

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



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



Année 2007

N° 83



**STRATEGIES THERAPEUTIQUES
DANS LA RECIDIVE DE LA MALADIE
ULCEREUSE A *HELICOBACTER PYLORI***

THESE

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

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 juillet 2007

Par

Mlle Amal KAMIRI

Née le 07 mai 1983 à Casablanca (Maroc)

Membres du jury :

Président :	M. Issa	LO	Professeur
Membres :	M. Cheikh Saad-Bouh	BOYE	Professeur
	M. Mamadou	BADIANE	Maître de Conférences Agrégé
	M. Guata Yoro	SY	Maître de Conférences Agrégé
Directeur de thèse :	M. Cheikh Saad-Bouh	BOYE	Professeur
Co-Directeur :	Dr. Abdoulaye	SECK	Biologiste

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	8
<u>CHAPITRE I : LA MALADIE ULCEREUSE</u>.....	11
I. DEFINITION.....	12
II. PHYSIOPATHOLOGIE.....	13
II.1. Facteurs infectieux.....	13
II.2. Autres facteurs étiologiques.....	13
II.3. Facteurs d'agression et de défense dans la MUGD.....	14
II.3.1. Facteurs d'agression.....	14
II.3.2. Facteurs de défense.....	15
III. DIAGNOSTIC.....	18
III.1. Clinique.....	18
III.1.1. Forme typique.....	18
III.1.2. Formes atypiques.....	18
III.1.3. Syndrome de Zollinger-Ellison.....	19
III.1.4. Complications.....	19
III.2. Paraclinique.....	20
III.2.1. Fibroscopie oeso-gastro-duodénale.....	20
III.2.2. Transit oeso-gastro-dudénale.....	20
III.2.3. Etude de la sécrétion gastrique.....	20
<u>CHAPITRE II : H. PYLORI ET MALADIE ULCEREUSE</u>.....	21
I. MICROBIOLOGIE.....	22
I.1. Classification.....	22
I.2. Taxonomie.....	22
I.3. Caractères morphologiques.....	24
I.4. Culture.....	25
I.5. Caractères biochimiques.....	25
I.6. Antigènes et variabilités génomiques.....	25
II. EPIDEMIOLOGIE.....	27

II.1. Réservoir.....	27
II.2. Mode de transmission.....	27
II.2.1. Transmission oro-orale.....	27
II.2.2. Transmission oro-fécale.....	28
II.3. Prévalence.....	28
III. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A <i>H.PYLORI</i> ...	31
III.1. Phase aiguë.....	31
III.2. Phase chronique.....	31
IV. FACTEURS DE VIRULENCE DE <i>H. PYLORI</i>	32
IV.1. Colonisation : survie et multiplication.....	32
IV.1.1. Résistance à l'acidité.....	32
IV.1.2. Mobilité.....	33
IV.2. Persistance de la bactérie.....	33
IV.2.1. Adhérence.....	33
IV.2.2. Inefficacité du système immunitaire.....	34
IV.3. Facteurs impliqués dans la pathogenèse.....	35
IV.3.1. Propriétés pro-inflammatoires de certaines souches de <i>H. pylori</i>	35
IV.3.2. Génèse des lésions de la muqueuse gastrique.....	36
IV.3.3. Dérégulation de la sécrétion acide.....	37
V. <i>H.PYLORI</i> ET PATHOLOGIES ASSOCIEES.....	38
V.1. La gastrite.....	38
V.2. La maladie ulcéreuse gastroduodénale.....	38
V.3. Le cancer gastrique.....	40
V.4. Le lymphome gastrique.....	40
V.5. Le syndrome dyspeptique.....	41
V.6. Autres pathologies associées.....	41
V.6.1. Maladies vasculaires.....	41

V.6.2. Carence en fer et infection à <i>H. pylori</i>	42
VI. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION.....	43
VI.1. Les méthodes invasives.....	43
VI.1.1. Test à l'uréase.....	43
VI.1.2. Examen bactériologique.....	43
VI.1.2.1 Examen après coloration.....	44
VI.1.2.2 Culture.....	44
VI.1.3. Examen anatomo-pathologique.....	44
VI.1.4. Amplification génique.....	45
VI.2. Les méthodes non invasives.....	45
VI.2.1. Test respiratoire à l'urée.....	45
VI.2.2. Méthodes immunologiques.....	46
VI.2.2.1. Recherches des anticorps sériques.....	46
VI.2.2.2. Recherches des antigènes de <i>H. pylori</i> dans les selles.....	46
VI.2.2.3. Autres méthodes immunologiques.....	47
VI.3. Mise en œuvre des tests.....	47
VI.3.1. Diagnostic de l'infection.....	47
VI.3.2. Contrôle de l'éradication.....	47
<u>CHAPITRE III: TRAITEMENTS D'ERADICATION DE H. PYLORI</u>	49
I. EVOLUTION DES TRAITEMENTS.....	50
I.1. Monothérapies.....	50
I.2. Bithérapies.....	51
I.3. Trithérapies.....	51
I.4. Quadrithérapies.....	51
II. MEDICAMENTS UTILISES.....	52
II.1. Les antibiotiques.....	52
II.1.1. Amoxicilline.....	52

II.1.2. Macrolides.....	52
II.1.3. Nitro-imidazolés.....	53
II.1.4. Autres antibiotiques.....	54
II.2. Les antisécrétoires.....	54
II.2.1. Inhibiteurs de la pompe à proton.....	55
II.2.1.1. Mécanisme d'action.....	55
II.2.1.2. Différents médicaments.....	55
II.2.2. les antihistaminiques H ₂	56
III. STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	59
IV. PERSPECTIVES DE LA VACCINATION.....	62
<u>CHAPITRE IV : RECIDIVE DE L'INFECTION A H. PYLORI.....</u>	64
I. DEFINITIONS.....	65
II. CAUSES DE RECIDIVE DE L'INFECTION A <i>H. PYLORI</i>	65
II.1. Absence ou échec d'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i>	65
II.1.1. Observance du traitement.....	65
II.1.2. Résistances aux antibiotiques.....	66
II.1.2.1. Mécanismes de résistance.....	66
II.1.2.2. Détermination de la résistance de <i>H. pylori</i>	70
II.1.2.3. Résistances observées.....	72
II.2. Réinfection par <i>H. pylori</i> après éradication.....	77
II.3. Poursuite du tabagisme.....	80
III. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE RECIDIVE ULCEREUSE A <i>H. PYLORI</i>	81
III.1. Traitement de 2 ^{ème} ligne.....	81
III.2. Traitement de 3 ^{ème} ligne.....	82
RECOMMANDATIONS.....	87
CONCLUSION.....	92
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	99

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxynucléique
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ARN : Acide ribonucléique
Cag A : Cytotoxin-associated antigen A
CLSI : Clinical Laboratory Standards Institute
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
EGF : Epidermal Growth Factor
ELISA: Enzym Linked Immunosorbent Assay
E-Test: Epsilometer-test
GEFH: Groupe d'Etudes Français des Helicobacter
Hsp : Heat shock protein
Ig : Immunoglobuline
IL: Interleukine
IPP: Inhibiteur de la Pompe à Protons
IPP-A-C: IPP-amoxicilline-clarithromycine
IPP-A-M: IPP-amoxicilline-métronidazole
IPP-C-M: IPP-clarithromycine-métronidazole
LPS : Lipopolysaccharides
MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MUGD : Maladie ulcéreuse gastro-duodénale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PLP : Protéine liant la pénicilline
PCR : Polymérase Chaîne Reaction
RGO : Reflux gastro-oesophagien
TNF : Tumor necrosis factor
UD: Ulcère duodenal
UG: Ulcère gastrique
UGD : Ulcère gastro-duodéal

INTRODUCTION

La maladie ulcéreuse gastroduodénale constitue un important problème de santé publique en raison de sa prévalence élevée, du recours fréquent aux soins qu'elle nécessite, de ses complications et surtout de son coût. Elle est actuellement au centre d'une véritable révolution de concepts physiopathologiques et donc de son traitement depuis la découverte de *Helicobacter pylori* par Warren et Marshall en 1982.

Ils ont parvenu à cultiver une bactérie spiralée. Il s'agit de *Helicobacter pylori*, chef de file du nouveau genre *Helicobacter*, qui infecte spécifiquement la muqueuse gastrique humaine et se retrouve accidentellement chez certains animaux.

C'est l'infection la plus répandue dans le monde, touchant environ un tiers de la population des pays développés et plus des deux tiers dans les pays en voie de développement.

Cette infection est contractée après ingestion orale, essentiellement pendant l'enfance, par transmission interhumaine le plus souvent intrafamiliale [77]. Les facteurs socioéconomiques influencent notablement le risque de contracter l'infection, expliquant les grandes variations de la prévalence au sein d'une même population ou d'un pays et la diminution importante de son incidence depuis 40 ans dans les pays à niveaux socioéconomique et hygiénique élevés.

L'infestation gastrique entraîne une gastrite aiguë rapidement suivie, en cas de persistance de l'infection, d'une gastrite chronique active, qui peut persister pendant plusieurs décennies. La gastrite chronique à *H. pylori* est associée à de nombreuses maladies digestives dans lesquelles elle joue un rôle de mieux en mieux connu, grâce au très grand progrès accompli au cours de la décennie écoulée dans la connaissance de sa pathogénie [77].

La mise au point de traitements curatifs [86] a bouleversé l'histoire naturelle de la maladie ulcéreuse gastroduodénale, devenue une maladie infectieuse que l'on guérit dans la majorité des cas par l'administration d'un traitement antibiotique et antisécrétoire d'une semaine [28,100]. Cependant ces traitements bien codifiés dans les années 1990 [28], sont devenus moins efficaces. Comme cela est classique en pathologie infectieuse, le développement des résistances aux antibiotiques apparaît comme une des principales causes de ces échecs, justifiant des recommandations nouvelles en matière de stratégie diagnostique et thérapeutique [100] et le développement de la recherche.

Il importe de poser cette problématique dans le contexte général de cette infection, à tous égards intrigante et particulière dans sa pathogénie et son expression clinique, pour bien assurer la prise en charge des patients infectés qui doit être fondée sur des recommandations précises, mais qui restent évolutives du fait de l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques proposés dans les schémas thérapeutiques.

Le but de notre étude est :

- d'évaluer l'impact des schémas thérapeutiques d'éradication proposés dans la survenue de la récurrence ulcéreuse
- de proposer des schémas alternatifs efficaces surtout dans nos régions où peu d'études ont été réalisées.

CHAPITRE I :

LA MALADIE ULCEREUSE

I. DEFINITION

La maladie ulcéreuse gastroduodénale est une affection plurifactorielle chronique évoluant spontanément par poussées, caractérisée par la présence d'un cratère ulcéreux, lésion anatomopathologique symptomatique ou asymptomatique, susceptible de se compliquer d'hémorragie, de sténose ou de perforation [16].

Sur le plan anatomopathologique, l'ulcère chronique est une perte de substance profonde arrondie ou ovalaire, à bords nets, recouverte d'une fausse membrane jaunâtre, amputant la musculature qui est transformée en bloc scléreux [130].

En fonction de la profondeur de l'atteinte pariétale. L'ulcère vrai doit être distingué des abrasions, des érosions et des ulcérations [130].

L'ulcère qu'il soit gastrique ou duodénal regroupe en réalité deux entités bien distinctes [71] :

- la maladie ulcéreuse primitive gastroduodénale au cours de laquelle *H. pylori* joue un rôle clé,
- l'ulcère gastroduodénal aigu consécutif à la prise d'AINS et de salicylés.

Différentes par leur physiopathologie, ces deux entités présentent cependant la même symptomatologie et les mêmes complications.

L'ulcère gastroduodénal est une maladie récidivante. Un ulcère est une véritable perte de substance de la muqueuse de l'estomac ou du duodénum, il résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense au niveau de la muqueuse.

II. PHYSIOPATHOLOGIE (cf. Figure 1)

Le schéma classique de la physiopathologie de l'ulcération reste valable et constitue, encore de nos jours, la base du traitement de la poussée ulcéreuse.

Il existe physiologiquement un équilibre entre l'agression chlorhydropeptique et la défense de la muqueuse gastrique (« barrière muqueuse », « cytoprotection »). Un déséquilibre d'un des plateaux de cette balance, augmentation de l'agression chlorhydropeptique ou diminution de la résistance de la barrière muqueuse, peut conduire à la création d'une ulcération. Un fait reste fondamental « pas d'acide, pas d'ulcère ». Avec cette nuance cependant qu'un ulcère est possible même s'il existe une hypochlorhydrie dans la mesure où la défense de la muqueuse est défaillante [130,131].

Le déséquilibre acide-barrière muqueuse, ne résume pas la physiopathologie de l'ulcère, il faut y ajouter un facteur infectieux.

II.1. Facteurs infectieux

Le rôle de *H. pylori* a été souligné au cours de ces dernières années, on le trouve au niveau de la région antrale dans pratiquement 100% des ulcères duodénaux, 90% au cours de la gastrite chronique active antrale, 80% au cours des ulcères gastriques, 70% au cours des dyspepsies non ulcéreuses [16].

II.2. Autres facteurs étiologiques

Un facteur génétique a été décrit, ainsi un sujet ayant des antécédents familiaux d'ulcère gastroduodéal, a plus de chance de faire un ulcère [130].

Le risque d'ulcère duodéal apparaît plus élevé chez les sujets du groupe sanguin O que chez les porteurs des groupes A, B et AB [15,130].

Le rôle du tabac a été évoqué moins pour le risque de créer un ulcère que de retarder la cicatrisation et de favoriser sa rechute [12].

Les prises d'anti-inflammatoires, aspirine et AINS sont responsables de poussées évolutives et/ou complications (hémorragie, perforation). Leur action se fait par inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme de la synthèse des prostaglandines endogènes qui sont des facteurs de défense de la muqueuse duodénale. Les stéroïdes paraissent moins agressifs [12].

II.3. Facteurs d'agression et de défense dans la MUGD [150]

II.3.1. Facteurs d'agression

➤ La sécrétion acide :

La sécrétion acide se fait au niveau des cellules pariétales des glandes fundiques de l'estomac. Elle est sous le contrôle d'une enzyme dite pompe à protons ou ATPase (H^+ , K^+) qui peut être stimulée ou inhibée. La gastrine, l'acétylcholine, l'histamine augmentent la sécrétion acide tandis que la somatostatine l'inhibe. Le nerf vague stimule les cellules pariétales et la production de gastrine. L'hypersécrétion acide gastrique peut conduire à la création d'une ulcération. L'augmentation de la sécrétion acide basale et maximale est retrouvée dans 30% à 40% des ulcères duodénaux.

➤ Helicobacter pylori :

- provoque une gastrite chronique ;
- augmente la production de la gastrine par la baisse de sécrétion de la somatostatine ;
- colonise les zones de métaplasie gastrique duodénale.

➤ Gastrine :

L'hypergastrinémie contribue à l'augmentation de la sécrétion acide.

➤ **Pepsinogène :**

L'hyperpepsinogénémie est retrouvée chez 30% à 50% des ulcères duodénaux ; elle a une action mucolytique et provoque des lésions de la muqueuse gastrique.

➤ **Le tabac :**

La consommation de tabac augmente la production des facteurs d'agression et baisse globalement les facteurs de défense.

➤ **Les facteurs psychologiques :**

Ils sont difficiles à appréhender mais les situations de stress chroniques augmentent la sécrétion acide.

II.3.2. Facteurs de défense

➤ **Le mucus :**

Sa richesse en glycoprotéines et phospholipides, lui confère des propriétés hydrophobes et visco-élastiques. Il s'oppose à la rétro-diffusion des ions H^+ .

➤ **Les bicarbonates :**

Leur production est stimulée par la distension gastrique, l'acidité intraluminale et les prostaglandines.

➤ **La barrière muqueuse :**

Les cellules épithéliales permettent l'efflux des ions H^+ et maintiennent un gradient de pH entre la lumière gastrique (pH 1) et le milieu intracellulaire (pH 2).

➤ **La lamina propria :**

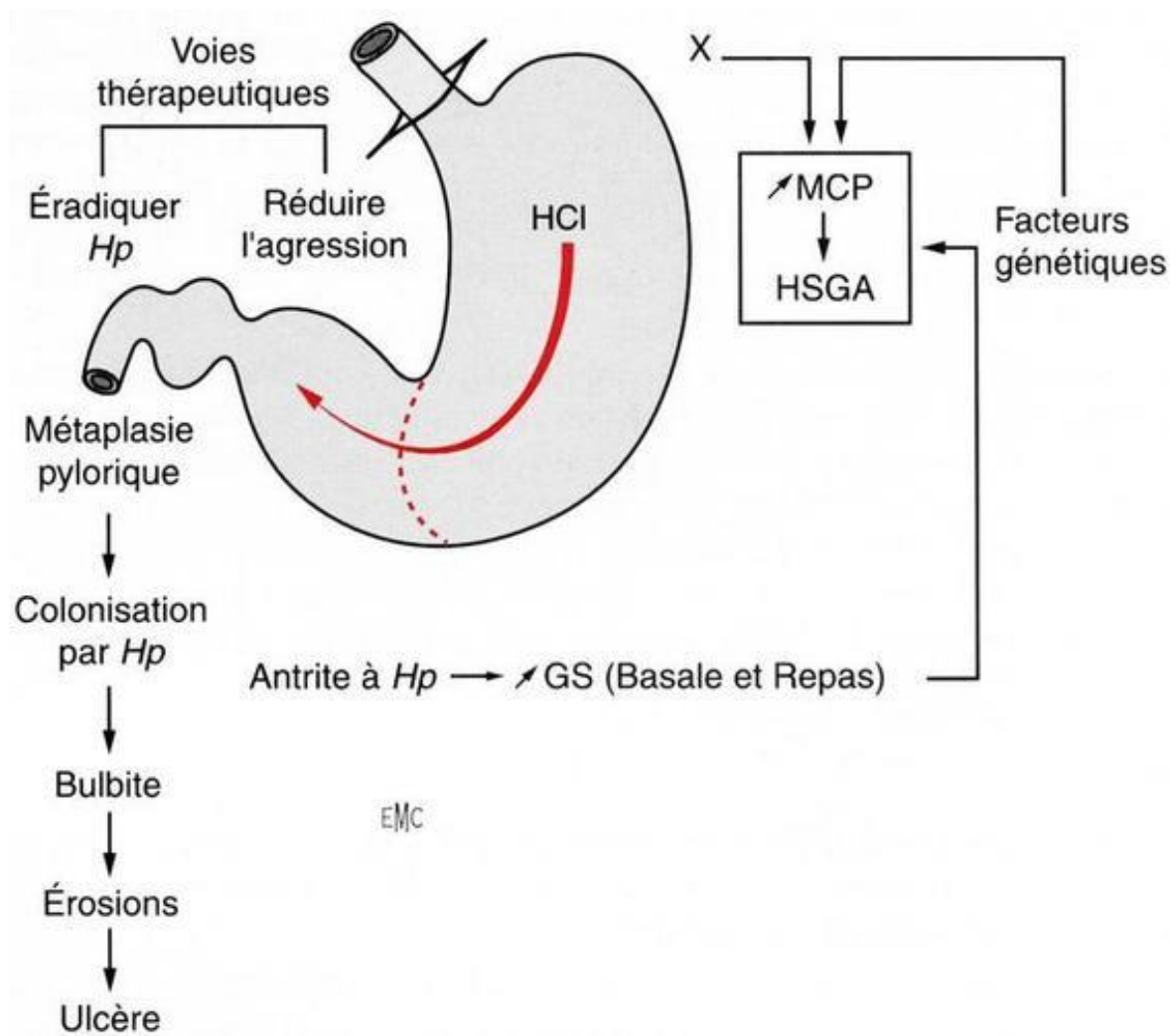
L'augmentation du flux sanguin muqueux diminue la rétro-diffusion des ions H^+ .

