Ox** : Oxydase ; **Cat** : Catalase ; **Ure** : Uréase ; **NO3 Red** : Nitrate réductase ; **Pase** : Phosphatase acide ; **g Glut Trans 4** : Gama Glutamyl transpeptidase ; **Nal** : Acide nalixique ; **F.rappini** : Flexispira rappini ; **Cef** : Cefotaxime ; **NF** : Non fait .

### **I-3- Morphologie et structure de *Helicobacter pylori* :**

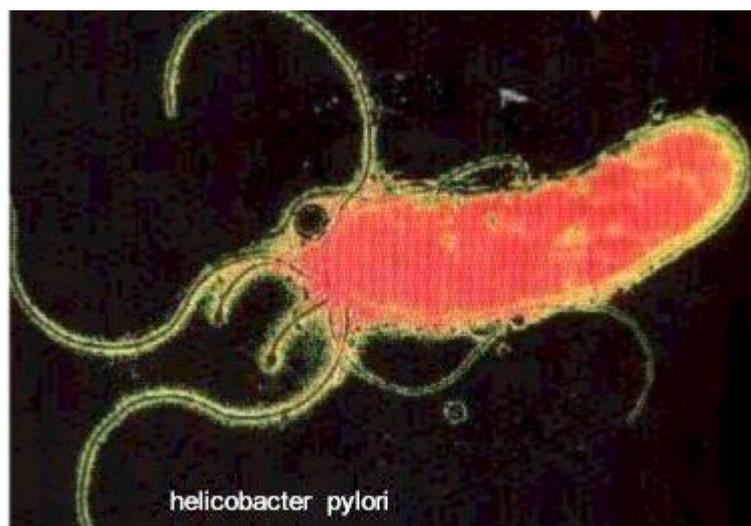
#### **I-3-1-La morphologie de *Helicobacter pylori*:**

*Helicobacter pylori* est une bactérie à gram négatif.

Elle a une forme en virgule ou en S, qui correspond à une forme spiralée dans l'espace mesurant 2,5 à 4  $\mu\text{m}$  de long et 0,5 à 1  $\mu\text{m}$  d'épaisseur (Figure.1).

Elle porte 4 à 6 flagelles permettant à la bactérie de se glisser à travers les muqueuses de l'estomac et s'ancrer aux cellules épithéliales et qui sont entourées d'une gaine résistible à l'acide. [32, 35, 36, 86, 87 ]

A l'extrémité distale de ses flagelles, à la différence des autres espèces de *Campylobacter*, on observe un bulbe ou disque [60,62]. Le reste de la surface de *H.pylori* est lisse.



**Figure 1.** *Helicobacter pylori* (microscope électronique [102]).

## **I-3-2-La structure chimique de *Helicobacter pylori*:**

### **I-3-2-1-La structure protéique:**

La structure protéique de la cellule entière, de la membrane externe, de l'extrait acide de la surface protéique, et du lysat cellulaire, a été étudiée par électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodecyl sulfate de sodium [103].

### **I-3-2-2-La structure de la paroi cellulaire:**

La paroi cellulaire de *Helicobacter pylori* est riche en acides gras [50].

### **I-3-2-3-Le génome [82]:**

Les données génomiques ont incontestablement confirmé le rôle de la mobilité dans le pouvoir de la colonisation de la muqueuse gastrique ; au delà des gènes préalablement connus tels que les gènes *flaA* [55], *flaB* [56], *flbA* [57], *flbE* [58] codant respectivement pour les flagellines majeures et mineures, un modulateur, et le crochet d'ancrage du flagelle.

Une vingtaine d'autres gènes ont été identifiés qui codent pour des homologues de la machinerie d'assemblage et de sécrétion des flagellines présents chez d'autres bactéries.

23% des protéines prédites de *H.pylori* n'ont pas d'homologues connus actuellement dans le monde du vivant, et sont codées par des gènes dits «orphelins», une donnée qui est toute relative et qui peut être amenée à changer au fur et à mesure de la publication de nouveaux génomes. De tels gènes apparaissent comme des candidats d'intérêt majeur car à priori spécifiques de *H.pylori*.

Le profil génomique est déterminé à l'aide d'une technique rapide d'extraction de

l'ADN chromosomique de *H.pylori*, et l'analyse par des techniques de restriction.

## **I-4- Biologie de *Helicobacter pylori* :**

### **I-4-1- Ecologie :**

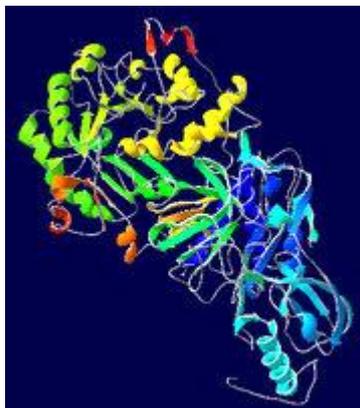
*H.pylori* vie dans le mucus du tractus digestif de l'homme et des animaux.

### **I-4-2-Le pH :**

*Helicobacter pylori* survit dans le lumen de l'estomac à un pH très acide situé entre 1 et 4 grâce à son activité uréasique très importante, il entraîne une libération d'ammoniac à partir de l'urée, ce qui lui permet d'augmenter le pH à son contact, et qui a pour effet immédiat de neutraliser l'environnement à la proximité de la bactérie ce qui expliquerait sa résistance à l'acidité de l'estomac [24,94].

Toutes les souches isolées en clinique produisent une uréase en quantité abondante (près de 6 % des protéines totales). L'uréase est un métalloenzyme multimérique à ion nickel [141] (Figure.2).

Pour être catalytiquement active, l'uréase requiert l'expression de deux sous unités structurales (Ure A, Ure B) et de quatre protéines dites auxiliaires (Ure E, Ure F, Ure G et Ure H) qui permettent l'activation de l'uréase en enzyme fonctionnelle par incorporation des ions nickel aux sites actifs du complexe enzymatique. Une autre protéine dite Ure I coexprimée avec les protéines auxiliaires n'est pas nécessaire à la synthèse d'une uréase active. Cependant elle joue un rôle prépondérant dans la résistance à l'acidité et elle est essentielle à la colonisation de la muqueuse gastrique murine par *H.pylori* [34].



<<http://fr.wikipedia.org/wiki/Image:Urease-1E9Z.jpg>>

***Figure 2.*** Ultrastructure de l'uréase

#### **I-4-3- Conditions respiratoires :**

*H.pylori* est dite micro aérophile, c'est-à-dire qu'elle nécessite un apport d'oxygène, mais dans des proportions inférieures à celles trouvées dans l'atmosphère [87].

*H.pylori* exige une atmosphère renferment :

5% d'O<sub>2</sub>, 10% de CO<sub>2</sub>, 85% de N (azote) [87].

#### **I-4-4- Conditions de température :**

La croissance de *H.pylori* se fait dans des degrés de températures situés entre 35°et 37°C.

#### **I-4-5-Le mode nutritionnel :**

*H.pylori* tire son énergie de certains acides aminés, ou certains intermédiaires du cycle des acides tricarboxyliques : glutamate, aspartate, serine. Cette énergie n'est jamais fournie par les hydrates de carbone [32].

Elle a une capacité particulière à capter le fer. En effet, il existe à sa surface des récepteurs qui vont fixer la lactoferrine ou la transferrine et permettre l'acquisition de fer directement de ces protéines [87, 32,35].

#### **I-4-6- La mobilité de *Helicobacter pylori* :**

La mobilité est conférée par la morphologie spiralée de la bactérie ainsi que par la présence de 4 à 6 flagelles unipolaires.

Cette mobilité permet à *H.pylori* d'échapper rapidement à l'acidité de la lumière gastrique et de pénétrer la couche épaisse du mucus pour atteindre la surface de l'épithélium gastrique où le pH est voisin de la neutralité.

Les filaments flagellaires sont constitués de deux flagellines, la flagélline majeure Fla A et la flagélline mineure Fla B qui sont indispensables à *H.pylori* pour coloniser durablement la muqueuse gastrique [69].

#### **I-5- pathogénie de *Helicobacter pylori* :**

*H.pylori* a la capacité d'induire une réaction inflammatoire chez l'homme (Figure.3).

Les propriétés de *H.pylori* permettant l'infection sont maintenant divisées en facteurs de colonisation et en facteurs de pathogénicité :

##### **I-5-1-les facteurs de colonisation :**

Ils comprennent la production de l'uréase par *H.pylori*, la mobilité, la micro-aérobie et les facteurs d'attachement comme les récepteurs bactériens. En effet, EVANS et COLL. [30] ont démontré l'existence d'antigènes bactériens désignés adhésines, capables d'interagir spécifiquement avec des récepteurs cellulaires de l'épithélium gastrique. Ce qui explique que *H.pylori* ne soit retrouvé qu'en association avec les cellules épithéliales gastriques.

Une fois *H.pylori* dans l'estomac, son uréase lui sert à produire de l'ammoniaque qui va rompre le microenvironnement autour de la bactérie [4].

La morphologie et les flagelles de *H.pylori* lui permettent ensuite de se déplacer dans le mucus et des adhésines qui sont des glycoprotéines lui permettent d'adhérer aux cellules sur un récepteur cellulaire de nature glycolipidique ou autre [91].

Deux types d'adhésines ont été caractérisées génétiquement et biochimiquement:

- ✓ Une adhésine Bab A2 impliquée dans l'interaction avec l'antigène du groupe sanguin Lewis b exprimé à la surface des cellules gastriques [58].
- ✓ Deux adhésines homologues Alpha A et Alpha B produites par tous les isolats de *H. pylori* et permettant à la bactérie d'interagir avec les tissus gastriques [101].

Trois de récepteurs ont été identifiés [33, 70, 95] :

- ✓ Une structure fimbriale capable de s'associer à un récepteur de type N-acétyl-lactose non spécifique de l'estomac.
- ✓ Une «exo enzyme S » capable de s'associer au glycolipide de type phosphatidyl éthanolamine.
- ✓ Un matériel superficiel capable d'adhérer aux lignées cellulaires de type HeLa.

## **I-5-2-Les facteurs de pathogénicité de *Helicobacter pylori* :**

Ces facteurs ne sont pas encore bien élucidés. Mais on sait maintenant qu'au niveau de la cellule épithéliale, l'ammoniaque libérée par la réaction de l'urée stomacale avec l'uréase de *H.pylori* au contact des cellules peut être cytotoxique [53].

De même, la lysocithine et l'alcool déshydrogénase sont produites par l'hydrolyse de la lécithine des membranes cellulaires à l'aide de la phospholipase de l'*H.pylori* . Et en présence de l'éthanol, il y a production de l'acétaldéhyde . Tous ces métabolites sont cytotoxiques. [79, 3]

Il existe d'autres facteurs de pathogénicité et qui font l'objet de plusieurs études actuellement. Trois protéines, VacA, HP-NAP et CagA ont ainsi caractérisées [39].

### **I-5-2-1- La protéine VacA :**

La protéine VacA, une cytotoxine vacuolisante active, est produite dans 50% à 65% des souches de *H.pylori*, codée par un gène de *H.pylori* et qui serait capable d'induire une vacuolisation des cellules épithéliales in vitro et in vivo chez l'homme, par la formation des pores dans la membrane cellulaire [39].

Une équipe japonaise, a montré comment VacA agit. Elle a d'abord découvert que VacA se fixait à la surface des cellules en s'accrochant à Ptpz, une protéine que l'on croyait jusqu'à maintenant présente exclusivement dans le cerveau et qui assure notamment la cohésion des cellules nerveuses entre-elles. Or les japonais l'ont repérée et clairement identifiée dans les tissus gastriques et ils ont montré qu'elle se liait spécifiquement à VacA. Le tandem VacA/ Ptpz joue-t-il pour autant un rôle dans l'ulcère ? Seule une souris knock –out, dont on a supprimé un gène dont on souhaite connaître les effets –ici le gène codant pour la protéine Ptpz– pouvait leur en apporter la preuve. C'est ce qu'ils ont fait, Ptpz participe bien au déclenchement de l'ulcère puisque les souris mutées qui n'ont pas Ptpz sont totalement résistantes à la toxine VacA et à l'infection par *Helicobacter pylori*, ce qui n'est pas le cas des

souris non mutées dont l'épithélium se désagrège laissant à nu la muqueuse profonde de l'estomac. En fait, en se fixant à Ptpz, VacA déstabilise cette dernière et provoque la désolidarisation des cellules protectrices de la muqueuse [38].

#### **I-5-2-2- La protéine HP-NAP :**

La protéine HP-NAP se lie à des récepteurs spécifiques de la membrane et par conséquent la stimulation des neutrophiles humains :  
génération, chimiotactisme et adhésion [28,113].

#### **I-5-2-3-La protéine CagA :**

La protéine CagA (cytotoxin-associated genes A), de masse moléculaire 128 KDa, est exprimée dans 60% à 70% des souches de *H.pylori* selon les zones géographiques. La présence de cette protéine est corrélée à l'évolutivité de la gastrite et à l'atrophie gastrique [68,105]. En effet une étude française a montré que cette protéine expression du gène cag A est associée à des lésions histologiques plus sévère [8]. Ces résultats confirment les travaux ayant décrit in vitro le rôle de Cag A dans le déclenchement de la réponse inflammatoire [71].

*H.pylori* agit également sur le mucus qui devient épais et moins hydrophobe, les antigènes diffusibles de *Helicobacter pylori* vont avoir sur le chimiotactisme et l'activation des monocytes et macrophages induisant une inflammation [91].

### **I-6- Les réactions immunitaires et locales que provoque *Helicobacter pylori* :**

La colonisation de l'estomac par la bactérie peut stimuler une réponse immunitaire de l'hôte (l'homme) et peut causer des réactions générales et neutrophiliques et la production des anticorps anti- *Helicobacter pylori*.