➤ **Les réépithélialisation :**

Elle s'opère par migration des cellules provenant du fond des cryptes.

➤ **Les prostaglandines :**

Elles inhibent la sécrétion acide, stimulent la sécrétion du mucus et de bicarbonate et augmentent le flux sanguin muqueux.



- X : nerf pneumogastrique
- HSGA : hypersécrétion gastrique acide
- MCP : masse cellulaire pariétale
- HCl : acide chlorhydrique.

Figure 1 : Physiopathologie de la maladie ulcéreuse duodénale [131]

III. DIAGNOSTIC

III.1. Clinique

III.1.1. Forme typique [58, 148]

Le syndrome ulcéreux typique est constitué par des épigastralgies sans irradiation à type de crampes, rythmées par les repas, réveillant le malade la nuit et n'irradiant pas. Les douleurs sont périodiques.

Les caractères les plus fréquents de la douleur sont la périodicité, l'horaire fixe par rapport aux repas et le soulagement par les antiacides.

Cette forme caractéristique correspondrait à une maladie ulcéreuse avec une très bonne spécificité (96%) et une sensibilité faible (23%).

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

III.1.2. Formes atypiques [117, 148]

Il existe de nombreuses formes atypiques :

- la douleur peut être localisée à la partie droite de l'épigastre, à l'hypochondre droite où à la région ombilicale ;
- il peut s'agir d'un simple gêne, ou brûlure survenant en dehors des repas ;
- une irradiation dorsale de la douleur est assez fréquente, en dehors de toute perforation ;
- et l'aggravation des douleurs par l'alimentation fait évoquer la possibilité d'une complication à type de sténose pylorique.

Au cours de l'ulcère évolutif, il est difficile de chiffrer la prévalence des symptômes typiques et atypiques.

La fréquence des formes atypiques et des formes symptomatiques justifie les indications larges de l'endoscopie oeso-gastro-duodénale, ce qui permet d'assurer une prévention efficace des complications parfois inaugurales.

La prévalence des formes asymptomatiques d'ulcères évolutifs avoisine environ 20% des cas dans des études sur les récurrences ulcéreuses au cours desquelles les malades ont subi des endoscopies systématiques.

Les récurrences ulcéreuses survenant au cours du traitement d'entretien sont assez souvent asymptomatiques.

III.1.3. Syndrome de Zollinger-Ellison

Ce syndrome constitue l'une des formes d'ulcère, qui se caractérise par une hypersécrétion de gastrine d'origine tumorale (duodénum, pancréas). L'hypersécrétion acide qui en résulte est à l'origine de la formation de très nombreux ulcères gastriques ou duodénaux et d'oesophagites par reflux [71].

III.1.4. Complications [114, 136]

➤ Hémorragies :

- Aigues à type de melaena, et/ou d'hématémèse ;
- Chroniques responsables d'une anémie ferriprive.

➤ Perforations

Elles sont soit en péritoine libre soit de type perforé bouché.

Elles sont inaugurales de la maladie ulcéreuse dans 5 à 10% des cas, et sont souvent mortelles.

➤ Sténoses

Le plus souvent pyloro-duodénales, elles se traduisent par des douleurs épigastriques et des vomissements alimentaires post-prandiaux.

➤ **Cancérisation**

Elle ne concerne que les ulcères gastriques dans 1 à 5% des cas.

III.2. Paraclinique

III.2.1. Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FGOD) [58,114,136]

L'endoscopie est l'examen clé qui permet de localiser, visualiser la lésion et de pratiquer des biopsies sur les berges des ulcères gastriques.

Au cours de l'évolution, l'endoscopie de contrôle est recommandée après traitement lorsque le malade a présenté une complication. Par contre elle est inutile chez le sujet asymptomatique après traitement d'une poussée non compliquée d'ulcère duodénal.

Dans l'ulcère gastroduodénal le rôle de l'endoscopie est :

- d'affirmer le diagnostic d'UG et/ou UD et de préciser son siège et ses caractéristiques morphologiques ;
- de contrôler la cicatrisation de l'ulcère gastrique ou duodénal après traitement médical.

III.2.2. Transit œso-gastro-duodénal (TOGD) [58, 114, 136]

Actuellement son indication au cours de la maladie ulcéreuse non compliquée n'est justifiée que dans l'impossibilité d'obtenir un examen endoscopique, en cas de sténose antro-pylorique.

III.2.3. Etude de la sécrétion gastrique acide [71]

Sa seule indication indiscutable est la recherche d'un syndrome de Zollinger-Elison.

CHAPITRE II :

H. PYLORI ET MALADIE

ULCEREUSE

I. MICROBIOLOGIE

Helicobacter a été découverte en 1907 par Krienitz [79]. Mais il fallut attendre 1982 pour qu'elle soit redécouverte et isolée par Warren et Marshall [102]. Elle fut dans un premier temps baptisée *Campylobacter pylori* en raison de sa ressemblance avec le genre *Campylobacter*, mais les hybridations ont conduit à la définition d'un nouveau genre [77, 102] ; genre *Helicobacter* qui présente deux particularités [77] :

- une spécificité d'hôte et d'organe puisqu'il se développe uniquement dans l'estomac de l'Homme, du singe et du chat ;
- la production d'une uréase en très grande quantité ; cette activité uréasique est mise à profit pour sa détection.

I.1. Classification

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

I.2. Taxonomie

Le genre *Helicobacter* compte diverses espèces de bactéries microaérophiles colonisant soit l'estomac, soit l'intestin de différents mammifères (cf. Tableau I).

H. heilmanii colonise exceptionnellement la muqueuse de l'homme avec une prévalence d'environ 1% [90, 105].

Tableau I : Bactéries appartenant au genre *Helicobacter* [90].

biotope /espece	Hôte	maladie associee	activite ureasique
GASTRIQUE			
<i>H. pylori</i>	Homme , singe, chat	Homme : gastrite chronique, Maladie ulcéreuse, Cancer gastrique	+
<i>H. mustelae</i>	Furet	Gastrite, ulcère	+
<i>H. felis</i>	Chat, chien	Gastrite	+
<i>H. nemestrinae</i>	Singe	Absence de pathologie	+
<i>H. heilmannii</i>	Homme , singe, chien	Gastrite	+
<i>H. acinonyx</i>	Guépard	Gastrite	+
<i>H. bizzozeronii</i>	Chien	Gastrite	+
INTESTINAL			
<i>H. muridarum</i>	Souris, rat	Absence de pathologie	+
<i>H. cinaedi</i>	Hamster, Homme , chien, chat	Proctocolite (homosexuels)	-
<i>H. fennelliae</i>	Homme , chien ?	Proctocolite (homosexuels)	-
<i>H. canis</i>	Chien, Homme	Entérite	-
<i>H. hepaticus</i>	Souris	Hépatite	+
<i>H. bilis</i>	Souris	Hépatite	+
<i>H. pametensis</i>	Sterne, mouette	Non déterminée	-
<i>H. rappini</i>	Varié	Entérite	+
<i>H. pullorum</i>	Poulets, Homme	Entérite	-

I.3. Caractères morphologiques

H. pylori chef de file du genre, est un bacille à Gram négatif de forme hélicoïdale, de petite taille (0,5 à 1 μm de large sur 2,5 à 4 μm de longueur), possédant 4 à 6 flagelles unipolaires recouverts d'une gaine constituée d'un prolongement de la membrane externe et se terminant par un bulbe. La présence de ces flagelles associée à la forme spiralée de la bactérie confère à *H. pylori* une grande mobilité [147,166].

Il vit généralement dans des conditions microaérobiques dans un micro environnement neutre entre la couche muqueuse et l'épithélium superficiel de l'estomac. On observe dans les cultures vieilles la présence de formes coccoïdes qui semblent correspondre au repliement du bacille à l'intérieur d'une extension de la membrane externe. La viabilité ou non de ces formes coccoïdes non cultivables fait l'objet de nombreuses controverses [133].

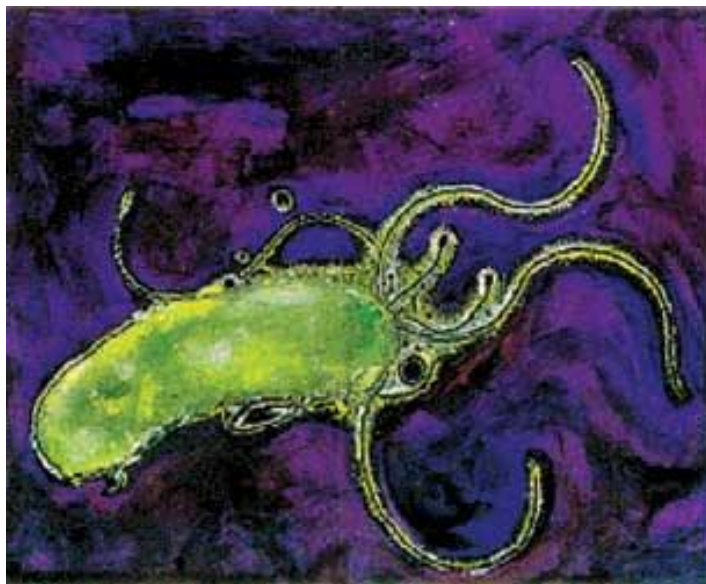


Figure 2 : Aspect microscopique de *H. pylori* [147]

I. 4. Culture

La culture de *H. pylori* requiert une atmosphère humide et microaérophile (5-6 % O₂, 8-10 % CO₂, 80-85 % N₂). C'est une bactérie exigeante, nécessitant la présence de 5 à 10 % de sang (mouton ou cheval), ainsi que de compléments vitaminiques [147,166].

I.5. Caractères biochimiques

Le lipopolysaccharide présente une activité endotoxinique réduite par rapport à celle des entérobactéries. Elle stimule faiblement l'induction de TNF alpha, d'IL-1 et d'IL-6. On peut penser que c'est en partie grâce à cette faible activité biologique que la bactérie parvient à survivre dans le tissu gastrique.

Toutes les souches de *H. pylori* produisent une oxydase, une catalase, une uréase très active, une phosphatase alcaline, une gamma-glutamyl transférase, une leucine aminopeptidase et une ADNase. Elles ne réduisent pas les nitrates [103,147].

I.6. Antigènes et variabilités génomiques

H. pylori possède un haut degré de polymorphisme génomique [56]. L'hétérogénéité des souches de *H. pylori*, unique dans le monde bactérien, est telle que chaque souche peut être différenciée d'une autre. La raison de cette diversité génomique n'est pas connue ; elle se traduit à différents niveaux (cf. Tableau II) :

- 1) présence de mutations ponctuelles : exemple de la variabilité des séquences nucléotidiques du gène *ureC* (maintenant désigné *glmM*) décrite par Kansau et al. [70] ;
- 2) mosaïcisme au niveau de certains gènes, à l'exemple du gène *vacA* ;
- 3) présence ou absence de la «région *Cag*» ou îlot de pathogénicité ;

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

Tableau II : Diversité génétique chez *H. pylori* [70].

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

II. EPIDEMIOLOGIE

II.1. Réservoir [110, 166]

Le seul réservoir identifié est la muqueuse gastrique, y compris dans ses localisations ectopiques comme l'œsophage ou le diverticule de Meckel.

En dehors de l'estomac, *H. pylori* a pu exceptionnellement être isolé par culture des selles, de la salive et de la plaque dentaire.

L'eau et l'alimentation pourraient être des réservoirs occasionnels puisqu'une survie de la bactérie a pu être obtenue après contamination artificielle de ces milieux.

II.2. Mode de transmission

Malgré de nombreuses études épidémiologiques menées depuis une bonne dizaine d'années dans les pays en voie de développement, le mode de transmission de *H.pylori* n'est paradoxalement toujours pas totalement élucidé.

Deux modes de contamination sont évoqués : une contamination oro-orale et une contamination oro-fécale.

II.2.1. Transmission oro-orale

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

À partir de l'estomac, *H. pylori* peut coloniser la partie haute du tube digestif. On peut penser que le liquide gastrique transporte les organismes viables jusqu'à l'œsophage et la bouche durant la régurgitation. *H. pylori* a été trouvé dans l'œsophage dans les cas de reflux gastro-oesophagien et les patients souffrant de maladie de Barrett [166]. Le rôle prépondérant de la transmission par la voie orale-orale semble privilégié [110].

L'évidence de la propagation intra-familiale de l'infection entre parents et enfants, entre les époux ou entre les personnes habitant un même lieu plaiderait aussi en faveur de ce mode de transmission [37].

II.2.2. Transmission oro-fécale

Le suc gastrique est éliminé dans l'intestin mais on n'a jamais prouvé la multiplication de *H. pylori* dans les selles. *H. pylori* est sensible à la bile acide ce qui pourrait être la cause de sa destruction dans les intestins. Il souffrirait aussi de la compétition des autres micro-organismes des intestins [109,166].

L'existence de ce mode de transmission impliquerait la capacité de survie de *H. pylori* dans l'environnement extérieur permettant sa transmission par les aliments, par l'eau ou même par contact direct [171].

II.3. Prévalence

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

Elle est liée à des conditions socio-économiques défavorables, durant l'enfance des personnes atteintes de l'infection. La prévalence de cette infection diffère aussi, selon les groupes ethniques.

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

Dans les pays en voie de développement, l'infection se contracte dans la petite enfance avec une forte progression, puisque 70% à 80% des enfants de 10 ans sont atteints. Elle atteint 80 à 90 % dans les pays à forte prévalence (Afrique, Amérique du Sud, Inde et Chine) [1,60]. L'association de cette forte prévalence aux faibles niveaux socio-économiques caractérise l'épidémiologie à *H. pylori*.

Les conditions de vie, en particulier la taille de la famille, l'exiguïté des logements, la promiscuité, jouent un rôle important.

Au Sénégal, la prévalence hospitalière est estimée à 82% [104]. Au Maroc, un taux de 71 % a été décrit [45].

Les taux de prévalence observés entre des pays africains et asiatiques sont semblables (cf. Tableau III).

Tableau III : Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans les pays en voie de développement [107].

Pays	Échantillon	Test diagnostic	Nombre de sujets testés	Prévalence (%)
Algérie	Donneurs de sang	Sérologie(Elisa)	277	78
Côte d'ivoire	Volontaires	Sérologie(Elisa)	363	69
RDCongo	Consultation générale	Test à l'urée	143	79
Arabie saoudite	Volontaires	Sérologie(Elisa)	551	66
Thaïlande	Volontaires	Sérologie(Elisa)	161	58,1
Vietnam	Donneurs de sang	Sérologie(Elisa)	353	60
Chine	Volontaires	Sérologie(Elisa)	1019	60
Perou	Volontaires	Sérologie(Elisa)	361	65

Dans les pays développés, l'incidence de l'infection est nettement inférieure durant l'enfance puisque seulement 10% des enfants de 10 ans sont atteints. Chez les adultes, respectivement 20% des moins de 40 ans et la moitié des plus de 50-60 ans sont atteints [49].

Il semble que la contamination se fait précocement. Il est admis un effet lié aux générations. L'hypothèse retenue est que les adultes de 60 ans nés avant 1945 ont vécu dans des conditions socio-économiques et d'hygiène moins favorables [44].

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

La prévalence de l'infection à *H. pylori* paraît comparable dans la plupart des pays développés (Tableau IV).

Tableau IV : Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans les pays développés [107].

Pays	Échantillon	Test diagnostic	Nombre de sujets testés	Prévalence (%)
Autriche	Donneurs de sang	Sérologie (Elisa)	282	26,2
Angleterre	Consultation générale	Sérologie (Elisa)	771	34
France	Population variée examens généraux	Sérologie (Elisa)	1086	30,4
Irlande	Militaires	Sérologie (Elisa)	130	38
Italie	Donneurs de sang	Sérologie (Elisa)	545	37
Denver (USA)	Population en bonne Santé (volontaires)	Sérologie (Elisa)	126	30
Houston (USA)	Population en bonne Santé (volontaires)	Sérologie (Elisa)	351	30

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A *H. PYLORI*

III.1. Phase aiguë [84, 146, 148]

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

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

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

III.2. Phase chronique [84, 146, 148]

Elle survient en l'absence d'éradication. Elle est caractérisée par une inflammation chronique active et une réponse immunitaire muqueuse spécifique. Les polynucléaires persistent mais l'infiltrat inflammatoire est alors plutôt constitué de cellules mononucléées : macrophages, lymphocytes T.

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

IV. FACTEURS DE VIRULENCE DE *H. PYLORI*

H. pylori possède un arsenal de facteurs de virulence qui lui permettent de [81, 103] :

- résister à l'acidité gastrique (production d'ammoniac par l'uréase, flagelles engainés) ;
- pénétrer la couche de mucus (flagelles) ;
- adhérer à la surface de l'épithélium (adhésines) ;
- léser les cellules épithéliales (toxine vacuolisante, protéase, phospholipase) ;
- résister à la réponse immunitaire et notamment à la phagocytose (catalase, superoxyde dismutase).

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

IV.1. Colonisation : survie et multiplication

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

IV.1.1. Résistance à l'acidité

Toutes les souches isolées en clinique produisent une uréase en quantité abondante (près de 6% des protéines totales). L'uréase est une métalloenzyme multimérique à ions nickel qui hydrolyse l'urée présente dans l'estomac en libérant de l'ammoniac qui a pour effet immédiat de neutraliser l'environnement à proximité de la bactérie permettant sa survie en milieu acide [112,168].

Pour être catalytiquement active, l'uréase requiert l'expression de deux sous unités structurales (Ure A, Ure B) et de quatre protéines dites auxiliaires (Ure E, Ure F, Ure G, Ure H) qui permettent l'activation de l'uréase en enzyme fonctionnelle par incorporation des ions nickel aux sites actifs du complexe enzymatique [46].

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

IV.1.2. Mobilité [103, 147]

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 de mucus pour atteindre la surface de l'épithélium gastrique où le pH est voisin de la neutralité.

Les filaments flagellaires sont constitués de deux flagellines : la flagelline majeure Fla A et la flagelline mineure Fla B qui sont indispensables à *H. pylori* pour coloniser durablement la muqueuse gastrique.

IV.2. Persistance de la bactérie

IV.2.1. Adhérence [93, 121]

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

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

- L'adhésine Bab A2 impliquée dans l'interaction avec l'antigène de groupe sanguin Lewis^b exprimé à la surface des cellules gastriques [93].
- Les deux adhésines homologues Alp A et Alp B produites par tous les isolats de *H. pylori* [121] et permettant à cette bactérie d'interagir avec les tissus gastriques.

IV.2.2. Inefficacité du système immunitaire [82, 147]

La colonisation de la muqueuse gastrique est associée à une stimulation du système immunitaire qui se traduit par une réponse humorale spécifique et locale dirigée contre certains antigènes de *H. pylori*.

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

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

La première suppose la saturation des anticorps opsonisants par une libération abondante, programmée ou non par *H. pylori*, d'antigènes extrêmement immunogènes tels que l'uréase, la catalase ou encore la protéine de choc thermique Hsp B.

Une autre hypothèse repose sur le mimétisme moléculaire du lipopolysaccharide de *H. pylori*. Il se distingue de celui des autres bactéries par un faible pouvoir endotoxique (1000 fois inférieur à celui d'*Escherichia coli*) mais surtout par la présence, très inhabituelle chez les bactéries de motifs antigéniques de type Lewis^x et/ou Lewis^y, également présents à la surface des cellules épithéliales gastriques [82].

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

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

IV.3. Facteurs impliqués dans la pathogenèse

Le pouvoir pathogène de *H. pylori* résulte de trois facteurs principaux :

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

VI.3.1. Propriétés pro-inflammatoires de certaines souches de *H. pylori* [14, 83, 92]

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

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

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

De nombreux facteurs protéiques codés par *H. pylori* sont capables de stimuler cette réponse in vitro. Certains sont regroupés au sein de l'îlot de pathogénicité Cag dont la délétion complète ou l'insertion de mutations dans certains des gènes le constituant conduisent à la diminution de l'induction d'IL-8 par *H. pylori* [92].

Bommelaer et al. [14] ont montré que la protéine CagA, expression du gène *cagA*, est associée à des lésions histologiques plus sévères. Ces résultats confirment les travaux ayant décrit in vitro le rôle de CagA dans le déclenchement de la réponse inflammatoire. Toutefois la virulence de CagA n'a pas une traduction clinique constante [83].

IV.3.2. Genèse des lésions de la muqueuse

➤ Uréase [102, 103, 128]

L'ammoniac produit par l'uréase, complexé à des ions hydroxydes ou chlorures est extrêmement cytotoxique in vitro.

Cependant l'importance d'un tel phénomène dans l'endommagement des tissus gastriques n'a pas été clairement établie in vivo.

➤ Cytotoxine vacuolisante [103, 118, 147]

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

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

➤ **Lipopolysaccharide (LPS) [103, 118, 147]**

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

Il semble posséder des propriétés biologiques permettant de lui attribuer un rôle dans la pathogénie.

Différentes études ont montré qu'il jouait un rôle dans la modification de la structure du mucus.

➤ **Activités enzymatiques potentiellement associées à la perte d'intégrité du mucus ou des cellules épithéliales [103, 125, 141]**

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

IV.3.3. Dérégulation de la sécrétion acide [150]

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

V. H. PYLORI ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

V.1. La gastrite [3, 39]

Plusieurs arguments permettent d'affirmer que *H.pylori* est l'agent étiologique des gastrites de type B, représentant 80 % des gastrites.

La présence de *H.pylori* s'accompagne toujours d'une réaction inflammatoire caractérisée par un infiltrat de cellules polynucléaires, lymphocytaires et plasmocytaires, avec présence de follicules lymphoïdes absents de la muqueuse normale. Les bactéries se localisent dans la couche de mucus, au niveau des cryptes glandulaires et des cellules épithéliales gastriques.

La gastrite chronique ne peut être diagnostiquée qu'à l'examen histologique des biopsies gastriques qui montre des lésions inflammatoires et une atrophie caractérisée par une diminution de glandes gastriques.

L'évolution de la gastrite à *H. pylori* est influencée par de nombreux facteurs. La variabilité de la localisation lésionnelle et la sévérité de l'inflammation expliquent la diversité des conséquences lésionnelles (atrophie, métaplasie) ou fonctionnelles (anomalie de la sécrétion acide), ainsi que la diversité des pathologies : ulcère gastrique ou duodénal, lymphome et adénocarcinome gastriques.

V.2. La maladie ulcéreuse gastroduodénale [101,137]

Le rôle de *H. pylori* dans la physiopathologie de l'ulcère gastrique est encore mal connu, par contre, il semble mieux compris dans l'ulcère duodénal.

V.2.1. Ulcère gastrique

L'ulcère gastrique est constamment associé à une gastrite chronique qui précède l'apparition de l'ulcère. Le rôle de *H. pylori* y est déterminant. La gastrite à

prédominance antrale est caractérisée par une inflammation active de la muqueuse avec présence de polynucléaires neutrophiles, de cellules mononuclées et de lésions épithéliales.

Ces réactions inflammatoires sont associées à une réaction auto-immune entre les anticorps anti-*H. pylori* et les cellules pariétales. Elle pourrait engendrer une atrophie fundique en cas de colonisation du fundus par la bactérie.

La gastrite liée à *H. pylori* a deux types d'évolution :

- soit elle reste antrale et peut alors être associée à l'ulcère duodénal ;
- soit elle progresse vers le fundus et évolue vers l'atrophie.

L'ulcère gastrique siège habituellement à la jonction entre la zone où la muqueuse est atrophiée et la zone où elle ne l'est pas. Un rôle topique de *H. pylori* est possible.

V.2.2. Ulcère duodénal

La gastrite joue un rôle essentiel dans l'augmentation de la sécrétion gastrique associée à l'ulcère duodénal. Un dysfonctionnement des mécanismes hormonaux de régulation lié à la gastrite chronique entraîne une hypergastrinémie responsable d'une réponse exagérée des cellules pariétales et donc d'une hypersécrétion acide et d'une augmentation de la masse pariétale. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer cette hypergastrinémie :

- les cytokines issues du processus inflammatoire engendré par *H.pylori* stimuleraient la libération de gastrine par un effet direct sur les cellules G, responsables de la sécrétion de gastrine ;
- la présence d'ammoniac, en augmentant le pH, pourrait bloquer la sécrétion de somatostatine qui exerce un effet inhibiteur permanent sur la sécrétion de gastrine. Sa diminution entraîne une réponse gastrinique exagérée aux divers stimuli ;

- *H. pylori* serait capable de produire de la N-alpha-méthyl-histamine, catabolite ayant un effet inhibiteur sur la production de stomatostatine via les récepteurs H₃.

Ces mécanismes induisent une hypergastrinémie et une hypersécrétion acide qui favorisent la métaplasie gastrique, c'est-à-dire le remplacement de la muqueuse duodénale par une muqueuse de type gastrique secondairement colonisée par *H. pylori*. On assiste alors à une inflammation du duodénum suivie de l'apparition d'un ulcère duodéal.

V.3. Le cancer gastrique [99, 149]

Il résulte de la transformation néoplasique de la muqueuse gastrique.

Le développement de la tumeur proprement dite est précédé d'une dysplasie (modification de la morphologie des cellules), véritable état précancéreux avant l'évolution invasive.

Le rôle de *H.pylori* dans la genèse du cancer gastrique, notamment distal, est bien établi. *H.pylori* est classé comme agent carcinogène par l'OMS. Dans 1% des cas, la gastrite chronique induite par *H.pylori* peut dégénérer en gastrite atrophique antrale et fundique, puis apparition des lésions dysplasiques.

V.4. Le lymphome gastrique [36,169]

C'est un processus tumoral, appelé MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), conséquence de proliférations lymphocytaires sous-muqueuses.

Les lymphomes gastriques sont les plus fréquents des lymphomes.

Un lien a été constaté entre la présence de *H.pylori* et leur développement.

Cet argument épidémiologique a été renforcé du fait que les lymphomes MALT de bas grade de malignité pouvaient involuer après l'éradication de *H. pylori*.

Ainsi le schéma de développement des lymphomes gastriques pourrait débiter par l'infestation par *H.pylori*, suivie d'une gastrite chronique caractérisée notamment par le recrutement de lymphocytes par réaction à l'antigénicité de *H. pylori*. La gastrite à *H.pylori*, apparaît nécessaire à l'initiation du processus, même si d'autres facteurs semblent probablement être impliqués, ce qui explique qu'une très faible proportion d'antrites chroniques à *H.pylori* évoluent vers le lymphome.

V.5. Le syndrome dyspeptique [69]

C'est un concept beaucoup plus flou. Il comporte une sensation de gêne, parfois douloureuse, localisée au creux épigastrique, déclenchée ou majorée par les repas. Souvent cette gêne fonctionnelle est modérée et intermittente, et la majorité des patients n'éprouve pas le besoin de prendre un avis médical.

La négativité des examens endoscopiques à la recherche d'une pathologie lésionnelle, notamment d'un ulcère, et la durée de l'évolution supérieure à 3 mois complètent le tableau.

Diverses causes ont été incriminées, dont *H.pylori* qui pourrait contribuer à entraîner ces troubles d'où son éradication discutée.

V.6. Autres pathologies

V.6.1. Maladies vasculaires

Des études épidémiologiques ont montré qu'il existait une association entre coronaropathies et infection à *H. pylori* [50, 127]. Cependant, il semble exister des biais méthodologiques liés à des facteurs confondants notamment, un bas niveau socioéconomique qui est associé à la fois à l'infection à *H. pylori* et aux coronaropathies [50]. L'association de ces deux maladies peut apparaître

séduisante, étayant l'hypothèse selon laquelle l'athérosclérose serait liée à un agent infectieux.

V.6.2. Carence en fer et infection à *H.pylori*

Milman et al. [115] ont montré que le taux de ferritine sérique était plus bas chez les patients ayant une sérologie *H. pylori* positive. Récemment une étude a montré que, chez les patients ayant une anémie ferriprive inexpliquée, associée à une gastrite asymptomatique à *H. pylori*, l'éradication permettait une correction de l'anémie chez la majorité d'entre eux [5].

VI. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION

Les méthodes de diagnostic de l'infection à *H.pylori* sont "invasives" ou "non invasives", selon qu'elles nécessitent ou non une endoscopie gastro-duodénale et des biopsies.

VI.1. Les méthodes invasives

Elles consistent à pratiquer des biopsies de la muqueuse antrale ou fundique au cours d'un examen endoscopique digestif et à rechercher les bactéries dans ces prélèvements biopsiques.

VI.1.1. Test à l'uréase

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

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

Ce test présente une sensibilité de 80% et peut être amélioré en mettant deux biopsies dans un même test. Leur spécificité est supérieure à 95% [34, 45].

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

VI.1.2. Examen bactériologique

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

VI.1.2.1. Examen après coloration [34, 45]

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

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

VI.1.2.2. Culture [34, 108, 148]

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

Les biopsies (antrale et ou fundique) doivent être acheminées au laboratoire à 4°C en moins de 4 heures. Au-delà de ce délai, le recours à un milieu de transport adapté réfrigéré est indispensable. Après broyage de la biopsie, l'ensemencement s'effectue sur milieu sélectif sur gélose chocolat au sang de cheval enrichie de 1 % d'Isovitalex, et l'incubation à 37°C en milieu micro-aérobie.

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

VI.1.3. Examen anatomo-pathologique [34,161]

Avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90%, l'examen anatomo-pathologique constitue l'examen de référence. Il permet à la fois de mettre en évidence *H.pylori* après fixation et coloration de la biopsie et d'identifier les lésions. Il n'est satisfaisant que s'il est pratiqué par un praticien spécialisé, car en routine les résultats sont très décevants et peu reproductibles.

VI.1.4. Amplification génique [78, 81, 148]

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

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

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

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

VI.2. Les méthodes non invasives

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

VI.2.1. Test respiratoire à l'urée marquée [78, 148]

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

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

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

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

Pratiqué 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement d'éradication, ce test a une sensibilité de 90% et constitue la technique non invasive de référence pour confirmer l'éradication.

VI.2.2 Méthodes immunologiques

VI.2.2.1. La recherche des anticorps sériques

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

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

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

Le taux élevé d'anticorps durant l'infection baisse progressivement dans les 4 à 6 mois suivant l'éradication. De ce fait, cette technique ne peut être utilisée que pour détecter précocement l'éradication [34, 82, 148].

VI.2.2.2. Recherche des antigènes de *H. pylori* dans les selles

C'est un test non invasif, de type ELISA, utilisé pour le diagnostic et le contrôle de l'éradication.

Sa fiabilité est équivalente à celle des tests respiratoires [57,81].

VI.2.2.3. Autres méthodes immunologiques

Ils consistent à rechercher les anticorps dans la salive et l'urine.

Ces techniques sont en cours d'évaluation. Leurs intérêts reposent sur la simplicité de leur mise en œuvre par rapport aux autres méthodes, leur coût moindre, ainsi qu'une sensibilité et une spécificité supérieures à 90% [34,98].

VI.3. Mise en œuvre des tests

VI.3.1. Diagnostic de l'infection [29,108]

Dans la mesure où le diagnostic d'ulcère duodénal ou gastrique, repose sur l'endoscopie, l'examen anatomo-pathologique est la méthode de choix.

Il doit être réalisé à partir d'au moins deux biopsies fundiques et antrales.

Le test à l'uréase peut constituer une alternative en raison de son délai de réponse rapide et de sa simplicité.

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

VI.3.2. Contrôle de l'éradication [34, 78, 161]

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

➤ Ulcère duodénal

- Chez les patients sans facteur de risque et n'ayant plus de symptômes, il n'est pas nécessaire de contrôler l'éradication.
- Chez les patients présentant des facteurs de risque (maladie concomitante, traitement par anticoagulant ou par AINS), ou lors de persistance de symptômes, de tentative antérieure d'éradication, d'antécédents, de

complication d'ulcère, le contrôle doit être systématique. Il est réalisé par le test respiratoire à l'urée.

Si le résultat est positif, il convient de pratiquer une endoscopie afin de réaliser une culture à partir de biopsies pour étudier la sensibilité de la souche.

En cas d'impossibilité de réaliser le test respiratoire, l'endoscopie s'impose d'emblée.

➤ **Ulcère gastrique**

L'endoscopie est systématique pour vérifier la cicatrisation, et l'examen anatomopathologique est utilisé dans ce cas.

CHAPITRE III :
TRAITEMENTS
D'ERADICATION DE
H. PYLORI

L'éradication correspond à la disparition de la bactérie au minimum un mois après la fin du traitement [100].

Cette éradication est le seul but véritable d'un traitement efficace.

Une éradication totale de *H. pylori* est nécessaire pour venir à bout de l'infection, elle permet d'obtenir une diminution spectaculaire du taux de récurrence ulcéreuse et donc une diminution du risque de cancer gastrique.

I. EVOLUTION DES TRAITEMENTS

I.1. Monothérapies

Utilisées en premier, les monothérapies ont fait la preuve de leur inefficacité ; elles sont donc abandonnées [86].

Les premières monothérapies antibiotiques avec l'amoxicilline et la clarithromycine obtenaient des taux d'éradication faibles, variant respectivement de 23% à 54% [129].

Les sels de bismuth ont été testés les premiers en raison de leurs propriétés antibactériennes et de leur rôle dans le traitement anti-ulcéreux. Les taux d'éradication obtenus sont faibles, inférieurs à 20% [85].

Dans certains pays, ce produit n'est plus commercialisé. Il serait à l'origine d'encéphalopathie, accompagnée ou non d'une toxicité osseuse et articulaire. Cependant, le bismuth a un intérêt démontré dans le traitement de *H. pylori*. Il impose la nécessité d'une prise pluriquotidienne (4 prises par jour) d'où des difficultés d'observance [36].

L'oméprazole et la ranitidine ont aussi été étudiés en monothérapies, sans succès [128].

I.2. Bithérapies

Les résultats décevants des monothérapies ont conduit à l'essai de différentes bithérapies, dont l'association :

- du bismuth à un antibiotique, dans certains pays.
- de deux antibiotiques, ou d'un antisécrétoire à un antibiotique.

Ces associations ont donné des résultats relativement médiocres avec des taux d'éradication situés entre 50 et 60% [86].

I.3. Trithérapies

Les trithérapies associent un antisécrétoire à deux antibiotiques, permettent d'obtenir des taux d'éradication supérieurs ou égaux à 85%.

A ce jour, les trithérapies constituent les associations les plus performantes [86].

I.4. Quadrithérapie

En cas d'échec des trithérapies, une quadrithérapie peut être proposée, notamment aux Etats-Unis. Elle est plus efficace avec des taux d'éradication allant de 95% à 100% mais nécessite un programme de dosage compliqué. Elle est moins bien tolérée que les trithérapies. Cette quadrithérapie consiste en l'association [23, 86] :

- d'un inhibiteur de la pompe à proton ou d'un antihistaminique H₂
- et d'une trithérapie associant un sel de bismuth à deux antibiotiques.