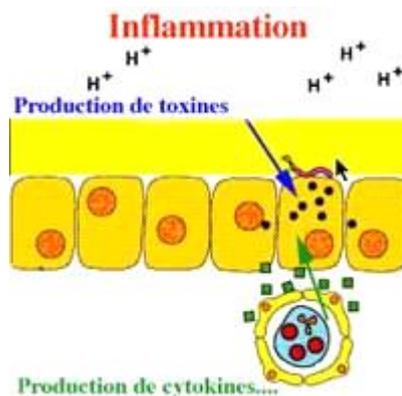
### **I-6-1- Induction de l'inflammation :**

La gastrite histologiquement mise en évidence est sans doute une conséquence de la réponse immunitaire locale de l'hôte à l'infection et implique une infiltration de lymphocytes (B et T), cellules plasmiques, histiocytes et fréquemment des cellules polymorphonucléaires [122].

Une large proportion des cellules lymphoïdes infiltrant la muqueuse gastrique sont des immunoglobulines sécrétant les cellules B [64].

Ces cellules B matures dans la muqueuse gastrique produisent une réponse immunitaire locale (production des anticorps) qui est premièrement une réaction immunitaire à IgA et IgG [112].

Les anticorps n'éliminent pas la colonisation de la muqueuse gastrique ni ne préviennent la ré-infection après éradication, il n'y a donc pas d'immunité acquise [74].



**Figure 3.** .Induction de l'inflammation par *Helicobacter pylori* [61].

### **I-6-2- La réponse immunitaire générale :**

Une réponse immunitaire systémique accompagne la présence de la bactérie dans 98 % des cas [8].

### **I-6-3- Perturbation de la régulation de la sécrétion gastrique :**

Il a été mis en évidence que la présence de *H.pylori* au niveau de la muqueuse gastrique conduisait à 2 anomalies physiologique majeures :

- ✓ Premièrement, une hypergastrinémie, c'est-à-dire une synthèse accrue de gastrine par les cellules G antrales.
  
- ✓ Deuxièmement, une diminution de la somatostatine synthétisée par les cellules D antrales.

Ces deux anomalies disparaissent après élimination de la bactérie.

# CHAPITRE II :

*HISTOIRE NATURELLE*

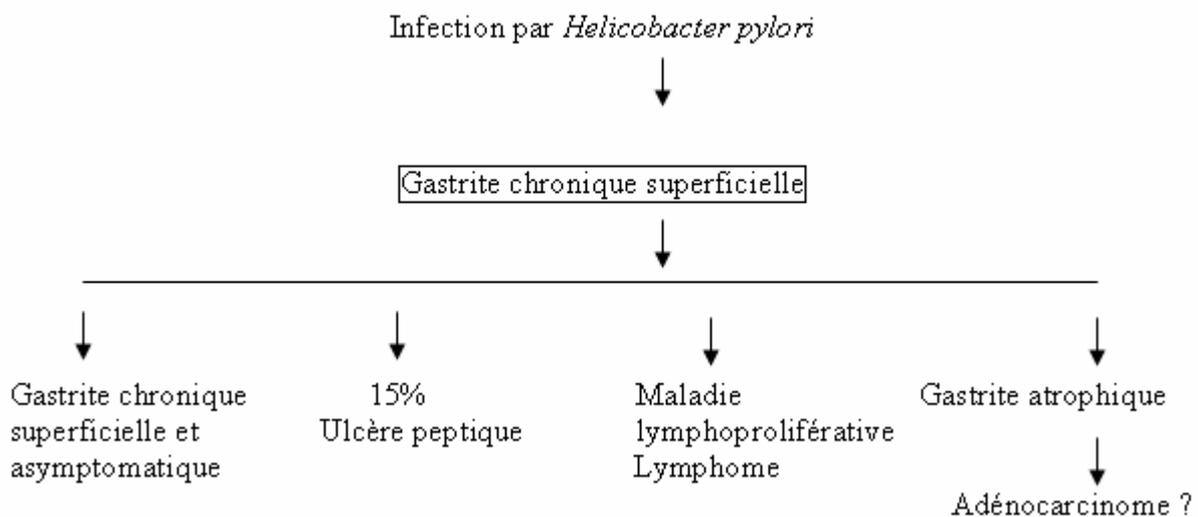
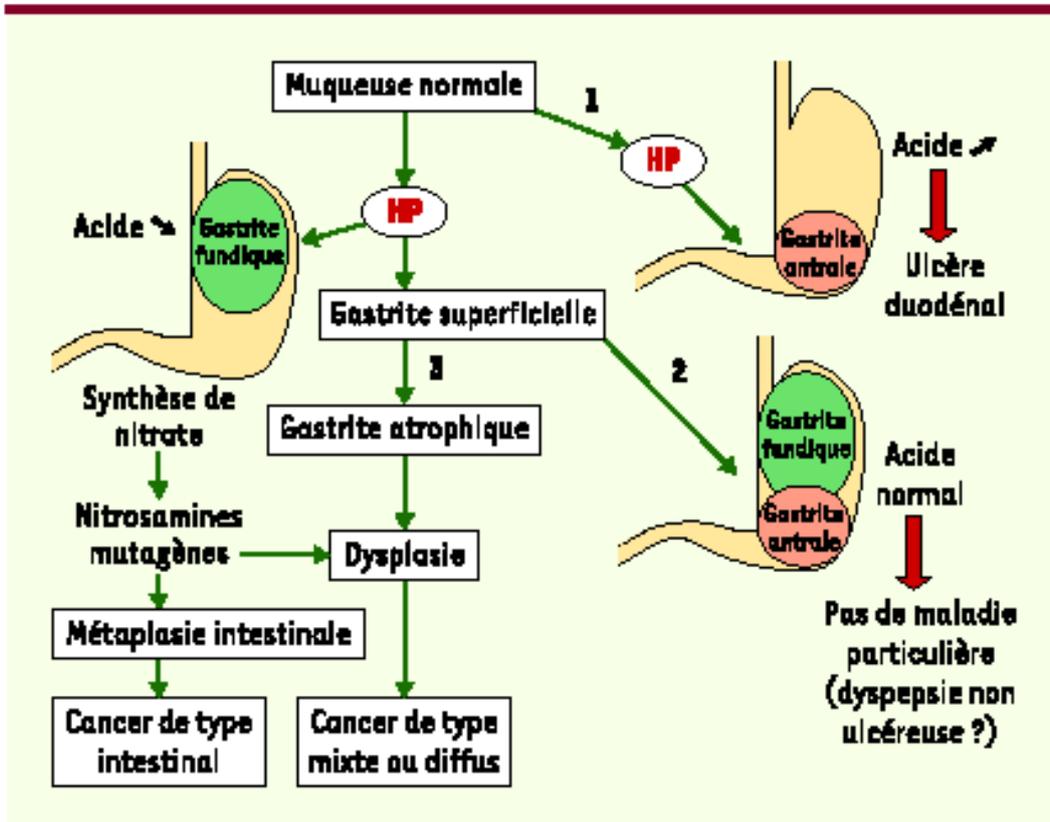
*DE*

*L'INFECTION :*

## **II-1- Pathologies liées à l'infection à *Helicobacter pylori* :**

*H. pylori* est à l'origine d'une inflammation chronique de l'estomac (Figure.4), c'est-à-dire d'une gastrite située dans la plupart des cas au niveau de l'antrum de l'estomac et qui reste le plus souvent asymptomatique [125]. Tous les patients infectés présentent cette gastrite antrale.

La bactérie ne semble cependant pas entraîner les mêmes lésions chez tous les patients. Elle cause chez les uns des ulcères peptiques et chez les autres des lymphomes ou la gastrite atrophique qui évoluerait en adénocarcinome chez certains autres [125].



**Figure 4.** Histoire naturelle de l'infection par *Helicobacter pylori* [127].

Lorsque l'infection présente des symptômes, les plus fréquents sont les douleurs abdominales, qui sont évocatrices quand elles sont aiguës et récurrentes (infection récente) ou lorsque de siège épigastrique et influencées par l'alimentation. Les hématomèses surviennent surtout lorsqu'il y a un ulcère. Les nausées et

vomissements ainsi que d'autres signes pour la plupart gastro-intestinaux et généraux font partie du tableau clinique (Tableau II).

**Tableau II.** Principaux signes et symptômes cliniques au cours de l'infection à *Helicobacter pylori* [135].

<b>Signes cliniques</b>	<b>Fréquence (%)</b>
Douleurs abdominales	70%
Nausées, vomissements	40%
Anorexie	20%
Altération de l'état général	5%
Hématémèse (lorsqu'il y a ulcère)	45%
Diarrhée	25%

### **II-1-1- *Helicobacter pylori* et pathologie inflammatoire:**

#### **II-1-1-1- Gastrite aiguë : [67, 110,118]**

Au début de l'infection, *H.pylori* va provoquer une gastrite antrale aiguë, généralement asymptomatique et non biopsiée mais qui peut devenir généralisée. Des changements dans la sécrétion de l'acide ou même une entéropathie avec perte des protéines peuvent se manifester.

La gastrite aiguë se manifeste par des brûlures d'estomac et des douleurs dans le haut de l'abdomen. Ces symptômes sont souvent plus intenses après les repas. Certaines personnes ont des nausées et perdent l'appétit. Il arrive parfois que la muqueuse de l'estomac, très irritée, saigne facilement et provoque une hémorragie digestive. On peut alors vomir occasionnellement du sang ou avoir des selles très foncées.

### **II-1-1-2- Gastrite chronique [8]:**

La gastrite de type B (par opposition à la gastrite fundique A de l'ancienne classification) causée par *H. pylori* est une gastrite chronique mais avec présence habituelle de polynucléaires dans le chorion ; on parle alors de gastrite active.

La gastrite chronique s'accompagne parfois de brûlures ou de douleurs à l'estomac, mais elle peut se développer longtemps sans autre signe qu'une légère perte d'appétit. Il arrive qu'une hémorragie minuscule, mais régulière et persistante, entraîne une anémie par manque de fer (anémie ferriprive). Dans ce cas, la personne a le teint pâle, peut se sentir faible et éprouver parfois de la difficulté à respirer. Autrement, les symptômes sont souvent les mêmes que ceux de la gastrite aiguë.

### **II-1-2- *Helicobacter pylori* et pathologie ulcéreuse:**

#### **II-1-2-1-Dyspepsie non ulcéreuse :**

Le terme dyspepsie décrit une digestion difficile quelle qu'en soit la cause.

Actuellement, on réserve ce terme aux troubles fonctionnels en l'absence de lésion organique décelable. D'étiologie diverse, la dyspepsie peut avoir comme origine plusieurs organes tels que l'estomac, la vésicule biliaire, le cœur, le pancréas ou les intestins.

La dyspepsie non ulcéreuse est celle dont l'origine ulcéreuse a été exclue par endoscopie. Elle s'accompagne parfois de reflux gastro-oesophagien.

L'association entre l'infection à *H. pylori* et la dyspepsie non ulcéreuse a été décrite dans la littérature, notamment en association avec le reflux gastro-oesophagien [135].

Cette relation a été décrite comme complexe et non encore bien élucidée, à cause probablement de la multiplicité des facteurs en jeu parmi lesquels on peut citer : [119]

- ✓ Le manque de précision dans la sélection des patients. En effet dans la plupart des études, l'âge des sujets dyspeptiques était nettement supérieur à l'âge des volontaires asymptomatiques, or la prévalence de *H.pylori* augmente avec l'âge .De même les origines ethniques et

géographique tout comme les différences de niveau socioéconomique influe sur la prévalence de l'infection à *H.pylori* [22].

- ✓ Le caractère cosmopolite de l'expression symptomatique de la dyspepsie qui recouvre des mécanismes physiopathologiques complexes indépendant de l'infection par *H.pylori* [22].

### **II-1-2-2-Ulcère duodénale et gastrique :**

Les ulcères gastroduodénaux sont de douloureuses plaies ouvertes qui se forment sur la paroi interne de l'intestin grêle ou de l'œsophage. Selon leur emplacement, les ulcères gastroduodénaux portent différents noms. S'ils se développent dans l'estomac, il s'agit d'ulcères gastriques. S'ils se retrouvent dans le duodénum (la partie supérieure des intestins) il s'agit d'ulcères duodénaux.

Un ulcère commence à se former lorsque la bactérie fragilise la muqueuse de l'estomac ou de l'intestin grêle supérieur.

Deux mécanisme pourraient intervenir : un mécanisme direct d'agression de la muqueuse faisant intervenir les propriétés cytotoxiques de la bactérie et son effet promoteur sur les médiateurs de l'inflammation, et une action indirecte d'augmentation de la sécrétion gastrique acide par le biais d'une dysrégulation des mécanismes neuro-hormonaux. Cette agression entraîne une cascade d'événements: remplacement de l'épithélium intestinal de la muqueuse duodénale par un épithélium de type gastrique (métaplasie gastrique), colonisation secondaire par *H.pylori*, développement d'une inflammation, d'érosions, et enfin d'ulcère [79].

### **II-1-3-Helicobacter pylori et pathologie tumorale:**

#### **II-1-3-1-Lymphome de l'estomac (Figure.5) :**

Le terme de lymphome évoque en premier lieu une pathologie ganglionnaire. 25% des lymphomes surviennent en dehors des ganglions ce sont des Lymphomes extra-ganglionnaires [26].