II. MEDICAMENTS UTILISES (cf. Tableau V ; page 49)

II.1. Les antibiotiques

L'amoxicilline, les imidazolés et la clarithromycine sont les antibiotiques recommandés par la conférence de consensus en 1999 [29].

Ils peuvent être associés différemment selon les schémas thérapeutiques.

II.1.1. Amoxicilline [28,148]

Douée d'une activité intéressante in vitro, l'amoxicilline reste un des principes actifs de base du traitement d'éradication de *H. pylori*.

La résistance primaire de *H. pylori* à l'amoxicilline est, pour l'instant, exceptionnelle dans nos pays. Les taux d'éradication en monothérapie sont cependant insuffisants, en moyenne 22%.

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

L'amoxicilline pourrait exercer son effet antibiotique par une action luminale ou systémique.

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

II.1.2. Les macrolides [28,129]

Les macrolides ont une forte activité in vitro.

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

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

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

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

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

II.1.3. Les nitro-imidazolés

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

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

➤ Métronidazole [28, 132]

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

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

➤ Tinidazole [27, 28]

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

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

II.1.4. Autres antibiotiques

➤ Tétracyclines [54]

Les tétracyclines sont actives sur *H. pylori* et peu de souches sont résistantes.

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

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

➤ Nitrofurantoïne et furazolidone [145]

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

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

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

II.2. Les antisécrétoires

Les antisécrétoires favorisent l'action de certains antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine) dont l'activité diminue en pH acide. L'effet de ces antibiotiques est d'autant meilleur que le pH intra-gastrique est proche de 7,5 [28].

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

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

II.2.1. Inhibiteurs de la pompe à proton

Les inhibiteurs de la pompe à proton sont les antisécrétoires de référence.

Il n'existe pas d'arguments en faveur d'un inhibiteur donné, plutôt qu'un autre.

Utilisés seuls, ils ne permettent pas d'éradiquer *H. pylori*. Cependant, ils ont une activité bactériostatique propre in vitro [31].

II.2.1.1. Mécanisme d'action

Les IPP n'agissent pas directement par contact avec la muqueuse gastrique. Après absorption intestinale, ils sont distribués dans l'organisme sous forme non ionisée puis sécrétés dans la zone caniculaire des cellules pariétales gastriques.

Dans le micro-canal où le pH est bas, voisin de 2, ces inhibiteurs sont ionisés et transformés en molécules actives qui établissent des liaisons covalentes avec le groupe thiol de la cystéine de la sous-unité alpha de la pompe. La pompe est ainsi inhibée d'une manière irréversible. Les IPP agiraient en inhibant l'uréase ou l'ATPase de *H. pylori*.

II.2.1.2. Différents médicaments [29, 155]

➤ L'oméprazole

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

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

➤ Lansoprazole

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

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

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

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

➤ **Pantoprazole**

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

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

➤ **Rabéprazole**

La rabéprazole a démontré son efficacité dans le traitement des ulcères et des reflux gastro-oesophagiens.

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

II.2.2. Les antihistaminiques H₂

Le degré d'efficacité des antagonistes des récepteurs H₂ est moindre par rapport à celui des inhibiteurs de la pompe à protons [151].

Les anti-H₂ inhibent la sécrétion acide en bloquant de façon sélective les récepteurs membranaires H₂ de l'histamine des cellules pariétales.

Seule la ranitidine a obtenu une AMM avec l'indication « éradication de *H.pylori* » à la dose de 300 mg, 2 fois par jour, associé à deux antibiotiques.

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

Tableau V : Médicaments utilisés dans le traitement d'éradication de *H. pylori*

Substance active	Spécialités (Laboratoire)	Formes (présentation)	Posologie	Durée de traitement	AMM
Antibiotiques					
Amoxicilline	CLAMOXYL® (GSK)	comprimé dispersible adulte 1 g (boite de 14)		- avec un inhibiteur de la pompe à protons : 7 jours	Oui
	AGRAM® Gé oral (Inava)	comprimé dispersible 1 g (boite de 14)		- avec un inhibiteur de la pompe à protons : 7 jours	
	AMODEX® Gé oral (Bouchara)	comprimé pour susp. buv. adulte 1 g (boite de 14)	1 g x 2/j	- avec un anti histaminique H2 et en association avec un autre antibiotique : 14 jours	
	FLEMOXINE® (Yamamouchi Pharma)	comprimé dispersible adulte 1 g (boite de 14)		- avec un inhibiteur de la pompe à protons : 7 jours	
	GRAMIDIL Gé (Eg Labo)	comprimé dispersible adulte 1 g (boîte de 14)		- avec un inhibiteur de la pompe à protons : 7 jours	
Clarithromycine	ZECLAR® (Abbott)	comprimé 500 mg (boite de 14)		- avec un inhibiteur de la pompe à protons : 7 jours	Oui
	NAXY® (Sanofi-Synthelabo)	comprimé dispersible 1 g (boite de 14)	500 mg x 2/j	- avec un anti histaminique H2 et en association avec un autre antibiotique : 14 jours	
Tétracycline	TÉTRACYCLINE DIAMANT® (Aventis)	comprimé 250 mg (boite de 6)	1 g x 2/j	- avec un inhibiteur de la pompe à protons : 7 jours	Non
				- avec un anti histaminique H2 et en association avec un autre antibiotique : 14 jours*	
Antibiotiques nitro-imidazolés					
Métronidazole	FLAGYL® (Aventis)	comprimé 500 mg (boite de 14)	500 mg x 2/j	- avec un inhibiteur de la pompe à protons : 7 jours	Non
				- avec un anti histaminique H2 et en association avec un autre antibiotique : 14 jours	

Tableau V : Médicaments utilisés dans le traitement d'éradication de *H. pylori*
(Suite)

Substance active	Spécialités (Laboratoire)	Formes (présentation)	Posologie	Durée de traitement	AMM
<i>Antibiotiques nitro-imidazolés (suite)</i>					
Tinidazole	FAZIGYNE® (Téofarma)	comprimé 500 mg (boîte de 4)	500 mg x 2/j	- avec un inhibiteur de la pompe à protons : 7 jours - avec un anti histaminique H2 et en association avec un antibiotique : 14 jours	Non
<i>Antisécrétoires : 1) Inhibiteurs de la pompe à protons</i>					
Oméprazole	MOPRAL® (Astra-Zeneca)	gélule 20 mg (boîte de 14)	20 mg x 2/j	en association avec une bithérapie antibiotique : 7 jours	Oui
	ZOLTUM® (Aventis)	gélule 20 mg (boîte de 14)			
Lansoprazole	LANZOR® (Aventis)	gélule 30 mg (boîte de 14)	30 mg x 2/j	en association avec une bithérapie antibiotique : 7 jours	Oui
	OGAST® (Takeda)	gélule 30 mg (boîte de 14)			
Pantotrazole	EUPANTOL® (Byk)	comprimé 40 mg (boîte de 14)	40 mg x 2/j	en association avec une bithérapie antibiotique : 7 jours	Oui
	INIPOMP® (Sanofi-Synthelabo)	comprimé 40 mg (boîte de 14)			
Rabéprazole	PARIET® (Janssen-Cilag)	comprimé 20 mg (boîte de 14)	20 mg x 2/j	en association avec une bithérapie antibiotique : 7 jours	Oui
<i>Antisécrétoires : 2) Antihistaminiques H2</i>					
Ranitidine	AZANTAC® (GSK)	comprimé pelliculé, comprimé effervescent, sachet (granulés effervescents) 300 mg (boîte de 14)	300 mg x 2/j	en association avec une bithérapie antibiotique : 14 jours	Oui
	RANIPLEX® (Fournier)	comprimé pelliculé, comprimé effervescent, sachet (granulés effervescents) 300 mg (boîte de 14)			

III. STRATEGIES THERAPEUTIQUES [20,28, 91,148]

H. pylori a une capacité élevée de variations génomiques, responsable de l'émergence de résistance. L'activité de certains antibiotiques sur *H. pylori* est diminuée en milieu acide.

Ainsi, devant la difficulté d'éradiquer la bactérie, les recommandations de la conférence de consensus d'octobre 1995 étaient de traiter l'infection à *H. pylori* par une trithérapie de 7 jours comportant un antisécrétoire, de préférence un IPP à forte posologie pour élever le pH gastrique, et une double antibiothérapie comportant deux des antibiotiques suivant : amoxicilline, clarithromycine, métronidazole.

Les trithérapies sont utilisées d'emblée en cas de suspicion de *H. pylori*. Le choix de ce traitement tient compte de l'indisponibilité du bismuth et de l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Les associations recommandées sont [10, 23, 28, 29, 91, 148] :

➤ **IPP double dose + amoxicilline 2 g (1g x 2/j) +clarithromycine 1 g (500 mg x 2/j), en deux prises, pendant 7 jours (IPP-A-C).**

Cette attitude avait pour fondement l'étude MACH1. Un taux d'éradication de 96% était observé avec cette association. Les différentes tentatives de compilation des résultats obtenus avec une trithérapie de ce type dans des études ultérieures ont montré des résultats d'éradication moyens de 83%. Cette association constitue le schéma thérapeutique de première intention.

Au Sénégal, la trithérapie Oméprazole 40mg + Amoxicilline 2g + Clarithromycine 1g, en deux prises pendant 7 jours, a été étudiée en 2004 pour évaluer son efficacité, dans le cadre du traitement de la maladie ulcéreuse duodénale associée à *H.pylori* [38].

Les résultats du contrôle de l'efficacité thérapeutique étaient les suivants :

- une disparition complète de la symptomatologie fonctionnelle a été obtenue dans 81 % des cas en analyse *per protocole*, et dans 67,5 % des cas en intention de traiter ;
- une cicatrisation a été obtenue dans 87,8 % en *per protocole*, et dans 67,5 % des cas en intention de traiter ;
- l'éradication de *H. pylori* sur l'échantillon total a été obtenue dans 79,3 % des cas en analyse *perprotocole*, et dans 68,9 % en intention de traiter.

Devant ces taux de succès, on peut conclure à une efficacité de ce protocole dans la population.

Au Maroc, une étude récente a démontré que le protocole [IPP double dose + Amoxicilline (1g x 2/j), + Clarithromycine (500mg x 2/j)] en 7 jours, est utilisé dans l'éradication de *H.pylori*, a donné un taux d'éradication de 63 %. Dans nos régions, ce protocole est prescrit au traitement d'éradication en première intention malgré son coût élevé [4].

➤ **IPP double dose + métronidazole 1 g (500 mg x 2/j) + clarithromycine 1 g (500 mg x 2/j), en deux prises, pendant 7 jours. (IPP-M-C)**

Il est conseillé de réserver cette association en cas de contre indication aux bêta-lactamines, car elle comprend deux antibiotiques fréquemment inducteurs de résistance de *H. pylori*.

Les résultats des principales études multicentriques sont superposables à ceux obtenus avec la trithérapie (IPP-A-C), 67% à 95% d'éradication.

- **IPP double dose + amoxicilline 2 g (1g x 2/j), + métronidazole 1 g (500 mg x 2/j) en deux prises jour, pendant 7 jours. (IPP-A-M)**

Cette association est conseillée en cas d'intolérance ou de forte prévalence de résistance à la clarithromycine. Elle a été largement utilisée dans certains pays du fait de son prix de revient moins important que les associations utilisant la Clarithromycine. Au Sénégal, elle a été très utilisée.

Cette trithérapie montre des taux d'éradication généralement inférieurs à ceux des autres schémas adoptés (IPP-A-C) ou (IPP-M-C), 66% à 79% d'éradication.

- **Sels de bismuth 120 mg + Métronidazole 400mg + Tétracycline 500 mg ou Amoxicilline 500 mg, en 4 prises par jour, pendant 14 jours.**

L'efficacité est similaire à celle des trithérapies associant un IPP et deux antibiotiques, cependant l'observance s'est avérée mauvaise en raison de la complexité du traitement et de ses effets indésirables.

La prescription monolithique d'une même association antibiotique pour tout patient induit un risque écologique collectif. En effet ces schémas thérapeutiques répétés peuvent provoquer l'émergence de souches résistantes de *H.pylori* susceptibles d'infecter d'autres patients. Cette contamination interhumaine directe facilite la multiplication de foyers bactériens résistants tendant à augmenter le risque d'échec thérapeutique. Cela se traduit en pratique, par une augmentation des résistances de *H.pylori* aux macrolides et surtout aux imidazolés.

Il est important de pouvoir disposer d'un panel d'antibiotiques le plus large possible, afin d'alterner les prescriptions en première intention et d'apporter une réponse efficace en cas d'échec ou de récurrence.

IV. PERSPECTIVES DE LA VACCINATION

La capacité de *H. pylori* à développer des résistances antibiotiques, ainsi que l'ampleur de sa prévalence mondiale demande que des mesures globales de contrôle de cette infection soient mises en place.

A moyen terme la mise au point d'un vaccin devrait permettre à l'échelle individuelle de générer des défenses immunitaires empêchant les conséquences pathologiques de la contamination par *H. pylori*. A l'échelle d'une population il permettrait d'espérer la disparition du germe puisque le réservoir est exclusivement humain [28].

La recherche d'un vaccin contre *H. pylori* a commencé dès 1990. La mise au point d'un vaccin a énormément progressé, tant dans la sélection des antigènes que dans celle d'adjuvants ou dans le choix des voies d'immunisation.

Plusieurs antigènes tels que l'uréase, HspA, VacA, ont été identifiés comme des composants potentiels de vaccins et leur valeur immunogène a été confirmée sur différents modèles animaux [148].

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

Des combinaisons d'antigènes testés chez la souris ont donné de meilleurs résultats que ceux obtenus avec un antigène unique.

La toxine cholérique et l'entérotoxine d' *E. coli* ont été utilisées comme adjuvant dans toutes les études initiales de vaccination anti-*Helicobacter* [113]. Cependant, cette toxine cholérique est inutilisable chez l'homme du fait de sa toxicité. D'autres résultats prometteurs ont été obtenus avec la toxine d'*E. coli*

dont la quantité nécessaire à l'induction des effets toxiques chez l'homme est très inférieure à celle requise pour l'effet adjuvant [47].

A ce jour, seule la vaccination orale a été testée chez l'homme, mais chez l'animal d'autres voies d'immunisation se sont révélées plus efficaces.

Des études sont en cours afin d'identifier la voie d'immunisation menant à la meilleure réponse immunitaire gastrique chez l'homme.

CHAPITRE IV :

RECIDIVE DE L'INFECTION A

H. PYLORI

I. DEFINITIONS

La récurrence ulcéreuse correspond à la réapparition de *H.pylori*, détectée au moins quatre semaines après la fin du traitement d'éradication. Cette récurrence peut être due :

- Soit à une recrudescence, à la suite d'un échec de l'éradication du traitement adopté ;
- Soit à une réinfection, suite à une nouvelle contamination par un autre germe différent du précédent.

L'éradication est définie par la négativation des tests diagnostiques effectués au minimum quatre semaines après l'arrêt de tout traitement antibiotique ou antisécrétoire [100].

II. CAUSES DE RECIDIVE DE L'INFECTION A *H. PYLORI*

II.1. Absence ou échec d'éradication de l'infection à *H. pylori*

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

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

II.1.1. Observance du traitement

En fonction des modalités d'administration, la différence entre les taux d'éradication peut varier de 10 à 15% [162,167]. Les meilleures modalités d'administration de la trithérapie sont :

- L'administration de la trithérapie en 2 prises journalières est préférable à une prise unique quotidienne avec un taux d'éradication de 87% chutant à 72% en cas de prise unique [167] ;

- Les IPP sont les antisécrétoires de référence, ils sont utilisés à double dose. Ceci est réconforté par l'obtention d'un taux d'éradication de 84 % versus 77% pour les IPP simple dose. [162]. Les différents IPP utilisés ont des effets comparables avec des résultats toujours équivalents [165] ;
- Les traitements d'éradications administrés en 7 jours donnent les meilleurs résultats [159].

Au cours du traitement, des effets secondaires peuvent être observés à savoir ; risque de nausées, goût métallique, vomissements et diarrhées. Ils disparaissent à l'arrêt du traitement. Ces effets secondaires sont fréquents, observés dans 23% des cas dans l'étude du GEFH, mais sont mineurs, n'ayant entraîné une mauvaise observance que dans 1,3% des cas [35]. Les patients doivent en être informés pour une meilleure observance.

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

II.1.2. Résistances bactériennes

II.1.2.1. Mécanismes de résistance (cf. Tableau VI)

H. pylori a la particularité d'acquérir des résistances essentiellement par mutations ponctuelles chromosomiques. Tous les antibiotiques utilisés pour le traitement sont concernés bien que les résistances à l'amoxicilline et à la tetracycline soient exceptionnelles.

➤ **Clarithromycine [59,120 ,164]**

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

La résistance à la clarithromycine chez *H. pylori*, implique :

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

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

➤ **Métronidazole [68,89 ,163]**

Le métronidazole doit être réduit à l'intérieur de la cellule bactérienne pour être actif. Ce composé réduit va altérer les structures cellulaires et provoquer des mutations létales au niveau de l'ADN bactérien.

Les résistances aux nitro-imidazolés sont en rapport avec :

- De nombreuses mutations du gène *rdxA* codant pour une nitroréductase NADPH indispensable à l'activation de l'antibiotique dans le cytoplasme bactérien ;
- Des mutations touchant les gènes des autres nitroréductases (*frxA* et *FdxB*).

Ces résistances sont détectées à partir de l'antibiogramme, avec 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-imidazolés est donc à nuancer.

➤ **Amoxicilline [122]**

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

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

➤ **Tétracycline [157]**

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

La résistance à la tétracycline, est due à :

- Une modification du triplet AGA965-967TTC de l'ARN 16S, localisé au niveau de la boucle h1 où la tétracycline se fixe sur le ribosome. Ce changement de triplet concerne les deux opérons *rrn* 16S et affecte la minocycline et la doxycycline ;
- Une délétion au niveau du gène G942 de l'ARN 16S.

Ces altérations entraîneraient un défaut de fixation de la tétracycline.

➤ **Fluoroquinolones [154]**

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

La résistance aux fluoroquinolones, notamment à la ciprofloxacine, a été associée à des mutations au niveau de la « région déterminant la résistance aux quinolones » (QRDR) du gène *gyrA* essentiellement aux positions 87 et 91.