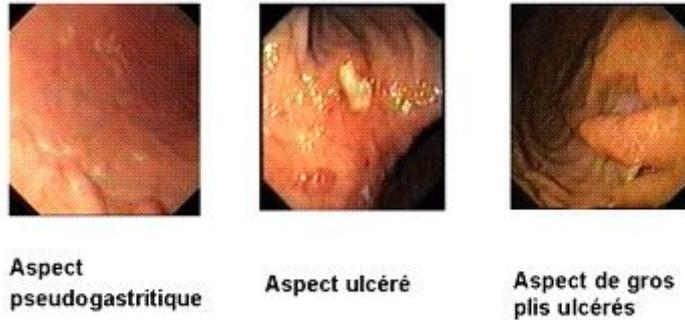
L'estomac, est dépourvu de tissu lymphoïde à l'état normal et qui est le siège le plus fréquent des lymphomes extra-ganglionnaires, toutes les études montrent le rôle de *Helicobacter pylori* comme facteur déclenchant.

L'infection à *H. pylori* est responsable d'une gastrite chronique active au cours de laquelle vont apparaître des follicules lymphoïdes à centre clair, qui sont absents dans l'estomac normal et qui déterminent une gastrite folliculaire.

Leur présence semble pathognomonique de l'infection à *H. pylori* et ils sont notés dans un peu moins de la moitié des cas quand il s'agit de biopsies standards et dans 100 % des gastrites chroniques à *H. pylori* quand les prélèvements sont nombreux et de grande taille. Cette hyperplasie folliculaire gastrique due à *H.pylori* est également observée chez l'enfant. Ces follicules lymphoïdes apparaîtraient après une stimulation antigénique exercée par *H. pylori* sur la muqueuse gastrique. Cette hypothèse est étayée par des études in vitro montrant que les lymphocytes T sensibilisés à *H. pylori* fabriquent des cytokines qui stimulent la prolifération lymphoïde B (follicules), cette stimulation étant stoppée quand on supprime les *H. pylori*. De plus, in vivo, l'éradication de *H. pylori* est la première étape de tout traitement car elle permet une régression de la tumeur dans environ 60 à 80 % des cas [57,120].

L'infection à *H. pylori* est donc responsable de l'apparition, dans l'estomac, d'un lymphome de la zone marginale gastrique plus communément appelé lymphome gastrique du « MALT » (=mucosa-associated lymphoid tissue ) [26, 144].

## Lymphomes gastriques à petites cellules du MALT: aspects endoscopiques



**Figure 5.**

Lymphome

gastrique du MALT [92].

### **II-1-3-2-Le cancer gastrique ou adénocarcinome (Figure 6) :**

Deux hypothèses sont actuellement retenues pour expliquer la diversité des lésions précancéreuses. Dans l'hypothèse proposée par P. Correa [17], *H. pylori* semble altérer les propriétés physiques et chimiques du mucus gastrique, le rendant plus sensible aux facteurs carcinogènes. Le régime alimentaire (richesse en sel et pauvreté en acide ascorbique) de l'hôte influence le processus carcinogène. La hausse du pH favoriserait ainsi une prolifération de la flore bactérienne intestinale douée d'une activité nitrate réductase, qui métabolise les nitrates en produisant de la nitrosamine, substance cancérigène [128]. Une muqueuse de type intestinal remplace progressivement la muqueuse gastrique, c'est la métaplasie gastrique. Le cancer qui va ainsi se développer est plutôt de type intestinal : c'est la forme la plus fréquente des cancers gastriques. Il est à noter que le cancer de type diffus survient plutôt chez le sujet jeune [129]. La spécificité génétique de l'hôte, en particulier lors de la réponse inflammatoire, est un des facteurs influençant le risque de survenue du cancer [29, 37].



**Figure 6** . Adénocarcinome gastrique [148].

# CHAPITRE III :

**METHODES DE DIAGNOSTIQUE**

**DE**

**HELICOBACTER- PYLORI**

Le diagnostic de l'infection à *H.pylori* se fait à l'aide de deux types de tests, notamment les tests diagnostiques non envahissants et ceux dits envahissants.

### **III-1- les tests non invasifs :**

#### **III-1-1-Le diagnostic sérologique :**

##### **a- Les avantages de la sérologie :**

La détection d'anticorps contre *H. pylori* (la technique la plus utilisée est l'Elisa de type IgG) permet le diagnostic d'infection à *H. pylori* avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 85 à 95% [46].

Elle est avantageuse parce qu'elle permet de diagnostiquer plusieurs personnes, rapidement et à coûts réduits.

De plus, elle a l'avantage de ne pas être trop invasive en comparaison à la biopsie par endoscopie [114].

Elle est la méthode la plus recommandée pour un test initial non seulement parce qu'elle est non-invasive mais aussi parce qu'elle est précise, moins dispendieuse et reproductible.

La sérologie est la technique la plus indiquée pour les études épidémiologiques, surtout la trousse utilisant des antigènes purifiés reconnus pour leur sensibilité et leur spécificité.

##### **b-les protocoles du prélèvement et de transport :**

Les prélèvements sanguins seront effectués dans des tubes non héparinés de 10 ml.

Deux alternatives peuvent être prises en considération quant au transport de Prélèvement. La première d'acheminer à notre laboratoire les tubes de sang dans les 24 heures suivant leur prélèvement. Ce transport devra s'effectuer dans un environnement en le conservant à 4°C, soit dans une boîte de styromousse. La seconde alternative est de récolter le sérum par centrifugation et de le conserver au congélateur à -20°C. Cette étape de centrifugation pourrait être réalisée par le personnel de laboratoire où se feront les autres analyses biochimiques ou encore au centre hospitalier.

### **c-Les méthodes utilisées [61] :**

#### **1-Méthode ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) :**

C'est la méthode la plus utilisée dans la détection sérologique des anticorps anti-*Helicobacter pylori*.

La sensibilité et la spécificité de cette méthode varient selon les kits commercialisés [61].

**Tableau III :** La sensibilité et la spécificité des kits commercialisés [61].

<b>Les kits</b>	<b>Sensibilité (%)</b>	<b>Spécificité (%)</b>
Roche (Anti-Hp*)	94	84
Behring (enzygnost*)	85	90
Bio-Rad (Gap*)	94	79
Orion (Pylon set*)	90	89

Les IgM ne sont que rarement détectées par cette méthode. Alors que les IgG

n'apparaissent que 3 semaines après le début de la maladie. Ces derniers sont dirigés vers les antigènes de *H.pylori*. Ainsi que la présence d'IgA peut être parfois détectée en absence d'IgG. Ce qui constitue des limites de la méthode.

## 2-WESTERN-BLOT :

Deux kits sont commercialisés : Helico-Blot 2 (Genelabs Diagnostic) et Bionobis permettent de préciser le diagnostic dans les <<zones douteuses>> de l'ELISA.

Cette technique permet de définir des profils d'anticorps sériques tels :

\*la présence d'anticorps anti-Cag A (116 kD)

\*la présence d'anticorps anti-Vac A (89kD) pouvant être reliés à une pathogénicité plus grande (Figure.7).



**Figure 7.** Technique de western blot [61].

### III-1-2-Le test respiratoire à l'urée marquée ou < *urea breath test C.13* > :

#### a- avantage du test respiratoire à l'urée :

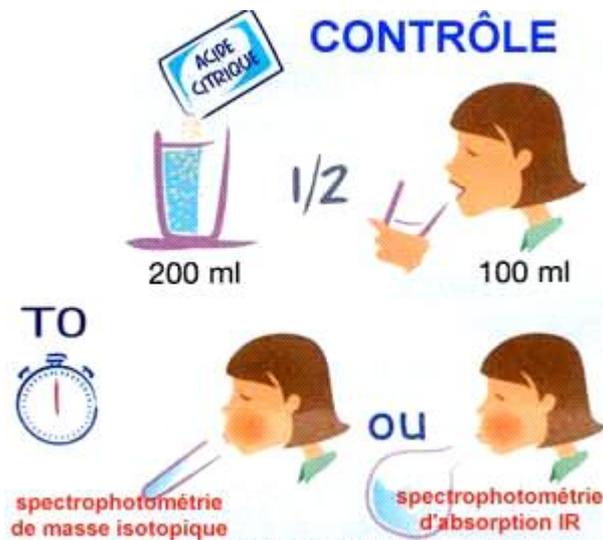
La spécificité et la sensibilité de ce test sont proches de 95% [132].

L'innocuité de ce test permet de le répéter à volonté et donc de l'utiliser pour le dépistage et le suivi des sujets infectés après traitement. Il permet en effet de confirmer l'éradication du germe ou, au contraire, la persistance de l'infection, et d'éviter ainsi une endoscopie de contrôle qui est invasive [78].

### **b- La méthode (Figure8):**

Elle est basée sur le fait que si *H.pylori* est présent dans l'estomac, l'uréase abondante qu'il produit va hydrolyser l'urée marquée ingérée en ammoniac et gaz carbonique marqué. Celui ci est absorbé dans le sang et éliminé dans l'air expiré.

Le test consiste à comparer le rapport  $C_{13} / C_{12}$  dans l'air expiré (recueilli en soufflant dans un tube à l'aide d'une paille) avant (T0) et 30 minutes (T30) après l'ingestion d'urée (positif si le rapport est supérieur à 4 pour 1000) (Figure.8).



**Figure 8.** Test respiratoire à l'urée [61].

### **III-1-3- Détection des antigènes dans les selles ou HpSA :**

Il s'agit d'une détection immunoenzymatique d'antigènes spécifiques de *H.pylori*. Ce test non invasif peut être fait sur un échantillon de selles congelées et a une bonne sensibilité et spécificité. Une étude multicentrique Européenne a révélé une sensibilité de 94% et une spécificité de 91,8% pour le test de HpSA avant traitement. Lors du suivi post thérapeutique la sensibilité était à 90% et la spécificité de 95.3% [130].

## **III-2- Les tests invasifs :**

Les méthodes invasives nécessitent l'obtention de biopsies gastriques obtenues par fibroscopie.

### **III-2-1- Endoscopie et biopsie :**

Lorsque les patients présentent des symptômes digestifs, on peut faire la recherche de *H. pylori* par endoscopie haute puis on pratiquera une biopsie. L'endoscopie permet de mettre en évidence, dans le cas de l'infection à *H. pylori*, la présence d'une gastrite nodulaire (présence de nodules de l'antra surtout chez l'enfant) qui s'associe dans la majorité des cas à la présence de follicules lymphoïdes à l'examen anatomo-pathologique [111].

La réalisation de biopsies gastriques antrales et fundiques reste indispensable pour poser le diagnostic de gastrite à *H. pylori*. Habituellement, la muqueuse paraît macroscopiquement normale mais en réalité elle est enflammée. Plusieurs biopsies peuvent être nécessaires pour analyses histologiques et bactériologiques car les lésions pourraient être hétérogènes dans leur répartition et leur intensité.

On pense aussi que l'endoscopie serait nécessaire après le traitement pour contrôler l'évolution de la gastrite histologique. Le diagnostic est rendu possible lors de l'examen anatomopathologique, à cause de la localisation et la morphologie particulières de *H. pylori*, les colorations permettant de visualiser les bactéries au niveau du mucus gastrique, de l'épithélium de surface ou des cryptes.

### **III-2-2-Le test rapide à l'urée ou Clo-test\*:**

#### **a- Les avantages du test :**

Ce test est basé sur la propriété de *H. pylori* de posséder une uréase très forte. Les avantages de ce test sont sa facilité et sa rapidité. On obtient la réponse en salle d'endoscopie en 20 à 30 minutes [90].

### **b-La limite du test :**

La limite de ce test est sa faible sensibilité : il faut en effet, un nombre de bactéries important (supérieur à  $10^5/g$ ) pour faire virer le test, ce qui limite son utilité pour le contrôle de l'éradication du germe après traitement, car dans ce cas *H. pylori*, même s'il n'a pas disparu, ne sera pas détecté par cette méthode.

### **c-La méthode :**

L'uréase test est constitué d'un gel d'agar contenant de l'urée, du rouge de phénol comme indicateur de pH, des tampons et d'un agent bactériostatique, le tout étant déposé dans une petite cupule de plastique. La biopsie gastrique est déposée dans le gel qui a une coloration jaune.

En cas de présence de *H.pylori* sur le fragment biopsique, l'activité uréasique a pour conséquence la production d'ammonium et de bicarbonate à partir de l'urée.

Cette réaction vire au rouge à une température comprise entre 30 et 40 C°. (Figure.9)



**Figure 9.** Test rapide à l'urée [61].

### **III-2-3- L'amplification génique ou la PCR :**

#### **a- Les avantages du test :**

L'amplification génique permet de mettre en évidence des fragments d'ADN de *H. pylori* directement sur du matériel biologique tel que biopsie gastrique, liquide

gastrique, plaque dentaire, salive ou selles [69]. Cette méthode est connue pour sa rapidité, sa sensibilité et sa possibilité de mettre en évidence toutes les formes de *H. pylori*, y compris les formes coccoïdes non cultivables ou les bactéries mortes. Malgré ces points forts, c'est une technique qui a une faible disponibilité [96].

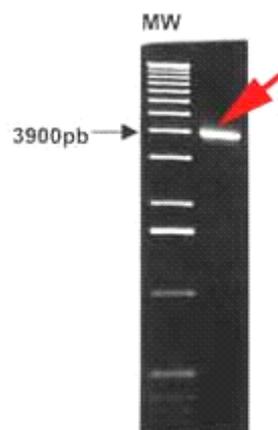
#### **b-Les limites de ce test :**

Cette technique lourde et onéreuse reste cependant l'apanage des laboratoires spécialisés.

#### **c-La méthode :**

La réaction de polymérisation en chaîne est une réaction enzymatique réalisée *in vitro* qui permet d'amplifier sélectivement un fragment d'ADN présent dans un échantillon jusqu'à un million de fois [96].