Une seule mutation conduit à un niveau de résistance très élevée.

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

AntibiotiqueS	Mécanisme de résistance	Mutations principales	RéférenceS
Clarithromycine	Altération de l'ARN ribosomal 23S	ADNr 23S : • A2143G • A2142G	[59,120 ,164]
Métronidazole	Inactivation des nitro-réductases NADPH insensibles à l'oxygène	Gène <i>rdxA</i> Gène <i>frxA</i> Gène <i>fdxB</i>	[68,89 ,163]
Amoxicilline	Diminution affinité pour protéines de liaison à la pénicilline (PLP)	Gène <i>plp I</i>	[122]
Tétracycline	Altération de l'ARN ribosomal 16S	ADNr 16S : • AGA965-967TTC. • Délétion G942	[157]
Fluoroquinolones	mutations (QRDR) du gène <i>gyrA</i>	Gène <i>gyrA</i> • Position 87 • Position 91	[154]

II.1.2.2. Détermination de la résistance de *H. pylori* aux antibiotiques

➤ Méthodes de détection phénotypiques

Elles reposent classiquement sur l'antibiogramme. Il est réalisé à partir de subcultures obtenues par repiquage de la souche isolée lors de la mise en culture des biopsies gastriques [59, 106].

La difficulté technique de ces méthodes est réelle en raison de [59, 106] :

- la croissance lente de *H. pylori*.
- les besoins culturels spécifiques de *H. pylori* (microaérobie, milieux enrichis...)
- la coexistence possible mais assez rare de plusieurs souches de *H. pylori* de sensibilité différentes.

Des recommandations ont été proposées pour la réalisation des antibiogrammes par la méthode de diffusion en agar à l'aide de disques d'antibiotiques ou par des bandelettes E-test [106].

▪ Clarithromycine

La méthode de diffusion en agar, sur milieu de Mueller-Hinton enrichi de 10 % en sang de cheval sous atmosphère microaérobie, a été validée par le GEFH pour l'étude de la sensibilité aux macrolides [59].

Une alternative consiste à tester l'érythromycine en raison de la bonne concordance des résultats avec la clarithromycine et du rapport coût-efficacité optimal [112].

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

▪ Amoxicilline

La sensibilité de l'amoxicilline peut être déterminée par la méthode de diffusion à l'aide de disque [106].

Le E-test est le plus utilisé car il permet de déterminer la CMI qui peut varier de 0,015 à 0,5 mg/l pour une souche sensible [122].

▪ Tétracycline, lévofloxacin

La méthode des disques peut être utilisée du fait de son aspect pratique et de son coût limité car elle permet de détecter les souches résistantes qui ont une diminution importante du diamètre d'inhibition [106]. Le E-test peut être réalisé pour déterminer la CMI.

▪ Métronidazole

Aucune des méthodes habituelles ne semble encore adaptée à la détermination de la sensibilité au métronidazole, particulièrement en raison de problème de reproductibilité. Seule la méthode de dilution en agar, plus difficile à mettre en œuvre et inutilisable en routine, semble reproductible pour le métronidazole [106]. Une alternative semble être la détermination de la sensibilité par la méthode au point limite, mais elle a comme inconvénient de ne pas donner la valeur de la CMI.

➤ Méthodes de détection génotypiques

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

Les résistances de *H. pylori* sont essentiellement dues à des mutations chromosomiques et le plus souvent à un nombre limité de mutations ponctuelles, facilement détectées par des tests moléculaires. Ces tests s'appuient sur diverses méthodes, notamment les méthodes d'amplification génique de type PCR, et/ou

méthodes d'hybridation telles que PCR- RFLP [59], LiPA [164], *Fish* [135], ou la PCR-DEIA ou *Fret* [124].

Ces méthodes génotypiques sont fiables, mais aucun des tests n'est encore commercialisé. D'ici quelques années, ces méthodes pourront être utilisées en routine, simplifiant considérablement la détermination de la sensibilité aux macrolides [64, 126].

Dans l'avenir, ces méthodes pourraient être adaptées à la détection des mutations sur la primoculture, voire directement sur la biopsie gastrique [139]. Ils apporteraient un gain appréciable en réduisant la durée et probablement le coût total de la recherche de résistance à la clarithromycine.

Leur intérêt en clinique apparaît évident et pourrait aussi déboucher sur la généralisation de la détermination des résistances, grâce à une diffusion plus large de ces méthodes.

II.1.2.3. Résistances observées

➤ Clarithromycine

C'est un antibiotique clef dans les schémas thérapeutiques proposés pour le traitement d'éradication de *H. pylori* impliqué dans les pathologies gastroduodénales.

Aujourd'hui son utilisation pose problème du fait de l'émergence de souches de plus en plus résistantes.

Cette résistance varie suivant les pays.

En Europe, les taux de résistance observés varient entre 2 à 40 % suivant les pays.

Ainsi, des taux élevés sont observés avec 39,4% au Portugal [96], 28% en Pologne [42], 22 % en Suisse [170], 18,7 % en France [154] et 26,7 % en Italie [32]. En revanche des taux faibles ont été décrits : 1,5 % en Suède [152] ; 2 % en Finlande [76] ; 3 % en Estonie [95] ; 4,8 % en Hollande [94] ; 8,9 % en Irlande [63]. Une étude multicentrique européenne a trouvé un taux de résistance élevé de 20 % [75].

En Asie des taux similaires ont été trouvés dans la plupart des pays : 10 % au Bangladesh [142], 5,4 % et 13,8 % en Corée du Sud [43,74]; 13,5 % en Taiwan [66] ; 27,8 % en Indonésie [80] alors qu'un taux élevé de 44,7 % a été trouvé en Inde [156] dans une étude multicentrique.

Au Koweït, Albert et al. [2] n'ont trouvé aucune résistance tandis que des taux faibles ont été observés au Liban (2 %) [143] et en Iran (2,4 %) [148].

En Amérique les taux de résistance observés sont comparables à ceux des deux continents précédemment décrits : 4% au Mexique [25] ; 5,3 % en Costa Rica [88]; 20 % au Chili [160]; entre 12,9 et 31% aux USA [18,41].

En Afrique, il existe peu de données sur la résistance de H.pylori à cet antibiotique. Néanmoins, Sherif et al. ont trouvé un taux de 4 % en Egypte [144], tandis que Chaabouni et al. ont trouvé un taux de 17,5% en Tunisie [21]. Cette résistance semble être favorisée par la consommation accrue des macrolides particulièrement dans le traitement des infections respiratoires [95].

➤ **Amoxicilline**

Apparue à la fin des années 1990, la résistance à l'amoxicilline des souches de *H. pylori* commence à être de plus en plus une préoccupation car des taux de résistance commencent à être décrits à travers le monde.

Dans beaucoup de pays, cette résistance n'a pas été jusqu'à présent observée : Suisse [170], Irlande [65], Suède [152], Portugal [96], Pologne [42], Mexique [25], Koweït [2], Liban [143].

Au Sénégal et en Tunisie, aucune résistance n'a été observée respectivement par Seck [140] et Chaabouni [21].

Cependant, la résistance à l'amoxicilline est observée dans certains pays avec des taux faibles : 0,7% en Estonie [95] ; 0,9 et 2 % aux USA [18, 41] ; 2,4% en Iran [145] ; 5,3 % en Costa Rica [88] ; 6,6 % au Bangladesh [142] et 9,4 % en Indonésie [80] .

Des taux élevés de résistance ont été par contre décrits : 18,5 % en Corée du Sud [74] ; 32,8 % en Inde [156] ; et 36,1 % en Taiwan [66].

Ces taux de résistance décrits dans différents pays doivent être considérés avec précaution. En effet, jusqu'à présent, il n'a pas été défini une CMI par la CLSI concernant cet antibiotique vis-à-vis de *H. pylori* ; et il a été montré une absence de reproductibilité des résultats observés [106]. De ce fait, la détermination de la résistance à l'amoxicilline n'est pas recommandée en routine en pratique clinique.

➤ **Métronidazole**

La résistance des souches de *H. pylori* au métronidazole est devenue une préoccupation majeure vu les taux élevés observés.

Cette résistance varie d'une région à une autre.

En Europe les taux de résistance observés varient de 16% à plus de 50% suivant les pays : 16,2 % en Suède [152] ; 16,5 % au Portugal [96] ; 20% en Irlande [65] ; 25,8 % en Hollande [94] ; 27% en Suisse [170]; 38% en Finlande [76] et 56% en Estonie [95].

Récemment l'étude européenne multicentrique de Kletzko et al. [75], a trouvé un taux de résistance faible de 25 %.

En Asie et en Extrême Orient les taux observés sont compris entre 30 et 100 % suivant les pays. Des taux de résistance moyens ont été notés : 29,5% au Liban [143] , 35% en Iran [145].

Des taux très élevés ont été observés dans des pays où l'utilisation de cet antibiotique n'est plus indiquée dans les schémas thérapeutiques. Ainsi des taux de 41,9 à 66,2% ont été trouvés en Corée du Sud [43,74] ; 51,9% en Taiwan [66] ; 70% au Koweït [2] ; 77,5% au Bangladesh [142] ; 77,9 % en Inde [156] alors qu'un taux de résistance de 100% a été trouvé en Indonésie [80].

En Amérique, les taux de résistance varient suivant les pays : 25,1% aux USA [41] , 40,4% au Costa Rica [88]; 45% au Chili [160] et 58% au Mexique [25].

En Afrique, les taux estimés sont élevés ; un taux de résistance de 90% a été trouvé par Seck [140] alors que Sherif et al. [144] ont trouvé 100% de résistance en Egypte. En Tunisie un taux de 56 % a été décrit par Chaabouni [21].

En Afrique cette élévation de la résistance serait liée à la fréquence d'utilisation des dérivés nitro-imidazolés dans le traitement des infections digestives et génitales parasitaires [55].

➤ **Tétracycline**

La résistance à la tétracycline est peu répandue.

Aucune résistance n'a été observée au Portugal [96], en Pologne [42], en Irlande [64], au Koweït [2], en Iran [145], en Taiwan [66] et en Costa Rica [88]. Des taux faibles de 0,3% ; 1,7% ; et 2% ont été notés respectivement en Suède [152], en Estonie [95] et au Liban [143].

Des taux de résistances moyennes ont été observés avec 7,5% en Inde [30], 12,3% en Corée du Sud [74], 15% au Bangladesh [142] et 27% au Chili [160].

Au Sénégal, Seck [140] n'avait trouvé aucune résistance à la tétracycline.

➤ **Fluoroquinolones**

Des résistances faibles ont été observées avec les souches de *H. pylori* dans la plupart des études.

Des résistances faibles ont été notés avec la ciprofloxacine dans certains pays : 2% en Egypte [144] ; 4,5% au Portugal [96] ; 6,9 % en Indonésie [80].

En Corée du Sud, Kim et al. [74] ont trouvé un de taux de 33,8%.

Au Sénégal, aucune souche de *H. pylori* résistante à cet antibiotique n'a été observée [140].

Pour la lévofloxacine, un taux de résistance de 3,2 % a été observé en Allemagne [6].

➤ **Furazolidone**

Aucune résistance n'a été notée dans les différentes études effectuées à cet antibiotique particulièrement en Iran [145], et en Inde [30].

L'émergence croissante des résistances bactériennes primaires aux macrolides et à moindre degré aux nitro-imidazolés, favorise de plus en plus l'inefficacité des trithérapies adoptées pour l'éradication de *H. pylori* [29]. A cela s'ajoute l'apparition de souches résistantes à l'amoxicilline et à la tétracycline. Il résulte de ces constatations l'utilité de rechercher une résistance des souches bactériennes en cas d'échec du traitement d'éradication de *H. pylori*.

L'instauration d'un traitement adapté en fonction de la sensibilité aux antibiotiques peut revenir globalement moins cher, ce qui renforce l'utilité de déterminer la sensibilité de *H. pylori* aux antibiotiques [17]. Cette recherche repose pour l'instant sur la culture de la bactérie à partir des biopsies gastriques prélevées lors de l'endoscopie.

Ainsi, la nécessité de favoriser la diffusion de techniques microbiologiques avec des méthodes simples et accessibles à la majorité des microbiologistes est souhaitable pour améliorer l'efficacité des traitements [29, 137].

II.2. Réinfection par *H. pylori* après éradication

En dehors de l'inefficacité du traitement éradicateur, la réinfection pourrait bien être le facteur principal susceptible de remettre en question la pertinence de l'éradication de *H. pylori* dans la pathologie gastroduodénale.

Ainsi, Bell et Powell [11] ont trouvé un taux de réinfection de 0,6 % par an, calculé à partir de la première année suivant le traitement éradicateur, sur une période de 9 ans dans une étude incluant 1182 patients. Ce taux est superposable aux taux d'acquisition initial de l'infection.

Dans les PED, la forte prévalence de l'infection à *H. pylori* pourrait entraîner un taux de réinfection beaucoup plus élevé. Suivant les études, des taux de récurrences variant entre 0 % à 73 % ont été observés [48], et l'importance de la récurrence de l'infection après traitement d'éradication a été décrite avec des taux de réinfection qui varient de 0,3 % à 18 % patients/années (cf. Tableau VII).

Pour définir le taux de réinfection annuel, il convient de déterminer le taux de récurrence survenant plus de six mois, voire douze mois après la fin du traitement éradicateur.

Ces variations s'expliquent par la différence de taille de l'échantillon étudié, des durées de suivie et de la prévalence de l'infection à *H. pylori*.

Au Sénégal, un taux de réinfection de 26 % a été trouvé après une durée de suivie de six mois [104]. Dans cette étude, le schéma adopté était l'association IPP-A-M, et on peut penser qu'une partie des réinfections observées était peut être une recrudescence du fait de la forte résistance au métronidazole décrite par Seck [140].

Au total, l'efficacité du traitement d'éradication sur la récurrence de l'ulcère duodénal est cependant confirmée dans toutes les études réalisées au niveau des PED même s'il existe d'importantes variations dans les taux de réinfection observés.

Tableau VII : Taux annuel de récurrence et de réinfection après éradication de *H.pylori* dans les pays en développement

Auteurs	Année	Pays	(a)	(b)	(c)	(d)	Récurrence <i>H.pylori</i> (%)		Taux annuel Réinfectio n (g)	Taux Récurrence e (h)
							global e (e)	précoce e (f)		
Coelho (26)	1992	Brésil	NP	60	29	18 mois	6/29 (20,7)	3/6 (50)	14%	7,70%
Rolland (134)	2000	Chilie	80% 60-	76%	96	37 mois	12/96 (12,5)	9/12 (75)	4,30%	1,80%
Low (97)	1995	Afr.Sud	90%	56%	27	24 mois	2/27 (7,4)	NP	3,5%	NP
Mbaye (104)	1997	Sénégal	75%*	77%	31	6 mois	8/31 (25,8)	-	52%*	NP
Mitchell (116)	1998	Chine	56% 69-	NP	184	24 mois	4/184 (2,2)	3/4 (75)	1,10%	0,30%
Kim (73)	1998	Corée	89% 12-	NP	45	42 mois	20/45 (44,4)	5/20 (25)	12,80%	9%
Khor (72)	2000	Singapour	79%	NP	96	14 mois	6/96 (6,2)	NP	5,40%	NP
Hildebrand (63)	2001	Bangladesh	80%	86%	90	24 mois	17/90 (18,9)	-	-	18%
Archimandriti s (9)	1999	Turquie	60%	NP	165	84 mois	5 (14,5)	16/24 (67)	NP	2,30%

(a) : Prévalence *H.pylori* : Taux de prévalence de *H.pylori* dans la population générale

(b) : Taux d'éradication : Taux d'éradication obtenu avec le traitement utilisé dans l'étude

(c) : Effectif inclus : Nombre de patients chez qui l'éradication de *H.pylori* a été obtenue

(d) : Récurrence *H.pylori* Global : Taux brut de récurrence

(e) : Récurrence *H.pylori* précoce : Nombre de récurrences constatées moins de 6 à 12 mois après le traitement

(f) : Taux annuel de récurrence : Taux global prenant en compte les récurrences précoces

(g) : Taux annuel de réinfection : Taux de récurrence survenus plus de 6 mois (au moins) après le traitement

(h) : NP : Non précisé ; * : Estimation à partir de données présentées

II.3. Poursuite du tabagisme

Beaucoup d'études montrent aujourd'hui une relation positive entre le tabac et l'incidence de la maladie, ainsi que pour la mortalité, les complications, les rechutes et le retard à la guérison [61,67]. Il est admis aujourd'hui que le tabagisme excessif défini par plus de 15 cigarettes par jour multiplie par deux le risque d'ulcère, rend celui-ci plus résistant à la plupart des traitements et augmente la probabilité de récurrence [61]. De nombreux effets produits par la consommation de tabac semblent en cause : diminution de la concentration salivaire d'EGF, de la sécrétion de bicarbonates duodénaux et pancréatiques, du flux sanguin, mais en revanche augmentation de la sécrétion acide de l'estomac, du reflux duodénogastrique, de la concentration sérique de gastrine et du pepsinogène I.

Récemment, l'étude de Suzuki et al. , a montré que le tabagisme joue un rôle dans l'échec thérapeutique [153], de plus il peut retarder la cicatrisation et de favoriser la rechute ulcéreuse [12].

Malgré certaines différences entre les études, liées, peut-être à des limitations méthodologiques inhérentes, il faut accepter en toute logique que le tabac soit un facteur de risque important sinon avec certitude dans l'apparition de la maladie, mais au moins, dans la fréquence plus rapprochée des récurrences ulcéreuses.

III. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE RECIDIVE ULCEREUSE A *H. PYLORI*

III.1. Traitement de deuxième ligne

Le choix entre un traitement adapté à l'antibiogramme et un traitement probabiliste doit être discuté. Le plus simple en pratique clinique est une attitude probabiliste en remplaçant un antibiotique inducteur de résistance par un autre produit.

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 [29].

En cas de prescription en première intention d'une association IPP-amoxicilline-clarithromycine (IPP-A-C), il paraît préférable d'utiliser IPP-Amoxicilline-Métronidazole (IPP-A-M) en seconde ligne ou vice versa.

Pour le métronidazole, l'impact de la résistance sur le taux d'éradication étant moindre, ce traitement peut être rediscuté en deuxième ligne. Dans ce cas il est proposé de prolonger pendant 14 jours la durée du traitement afin d'augmenter encore les chances d'éradication [24].

Au Sénégal, l'indication du schéma IPP-A-M est à éviter du fait du taux de 90 % de résistance observé avec les souches isolées [140].

L'étude StratHegy a montré en 2000 qu'un taux d'éradication de 74% était obtenu après adaptation du traitement aux résultats de l'antibiogramme, alors que le résultat obtenu avec une trithérapie standard de 14 jours associant IPP double dose, amoxicilline (1 g x 2/j) et métronidazole (500 mg x 2/j), était de 63% [87].

Cependant, la différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significativement différente. D'autres études ont donné depuis des résultats comparables [119].

Ainsi, en cas d'échec du traitement de première ligne, on peut proposer en deuxième ligne :

- Soit un traitement adapté aux résultats de l'antibiogramme chaque fois qu'un examen endoscopique est possible.
- Soit une trithérapie de 14 jours associant IPP double dose, amoxicilline (1 g x 2/j) et métronidazole (500 mg x 2/j), lorsque la fibroscopie ou la culture sont impossibles à réaliser.

III.2. Traitement de troisième ligne

Après deux échecs, l'étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques couramment utilisés devient indispensable avec la mise en culture des biopsies (antrale et fundique).

Il est absolument recommandé de tester la sensibilité de la bactérie avant de débiter un traitement de troisième ligne [29].

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 de ces antibiotiques.

Dans la majorité des cas, la bactérie devient résistante aux deux antibiotiques et on aura le choix entre plusieurs associations avec d'autres antibiotiques sensibles.

Par conséquent, d'autres associations ont été proposées dans le traitement de troisième ligne :

- La **rifabutine** à la dose de (150 mg x 2/j) en association avec un IPP double dose et l'amoxicilline (1 g x 2 /j), peut être une alternative avec un taux d'éradication allant de 72 à 86% [13,52].

Cet antibiotique doit être administré avec précaution, car des effets secondaires peuvent survenir au cours du traitement.

Des états de neutropénie inférieurs à 500/mm³, sont observés chez 2 à 16% des patients, pendant les 14 jours de traitement et avec des doses comparables à celles proposées [7,62].

Il convient d'utiliser la rifabutine en cas d'échec des traitements classiques, à la dose de 300mg par jour en courte durée de 7 à 10 jours. Il ne faut pas associer la rifabutine aux macrolides, du fait d'une majoration bien nette du risque de neutropénie et du risque d'uvéïte, autre effet indésirable du médicament [62].

- La trithérapie associant un IPP double dose, à l'amoxicilline (1g x 2/j) et la **lévofloxacine** (250 mg x 2/j) pendant 7 ou 10 jours, peu être recommandée.

Ce traitement a donné des taux d'éradication variant de 70 à 85% [51, 172] avec une bonne tolérance même si le taux de résistance primaire aux fluoroquinolones observé ces dernières années, varie de 8 à 10% [51].

- La quadrithérapie à base de bismuth, proposée dans de nombreux schémas thérapeutiques, n'est pas adoptée dans plusieurs pays (bismuth non commercialisé). Malgré des modalités d'administration contraignantes, ce traitement peut cependant être une solution thérapeutique d'exception

après plusieurs échecs des traitements habituels ou en cas d'allergie à l'amoxicilline.

Il comporte un **IPP** double dose, du **citrate de bismuth** (120mg x 4/j), du **métronidazole** (500mg x 3/j) et de la **tétracycline** (500mg x 4/j) pour au moins 7 jours [33, 100].

Vu la résistance observée avec la clarithromycine et le métronidazole, des alternatives ont été proposées en vue d'obtenir l'éradication de *H. pylori*.

Il s'agit :

- d'allonger la durée du traitement de 7 à 14 jours avec les schémas classiques ;
- d'ajouter des adjuvants thérapeutiques en vue de réduire la colonisation de *H.pylori* et faciliter l'activité des antibiotiques. Ainsi la lactoferrine bovine a été proposée car elle permet de réduire la densité de colonisation de *H.pylori* même si elle n'entraîne pas une éradication complète [123], de même que le pré-traitement au yoghourt a été proposé [19] avec les mêmes effets ;
- d'instaurer un traitement séquentiel de 10 jours réparti en deux périodes de 5 jours comprenant IPP-amoxicilline suivi de IPP-amoxicilline clarithromycine. Ce traitement a donné un meilleur taux d'éradication que la trithérapie IPP-A-C en traitement de 7 à 10 jours [138].

L'efficacité de cette thérapie séquentielle a été aussi décrite par Vaira D et al. [158] avec utilisation de la tinidazole en lieu et place de l'amoxicilline durant la seconde période du traitement. Ces traitements séquentiels sont efficaces chez les patients avec des souches de *H.pylori* résistantes à la clarithromycine [158] ;

- d'instaurer une trithérapie ou une quadrithérapie avec de nouveaux antibiotiques ayant montré leur efficacité.

Ainsi, l'utilisation des fluoroquinolones dans les schémas thérapeutiques peut être une solution encourageante car elle a donné un meilleur taux d'éradication que la quadrithérapie classique, avec des effets secondaires insignifiants [53].

L'utilisation de la lévofloxacin en 10 jours en trithérapie, est une stratégie encourageante comme traitement surtout chez des patients connus avec des souches résistantes à la clarithromycine et à l'amoxicilline [6].

L'utilisation de la furazolidone ou la tétracycline peut être une alternative aux antibiotiques classiquement utilisés vu les résultats obtenus par Castillo et al. au Pérou en association avec le sel de bismuth [8].

Avec les résistances croissantes à la clarithromycine et au métronidazole observées dans la plupart des pays, d'autres combinaisons d'antibiotiques ont été proposées à savoir : amoxicilline-rifabutine, amoxicilline-lévofloxacin et amoxicilline-furazolidone [111].

Il en est de même de l'association tétracycline-métronidazole en quadrithérapie avec IPP et bismuth qui a donné un bon taux d'éradication avec une bonne compliance chez les patients ulcéreux [40].

Au Sénégal, vu la forte résistance observée au métronidazole, le schéma IPP-A-C doit être utilisé en traitement de 1^{ère} ligne. En cas d'échec thérapeutique avec ce schéma, l'utilisation de la ciprofloxacine ou de la tétracycline peut être proposée en combinaison avec IPP-amoxicilline.

Pour ce faire, il est souhaitable que des études thérapeutiques incluant ces antibiotiques soient réalisées.

Cette démarche est renforcée par l'absence de souches résistantes à ces deux antibiotiques dans la seule étude de test de sensibilité réalisée au Sénégal [140].

Un traitement de 7 jours doit être privilégié pour éviter les effets secondaires pouvant être induits par ces antibiotiques.

Au Maroc, l'utilisation d'autres antibiotiques dans le traitement d'éradication de *H.pylori*, doit être envisagé vu le taux d'éradication obtenu avec le schéma IPP-A-C (63%) [4]. De ce fait, des tests de sensibilité des souches de *H.pylori* isolées doivent être une priorité.

RECOMMENDATIONS

Dans les traitements d'éradication de *H.pylori*, l'amoxicilline est l'antibiotique de premier choix dans les associations, sauf en cas d'allergie.

Les IPP sont les antisécrétoires actuellement recommandés dans les traitements éradicateurs.

En cas de récurrence ulcéreuse plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être adoptés :

- Changer le schéma adopté en 1^{ère} intention (IPP-A-M) ou (IPP-A-C) dans le cas où la sensibilité peut être déterminée.

Dans le cas contraire, privilégier l'un des schémas au détriment de l'autre, en prolongeant la durée du traitement à 14 jours.

En ce qui concerne le schéma IPP-A-M, le traitement peut être poursuivi en 14 jours, sauf en cas de forte résistance signalée.

- Dans les régions à forte résistance au métronidazole et à la clarithromycine, plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être adoptés :
 - IPP-amoxicilline-lévofloxacine
 - IPP-amoxicilline-rifabutine
 - IPP-amoxicilline-furazolidone
 - IPP-amoxicilline-ciprofloxacine
 - IPP-amoxicilline-tétracycline

Des traitements de 7 à 10 jours, sont à conseiller pour ces différents schémas, afin d'éviter les effets secondaires qui peuvent être induits par la plupart de ces antibiotiques.

L'utilisation de la lévofloxacine en trithérapie de 10 jours, comme traitement de seconde ligne est encourageante, surtout chez les patients connus avec des souches résistantes au métronidazole et à la clarithromycine.

En cas d'allergie à l'amoxicilline, cet antibiotique peut être substitué par le métronidazole.

- Les quadrithérapies sont très efficaces mais l'observance est contraignante. Elles sont indisponibles, surtout celles composées à partir du bismuth qui est non commercialisé dans la plupart des pays.
- Un traitement séquentiel de 10 jours répartis en 2 périodes de 5 jours avec IPP-amoxicilline puis IPP-clarithromycine-amoxicilline ou tinidazole peut être proposé surtout chez les patients avec des souches résistantes à la clarithromycine.
- Inclure dans les traitements d'éradication des adjuvants thérapeutiques tels que la lactoferrine bovine ou le yoghourt pour réduire la colonisation dense de *H.pylori* dans la muqueuse gastrique en vue de faciliter l'activité des antibiotiques.
- Au Sénégal, l'association IPP-A-C en traitement de 7 jours, doit être privilégiée vu les fortes résistances au métronidazole ; et en cas d'échec thérapeutique, les schémas d'éradication IPP-amoxicilline-ciprofloxacine et IPP-amoxicilline-tétracycline en traitement de 7 jours, peuvent être utilisés.
- Au Maroc, l'association IPP-A-C utilisée a donné un taux d'éradication moyen (63%) donc il est nécessaire d'adopter d'autres schémas avec des antibiotiques efficaces à partir de tests de sensibilité sur des souches locales isolées.

Pour une meilleure prise en charge de la récurrence ulcéreuse, le contrôle du traitement d'éradication des patients infectés par *H.pylori* et le test de sensibilité aux antibiotiques doivent être effectués en routine pour pouvoir adoptés des traitements d'éradication efficaces.

Par ailleurs, les études thérapeutiques sur *H.pylori* doivent être encouragées dans nos régions pour apprécier l'efficacité réelle des traitements adoptés.

Dans la prise en charge du traitement d'éradication de *H.pylori*, notamment dans la récurrence ulcéreuse, le pharmacien peut jouer un rôle non négligeable autour de deux grands axes :

➤ **La recherche de *H. 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, leurs modalités et les précautions à prendre.

➤ **Pour le traitement d'éradication de *H.pylori***

- Favoriser une bonne 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 avec possibilité de récurrence ulcéreuse en cas d'échec thérapeutique
 - 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 les gélules d'IPP. Ces molécules, instables en milieu acide, sont protégées par un enrobage gastro-résistant ;
 - 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.

CONCLUSION

L'infection à *H. pylori* figure parmi les infections bactériennes les plus répandues dans le monde. Cette bactérie joue un rôle majeur dans la genèse des lésions de la muqueuse gastrique ; à l'origine de pathologies gastroduodénales telles que les UGD, les lymphomes de MALT, l'adénocarcinome gastrique...

Dans les pays en voie de développement, l'infection se contracte dans la petite enfance, et la prévalence de l'infection y est élevée.

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

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

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

Le mode de transmission de l'infection à *H. pylori* n'est pas totalement à nos jours élucidé. *H. pylori* colonise la muqueuse gastrique en provoquant une altération du mucus et des lésions.

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

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

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

Depuis la découverte de *H. pylori* et de son implication démontrée dans les pathologies gastroduodénales, le traitement d'éradication est clairement indiqué dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale (UG, UD), le lymphome de MALT et le cancer gastrique de bas grade.

Dans la dyspepsie non ulcéreuse, l'indication d'un traitement éradicateur est discutée ; de même elle n'est pas justifiée dans la prise en charge du RGO ou de la gastrite chronique.

Aujourd'hui, des schémas thérapeutiques classiques ont été adoptés lors de conférences de consensus et sont choisis en fonction de la sensibilité des souches de *H. pylori* aux antibiotiques couramment utilisés, des facilités d'observance et des effets secondaires indésirables.

Les premiers traitements adoptés, sous forme de monothérapie ou de bithérapie (deux antibiotiques ou un antibiotique et un antisécrétoire) se sont avérés inefficaces.

L'inefficacité de ces traitements pour éradiquer *H. pylori* était due à la localisation de *H. pylori* dans la muqueuse gastrique et à l'émergence de souches résistantes.

Ainsi, des trithérapies nécessitant une association d'un antisécrétoire puissant, en l'occurrence des IPP avec deux antibiotiques ont été proposées.

Les IPP permettent de neutraliser l'acidité gastrique et favoriser l'activité des antibiotiques en élevant le pH gastrique.

Les schémas IPP (double dose) + amoxicilline (1 g x 2/j) + clarithromycine (500 mg x 2/j) et IPP (double dose) + amoxicilline (1 g x 2/j) + métronidazole (500

mg x 2/j) en deux prises pendant 7 jours, ont été les premières associations à être proposées. Ils sont avérés efficaces avec au moins 70 % d'éradication.

Cependant, des échecs thérapeutiques ont été observés avec ces trithérapies conduisant à des récurrences ulcéreuses en raison de l'émergence de souches résistantes à la clarithromycine et au métronidazole ; ou à moindre degré à une mauvaise observance. La résistance à la clarithromycine est un facteur inducteur d'échec de l'éradication.

En Europe, les taux de résistance à la clarithromycine varient entre 2 à 40 % suivant les pays alors que pour le métronidazole, ils varient de 16 % à 50%.

En Asie, pour la clarithromycine des taux similaires ont été trouvés entre 10 et 45% et pour le métronidazole entre 30 et 100%.

En Amérique les taux de résistance observés sont de 25 à 58% pour le métronidazole et entre 4 à 31 % pour la clarithromycine.

En Afrique, il existe peu de données sur la résistance de *H.pylori* à ces deux antibiotiques.

Pour le métronidazole, des taux de résistance élevés de 56%, 90% et 100% ont été trouvés respectivement en Tunisie, au Sénégal et en Egypte.

En revanche pour la clarithromycine des taux de résistance de 4% et de 17,5% ont été observés en Egypte et en Tunisie

Cette résistance observée avec les antibiotiques utilisés dans les traitements classiques, aura comme corrélaire un taux de récurrence élevé.

La récurrence ulcéreuse est confirmée par le test respiratoire à l'urée marquée au minimum 4 semaines après la fin du traitement ou à défaut un examen anatomopathologique.

Ainsi, il apparaît préoccupant pour les cliniciens de trouver un traitement éradicateur adéquat chez les patients qui manifestent une récurrence ulcéreuse.

Dans cette optique, plusieurs combinaisons ont été élaborées à partir des sensibilités des souches testées pour remplacer les schémas classiquement adoptés.

Ainsi, les associations suivantes ont été proposées comme alternative du fait de l'efficacité de ces antibiotiques :

- IPP-amoxicilline-lévofloxacine ;
- IPP-amoxicilline-rifabutine ;
- IPP-amoxicilline-furazolidone ;
- IPP-amoxicilline-ciprofloxacine ;
- IPP-amoxicilline-tétracycline.

Néanmoins, les schémas IPP-A-C et IPP-A-M peuvent être reconduits de nouveau dans le traitement de 2^{ème} et ou de 3^{ème} ligne en traitement de 14 jours si la souche de *H. pylori* reste toujours sensible à ces antibiotiques.

En cas d'échec thérapeutique de l'association IPP-A-C en traitement de 1^{ère} ligne, il est préférable de la remplacer par celle IPP-A-M ou vice versa sauf si la souche est résistante à ces deux antibiotiques.

Dans les pays où le taux de résistance à la clarithromycine est élevé, IPP-A-C ne doit pas être utilisé en traitement de 1^{ère} ligne. Il en est de même pour le schéma IPP-A-M en cas de forte résistance au métronidazole comme c'est le cas au Sénégal.

Dans certains pays, la quadrithérapie à base de bismuth a été utilisée comme alternative, mais elle est indisponible dans la plupart des pays du fait de la non

commercialisation des sels de bismuth. Ce traitement, malgré une observance contraignante, donne des taux d'éradication importants.

Récemment, un traitement séquentiel de 10 jours répartis en deux périodes de 5 jours a été proposé, comportant IPP-amoxicilline puis IPP-clarithromycine-amoxicilline ou tinidazole, donnant un taux d'éradication meilleur que la trithérapie IPP-A-C en 7 à 10 jours. Ce traitement est efficace chez les patients avec des souches résistantes à la clarithromycine.

Dans le but d'avoir des taux d'éradication élevés, l'utilisation de la lactoferrine bovine ou le pré-traitement au yoghourt, a été proposée en vue de favoriser l'activité des antibiotiques par une diminution de la colonisation dense de *H. pylori* dans la muqueuse gastrique.

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

Dans la prise en charge de la récurrence ulcéreuse à *H. pylori*, le pharmacien doit jouer un rôle de premier plan, en expliquant aux patients ulcéreux la nécessité d'une bonne observance mais aussi de les sensibiliser sur l'éventuelle possibilité d'échec avec l'émergence de souches résistantes qui pourra amener à adopter un nouveau traitement avec de nouveaux antibiotiques.

Au Sénégal, en l'absence d'études thérapeutiques sur *H. pylori*, à l'exception de celle effectuée à l'Hôpital Principal de Dakar, l'utilisation du schéma IPP-A-C doit être le traitement de choix en 1^{ère} intention au regard de la forte résistance (90 % de résistance au métronidazole) observée avec les souches isolées à Dakar (étude Seck).

En cas d'échec thérapeutique observé, la récurrence ulcéreuse peut être prise en charge par les schémas IPP-amoxicilline-tétracycline ou IPP-amoxicilline-ciprofloxacine.

Au Maroc, l'association IPP-A-C utilisée en traitement de 1^{ère} ligne a donné un taux d'éradication moyen de 63 %, d'où l'intérêt de réaliser des études de sensibilité pour déterminer une association à base d'antibiotiques efficaces sur *H. pylori*.

Au total, la prise en charge de la récurrence ulcéreuse nécessite l'utilisation de schémas thérapeutiques efficaces déterminés à partir d'études de sensibilité des souches de *H. pylori*. En effet, le taux de récurrence ulcéreuse est influencé par les schémas utilisés en traitement de 1^{ère} ligne, surtout lorsqu'ils sont instaurés dans la plupart des pays sans connaître la sensibilité des souches locales.