La PCR peut aussi être utilisée pour détecter *H. pylori* avec des amorces basées sur l'ADNr 16S ou des gènes spécifiques (*vacA* comme ci-dessous) (Figure.10)



**Figure 10.** La recherche de *vacA* par la PCR [61].

#### **III-2- 4- Examen direct :**

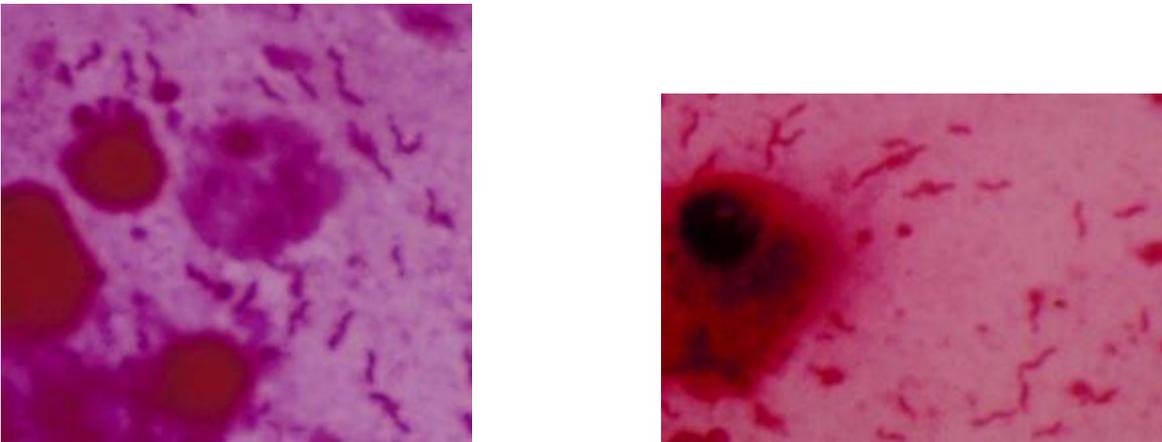
La recherche de *H. pylori* par examen direct peut se pratiquer au laboratoire de bactériologie ou au laboratoire d'anatomopathologie.

### **a- Au laboratoire de bactériologie :**

Les biopsies de chaque prélèvement (antre, fundus) à visée bactériologique sont conservées dans :

- soit Sérum physiologique pour un délai de transport court (1 à 2 heures)
- soit Milieu de transport « Portagerm pylori » (si durée plus longue)

La première biopsie est frottée ou écrasée, pour préparer un frottis fin sur une lame et le colorer par la méthode de Gram, voire de Giemsa (Figure. 11) :



***Figure 11.*** Frottis colorés par Giemsa [61].

Puis, placer dans un milieu urée-indole pour recherche de l'uréase, et incuber au maximum 24 heures à 37°C.

#### **\*la mise en culture :**

C'est la méthode de référence. Elle est très spécifique mais peu sensible du fait du caractère "capricieux" des primo-cultures et des faux négatifs par erreur d'échantillonnage.

La biopsie dilacérée ou broyée est ensemencée de préférence en milieu solide. Le broyat est ensemencé :

- sur une **gélose sélective *Helicobacter pylori*** (bioMérieux)
- et une **gélose Columbia** ou Brucella ou Wilkins Chalgren à **10% de sang de cheval**.



**Figure12.** Les milieux de culture de *Helicobacter pylori* [61].

Le milieu est constitué d'une base gélosée (milieu Brucella, coeur-cervelle, Columbia, Wilkins-Chalgren ou Mueller-Hinton) additionnée de 10 % de sang de cheval, mouton ou humain. Certains auteurs ont proposé de remplacer le sang par du sérum (de veau, de cheval ou humain). D'autres suppléments de croissance ou de détoxification ont été proposés (8-cyclodextrine, charbon, amidon etc.). Les bases Columbia, Wilkins-Chalgren ou Mueller-Hinton additionnées de 10 % de sang de mouton conviennent à la plupart des souches.

Des mélanges sélectifs peuvent être utilisés pour inhiber la croissance des contaminants occasionnels (flore buccale surtout). Le mélange de Skirrow proposé pour isoler les *Campylobacter* dans les selles peut être utilisé ainsi que le mélange de Dent et Mc Nulty à la cefsulodine.

L'atmosphère d'incubation doit être appauvrie en oxygène par rapport à l'air.

En pratique, une concentration de 5 % d'oxygène convient à la plupart des souches. Cette tension réduite en oxygène peut être obtenue dans des enceintes closes (jarres) avec des générateurs de CO<sub>2</sub> ou de CO<sub>2</sub> et 3 d'hydrogène (gas-pack). En subculture, beaucoup de souches peuvent croître en atmosphère simplement enrichie en CO<sub>2</sub> à 10 %. L'atmosphère doit être humidifiée.

La température optimale de culture est de 37°C. En primo-culture, les colonies apparaissent en 3 à 12 jours sur gélose au sang. En subculture, la croissance est plus rapide (2 à 4 jours). Les primo-cultures doivent donc être incubées 12 jours et examinées chaque 3 jours. Certaines cultures dégénèrent rapidement.

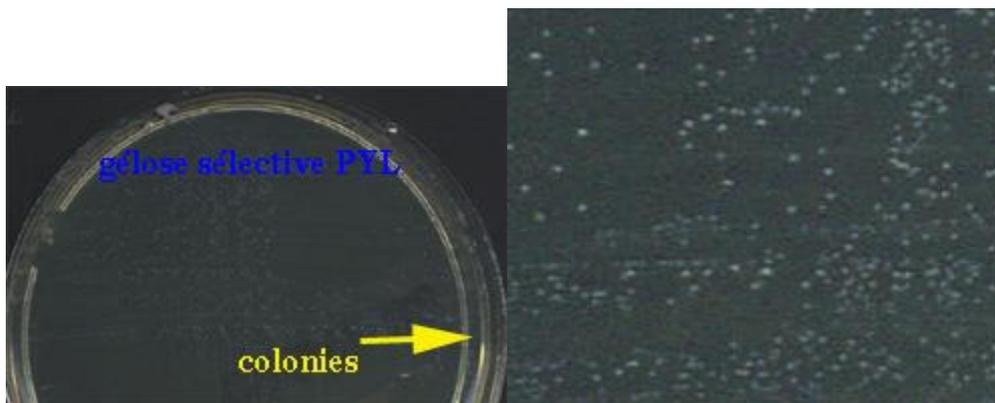
Dans le cas de cultures pauvres, une subculture peut être tentée sur une petite surface de gélose (culture "en spot"). On doit également "réétaler les colonies" dans une autre zone du même milieu (à condition qu'il ne contienne aucun contaminant). Ces procédés favorisent la culture des souches difficiles.

Une subculture en milieu liquide est possible dans un milieu à 10 % de sérum additionné de 1 % de 6-cyclodextrine. La culture en milieu diphasique avec une phase gélosée et une phase liquide supplémentées en sérum donne des bons résultats notamment pour mettre en évidence la mobilité, pour obtenir une masse bactérienne importante ou des produits bactériens relargués dans le milieu (toxine vacuolisante).

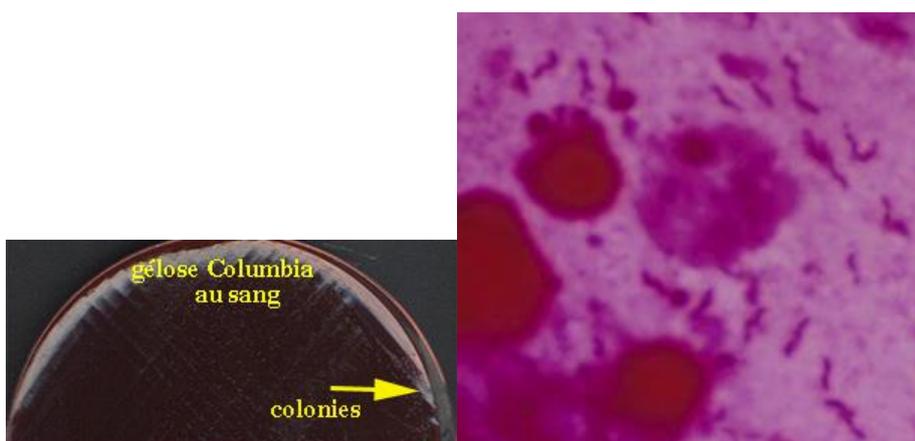
L'échec de la culture *H.pylori* parfois rencontré par certains auteurs pourrait résulter de plusieurs facteurs tels qu'un produit anesthésique local avalé, la siméthicone (utilisée pendant l'endoscopie), l'utilisation préalable d'antibiotiques, l'utilisation d'antagonistes de récepteurs H<sub>2</sub>, la contamination de pince à biopsie par la glutaraldéhyde, la biopsie d'une muqueuse non gastrique, la biopsie d'une zone pauvre en bactéries et enfin une mauvaise manipulation ou un retard à l'ensemencement des biopsies.

**\*Identification :**

- Les colonies de *H. pylori* sont petites (0,5 mm) ou en nappes, brillantes, non hémolytiques (Figure.13 ,14).



**Figure 13.** Aspect des colonies sur gélose sélective PYL [61].



**Figure 14.** Aspect des colonies sur gélose Columbia au sang [61].

Elles poussent lentement en microaérophilie.

- A l'examen direct, les bactéries sont des bacilles à Gram négatif, spiralées ou arquées ou en forme de U ou de 0 (Figure.15).



**Figure 15.** Examen direct au microscope électronique. [61].

Quelques caractères sont à rechercher: Catalase + Oxydase + Uréase + GammaGT + PAL (API Campylobacter, bioMérieux) (Figure .16).



**Figure 16.** API Campylobacter [61].

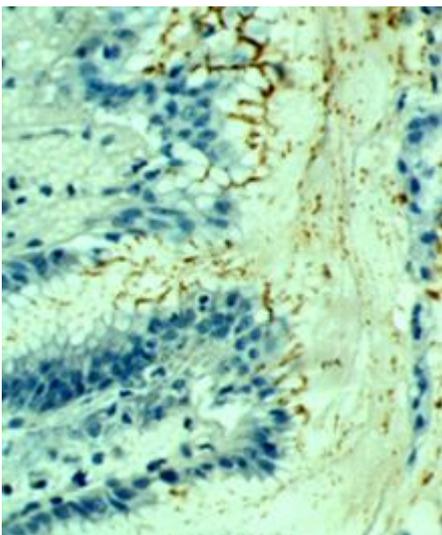
Dans les cultures âgées, des formes coccoïdes non subcultivables apparaissent.

- *H. pylori* possède une oxydase, une catalase et une uréase très actives.

- Aucun diagnostic différentiel n'est à envisager. *H. pylori* est la seule bactérie retrouvée dans l'estomac humain avec *H. heilmannii* qui ne pousse pas dans ces conditions. De façon exceptionnelle, le diagnostic différentiel peut se poser avec des *Campylobacter* mais ces derniers sont uréase négative (à l'exception de *C.laribiovar*).

#### **b- Au laboratoire d'anatomopathologie [61]:**

Les coupes sont colorées par diverses colorations, la plus répandue étant la coloration argentique (méthode de Warthin et Stary). on peut aussi mettre en évidence les lésions histologiques de gastrite (Figure .17).



**Figure 17.** Coloration argentique de warthing Starring [61].

#### **III-3- Antibiogramme** (standardisation en cours) [61] :

La notion de résistance acquise aux antibiotiques de type macrolide ou imidazole amène à rechercher une technique standardisée de l'antibiogramme (diffusion) ainsi qu'à établir des diamètres critiques (D et d) adaptés à cette espèce.

- \* Gélose : Mueller-Hinton (Oxoid) supplémenté avec 10% sang de cheval
- \* Inoculum : 3 unités MacFarland en sérum physiologique
- \* Antibiotiques à tester: érythromycine, clarithromycine, métronidazole, et peut être l'amoxicilline.....
- \* Méthodes: Diffusion, ou encore dilution et E-test (Figure.18).

Diamètres critiques provisoires

Clarithromycine:  $20 < D \leq 22$  mm

Erythromycine  $\geq 17$  mm



***Figure18.*** Le E-test [61].

Pour le métronidazole, le E-test est à utiliser. La souche est considérée comme résistante pour une CMI  $> 8$  mg/l.



# CHAPITRE IV :

## *TRAITEMENT DE L'INFECTION*

### *A*

#### *HELICOBACTER PYLORI.*

## **IV-1- Traitement de première ligne :**

Le traitement de première ligne actuellement recommandé pour l'éradication de *H. pylori* est une trithérapie de 7 jours associant un IPP (inhibiteur de la pompe à proton) double dose, amoxicilline 1 gramme deux fois par jour et clarithromycine 500 mg deux fois par jour avec la possibilité de remplacer l'amoxicilline par le métronidazole 500 mg deux fois par jour en cas d'intolérance à l'amoxicilline.

Ce traitement très largement recommandé et utilisé donne cependant des résultats médiocres avec un taux d'éradication dans les essais cliniques de 75 à 90%. Les résultats sont encore moins bons en pratique clinique comme l'a montré une étude du GEFH (Groupe d'Etude Français des *Helicobacter*) menée en 2000, auprès de 90 centres et 1260 patients infectés [23]. Dans cette étude, 92 % des patients ont reçu une trithérapie classique associant oméprazole, amoxicilline et clarithromycine et le taux d'éradication n'était que de 70%.

### **IV-1-1- Facteurs d'échec du traitement :**

#### **IV-1-1-1- La mauvaise application de la trithérapie :**

Le premier facteur est une mauvaise application par le médecin ou par le patient des modalités d'administration de la trithérapie. En fonction de ces modalités, le taux d'éradication peut varier de 10 à 15 %. Il est donc utile de rappeler quelles sont les meilleures modalités d'administration de la trithérapie :

- l'administration de la trithérapie en deux prises par jour est préférable à une prise unique quotidienne avec un taux d'éradication de 87 % chutant à 72 % en cas de prise unique dans une étude vietnamienne récente [140].

- les IPP font mieux que les anti H 2 comme l'a montré une méta-analyse regroupant 20 études et 2 400 sujets [42].