Rarement, cette récurrence ulcéreuse peut être due à une réinfection par une nouvelle souche.

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

Les autorités sanitaires en concert avec les cliniciens et les biologistes doivent prendre à bras de corps les pathologies associées à *H. pylori*. Ceci permettra de réduire le coût des soins nécessaires à la prise en charge de la maladie ulcéreuse gastroduodénale liée à *H. pylori* notamment de la récurrence ulcéreuse due à l'échec thérapeutique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adler-Shohet F, Pacher P, Reed G, Edwards K.

Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in normal children.

Pediatric Infect Dis J 1996; 15: 172-174.

2. Albert JM, Al-Mekhaizeem K, Neil L, Dhar R, Dhar PM, Al-Ali M, Al-Abkal HM, Haridas S.

High prevalence and level of resistance to metronidazole, but lack of resistance to other antimicrobials in *Helicobacter pylori*, isolated from a multiracial population in Kuwait.

Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (9): 1359-66.

3. Amrani N, Allouch A.

Les gastrites chroniques de l'adulte. Aspects endoscopiques et histologiques. Relation avec l'*Helicobacter pylori*.

L'objectif médical 1995 (5) :143.

4. Amrani N, Kanouni N, Bennani M, Serraj I.

Eradication de *Helicobacter pylori* : quelle trithérapie de première intention ?

Acta endoscopica 2003 ; 33(3) :371-75.

5. Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G et al..

Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis.

Ann Intern Med 1999 ; 131 : 668-672.

6. Antos D, Schneider-Barcheret W, Bastlein E, et al.

7-Day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity.

Helicobacter 2006; 11:39-46.

7. Apseloff G, Fluids G, LaBoy-Goral L, Kraul E, Vincent J.

Severe neutropenia caused by recommended prophylactic doses of rifabutin.

Lancet 1996; 348: 685.

8. Araujo Castillo R, Pinto Valdivia JL, Ramirez D, Cok Garcia J, Bussalleu Rivera A.

New ultrashort scheme for *Helicobacter pylori* infection eradication using tetracycline, furazolidone and colloidal bismuth subcitrate in dyspeptic patient with or without peptic ulceration in the national hospital Cayetano Heredia.

Rev Gastroenterol Peru 2005; 25(1): 23-41.

- 9. Archimandritis S, Balatsos V, Delis V, Manika Z, Skandalis N.**
 Reappearance of *helicobacter pylori* after Eradication: Implication on Duodenal Ulcer Recurrence. A prospective 6 Year Study.
J Clin Gastroenterol 1999, 28 (4): 345-347.
- 10. Bardou M, Cohen R, Delchier JC, Korwin JD, Dumarcet N, Fornacciari R, Gottrand F, Kalach N, et al.**
 Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Hp* chez l'adulte et chez l'enfant.
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Affsaps) septembre 2005.
- 11. Bell GD, Powell KU.**
Helicobacter pylori reinfection after apparent eradication- The Ipswich experience.
Scand J Gastroenterol 1996; 31 (suppl215):96-104.
- 12. Bernades P.**
 Rôle du tabac, de l'alcool et des médicaments gastrottoxiques dans la maladie ulcéreuse.
In : Dive ch, Progrés en Hépatogastro-entérologie 1990 ;(2) 91-98.
- 13. Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M.**
 Rifabutin- based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience.
J Clin Gastrornterol 2000; 31: 222-5.
- 14. Bommelaer G, Varannes S, Flejou JF, Matysiak T, Poynard T, Richard A, Slama A, Megraud F, et le Groupe d'Etude HEIGASTRE.**
 Statut cagA et virulence des souches de *H pylori*. Résultats d'une étude multicentrique française.
Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 : 1084-1089.
- 15. Boren T, Falk P, Roth KA et al.**
 Attachement of *H.pylori* infection to human gastric ephithelium mediated blood group antigens.
Science, 1993; (7): 62.
- 16. Bouvenot G, Devulder B, Guillevin L, Queneau P, Schaffer A.**
 L'ulcère gastro-duodénale.
Abrégé de pathologie médicale, Masson 1995 (5) : 32-34.

17. Breuer T, Graham DY.

Costs of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: When does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective?

Am J Gastroenterol 1999;94: 725-9.

18. Bruce MG, Bruden DL, McMahon BJ, Hennessy TW, Reasonover A, Morris J, Hurlburt DA, Peter H, Sacco F, Martinez P, Swenson M, Berg DE, Parks D, Parkinson AJ.

Alaska sentinel surveillance for antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* isolates from Alaska native persons, 1999-2003.

Helicobacter 2006; 11 (6): 581-8.

19. Cavallaro LG, Egan B, O'Morain C, Di Mario F.

Treatment of *Helicobacter pylori* infection.

Helicobacter 2006; 11 (1): 36-39.

20. Cayla R.

Eradication de *Hp*.

Hepato- Gastro 1998; 5: 42-50.

21. Chaabouni H, Bouzid H, Masmoudi A, Cheikh I, Fendri C, Ben Ammar A.

Evaluation in vitro de la résistance primaire de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques chez les ulcéreux duodénaux tunisiens.

SNFGE 2004.

22. Chan FK et al.

Peptic-ulcer disease.

Lancet 2002 : 360 : 933-941

23. Chassany O, Duracinsky M ;

Quel schéma thérapeutique pour l'éradication d'*Hp* et la cicatrisation de l'UGD. Le traitement minute a-t-il sa place ?

Presse Médicale 2002 aug24 ; 31(27) :1277-81.

24. Chaudhary A, Ahuja V, Bal CS, Das B, Pandey RM, Sharma MM.

Rank order of success favors longer duration of imidazole based therapy for *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a randomized pilot study.

Helicobacter. 2004; 9: 124- 9.

25. Chihu L, Avala G, Mohar A, Hernandez A, Herrara-Goepfert R, Fierros G, Gonzalez-Marquez H, Silva J.

Antimicrobial resistance and Characterization of *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican adults with clinical outcome.

J Chemother 2005; 17(3):270-6.

26. Coelho LGV, Passos MCF, Chausson Y, Costa EL, Maia F, Brandao MJCC, Rodrigues DC et al.

Duodenal Ulcer and Eradication of *Helicobacter pylori* in a developing Country. *Sand J Gastroenterol* 1992, 27: 362-66.

27. Colin R.

Les anti-ulcéreux indications chez l'adulte.

La presse Med 2000, (2) ; 29.

28. Conférence de Consensus.

Maladie ulcéreuse et gastrite à l'heure d'*Helicobacter pylori*. Conclusions et recommandations du jury.

Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : S 155-162.

29. Conférence de Consensus, Révision 1999.

Helicobacter pylori. Conclusions et recommandations révisées du groupe du travail.

Gastroenterol Clin Biol, 1999, 23 : C95-C104.

30. Datta S, Chattopadhyay S, Patra R, Ramamurthy T, Hembram J, Chowdhury A.

Most *Helicobacter pylori* strains of Kolkata in India are resistant to métronidazole, but susceptible to other drugs commonly used for eradication and ulcer therapy.

Aliment Pharmacol Ther 2005; 22(1):51-7.

31. Debonne JM, Bernard JP.

Maladie ulcéreuse gastroduodénale.

Gastroenterology 1. Doin Editeur. Paris 1997 (25): 193-217.

32. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A et al.

Primary clarithromycin resistance in Italy assessed on *Helicobacter pylori* DNA sequences by TaqMan real-time polymerase chain reaction.

Aliment Pharmacol Ther 2006;23: 429-35.

33. Delchier JC.

Comment éradiquer *Helicobacter pylori*? Conférence de consensus *Helicobacter pylori*- Révision 1999. Texte des experts- Question 2.

Gastroenterol Clin Biol 1999; 23 : C 20-23.

34. Delchier JC.

Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*.

La revue du praticien 2000 ; 50 : 1417-1420 .

35. Delchier JC, Roudot-Thoraval F, Courillon Mallet A, Lamouliatte H, Brousse JF, Bretagne JF et al.

Traitement de l'infection à *H.pylori* en pratique courante : Résultats d'une enquête multicentrique nationale (abstract).

Gastroenterol Clin Biol. 2001; 25 : A8.

36. Delchier JC.

Le lymphome de MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de *Hp*.

Gastroenterol Clin Biol 2003 ; 27 (3): 453-458

37. Deltenre M, Koster E. .

How come I've got it? (A review of *Helicobacter pylori* transmission).

Eur Gastroenterol Hepatol 2000;12(5): 479-82.

38. Diagne A.

Efficacité de la trithérapie par oméprazole amoxicilline et clarithromycine dans le traitement de la maladie ulcéreuse duodénale associée à *Helicobacter pylori*.

Thèse Dakar 2004 n°74.

39. Dixon MF, Wyatt JL, Burke DA, Rathbone BJ.

Lymphocytic gastritis : relationship to *Campylobacter pylori* infection.

J Pathol 1988. 154: 125-132.

40. Dore MP, Maragkoudakis E, Pironti A, Tadeu V, Tedde R, Realdi G, Delitala G.

Twice-a-day quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in the elderly.

Helicobacter 2006; 11:52-5.

41. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, Song Q, Swerdlow D, Friedman C, Sulka A, et al.

Antimicrobial resistance incidence and factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United-States.

Emerg Infect Dis 2004; 10(6): 1088-94.

42. Dzierzanowska-Fangrat K, Rozynek E, Celinska-Cedro D, Jarosz M, Pawlowska J, Szadkowski A, Budzynska A.

Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study.

Int J Antimicrob Agents 2005; 26(3): 230-4.

43. Eun CS, Han DS, Park JY, Jeon YC, Hahm JS, Kim KS, Kang JO.

Changing pattern of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korean patients with peptic ulcers diseases.

J Gastroenterol 2003; 38(5): 436-41

44. Eurogast study group.

Epidemiology of, and risk factors for, *H pylori* infection among 3149 asymptomatic subjects in 17 populations.

Gut 1993; 34: 1672-1676.

45. Faik M.

Mise au point sur l'infestation gastrique par l'*Helicobacter pylori*.

Médecine du Maghreb 2000 n°79.

46. Ferrero RL, Cussac V, Courcoux P, Labigne A.

Construction of isogenic urease negative mutants of *H pylori* by allelic exchange.

J Bacteriol 1992; 174 : 4212-4217.

47. Ferrero RL.

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

Gastroenterol Clin Biol 2003, 27 (3) : 488-493.

48. Frenck Jr RW, Clemencs J.

Helicobacter in the developing world.

Microbes and infections 2003; 5: 705-713.

49. Gasbarrini G, Pretolani S, Bonvicini F, et al.

A population-based study of *Helicobacter pylori* infection in a european country : the San Marino study. Relation with gastrointestinal diseases.

Gut 1995 ; 36 : 838-44.

50. Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, Ojetti V, Candelli M, Torre S et al.

Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection.
Gut 1999 ; 45 (suppl I) : I9-I12.

51. Gatta L, Ricci A, Zullo A, De Francesco V, Perna F, Tampieri A et al.

Rescue levofloxacin based treatment for *Helicobacter pylori* (abstract).
Helicobacter 2004; 9 :A11.06.

52. Gisbert JP, Bujanda L, Calvet X, Gisbert JL, Marcos S, Pajares JM.

Rescue therapy with rifabutin after multiple *H. pylori* treatment failures (abstract).
Helicobacter 2004; 9: A 1109.

53. Gisbert JP, De la morena F.

Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure.
Aliment Phar Ther 2006;23: 35-44.

54. Glupczynski Y, Burette A, Nyst JF, Deprez C, Dekoster E, Deltenre M.

Helicobacter pylori associated gastritis : attempts to eradicate the bacteria by various antibiotics and anti-ulcer regimens.
Acta Gastroenterol Belg 1998; 51: 329-337.

55. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP.

European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20: 820-3.

56. Go MF, Kapur V, Graham DY, Musser JM.

Population genetic analysis of *Helicobacter pylori* by multilocus enzyme electrophoresis: extensive allelic diversity and recombinational population structure..
J Bacteriol 1996 ; 178: 3934-3938.

57. Gosciniak G, Klackockar J et al.

Helicobacter pylori antibodies in sera of children suffering from chronic abdominal pain.
Zentralbl Bakteriol 1993 ; 280(1-2): 214-20.

- 58. Gosselin M,**
Ulcère gastrique et duodénale : Sémiologie, histoire naturelle et complications.
Gastroentérologie 1990 (6): 319-321.
- 59. Grignon B, Tankovic J, Megraud F, Glupezynski Y, Husson MO, Conroy MC et al.**
Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori*.
Microb Drug Resist 2002; 8; 61- 6.
- 60. Guisset M, Coton T, Rey P, Debonne J M.**
L'infection à *H.pylori* dans les pays en développement.
Med Trop 1997; 57 : 77-82.
- 61. Guslandi D, Pospai P et al.**
4th united european gastroenterology week. Berlin 17-21 september 1995.
[Abstract].
Endoscopy 1995 ; 27 : S1-S102.
- 62. Hafner R, Bethel J, Standiford HC, Follansbee S, Coh DL, Polk RE.**
Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and azithromycin.
Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 1572-7.
- 63. Hildbrand P, Bardhan P, Rossi L, Parvin S, Rahman A, Arefbib MS, Hasan M, Ahmad MM, Glatz-Krieger K, Terracciano L, Bauerfeind P.**
Recurrence of *Helicobacter pylori* Infection and Duodenal Ulcers Relapse, Following Successful Eradication in Bangladesh.
Gastroenterolgy 2001; 121:792-798.
- 64. Hjalmarsson S, Sjolund M, Engstrand L.**
Determining antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*.
Expert Rev Mol Diagn 2002; 2; 267-72.
- 65. Hooton C, Dempsey C, Keohane J, O'Mahony S, Crosbie, Lucey B.**
Helicobacter pylori: Prevalence of antimicrobial resistance in clinical isolates.
Br J Biomed SCI 2006; 63(3): 113-6.
- 66. Hu CT, Wu CC, Lin CY, Cheng CC, Su SC, Tseng YH, Lin NT.**
Resistance rate to antibiotics of *Helicobacter pylori* isolates in eastern Taiwan.
J Gastroenterol Hepatol 2007; 22 (5): 720-3.

67. Iwata F, Scremin O, Leung F.

Tobacco cigarette smoke attenuates duodenal ulcer margin hyperemia in the rat.
Dig Dis Sci 1995 ; 40:1112-1117.

68. Jenks PJ, Edwards DI.

Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*.
Int J Antimicro Agents 2002; 19; 1-7.

69. Jian.R , Coffin.B.

L'infection par *H.pylori* doit- elle être prise en compte chez un malade souffrant de dyspepsie ?
Gastroenterol Clin Biol 2003; 27 (3): 432-439.

70. Kansau I, et al.

Genotyping of *Helicobacter pylori* isolates by sequencing of PCR products and comparison with the RAPD techniques.
Res Microbiol 1996 ; 147: 661-669.

71. Keller W, Schacher G, Viani.F, Blum A, Koelz H, Pantoflikova D.

Helicobacter pylori, ulcère gastro-duodénal et AINS.
Revue Médicale Suisse 2002 Numéro 668.

72. Khor CJL, Fock M, Ng TM, Teo EK, Sim CS, Tan AL.

Recurrence of *Helicobacter pylori* Infection and Duodenal Ulcers Relapse, Following Successful Eradication in an Urban Asian Population.
Singapore Med J 2000; 41(8): 382-86.

73. Kim N, Lim SH, Lee KH, Jung HC, Song IS, Kim CY.

Helicobacter pylori Reinfection Rate and Duodenal Ulcer Recurrence in Korea.
J Clin Gastroenterol 1998; 27 (4): 321-326.

74. Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim SG, Jung HC, Song IS.

Comparison of primary and secondary antimicrobial minimum inhibitory concentrations for *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients.
Int J Antimicrob Agents 2006; 28 (1): 6-13.

75. Kletzko S, Richy F, Bontems P et al.

On the behalf of the European Paediatric Task Force on *Helicoacter pylori*. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe.
Gut 2006;5 : 42-50.

76. Koivisto TT, Rautelin HI, Voutilainen ME, Niemelä SE, Heikkinen M, Sipponen PI, Färkkilä MA.

Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population.

Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(6): 701.

77. Korwin JD, Lozniewski A.

Helicobacter pylori : notions fondamentales et perspectives.

Encycl Med Chir. Gastro entérologie 2000 ;(24) :1416-1422.

78. Korwin JD,

Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H.pylori*.

Gastroenterol Clin Biol 2003 ; 27,380-390.

79. Krienitz W.

Ueber das Auftreten von Spirockäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma Ventriculi.

Deutsche Med Wchnschr 1907 ; 28: 872.

80. Kumala W, Rani A.

Patterns of *Helicobacter pylori* isolate resistance to fluoroquinolones, amoxicillin, clarithromycin and metronidazoles.

Southeast Asian J Trop Med Public Health 2006; 37 (5): 970-4.

81. Labigne.A .

Helicobacter pylori and molecular biology. Applications to pathogenesis, prevention, diagnosis and epidemiology.

Gastroenterol Clin Biol 1994, 18: 206-211.

82. Lamarque D.

Aspects immunologiques de l'infection à *Helicobacter pylori*.

Hepato-gastro 1995; 2: 35-38.

83. Lamarque D.

Les facteurs de virulence de *H pylori*, quelle importance ?

Gastroenterol Clin Biol 2001; 25: 1079-1081.

84. Lamarque D, Tran Van Nhieu J, Breban M.

Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aigue et chronique par *H.pylori*.

Gastroenterol Clin Biol 2003 ; 27 (3) : 391- 400.

85. Lamoulilatte H.

Traitement de l'infection à *Hp* et conséquences économiques.
Gastroenterol Clin Biol 1994; 18 :246.

86. Lamouliatte.H, Cayla.R, Megraud F.

Traitement de l'infection à *H.pylori*.
La revue du praticien 2000, 50; 1442-5.

87. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, Bretagne J, Courillon- Mallet A, Krowin JD et al.

Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: A randomized trial comparing four treatment strategies.
Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 791-7.

88. Lang L, Garcia F.

Comparison of E-test and disk diffusion assay to evaluate resistance of *Helicobacter pylori* isolates to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole and tetracycline in Costa Rica.
Int J Antimicro Agents 2004; 24(6): 572-7.