- mieux vaut donner des IPP double dose que simple dose avec, dans une méta-analyse regroupant 11 études, un taux d'éradication de 84 % *versus* 77 % pour les IPP simple dose [42].

- En Europe, une trithérapie de 7 jours est recommandée alors qu'une durée de traitement de 10 jours est préférée aux Etats-Unis. Le gain apporté par l'allongement du traitement à 10 jours est discuté et n'est pas apparu suffisant pour recommander de prolonger le traitement au delà de 7 jours en Europe.

Enfin, les différents IPP comparés deux à deux lorsqu'ils sont associés aux mêmes antibiotiques donnent des résultats équivalents dans une méta-analyse regroupant 14 études [134].

Il importe donc de respecter les modalités d'administration les meilleures, et pour cela de les faire connaître au médecin prescripteur et de les expliquer au patient afin d'obtenir la meilleure compliance possible.

#### **IV-1-1-2-La résistance bactérienne :**

La résistance à l'amoxicilline reste exceptionnelle (< 1 %) malgré des années d'utilisation de l'amoxicilline. Elle n'est pas due à une beta-lactamase mais à la mutation des protéines liant les pénicillines. En revanche, la résistance bactérienne à la clarithromycine et au métronidazole est fréquente et a un important impact négatif sur le taux d'éradication. Ainsi, la résistance à la clarithromycine conduit à un échec d'éradication dans 60 à 90 % des cas et la résistance au métronidazole à un échec dans 10 à 30 % des cas [109-131]. Des études récentes font état d'une résistance primaire à la clarithromycine chez 20 % des enfants européens avec un taux de résistance augmentant du nord vers le sud [126]. Chez l'adulte, le taux de résistance primaire à la clarithromycine est estimé à 14 % en Belgique, alors qu'il n'est que de 3 % en Allemagne [44,142].

En France, ce taux est estimé à 16 %. Pour le métronidazole, le taux de résistance primaire oscille entre 23 et 30 % en Europe sans gradient nord sud [127,128]. Le taux de résistance aux imidazolés reste assez stable dans le temps à la différence du taux de résistance primaire à la clarythromycine qui a augmenté rapidement au début des années 90 depuis la diffusion des macrolides dans le traitement des infections respiratoires. Toutefois, la résistance aux macrolides semble se stabiliser sur les 7 à 9 dernières années [44,143].

Le mécanisme de résistance aux macrolides est actuellement bien connu et est le fait d'un nombre limité de mutations ponctuelles de l'ARNr 23S. Ces mutations entraînent une perte d'affinité des macrolides pour leur cible ribosomale et confèrent à la bactérie une résistance croisée pour les différents macrolides. Cette résistance est mise en évidence par les moyens bactériologiques habituels sur antibiogramme ou par test génétique sur culture bactérienne. Plus récemment, l'utilisation directe de la PCR sur les biopsies gastriques sans passer par la culture bactérienne a permis de faire le diagnostic d'infection et de résistance aux macrolides en 2 à 3 heures avec une bonne sensibilité et spécificité dans une étude portant sur 443 patients à l'hôpital Henri Mondor [123].

Les résistances aux nitro-imidazoles sont en rapport avec de nombreuses mutations du gène *rdxA* codant pour une nitroréductase indispensable à l'activation de l'antibiotique dans le cytoplasme bactérien. D'autres mutations sur d'autres gènes ( *frxA* et *fdxB* ) sont également impliquées dans les résistances aux nitro-imidazoles. Ces résistances sont détectées par antibiogramme, mais on note ici une grande variabilité et une reproductibilité médiocre des résultats des tests de sensibilité au métronidazole d'un laboratoire à l'autre et au sein du même laboratoire. L'interprétation de l'antibiogramme aux nitro-imidazoles est donc à nuancer.

#### **IV-1-2- Adaptation du traitement de la première ligne à l'antibiogramme :**

Adapter le traitement antibiotique aux résultats de l'antibiogramme améliore le taux d'éradication en le faisant passer de 75 à 91 % dans l'étude de S. Toracchio *et al.*, et de 67 à 76 % dans l'étude de M. Neri *et al.* [99,127].

Cependant, les études du coût efficacité en fonction de la culture ont des résultats contradictoires au point que les recommandations actuelles européennes établies en 2000 proposent en première intention une trithérapie standard sans évaluation de la résistance primaire bactérienne [80]. Selon ces recommandations, le traitement d'éradication doit être d'emblée expliqué au patient comme un ensemble incluant :

- une première ligne par une trithérapie ;
- un contrôle d'éradication à l'issue du premier traitement ;
- et éventuellement une deuxième ligne.

Le patient doit être d'emblée informé du risque d'échec de 30 % du premier traitement et de la possibilité d'un deuxième traitement.

#### **IV-1-3- Contrôle de l'éradication :**

A l'issue du premier traitement, l'éradication est contrôlée par un examen histologique ou par un test respiratoire à l'urée marquée. La sérologie n'est pas utilisable en pratique individuelle. La diminution du taux d'anticorps, témoin de l'éradication, n'est observée qu'après plusieurs mois et cela suppose d'avoir 2 prélèvements, un préthérapeutique et un prélèvement 6 mois après [19]. La recherche d'antigène dans les selles est peu utilisée. L'examen histologique n'est proposé que dans le cas où un examen endoscopique est nécessaire soit pour le contrôle évolutif endoscopique d'une lésion gastrique soit pour le contrôle histologique d'une lésion suspecte. Dans ce cas, il est recommandé de faire deux biopsies antrales et deux biopsies fundiques, la prise d'un traitement IPP antérieur conduisant à une modification de la topographie de l'infection avec une raréfaction de la bactérie dans l'antra. La pratique de deux biopsies antrales seules, permet un diagnostic d'infection

avec une sensibilité de 80 % alors que la pratique de biopsies antrales et fundiques fait monter le taux de sensibilité à 95 %. La visualisation directe de la bactérie peut être difficile et dans ce cas, on peut s'aider de l'évolution de l'aspect de la gastrite : l'infiltrat mononucléé témoignant de la chronicité de la gastrite reste présent plusieurs mois après l'éradication, alors que l'infiltrat polynucléaire témoin de l'activité disparaît en quelques jours ou quelques semaines et peut donc être utilisé comme un témoin indirect d'éradication bactérienne [19].

Le test respiratoire à l'urée marquée est le test de contrôle d'éradication de choix lorsqu'il n'y a pas d'indication endoscopique. Il doit être fait dans un délai de 4 semaines minimum après la fin du traitement d'éradication et il faut s'assurer de l'absence de prise d'IPP ou d'antibiotiques dans les deux semaines précédant le test pour éviter les faux négatifs [73].

#### **IV-2-Le traitement de deuxième ligne [97] :**

Le traitement de deuxième ligne doit être annoncé au patient dès le traitement de première ligne. Le choix entre un traitement adapté à l'antibiogramme et un traitement probabiliste doit être discuté. La résistance secondaire à la clarithromycine après un premier traitement par celle-ci est de 60 à 90 %. La résistance secondaire au métronidazole est de 60 à 70 %.

Connaissant l'impact négatif de la résistance de la clarithromycine sur le taux d'éradication, il apparaît raisonnable de ne pas proposer à nouveau de la clarithromycine à un patient en ayant reçu en première ligne.

Pour le métronidazole, l'impact de la résistance sur le taux d'éradication étant moindre, ce traitement peut être rediscuté en deuxième ligne.

L'étude française randomisée StratHegy a montré en 2000 qu'un taux d'éradication de 74 % était obtenu après adaptation du traitement au résultat de l'antibiogramme alors que le résultat obtenu avec une trithérapie standard de 14 jours

associant IPP double dose, amoxicilline 1g × 2 et métronidazole 500 mg × 2 était de 63 % [73]. Cependant, la différence entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significativement différente. D'autres études ont donné depuis des résultats comparables [97]. Pour cette raison, on peut proposer en deuxième ligne soit un traitement adapté aux résultats de l'antibiogramme chaque fois qu'un examen endoscopique est nécessaire, soit, lorsqu'il n'y a pas d'indication à une endoscopie ou que la culture est impossible, une trithérapie identique à celle de l'étude StratHegy. Après 2 traitements d'éradication, 9 à 10% de patients seront encore infectés.

#### **IV-3- Le traitement du troisième ligne :**

Après 2 échecs, l'étude de la sensibilité bactérienne devient indispensable.

Pour cela, il convient de faire des biopsies avec mise en culture. Les biopsies (une biopsie antrale et une biopsie fundique) doivent être acheminées au laboratoire à 4°C en moins de 4 heures. Au-delà de ce délai, le recours à un milieu de transport adapté réfrigéré est indispensable. La croissance bactérienne est lente et des délais de 12 jours sont nécessaires pour avoir une bonne sensibilité de la technique. Pour ces raisons, la technique est peu diffusée et seulement quelques laboratoires cultivent la bactérie en routine. Malgré ces difficultés, il est absolument recommandé de cultiver et de tester la sensibilité de la bactérie avant de débiter un traitement de troisième ligne.

Dans de rares cas, la bactérie sera encore sensible à la clarithromycine ou au métronidazole et on pourra alors avoir recours une nouvelle fois à une trithérapie de 14 jours utilisant l'un des ces antibiotiques.

Dans la majorité des cas, la bactérie sera devenue résistante aux deux antibiotiques et on aura le choix entre plusieurs associations :

- la rifabutine (Ansaprine®) en association avec un IPP double dose et l'amoxicilline 2 grammes par jour est efficace à la dose de 150mg × 2 par jour avec des taux d'éradication allant de 72 à 86 % [6,43]. Cet antibiotique, utilisé contre les mycobactérioses aviaires chez les sujets immunodéprimés, doit toutefois être utilisé avec précaution. Deux études allemandes font état de neutropénie < 500 /mm<sup>3</sup>, survenant dans 2 à 16 % des cas notamment chez des volontaires sains, pendant les 14 premiers jours du traitement et avec des doses comparables à celles proposées ici [4,52].

Même si tous les cas de neutropénie ont été réversibles à l'arrêt du médicament, il convient de réserver la rifabutine aux échecs des traitements classiques, de proposer des traitements courts de 7 à 10 jours, de ne pas dépasser une dose de 300 mg par jour et de ne pas l'associer aux macrolides. L'association aux macrolides majore en effet nettement le risque de neutropénie et le risque d'uvéïte, autre effet indésirable du médicament.

- une autre association proposée est une trithérapie associant un IPP à double dose, l'amoxicilline 1 g × 2 et la lévofloxacine 250 mg × 2 pendant 7 ou 10 jours. Les taux d'éradication vont de 70 à 85 % [40,147]. La tolérance de ce traitement est bonne mais le taux de résistance primaire aux fluoroquinolones est en nette augmentation ces dernières années, atteignant déjà 8 à 10 % [40].

- la quadrithérapie à base de bismuth, proposée dans de nombreux pays, n'est pas utilisée en France où le bismuth n'est plus disponible depuis la survenue d'encéphalopathies rapportées à la prise prolongée de bismuth dans les années 70. Malgré des modalités d'administration contraignantes, ce traitement peut cependant être une solution thérapeutique d'exception après plusieurs échecs des traitements habituels. Il comporte :

- ✓ un IPP 2 fois par jour (oméprazole 20 mg 2 fois par jour) + citrate de bismuth 120 mg 4 fois par jour + du métronidazole 500 mg 3 fois par jour + la tétracycline 500mg 4 fois par jour pour au moins 7 jours.

- ✓ Pylorid\* / Tritec\* 400mg + clarithromycine 500mg+tétracycline 500mg 2 fois par jour pendant 7 jours [17].

Finalement, au terme de 3 lignes de traitement, seulement 1 à 2 % des patients seront en échec d'éradication .

# **DEUXIEME PARTIE: EPIDEMIOLOGIE**

L'infection à *H. pylori* est extrêmement commune à travers le monde. Une fois acquise, elle persiste durant des décades voire toute la vie, représentant un risque évolutif pour l'individu colonisé [12].

Les données épidémiologiques : le réservoir bactérien, le risque d'infection dans la population, les circonstances et modes de transmission ect... apporteront autant de précisions nécessaires pour le contrôle et la prévention de cette infection.

## **I- Réservoir de *Helicobacter pylori* [86,135]:**

### **I-1- Réservoir humain :**

L'écologie de *H.pylori* comporte encore beaucoup d'inconnus. Dans l'estomac, les facteurs de colonisation de la bactérie lui permettent de s'implanter et de croître de manière prolongée sous la couche de mucus, à la surface des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique. Son pouvoir pathogène s'exprime surtout dans l'antrum et les lésions de gastrite y sont plus importantes, mais la colonisation est aussi fréquente et de même intensité dans toutes les parties de l'estomac.

On peut retrouver également la colonisation dans des localisations ectopiques de la muqueuse gastrique: zones de métaplasie gastrique de l'oesophage, du duodénum, du diverticule de Méckel, voire du rectum.

### **-2- Réservoir animal :**

On a évoqué aussi certains animaux comme réservoir de *H. pylori* notamment les primates (singes), le porc et le chat [45]. L'existence d'un réservoir animal de *H. pylori* à côté des primates est toujours hypothétique .

### **I-3- Réservoir environnemental :**

L'idée de réservoir environnemental de *H. pylori* est encore incertaine. Les tentatives de culture de *H. pylori* dans l'environnement n'ont pas donné des résultats

probants. Cette bactérie est capable de survivre à basse température dans l'eau distillée saline ainsi que dans l'eau de mer mais devient non-cultivable après 1 à 3 jours dans la température ambiante [139].

La possibilité que l'eau contaminée soit responsable de la contamination de *H. pylori* a été soulevée mais n'a pas été confirmée. Les études ont montré que l'organisme était difficilement cultivable avec les méthodes standards en milieu ambiant. Les formes cultivables de *H. pylori* ne survivent pas plus de 48 heures dans l'eau [84]. *H. pylori* peut donc être présent occasionnellement dans l'environnement mais sa culture serait très difficile.

## **II- Mode de transmission**

### **II-1 Transmission interhumaine :**

S'il paraît maintenant certain que le mode de transmission de *H. pylori* est interhumain, la voie de transmission reste toujours hypothétique. Contrairement aux autres maladies infectieuses, l'étude de la voie de transmission de l'infection à *H. pylori* est peu délicate à cause de son caractère asymptomatique dans la plupart des cas si bien qu'identifier, déterminer les expositions importantes et préciser le parcours de l'infection à partir de ses sources jusqu'à ses hôtes devient un exercice difficile [93].

Il y a des données supportant l'hypothèse de la transmission de personne à personne par voie orale-orale et fécale-orale, spécialement dans des populations avec incidence élevée d'infection à *H. pylori* dans l'enfance [47].

On reconnaît deux voies probables de transmission de personne à personne: la voie orale-orale que certains disent être prévalente dans les pays industrialisés et la voie fécale-orale suspectée être l'apanage des pays en voie de développement. Dans les pays développés, la diminution des infections par le contrôle de ces deux modes de transmission aurait contribué à la baisse des maladies ulcéreuses et du cancer gastrique. La transmission gastro-orale (vomissement, reflux gastro-duodéal) reste possible et mérite des investigations [47].

Le tableau suivant résume les voies de transmission de l'infection ainsi que les arguments avancés par les auteurs.

**Tableau IV** : Les voies de transmission de l'infection par *Helicobacter pylori* ; les arguments des différents auteurs [25, 63, 65, 88,146].

Arguments pour la voie de transmission fecale-orale	Arguments pour la voie de transmission Orale-orale
<p><i>H. pylori</i> est éliminé dans les fèces, possiblement sous la forme viable [124].</p> <p><i>H. pylori</i> peut survivre dans l'environnement, spécialement dans l'eau [63].</p> <p>Il y a des données épidémiologiques supportant la transmission via l'eau et des légumes crus [65].</p>	<p><i>H. pylori</i> peut coloniser la cavité orale [25].</p> <p>Données probantes provenant des études sur les animaux [146]</p> <p>Données épidémiologiques [88].</p>

### II-1-1- Transmission par voie oral orale [9, 75, 117] :

*H.pylori* a pu être isolé à partir de la salive et de la plaque dentaire : des travaux ont fait état de la présence de la bactérie dans la salive. La forte plausibilité d'une transmission oro-orale est appuyée sur plusieurs arguments :

- ✓ Chez l'animal, l'expérimentation suggère un mode de transmission plus vraisemblablement oro-orale de *H.pylori* .
- ✓ Chez l'homme, la constatation d'une grande fréquence d'infection à *H.p* chez les enfants vivant en contact étroit avec des adultes infectés par *H.p* et qui sont exposés à leurs projections salivaires.

- ✓ Le risque accru d'infection à *H.pylori* lorsque la mère mastique préalablement des aliments, donnés ensuite au jeune enfant.

### **II-1-2- transmission par voie féco-orale :**

La transmission féco-orale est hautement probable puisque l'on a pu démontrer que l'excrétion fécale de bactéries viables était réelle [69].

### **II-1-3- Transmission par le matériel d'endoscopie :**

Le gîte gastrique (et probablement salivaire) rend compte des risques de contamination intermalades au cours d'endoscopies si les conditions de la décontamination des endoscopes ne sont pas convenables [5,72]. En effet *H.pylori* reste viable durant plusieurs heures dans le milieu extérieur ce qui en fait une source d'infection. De même les endoscopistes, les dentistes voire le personnel médical intervenant lors des examens sont exposés aux risques de contamination et doivent prendre des mesures prophylactiques tel que le port de gants lors des examens et de manipulation de matériels non décontaminés[5].

## **III- La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* (Figure.19) :**

L'infection à *H. pylori* est probablement l'infection la plus fréquente à travers le monde et environ 40 % de la population mondiale en serait atteinte. Sa prévalence varie beaucoup selon les endroits où les études sont effectuées [126].

### **III-1- Dans les pays développés :**

La prévalence de l'infection à *H. pylori* serait d'environ 30 % dans les pays développés [48]. Il est toujours difficile de comparer la prévalence obtenue dans les différentes études à cause non seulement de la variété des méthodes diagnostiques utilisées mais aussi à cause des différences dans les populations ciblées (des groupes

différents de personnes en bonne santé ont été utilisés : donneurs de sang, volontaires recrutés de différentes façons, individus qui se sont présentés seuls dans les centres de santé pour des examens généraux, patients référés à l'hôpital pour un problème autre que du tractus digestif surtout les enfants).

Les résultats globaux des études présentées au tableau IV donnent une idée de la prévalence de l'infection à *H. pylori* à travers les pays occidentaux. La situation paraît comparable dans la plupart des pays développés à quelques exceptions près [48,88].

**Tableau V :** Séro-épidémiologie à *H. pylori* basée sur la détermination des IgG dans les pays développés [88].

<b>Pays</b>	<b>Auteurs</b>	<b>Échantillon</b>	<b>Test diagnostique</b>	<b>Nombre de sujets testés</b>	<b>Prévalence (%)</b>
<b>Autriche</b>	Hirschl (1987)	Donneurs de sang	Sérologie (Elisa)	282	26,2
<b>Angleterre</b>	Jones (1986)	Consultation générale	Sérologie (Elisa)	771	34
<b>France</b>	Megraud (1989)	Population variée Examens généraux	Sérologie (Elisa)	1086	30,4
<b>Irlande</b>	Basso (1990)	Militaires	Sérologie (Elisa)	130	38
<b>Italie</b>	Varia (1990)	Donneurs de sang	Sérologie (Elisa)	545	37
<b>Denver (USA)</b>	Perez-perez (1988)	Population en bonne Santé (volontaires)	Sérologie (Elisa)	126	30
<b>Houston (USA)</b>	Graham (1991)	Population en bonne	Sérologie (Elisa)	351	30

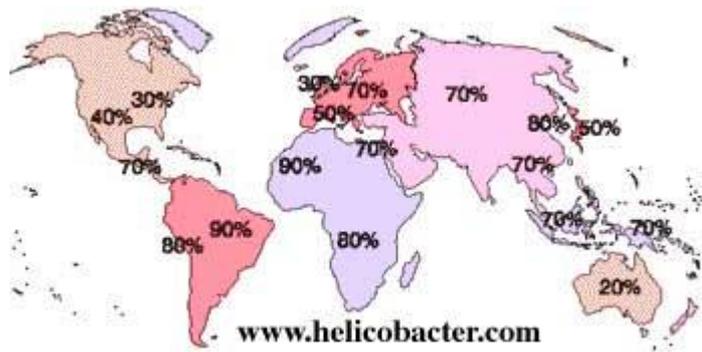
		Santé (volontaires)			
--	--	------------------------	--	--	--

### III-2- Dans les pays en voie de développement :

La prévalence de l'infection dans les pays en voie de développement est beaucoup plus élevée. Les données venant des pays africains et asiatiques semblent concordantes. En contraste avec les pays développés, la prévalence chez les adultes est beaucoup plus élevée et se situe entre 60 et 90 %. Le tableau VI nous permet de constater la forte prévalence dans les pays du tiers-monde.

**Tableau VI** : Séro-épidémiologie à *H. pylori* basée sur la détermination des IgG ou le test à l'uréase rapide dans les pays sous-développés [88].

Pays	Auteurs	Échantillon	Test diagnostic	Nombre de sujets testés	Prévalence (%)
<b>Algérie</b>	Mégraud (1989)	Donneurs de sang	Sérologie(Elisa)	277	78
<b>Côte d'ivoire</b>	Mégraud (1989)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	363	69
<b>RDCongo</b>	Glupezynski	Consultation générale	Test à l'urée	143	79
<b>Arabie saoudite</b>	Al-Moagel (1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	551	66
<b>Thaïlande</b>	Perez-Perez (1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	161	58,1
<b>Vietnam</b>	Mégraud (1989)	Donneurs de sang	Sérologie(Elisa)	353	60
<b>Chine</b>	Yang (1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	1019	60
<b>Perou</b>	Ramirez-ramos (1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	361	65



**Figure 19.** Distribution de l'infection à *Helicobacter pylori* [149].

#### IV-Les habitudes de vie et infection à *Helicobacter pylori* :

##### IV-1- Tabac :

On a tenté d'établir la relation entre *H. pylori* et les habitudes de tabac. Les résultats obtenus ont été contradictoires, les uns rapportant que la consommation de tabac était négativement associée à l'infection à *H. pylori* (effet protecteur) [103] pendant que d'autres auteurs rapportaient que la prévalence semblait augmenter avec l'augmentation de la dose de nicotine, donc avec la consommation de tabac [143,138].

##### IV-2- Alcool :

Une étude réalisée à la "Queen's University of Belfast" au Royaume-Uni sur la prévention des ulcères de l'estomac. Cette recherche qui porte sur un total de 10537 sujets hommes et femmes a examiné l'effet de la consommation d'alcool sur les risques d'infection par *Helicobacter pylori*. Après ajustement, les résultats de cette étude indiquent que les sujets qui consomment 3 à 6 unités de vin par semaine (1 verre/jour) et plus ont un risque d'infection réduit significativement et respectivement de 11% et de 17%. En ce qui concerne les consommateurs de bière, la réduction du risque est comparable aux consommateurs du vin.

En conclusion, les auteurs de cette étude indiquent qu'une consommation très modérée de vin ou de bière (1 verre/jour) protège contre l'infection par *Helicobacter*

*pylori* probablement en facilitant leur éradication de l'organisme et par la stimulation de la production de sucs gastriques [98].

#### **IV-3- Prise des médicaments :**

Bien que le rôle des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine dans la maladie ulcéreuse gastrique à *H. pylori* positif reste controversé, la majorité des auteurs suggèrent qu'il n'y a pas de relation entre les AINS et *H. pylori* [41]. En effet, l'histologie dans l'ulcère gastrique à *H. pylori* positif est totalement différente de celle de l'ulcère gastrique par utilisation des AINS [133].

#### **IV-4- Le jus de canneberge [108]:**

Le 15 août 2005 - Selon des chercheurs chinois, deux verres de jus de canneberge par jour pourraient contribuer à enrayer l'infection à *Helicobacter pylori*.

L'essai clinique à double insu avec placebo a été réalisé durant trois mois auprès de 189 adultes infectés par cette bactérie. Ceux-ci devaient boire, chaque jour, deux verres de jus de canneberge ou d'un placebo. Les chercheurs ont observé qu'environ 15 % des sujets qui prenaient le jus de canneberge avaient pu éliminer la bactérie contre 5 % dans le groupe placebo.

L'essai était mené dans une région en Chine où l'infection à cette bactérie est fréquente. Par conséquent, les risques de contracter un ulcère gastrique ou un cancer de l'estomac y sont très élevés. Les chercheurs croient que la consommation assidue de jus de canneberge pourrait diminuer l'incidence de ces maladies en réduisant le taux d'infection par *H. pylori*. Selon eux, les oligo-proanthocyanidines (OPC) que renferme la canneberge auraient pour effet d'empêcher la bactérie d'adhérer aux muqueuses de l'estomac et du duodénum. Cette propriété de la canneberge est déjà

mise à profit pour la prévention de la cystite (inflammation de la vessie et des voies urinaires) qui est causée par une infection à *Escherichia col.*

Le petit fruit rouge suscite l'intérêt de nombreux chercheurs, notamment en raison de ses propriétés fortement antioxydantes. Il est considéré de plus en plus comme un nutraceutique naturel, c'est-à-dire qu'il pourrait s'avérer utile pour prévenir plusieurs maladies, notamment le cancer.

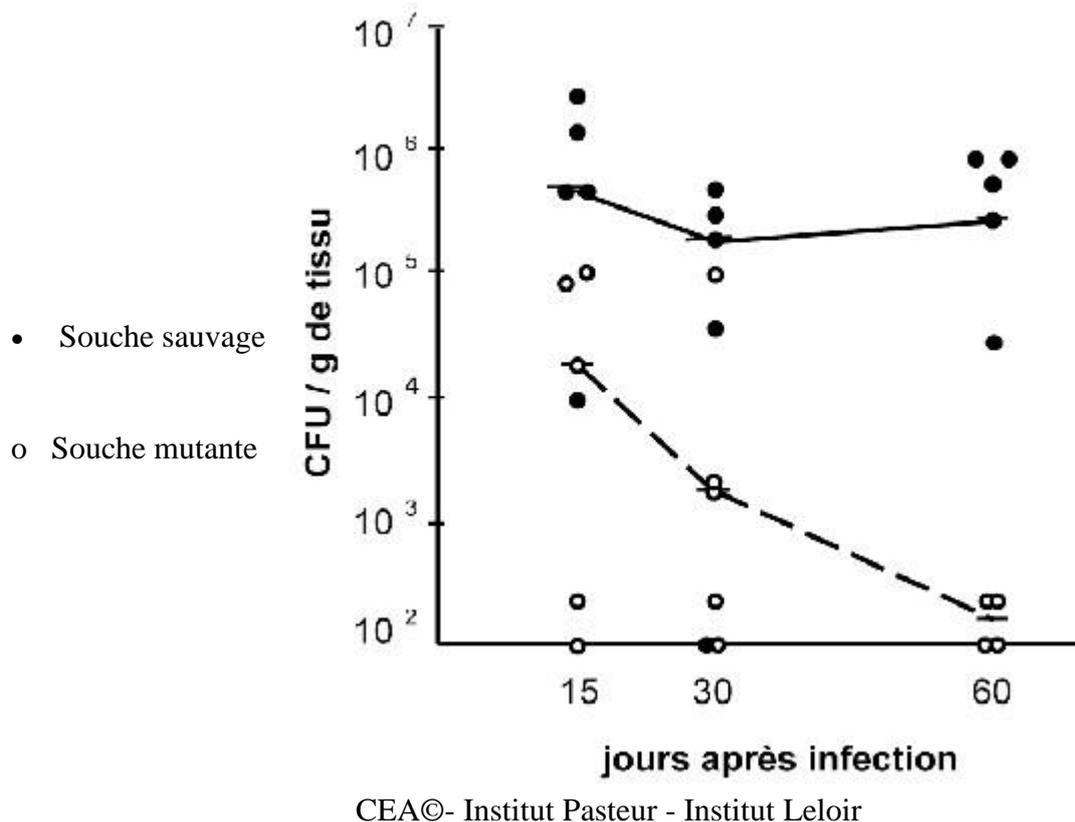
#### **IV-5- Stress oxydant : une réaction de défense mutagène [15] :**

Une collaboration entre un laboratoire de la Direction des sciences du vivant du CEA, l'institut Pasteur et l'Institut Leloir en Argentine a permis de montrer que le stress oxydant jouait un rôle important dans la lutte contre l'infection par *Helicobacter pylori*.