89. Latham SR, Labigne A, Jenks PJ.

Production of the RdxA protein in metronidazole-susceptible and -resistant isolates of *Helicobacter pylori* cultured from treated mice.
J Antimicrob Chemother 2002; 49: 675-8.

90. Lee A.

Les *Helicobacter* : bactériologie, écologie.
In F Mergaud, H Lamouliatte. *Helicobacter pylori*, Epidémiologie, pathogénie, diagnostic (volume1) Paris, Elsevier 1996 p : 45-67.

91. Lind T, Veldhuzen Van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdörfner E, O' Morain C et al.

Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials : the MACH 1 study.
Helicobacter 1996; 1: 138- 44.

92. Li SD, Kersulyte D, Lindley IJ, Neelam B, Berg DE, Grabtree JE.

Multiple genes in the left half of the *cag* pathogenicity island of *H pylori* are required for tyrosine Kinase- dependent transcription of interleukin 8 in gastric epithelial cells.
Infect human 1999; 67: 3893-3899.

93. Liver D, Arnqvist A, Ogren J et al.

H pylori adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging.

Science 1998; 279: 373-377.

94. Loffeld RJ, Fijen CA.

Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: a cross-sectional study in consecutive patients, and relation to ethnicity.

Clin Microbiol Infect 2003; 9(7): 600-4.

95. Loivukene K, Maaros HI, Kolk H, Kull I, Labotkin K, Mikelsaar M.

Prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Estonia during 1995-2000 in comparison to the consumption of antibiotics used in treatment regimens.

Clin Microbiol Infect 2002;8: 598-603.

96. Lopez AI, Oleastro M, Palha A, Fernandes A, Monteiro L.

Antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains in Portuguese children.

Pediatr Infect Dis 2005; 24 (5): 404-9.

97. Low J.A, Lucke W, Jaskiewicz K, Lastovica AJ, Winter TA, Marks I.

Helicobacter pylori. Eradication in the African setting, with special reference to reinfection and duodenal ulcer recurrence.

Gut 1995; 36 :544-547.

98. Lizza F, Oderda G, Maletta M et al.

Salivary immunoglobulin G assay to diagnose *Helicobacter pylori* in children.

J Clin Microbiol 1997; 35 : 3358-3360.

99. Mac Namara.D, O'Morain C.

H.pylori et cancer gastrique.

In *Maladie de l'œsophage de l'estomac et du duodénum*, Masson Paris 1999 (14) : 299-304.

100. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon DY, et al.

Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2000 Consensus Report.

Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-80.

101. Mansouri F, Cherradi N, Sefiani S, Ghazi F, El Hachimi A.

H.pylori et pathologie gastro-duodénale.

Esperance medicale 1997 ; 4(29) : 184-187.

102. Marshall B.

Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis.
Lancet 1983 ; II: 1273-1274

103. Matysiak-Budnik T.

Les facteurs pathogènes de *H.pylori*.
Hepato-Gastro 1998 ; 5:17-23.

104. Mbaye PS, Klotz F.

Etude de l'éradication d'*Helicobacter pylori* et de la réinfestation chez des maladies sénégalais atteints d'ulcère duodénal.
Acta Endoscopia 1998 ; 28 : 285.

105. Mc Nulty CAM, et al.

New spiral bacterium in gastric mucosa.
J Clin Pathol 1989 ;42: 585-591.

106. Mc Nulty C, Owen R, Tompkins D, Hawtin P, Mc Coll K, Price A et al.

Helicobacter pylori susceptibility testing by disc diffusion.
J Antimicrob Chemother 2002; 49; 601-9.

107. Megraud F.

Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection.
Gastroenterol Clin North Am 1993; 22(1): 73-88.

108. Megraud F.

Méthodes diagnostic directes et indirectes de *Helicobacter pylori*.
Gastro enterol. Clin.Biol , 1994;18: 217-222.

109. Megraud F.

Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route.
Aliment Pharmacol Ther (1995)_9 (2): 85-91.

110. Megraud F, Broutet N.

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

111. Megraud F.

Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* infection.
Drugs 2004; 64(17):1893-904.

- 112. Meyer, Rosberg K, Scott DR, Rex D, Melchers K , Sachs G.**
The effect of environmental pH on the proton motive force of *H pylori*.
Gastroenterology 1996; 111: 886-890.
- 113. Michetti P, Kreiss C, Kotloff et al.**
Oral immunization with recombinant urease and *E coli* heat labile enterotoxin adjuvant is safe and immunogenic in *H pylori* infected adults.
Gastroenterology 1999; 116: 886-90.
- 114. Mignon M.**
Prévention des rechutes et des complications ulcéreuses dans la maladie ulcéreuse duodénale.
Gastroenterol Clin Biol 1990 (6) :14-17.
- 115. Milman N, Rosentock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O.**
Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 danish adults.
Gastroenterology 1998; 115 : 268-274.
- 116. Mitchell HM, HU P, Henmh C, LI YY, Hazell SL.**
A low Rate of Reinfection Following Effective Therapy Against *Helicobacter pylori* in developing nation.
Gastroenterology 1998; 114:256-261.
- 117. Moline L, Dorval E, Metman E.**
Sémiologie digestive, gastrique et duodénale.
Manuel de sémiologie médicale 1992 (23) : 279-282.
- 118. Moran AP**
Cell surface characteristics of *H pylori*.
Immunol Med Microbiol 1999; 10: 271-280.
- 119. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Nasu M, Fujioka T, Kodama M.**
Efficacy of triple therapy comprising rabeprazole, amoxicillin and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication in Japan, and the influence of metronidazole resistance.
Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17: 119-23.
- 120. Occhialini A, Urdaci. F, Bébéar CM, Lamouliatte H, Megraud F.**
Macrolide resistance in *Helicobacter pylori* : rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes Antimicrob.
Agents Chemother. 1997. (41): 2724-2728.

- 121. Odenbreit S, Till M, Hofreiter D, Falier G, Haas R.**
Genetic and functional characterization of the alp AB gene locus essential for the adhesin of *H pylori* to human gastric tissue.
Mol Microbiol 1999; 31: 1537-1548 .
- 122. Okamoto T, Yoshiyama H, Nakazawa T, Park ID, Chang MW, Yanai H.**
A change of PBPI is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori*.
J Antimicrobiol Chemother 2002; 50: 849-56.
- 123. Okuda M, Nakazawa T, Yamauchi K et al.**
Bovine lactoferrin is effective to suppress *Helicobacter* colonization in the human stomach: a randomized, double-blind, placebo controlled study.
J Infect Chemother 2005; 11:265-9.
- 124. Oleastro M, Menard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Bartelemy P et al.**
Real-Time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*.
J Clin Microbiol 2003; 41: 397- 402.
- 125. Ottlecz A, Romero JJ, Hazell SL, Graham DY, Lichtenberger LM.**
Phospholipase activity of *H pylori* and its inhibition by bismuth salts.
Biochem Biophys Studies 1993; 38: 2071-2080.
- 126. Owen RJ.**
Molecular testing for antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*.
Gut 2002; 50: 285- 9.
- 127. Pasceri V, Cammarota G, Patti G et al.**
Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease.
Circulation 1998 ; 97 : 1675-1679.
- 128. Penston JG, Wormsley KG.**
Nine years of maintenance treatment with ranitidine for patients with duodenal ulcer disease.
Aliment Pharmacol Ther, 1992, 6: 629- 64.

129. Petrsen WL, Graham DY, Marshall B, Blaser MJ, Genta RM, Klein PD.

Clarithromycin as monotherapy for eradication of *H.pylori*: a randomized double-blind trial.

Am J Gastroenterol 1993 ; 88 : 1860-1864.

130. Pospai.D , Sobhani I, Mignon M.

Maladie ulcéreuse duodénale et gastrique on compliquée.

Traité de gastroentérologie 2000 ;28 : 301- 7

131. Pospai D, Vissuzaine C, Vatie J et al.

Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère de *H.pylori*.

Enc Med Chir 1997 :16 ; 234-235.

132. Raws EAJ, Tytgat GNJ.

Cure of duodenal ulcer with eradication of *H.pylori*.

Lancet 1990; 335: 1233-1235.

133. Ren Z, Pang G, Musicka M et al.

Coccoid forms of *H pylori* can be viable.

Microbios 1999; 97: 153-163.

134. Rollan A, Giancaspero R, Fuster F, Acevedo C, Figueroa C, Hola K, Schulz M, Durate I.

The long-term Reinfection Rate and the Course od Duodenal Ulcer Disease After Eradication of *Helicobacter pylori* in developing Country.

AM J Gastroenterol 2000; 95:50-56.

135. Russmann H, Adler K, Haas R, Gebert B, Koletzko S, Heesemann J.

Rapid and accurate determination of genotypic clarithromycin resistance in cultured *Helicobacter pylori* by fluorescent in situ hybridization.

J Clin Microbiol 2001; 39: 4142- 4

136. Russo A, Magnano A.

Endoscopie et Ulcère duodénale.

In : Dive C eds. La maladie ulcéreuse. Paris : Doin, 1990 (5) : 134-149.

137. Savoye G, Colin R.

Maladie ulcéreuse gastro-duodénale associée à *H.pylori*..

La Revue du praticien 2000 ; 50 : 1422-1426.

- 138. Scaccinoce G, Hassan C, Panarese A, Piglionica D, Morini S, Zullo A.**
Helicobacter pylori eradication with either 7-day or 10-day triple therapy therapies, and with 10-day sequential regimen.
Can J Gastroenterol 2006; 20: 113-7.
- 139. Scarpellini P, Carrera P, Cavallero A, Cernuschi M, Mezzi G, Testoni PA.**
 Direct detection of *Helicobacter pylori* mutations associated with macrolide resistance in gastric biopsy material taken from uman immunodeficiency virus-infected subjects.
J Clin Microbiol 2002; 40: 2243-7.
- 140. Seck A.**
 Maladie ulcéreuse gastroduodénale et *Helicobacter pylori*: Profil de sensibilité des souches de Hp isolées à Dakar.
 Thèse Pharm, Dakar n°110, 2001.
- 141. Segal ED, Tompkin S.**
 Identification of an RTX-like hemolysin produced by *H pylori*.
Acta Gastroenterol Belg 1993, 56 (Suppl 63): A4.
- 142. Shamsun N, Asish K, Khan R, Mian Mashhud A, Simanti D, Santanu C, Swapan CD, Shafiqul AS, Lars Engstrand, Berg DE, Moitur R.**
 Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated in Bangladesh.
SJ Clin Microbiol 2004; 42(10): 4856-58.
- 143. Sharara AI, Chedid M, Araj GF, Barada KA, Mourad FH.**
 Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin and tetracycline in Lebanon.
Int Antimicrob Agents 2002; 19 (2): 155-8.
- 144. Sherif M, Mohran Z, Fathy H, Rockabrand DM, Rozmajzl PJ, Frenck RW.**
 Universal high-level primary metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* isolated from children in Egypt.
J Clin Microbiol 2004; 42(10): 4832-34.
- 145. Siavoshi F, Safari F, Doratotaj D, Katami GR, Fallahi GH, Mirnaseri MM.**
 Antimicrobial resistance of *helicobacter pylori* isolates from Iranian adults and children.
Arch Iran Med 2006 ; 9(4) :308-14.

146. Skouloubris S, Labigne A.

Bactériologie et pathogénicité d'*Helicobacter pylori*.
Rev Prat 1999 ; 25:1203-1215.

147. Skouloubris S, De Reuse H, Labigne A.

Bactériologie et pathogénie d'*H. pylori*,
Rev.Prat 2000 ; 50 :1409-1413

148. Sobhani I, Pospai I, Mignon M, Fléjou J-F.

Helicobacter pylori : épidémiologie, mécanisme d'altération de la muqueuse gastrique et diagnostic bactériologique.
Traité de gastroentérologie 2000 ; 25 :329-343.

149. Sobhani I.

Helicobacter pylori et néoplasie gastrique : adénocarcinome et lymphomes.
La Rev Prat 2000 ; 50 : 1427-30.

150. Soule JC.

Mécanisme de défense de la muqueuse gastro-duodénale et physiopathologie de la maladie ulcéreuse.
In Dive CH, Progrès en Hépto-gastro-entérologie 1990 (4) ; 35-37.

151. Spadaccimi A, De Fanis C, Sciam G, Masciull V.

Omeprazole versus ranitidine : Short- term-triple therapy in patients with *H.pylori* positive duodenal ulcers.
Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 829-31.

152. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Wreiber K, Nyhlin H, Bolling-Sternevald E, Talley NJ, Engstrand L, et al.

Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a random adult Swedish population.
Helicobacter 2006; 11(4): 224-30.

153. Suzuki T, Matsuo K, Ito H et al.

Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication.
Am J Med 2006; 119: 217-24.

154. Tankovic J, Lamarque D, Lascols C, Soussy CJ, Delchier JC.

Impact of *Helicobacter pylori* resistance to Clarithromycin on the efficacy of the omeprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy.
Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:707-713.

155. Thomson AB.

Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole.
Curr Gastroenterol Rep 2000 ; 2 : 482-493.

156. Thyagarajan SP, Ray P, Das BK, Ayyagari A, Khan AA, Dharmalingman S, Rao UA, Rajasambandam P, et al.

Geographical difference in antimicrobial resistance pattern of *Helicobacter pylori* clinical isolates from Indian patients: Multicentric study.
J Gastroenterol Hepatol 2003; 18(12): 1373-8.

157. Trieber CA, Taylor DE.

Mutations in the 16S rRNA genes of *helicobacter pylori* mediate resistance to tetracycline.
J Bacteriol 2002; 184: 213-40.

158. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Hassan C, Bernabucci V, Tampieri A, Morini S.

Sequential therapy versus standard triple- drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial.
Ann Intern Med 2007; 146(8): 556-63.

159. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J.

Seven day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States.
Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 99-107.

160. Vallejos MC, Garrido OL, Càceres LD, Madrid AM, Defilippi C, Toledo AH.

Prevalence of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* isolated from Chilean patients.
Rev Med Chil 2007; 135 (3): 287- 93.

161. Vallot T, Aubert JP.

Détecter *H.pylori* : quand, comment, pourquoi ?
La rev-prat med gén 2002 ; 596:1857-1860.

162. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X.

Single vs double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a metaanalysis.
Aliment Pharmacol Ther 2002;16: 1149-56.

163. Van der Wouden FJ, Thijs JC, Kusters JG, Van Zwet A, Kleibeuker JH.

Mechanism and clinical significance of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*.

Scand J Gastroenterol Suppl 2001; 234: 10-14.

164. Van Doorn LJ, Glupczynski Y, Kusters JG, Mergaud F, Midolo P, Maggi-Solca N.

Accurate prediction of macrolide resistance in *Helicobacter pylori* by a PCR line Probe assay for detection of mutations in the 23S rRNA gene: multicenter validation study.

Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1500-4.

165. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X

Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication.

Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 647-54.

166. Vincent P, Leclerc H.

H. pylori, écologie et épidémiologie.

Gastroenterol Clin Biol, 1991; 15: 121-123

167. Wheeldon TU, Hoang TT, Phung DC, Bjorkman A, Granstrom M, Sorberg M.

Helicobacter pylori eradication and peptic ulcer healing: the impact of deleting the proton pump inhibitor and using a once-daily treatment.

Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18: 93-100.

168. Williams CL, Preston T, Hossack M, Slater C, McColl KEL

H. pylori utilises urea for amino acid synthesis.

Immunol Med Microbiol 1996. 13: 87- 94.

169. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG.

Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma.

Lancet 1991 ;338: 1175-1176.

170. Yuen B, Zbinden R, Fried M, Bauerfeind P, Bernardi M.

Cultural recovery and determination of antimicrobial susceptibility in *Helicobacter Pylori* by using commercial transport and isolation media.

Infection 2005; 33(2): 77-81.

171. Zhou H, Chan L.

Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori*: a prospective study using urea breath test.

J Pediatr Surg (2000). 35(11): 1672-5.

172. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Lorenzetti R, Marignani M, Angeletti S et al.

A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication.

Dig Liver Dis. 2003; 35: 232-6.

Résumé

L'infection à *H. pylori* figure parmi les infections bactériennes les plus répandues dans le monde. Cette bactérie joue un rôle majeur dans la genèse des lésions de la muqueuse gastrique ; à l'origine de pathologies gastroduodénales telles que les UGD, les lymphomes de MALT, l'adénocarcinome gastrique...

Aujourd'hui, des schémas thérapeutiques classiques ont été adoptés lors de conférences de consensus et sont choisis en fonction de la sensibilité des souches de *H. pylori* aux antibiotiques couramment utilisés, des facilités d'observance et des effets secondaires indésirables.

Les schémas IPP (double dose) + amoxicilline (1 g x 2/j) + clarithromycine (500 mg x 2/j) et IPP (double dose) + amoxicilline (1 g x 2/j) + métronidazole (500 mg x 2/j) en deux prises pendant 7 jours, ont été les premières associations à être proposées. Cependant, des échecs thérapeutiques ont été observés avec ces trithérapies conduisant à des récurrences ulcéreuses en raison de l'émergence de souches résistantes à la clarithromycine et au métronidazole ; ou à moindre degré à une mauvaise observance. La résistance à la clarithromycine est un facteur inducteur d'échec de l'éradication.

Ainsi, les associations suivantes ont été proposées comme alternative du fait de l'efficacité de ces antibiotiques :

IPP-amoxicilline-lévofloxacin ; IPP-amoxicilline-rifabutine ; IPP-amoxicilline-furazolidone ; IPP-amoxicilline-ciprofloxacine ; IPP-amoxicilline-tétracycline.

Dans certains pays, la quadrithérapie à base de bismuth a été utilisée comme alternative, mais elle est indisponible dans la plupart des pays.

Récemment, un traitement séquentiel de 10 jours répartis en deux périodes de 5 jours a été proposé, comportant IPP-amoxicilline puis IPP-clarithromycine-amoxicilline ou tinidazole, donnant un taux d'éradication meilleur que la

trithérapie IPP-A-C en 7 à 10 jours. Ce traitement est efficace chez les patients avec des souches résistantes à la clarithromycine.

Au total, la prise en charge de la récurrence ulcéreuse nécessite l'utilisation de schémas thérapeutiques efficaces déterminés à partir d'études de sensibilité des souches de *H. pylori*.