Dans le cadre de ces programmes de recherche en radiobiologie, le Laboratoire de radiobiologie de l'ADN (Département de radiobiologie et radiopathologie, CEA) étudie le stress oxydant et les mécanismes de réparation mis en œuvre par les cellules pour y répondre. Le séquençage du génome *Helicobacter pylori* l'a conduit à s'intéresser à cette bactérie qui, associée aux gastrites, ulcères et cancers gastriques, génère un important stress oxydant au cours de son cycle infectieux dans la muqueuse gastrique de l'hôte.

La recherche, par homologie de séquence, d'enzymes impliquées dans réparation des lésions oxydatives de l'ADN a permis de montrer que cette bactérie ne possédait aucun système de réparation des purines oxydées mais disposait en revanche de deux enzymes de type endonucléases III classiquement impliquées dans la réparation des oxydations des bases pyrimidiques. Des mutants dépourvus de l'une de ces deux enzymes ont pu être obtenus. Ils présentent un taux de mutations spontané et induit accru et se révèlent plus sensible que la souche sauvage à des agents oxydants.

Testés pour leur virulence, ces mutants ne parviennent pas à coloniser de manière chronique leur hôte. Lors d'expériences de co-infection avec la souche sauvage, les mutants disparaissent totalement au bout de 15 jours.



**Figure 20** :Habilité de la bactérie *Helicobacter pylori* sauvage ou mutante à coloniser son hôte.[15].

Le stress oxydant constituerait donc effectivement une réaction de défense de l'hôte qui, par ce biais, génère des mutations létales sur l'ADN de *Helicobacter pylori*. La bactérie doit parvenir à se débarrasser des dommages oxydatifs pour pouvoir l'infecter. Reste que le stress oxydant, dont il apparaît de plus en plus qu'il constitue la principale source de mutagenèse pour les cellules, est toxique à la fois pour la bactérie et pour l'hôte. En effet, en induisant des mutations dans le génome bactérien, il pourrait contribuer à l'adaptation des souches à des hôtes nouveaux et à l'apparition de résistance aux antibiotiques.

De même, en provoquant des mutations dans les cellules de l'estomac, il pourrait être à l'origine des cancers gastriques observés consécutivement à cette infection.

#### **IV-6- Effet du chocolat [49] :**

Des chercheurs de Moringa Co. (Japon) ont annoncé que certains acides gras du cacao pouvaient tuer *H. pylori*. Des souris nourries avec du cacao ont pu lutter efficacement à une exposition à cette bactérie. Des études ont montré que des patients atteints d'ulcères à l'estomac et qui boivent deux à trois tasses de chocolat par jour présentent une meilleure réponse au traitement visant à éradiquer *H. pylori*. De plus des personnes en bonne santé qui boivent régulièrement du chocolat ont un nombre de bactéries plus faible que les personnes qui n'en boivent pas. Les acides gras de ce breuvage vont s'insérer dans la membrane de *H. pylori*, ce qui va conduire à sa mort.

# **TROISIEME PARTIE:**

# **TRAVAIL PERSONNEL**

## **I- Cadre d'étude :**

### **I-1-Situation géographique :**

Casablanca est la plus grande métropole du Maghreb, elle incarne le Maroc moderne, elle s'implante en extrême Sud de la partie Nord ouest du pays dans la plaine de Chaouia qui est considérée du côté agricole avec ses autres voisines plaines de Doukkala et Abda le grenier principal de céréales du point de vue quantité produite. Signalons aussi l'existence de célèbres étendues de vignoble de Boulaouane d'où provient ses fameux vins<<gris>>.

Elle a un climat typiquement modéré avec quatre saisons distinctes. Sa grande façade sur l'océan Atlantique la privilégie par ses plages de sables fins et ses stations balnéaires avec des complexes touristiques pour toute catégorie de Benslimane avec son renommé Golf sur un adorable parcours de 18 trous agrémenté d'un lac où vivent carpes et canards.

### **I-2-Infrastructure Sanitaire :**

Les infrastructures sanitaires placent Casablanca en tête des villes marocaines en terme d'encadrement médical.

### **I-3-Présentation du service d'hépatogastroentérologie de l'Hôpital CHU Ibn Rochd :**

Le service d'hépatogastroentérologie est constitué de 2 ailes, une pour les hommes et une pour les femmes avec :

-  Une salle de consultation
-  Une salle de fibroscopie
-  Une salle d'étude et de communication
-  4 salles d'hospitalisations pour chaque aile
-  Un bureau du médecin chef
-  Un bureau pour les médecins résidents
-  Un bureau pour les infirmiers

 Un bureau pour la secrétaire

## II- Buts de travail :

Notre travail constitue une étude rétrospective portant sur 185 ulcéreux duodénaux portant sur la prévalence de *H.pylori* dans le service de la médecine B (Professeur Cherkaoui) de l'hôpital IBN ROCHD à Casablanca.

Notre étude vise à rechercher d'une part ,l'association entre la présence d'ulcère duodéal et l'infection à *H.pylori* et d'autre part la relation entre l'infection à *H.pylori* et :

\*L'âge ; en fait, l'âge de nos patients est compris entre 12 et 75 ans.

\*Le sexe ; hommes : 88

Femmes : 70

\*Le niveau socioéconomique ; Bas : 11 patients

Moyen : 90 patients

Haut : 84 patients

## III- Matériel d'étude :

Nous avons utilisé des fiches d'enquête portant :

- La date d'hospitalisation
- Le numéro d'entrée
- Le numéro d'ordre
- Le nom et le prénom du patient
- Les facteurs épidémiologiques :
  - \* Age
  - \* Sexe

\* Lieu de résidence

\* Niveau socioéconomique

- les résultats des tests diagnostics de l'infection à *H.pylori* obtenues à partir des fiches de donnée anatomopathologiques.

#### **IV- Méthodes :**

##### **IV-1- Prélèvement :**

Quatre biopsies gastriques ont été prélevées à l'aide de pinces stériles pour chaque patient sur la zone antro-pylorique. Deux biopsies ont été placées dans 1ml de sérum physiologique pour l'étude bactériologique, les deux autres ont été distribuées dans du fixateur de Bouin pour l'examen anatomopathologique. L'ensemble a été adressé au laboratoire dans un délai inférieur à 2 heures avec conservation à + 4° C des biopsies.

##### **IV-2- Réalisation du Clo-test\* :**

Le Test à l'uréase a été fait en plaçant à l'aide d'une aiguille stérile le fragment biopsique dans un milieu contenant de l'urée. En présence de *H. pylori* on assista à un virage du jaune au rouge du milieu après une incubation à la température ambiante, ce virage est dû à l'hydrolyse de l'urée en libérant de l'ammoniaque qui augmenta le pH et fait virer l'indicateur en 1 heure.

##### **IV-3-Bactériologie :**

Un examen direct, des empreintes sur lames ont été réalisées et examinées à la recherche des bacilles fins et incurvés.

Les biopsies de chaque prélèvement (antre, fundus) à visée bactériologique sont conservées dans :

- soit Sérum physiologique pour un délai de transport court (1 à 2 heures)

-soit Milieu de transport « Portagerm pylori » (si durée plus longue)

La première biopsie est broyée dans des tubes à hémolyse à l'aide d'agitateurs en verre à extrémité arrondie. Pour préparer un frottis fin sur une lame, on a déposé et étaler une goutte de suspension sur la lame. Le frottis a été coloré par la méthode de Gram, voire de Giemsa. La lecture est faite ensuite au grossissement 100 à l'immersion à huile.

La culture n'a été réalisée que lorsque l'examen direct a été négatif. Le broyat a été ensemencé sur des milieux non sélectifs (gélose au sang) et des milieux sélectifs (gélose chocolat+ supplément *campylobacter*) à l'aide de l'anse de platine.



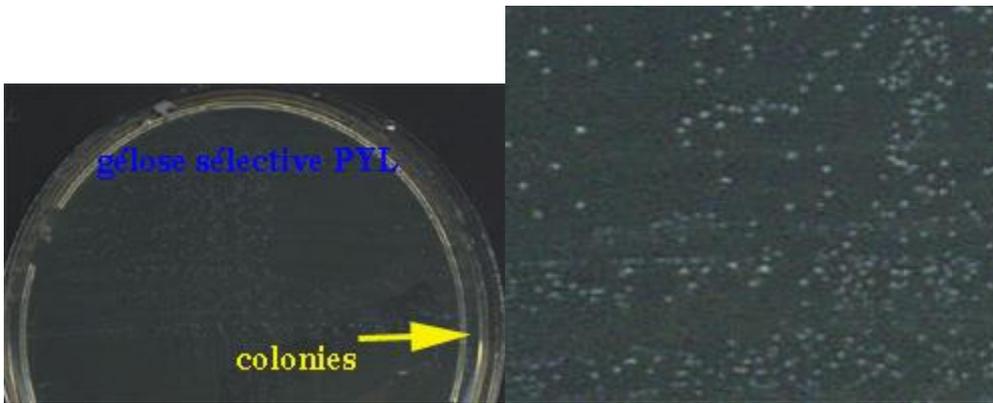
**Figure 21.** Les milieux de culture [61].

Les boîtes sont incubées 4 à 5 jours en atmosphère microaérophile, à une température de 37 °C.

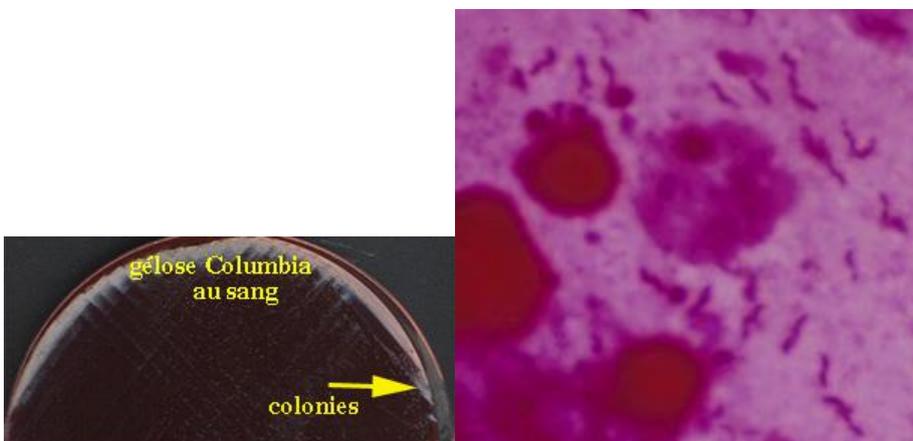
Les cultures apparues sont colorées par la méthode de GRAM qui permet d'apprécier la morphologie de la bactérie à la culture.

Les tests biochimiques réalisés pour identification sont : la catalase, l'oxydase et l'uréase.

Les colonies de *H. pylori* sont petites (0,5 mm) ou en nappes, brillantes, non hémolytiques (Figure .21 ,22).



**Figure22**. Aspect des colonies sur gélose sélective PYL [61].



**Figure23**. Aspect des colonies sur gélose colombia au sang [61].

Elles poussent lentement en microaérophilie.

- A l'examen direct, les bactéries sont des bacilles à Gram négatif, spiralées ou arquées ou en forme de U ou de 0 (Figure.23).



**Figure 24** Examen direct au microscope électronique [61].

#### **IV-4-Anatomopathologie :**

Les biopsies sont colorées à l'hémathoxyline éosin(HE) .L'anatomopathologiste recherche au fort grossissement *H.pylori* qui apparaît rose au niveau des cryptes et à la surface de la muqueuse.

## V- Résultats :

### V-1-PREVALENCE DE *Helicobacter pylori* :

**Tableau VII** : Prévalence de *Helicobacter.pylori* dans notre étude.

HELICOBACTER PYLORI	NOMBRE	POURCENTAGE
Présence	158	85,4 %
Absence	32	17,6 %
Total	185	100%

Dans notre série de 185 patients, 158 sont porteurs de *H.pylori* soit une prévalence de 85,4%.

### V-2- PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

#### V-2-1- Répartition suivant l'âge :

**Tableau VIII** : Répartition des patients suivant l'âge.

Tranches d'âges	Nombre	<i>H.P</i> +	Prévalence
[12-24]	45	39	87%
[25-41]	31	21	67%
[42-65]	60	47	78%
> 65	49	41	84%

*H.P*+ : *Helicobacter pylori* positif.

La prévalence de *H.pylori* semble nettement augmentée chez la classe d'âge qui varie entre 12 et 24 ans. Ce qui explique que l'infection débute tôt dans l'enfance.

### V-2-2-Répartition suivant le sexe :

**Tableau IX** : Répartition des patients suivant le sexe

Sexe	Nombre	H.P+	Prévalence
Hommes	105	88	84%
Femmes	80	70	87.5%

La différence de la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* n'été pas très significative par rapport aux deux sexes, avec 84% chez les hommes et 87,5% chez les femmes.

### V-2-3- Répartition suivant le niveau socioéconomique :

**Tableau X** : Répartition des patients suivant le niveau socioéconomique.

Niveau socioéconomique	Nombre	H.P+	pourcentage
Haut	11	5	45%
Moyen	90	76	84%
Bas	84	77	91%

D'après ce tableau, on constate que la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est augmentée chez la classe des patients à bas niveau socioéconomique.

## **VI- Discussion :**

Les résultats de ce travail montrent une très grande fréquence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la population concernée (85,4%). Cette fréquence se situe dans les limites des valeurs observées dans les séries africaines qui varient de 56,4% à 91,3% [1, 58, 98]. Elle reste supérieure aux données européennes où cette fréquence est autour de 45% et augmenterait avec le temps par un effet cohorte [145,37].

### **VI-1- Helicobacter pylori et sexe :**

Dans notre étude, aucune différence significative dans la colonisation par *H.pylori* n'a été mise en évidence selon le sexe.

Les données classiques sur des études de séroprévalence de l'infection à *H.pylori* dans diverses populations montrent des taux identiques dans les deux sexes [85,163].

### **VI-2- Helicobacter pylori et âge :**

La prévalence de *H.pylori* semble nettement augmentée chez la classe des patients dont l'âge varie entre 12 et 24 ans ce qui explique que l'infection débute tôt dans l'enfance. Ce qui est identique aux résultats de nombreuses études montrant que *H. pylori* est présente en Afrique avec une grande fréquence chez les jeunes enfants [55,85]. Ainsi, plusieurs travaux ont montré que la contamination se fait tôt dans l'enfance et avant 10 ans plus de 50% des enfants des pays en développement seraient déjà contaminés [14, 81].

Une étude menée par Thomas en Gambie et une autre par Malaty au Texas, illustrent parfaitement cette situation (tableau XI) [106].

En suivant 248 nouveaux-nés africains (par tests respiratoires répétés), il est apparu que 84 % d'entre eux s'étaient infectés avant l'âge de 2 ans et demi. Bien que la spécificité du test respiratoire soit difficile à évaluer chez le nourrisson, ce chiffre, même si il est surévalué, montre l'importance de l'acquisition chez le tout-petit.

Dans l'étude Américaine, la sérologie (qui ne s'applique pas aux petits) montre pour sa part que l'incidence (soit le nombre de nouveaux cas survenant chaque année parmi 100 enfants exposés) est maximum dans la plus jeune tranche d'âge étudiée dans ce travail.

**Tableau XI** : Rôle de l'âge dans l'infection à *Helicobacter pylori* [106].

<b>Rôle de l'âge</b>	
<b>Acquisition dès les premières années de la vie, pays en développement = pays industrialisés</b>	
<b>Gambie</b>	<b>Texas</b>
248 nouveaux-nés <i>test respiratoire</i> tous les 3 mois pendant 2 ans	224 enfants <i>sérologie</i> suivis pendant 20 ans
positivation :	Incidence :
3 mois : 19 % 30 mois : 84 %	4 – 5 ans : 2.1 % p.a. 7 – 9 ans : 1.5 % p.a. 21 – 23 ans : 0.3 % p.a.

Dans notre série on note aussi des prévalences significatives chez les autres classes d'âge qui varient de 67% à 84% avec un maximum pour la classe d'âge des patients de 65 ans et plus (84%).

La prévalence augmente avec l'âge, ce qui rejoint les résultats publiés dans les différentes séries mondiales [82].

### **VI-3- *Helicobacter pylori* et niveau socioéconomique :**

Le plus important facteur, à part l'âge, en ce qui concerne l'infection à *H.pylori*, est le statut socio-économique. Plus pauvre est la population, plus tôt elle sera infectée dès le jeune âge, et plus élevé sera le taux cumulé de l'infection [11].

Dans notre série la prévalence de l'infection est plus élevée chez les patients de bas niveau socioéconomique par rapport à ceux de niveau économique moyen ou élevé.

Dans la littérature, la pauvreté serait un facteur de forte prévalence.

De tout cela nous pensons qu'en Afrique, tout individu pris à l'âge adulte et quel que soit son niveau socio-économique, a vécu une enfance dans un environnement propice à la contamination. Ceci pourrait également expliquer l'absence de différence significative quel que soit le facteur considéré (âge, sexe, rang social).

### **VI-4- *Helicobacter pylori* et ulcère duodéal :**

*H.pylori* a été mis en évidence chez 158 présentant un ulcère duodéal soit 85,4%.

Il existe une corrélation entre l'ulcère duodéal et la présence de *H.pylori*

Dans une autre série tunisienne de 78 ulcéreux duodéaux, l'infection à *Helicobacter pylori* été présente chez 77 patients soit 98,7 %.ce qui correspond à des résultats similaires aux nôtres [56].

La négativité de l'infection chez les autres patients dans notre série, est due essentiellement à la prise d'AINS ou d'aspirine.

# RECOMMENDATIONS

Compte tenu de la fréquence des pathologies gastro-duodénales et de l'infection par *Helicobacter pylori*, les pharmaciens sont souvent sollicités par les patients. Il convient de :

Pour la maladie ulcéreuse et le syndrome dyspeptique :

- Rappeler les règles hygiéno-diététiques « d'épargne gastrique » à respecter : diminuer le stress, proscrire le plus possible le tabac, le café et, surtout à jeun ou avant les repas, l'alcool. Le tabac favorise les poussées ulcéreuses et freine la cicatrisation. Manger dans le calme, en mastiquant bien et en ayant un repas de volume modéré. Éviter les aliments suivants : les épices et le vinaigre qui irritent la muqueuse, les aliments hypertoniques trop salés ou trop sucrés qui provoquent une hypersécrétion gastrique, les aliments ou préparation culinaire gras, les légumes crus, les fruits crus acides, les boissons gazeuses très minéralisées et les sodas.

- Alerter sur les risques d'une prise, en dehors de tout conseil médical ou pharmaceutique, de médicaments gastrotoxiques (AINS, aspirine notamment).

- Insister sur l'importance de renouveler la demande d'avis médical si les troubles dyspeptiques persistent malgré le suivi du traitement et des conseils hygiéno-diététiques.

Pour la recherche de *Helicobacter pylori* ou le suivi thérapeutique :

- Insister sur l'importance des examens prescrits et des délais à partir desquels ils peuvent être réalisés : test respiratoire à l'urée marquée, endoscopie...

- Expliquer le but de ces examens, les modalités, les précautions à prendre.

Pour le traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* :

- Favoriser l'observance du traitement d'éradication en :

- précisant que l'efficacité du traitement dépend du respect des posologies et de la durée du traitement ;
- rappelant l'efficacité du traitement : faible pourcentage de récurrence en cas d'éradication réussie ;
- avertissant des effets secondaires les plus habituels, de leur évolution et de la conduite à tenir.

- Veiller au bon usage des médicaments :

- les trois médicaments sont à prendre de préférence ensemble en deux prises par jour, à 12 heures d'intervalle ;
- ne pas croquer les comprimés ou gélules d'IPP. Ces molécules, instables en milieu acide, sont protégées par un enrobage gastro-résistant. Toutefois, les gélules d'omeprazole et lansoprazole peuvent être ouvertes ou les comprimés d'ésoméprazole dispersés dans de l'eau à condition de ne pas mâcher ou écraser les microgranules ;
- l'amoxicilline peut entraîner des troubles digestifs avec ballonnement, selles molles. Pour diminuer ces effets, recommander la prise pendant les repas. La clarithromycine, à la dose prescrite, entraîne dans 50 % des cas, une dysgueusie avec un goût métallique dans la bouche qui disparaît quelques heures après la dernière prise. Ceci est dû à l'excrétion de l'antibiotique dans la salive ;
- les dérivés de l'ergot de seigle ne doivent jamais être associés avec la clarithromycine ;

– si un antiacide est prescrit au début du traitement de l'ulcère pour soulager les symptômes, il faut respecter un intervalle de 2 heures entre l'antiacide et l'antisécrétoire en raison du risque d'interaction médicamenteuse.

- Même si *Helicobacter pylori* est théoriquement transmissible par voie orale, aucune mesure prophylactique n'est recommandée.

# CONCLUSION

La découverte de *H.PYLORI* a bouleversé nos conceptions des maladies gastriques notamment des ulcères gastroduodénaux: qui aurait cru il y a 20 ans que la maladie ulcéreuse, considérée jusque là comme essentiellement "psychosomatique " est en fait une véritable maladie infectieuse, susceptible d'être guérie par un traitement antibiotique approprié .

A travers ce travail, nous avons tenté de :

\*Décrire le profil épidémiologique due à *Helicobacter pylori*.

\*Evaluer la prévalence de *Helicobacter pylori* chez les ulcéreux duodénaux.

\*Evaluer l'impact des facteurs sociodémographiques dans la diffusion de l'infection.

\*Formuler des recommandations en terme de prise en charge et de prévention de l'infection à *Helicobacter pylori*.

IL s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans l'hôpital national CHU Ibn Rochd service de Médecine Gastro-Entérologie, du Casablanca, portant sur 185 malades atteints d'un ulcère bulbaire.

Ces patients ont bénéficié d'une fibroscopie œsogastroduodénale avec des biopsies antropyloriques.

Les méthodes du diagnostiques de l'infection à *Helicobacter pylori* chez ces 185 patients sont faites selon les méthodes bactériologiques et anatomopathologiques.

Ce travail trouve sont intérêt dans :

- L'intérêt que ce germe suscite en pathologie gastroduodéal bénigne (ulcère) et maligne (adénocarcinome et lymphome).

D'après ce travail nous pouvons dire que :

*H.pylori* a une prévalence très élevée (85,4%), ce qui justifie l'intérêt que l'on doit accorder. Cette prévalence augmente avec l'âge avec des maximums pour les deux extrêmes 12-24 ans (87%) et > 65 ans (84%). Il n'y a pas de relation entre l'infection à *Helicobacter pylori* et le sexe. Cette infection est liée fortement au niveau socioéconomique et aux conditions de vie dans lesquelles les patients vivent, en fait elle est plus élevée chez les classes à faible niveau socioéconomique, à cause du non respect des normes d'hygiène. De plus, il existe une forte corrélation entre l'infection à *H.pylori* et l'ulcère duodénal, en fait Dans notre série de 185 patients ulcéreux duodénaux, 158 sont porteurs de *H.pylori* soit une prévalence de 85,4%.

Au terme de ces résultats, il est temps de dire qu'il n'y a pas de bon *Helicobacter pylori* et qu'il serait raisonnable de recommander une éradication systématique de la bactérie chez les sujets jeunes comme prévention du cancer gastrique survenant 30 ou 40 ans plus tard.

Le traitement de première ligne actuellement recommandé pour l'éradication de *H. pylori* est une trithérapie de 7 jours associant un IPP (inhibiteur de la pompe à proton) double dose + amoxicilline 1 gramme deux fois par jour et clarithromycine 500 mg deux fois par jour avec la possibilité de remplacer l'amoxicilline par le métronidazole 500 mg deux fois par jour en cas d'intolérance à l'amoxicilline.

En cas d'échec de ce traitement, un deuxième traitement peut être proposé et qui doit être adapté aux résultats de l'antibiogramme.

Après 2 échecs, une autre association proposée soit une trithérapie, associant un IPP à double dose, l'amoxicilline 1 g × 2 et la lévofloxacine 250 mg × 2 pendant 7 ou 10 jours soit une quadrithérapie à base de bismuth.

# RESUME

## **Résumé :**

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 185 cas ulcéreux duodénaux, à travers laquelle nous avons tenté de rechercher, d'une part, la relation entre la présence de l'ulcère duodéal et l'infection à *Helicobacter pylori*, et d'autre part la relation entre l'infection à *H.pylori* et l'âge, le sexe et le niveau socioéconomique.

Les résultats de ce travail nous ont permis de dire que *H.pylori* a une prévalence très élevée (85,4%). Cette prévalence augmente avec l'âge avec des maximums pour les deux extrêmes 12-24 ans (87%) et > 65 ans (84%). Il n'y a pas de relation entre l'infection à *H.p* et le sexe. Cette infection est liée fortement au niveau socioéconomique et aux conditions de vie dans lesquelles les patients vivent, en fait elle est plus élevée chez les classes à faible niveau socioéconomique, à cause du non respect des normes d'hygiène.

Nous concluons de ce travail, que ce germe est ubiquitaire avec des fréquences variables d'un continent à l'autre et sa fréquence est particulièrement élevée dans les pays en développement où l'hygiène de vie est aléatoire, ce qui justifie l'intérêt que l'on doit accorder.

## **Summary :**

It acts of a retrospective study relating to 185 duodéal ulcerous cases, through which we tried to seek, on one hand, the relation between the presence of the duodéal ulcer and the infection with *Helicobacter pylori*, and on the other hand the relation between the infection with *H.pylori* and the age, the sex and the socio-economic level.

The results of this work enabled us to say that *H.pylori* has a very high prevalence (85,4%). This prevalence increases with the age with maxima for two extremes 12-24 year (87%) and > 65 year (84%). It does not have a relation there between the infection with *H.pylori* and the sex this infection is strongly related to the socio-economic level and in the living conditions in which patients live, in fact it is higher at the classes on low socio-economic level, caused by the nonthe respect of the standards of hygiene.

We conclude from this work, that this germ is ubiquitar with variable frequencies from one continent to another and its frequency is particularly high in the developing countries where the hygiene of life is random, which justifies the interest that one must grant.