

UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2015

N° 039

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Charlotte PETITGARS

Présentée et soutenue publiquement le 26 janvier 2015

<p><i>HELICOBACTER PYLORI : IMPLICATIONS PATHOLOGIQUES ET ACTUALISATIONS THÉRAPEUTIQUES FACE AUX RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES</i></p>

Président du jury : Mr Alain REYNAUD, Professeur de Bactériologie

Directrice de thèse : Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie

Membres du jury : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de
Pharmacologie

Mme Valérie BOSCHÉ, Docteur en Pharmacie

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	10
PREMIERE PARTIE : BACTERIE ET PATHOLOGIES ASSOCIEES.....	12
Chapitre 1 : Généralités sur <i>Helicobacter pylori</i>.....	13
1. Rappels historiques.....	13
2. Epidémiologie.....	14
2.1. Réservoirs.....	14
2.1.1. Réservoir humain.....	14
2.1.2. Réservoir animal.....	15
2.1.3. Réservoir environnemental.....	15
2.2. Prévalence	15
2.2.1. Influence des conditions socio-économiques du pays	16
2.2.2. Influence de l'âge	17
2.3. Transmission	18
2.3.1. Transmission interhumaine.....	18
2.3.1.1. Transmissions oro-orale et gastro-orale	19
2.3.1.2. Transmission féco-orale	20
2.3.2. Transmission par les sources d'eau et les aliments	20
2.3.3. Transmission iatrogénique.....	20
3. Caractéristiques bactériologiques.....	21
3.1. Taxonomie	21
3.2. Caractères morphologiques.....	21
3.3. Caractères cultureux.....	22
3.4. Caractères biochimiques et enzymatiques	23
3.5. Génome et diversité génétique	23
Chapitre 2 : <i>Helicobacter pylori</i> : une bactérie pathogène.....	25
1. Facteurs impliqués dans la pathogénèse.....	25
1.1. Facteurs de virulence bactériens	25
1.1.1. Facteurs de colonisation et de persistance bactérienne.....	26
1.1.1.1. Activité uréasique.....	26
1.1.1.2. Mobilité	27
1.1.1.3. Adhérence bactérienne	27
1.1.1.4. Activités lipase et protéase.....	28
1.1.2. Facteurs de lésions tissulaires.....	28
1.1.2.1. Ilot de pathogénicité CagPAI et la protéine CagA	28
1.1.2.2. Cytotoxine vacuolisante VacA.....	30

1.1.2.3. Lipopolysaccharide (LPS).....	32
1.1.2.4. Autres protéines pro-inflammatoires.....	33
1.1.2.5. Peptidoglycane (PG).....	33
1.2. Facteurs liés à l'hôte	34
1.2.1. Réponses inflammatoire et immunitaire chez l'hôte.....	34
1.2.2. Perturbation de la sécrétion acide	35
1.2.3. Polymorphismes génétiques de l'hôte	37
1.3. Facteurs environnementaux	37
2. Pathologies associées à l'infection à <i>H. pylori</i>	39
2.1. Pathologies digestives	39
2.1.1. Gastrites	39
2.1.2. Ulcères gastroduodénaux.....	41
2.1.3. Cancer gastrique	43
2.1.4. Lymphome gastrique du MALT.....	46
2.2. Pathologies extra-digestives.....	48
2.2.1. Associations démontrées	48
2.2.1.1. Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)	48
2.2.1.2. Anémie ferriprive inexpliquée.....	49
2.2.1.3. Carence en vitamine B12	49
2.2.1.4. Urticaire chronique idiopathique.....	50
2.2.2. Associations encore hypothétiques.....	50
DEUXIEME PARTIE : DIAGNOSTIC ET ERADICATION.....	51
Chapitre 1 : Méthodes diagnostiques	52
1. Méthodes invasives	53
1.1. Examen anatomopathologique (histologie).....	53
1.2. Test rapide à l'uréase	54
1.3. Culture de <i>H. pylori</i>	55
1.4. Amplification génique.....	56
2. Méthodes non invasives	57
2.1. Sérologie	58
2.2. Détection des antigènes dans les selles.....	58
2.3. Test respiratoire à l'urée marquée au ¹³ C (TRU ¹³ C).....	59
Chapitre 2 : Indications de recherche et d'éradication	62
1. Ulcères gastriques et duodénaux	62
2. Lymphome gastrique du MALT.....	63
3. Prise d'AINS et d' aspirine.....	63
4. Prise d' IPP.....	64
5. Prévention du cancer gastrique.....	64
6. Reflux gastro-oesophagien (RGO).....	65
7. Dyspepsie chronique non ulcéreuse	66
8. Maladies extra-gastriques	66
Chapitre 3 : Traitement d'éradication	68
1. Médicaments utilisés	68
1.1. Médicaments anti-sécrétoires.....	68

1.2. Antibiotiques	71
1.2.1. Amoxicilline	71
1.2.2. Clarithromycine	72
1.2.3. Métronidazole	73
1.2.4. Lévoﬂoxacine	73
1.2.5. Rifabutine	74
1.3. Médicament à base de sels de bismuth (Pylera®)	75
2. Evolution des traitements	78
3. Facteurs influençant l'efficacité du traitement	79
3.1. Défaut d'observance du patient	79
3.2. Résistances aux antibiotiques	81
3.2.1. Mécanismes de résistance et impact sur les taux d'éradication	81
3.2.1.1. Résistance à la clarithromycine	82
3.2.1.2. Résistance au métronidazole	84
3.2.1.3. Résistance à la lévoﬂoxacine	85
3.2.2. Détermination de la sensibilité aux antibiotiques	86
3.2.2.1. Antibiogramme standard par la méthode des disques	86
3.2.2.2. E-test	87
3.2.2.3. Détection moléculaire	87
4. Stratégies thérapeutiques recommandées en France en 2014	90
4.1. Traitement de première ligne chez l'adulte	90
4.1.1. Traitement séquentiel	91
4.1.2. Quadrithérapie bismuthée	92
4.2. Contrôle d'éradication	93
4.3. Traitement de deuxième ligne chez l'adulte	94
4.4. Traitement de troisième ligne chez l'adulte	94
4.5. Cas des sujets allergiques à l'amoxicilline	97
4.6. Traitement de l'infection chez l'enfant	97
4.7. Comparatif des coûts associés aux différents traitements éradicateurs	99
5. Alternatives thérapeutiques	99
5.1. Essais vaccinaux	99
5.2. Utilisation des probiotiques	100
CONCLUSION	102
BIBLIOGRAPHIE	104

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

CagA : Cytotoxin associated gene A

Cag PAI : Cytotoxin associated gene Pathogenicity Island

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNRCH : Centre National de Référence des *Campylobacters* et *Helicobacters*

DCI : Dénomination Commune Internationale

GEFH : Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter*

HAS : Haute Autorité de Santé

IARC : International Agency for Research on Cancer

IL : Interleukine

INCa : Institut National du Cancer

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

MALT : *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (Tissu lymphoïde associé aux muqueuses)

NF-kB : Facteur Nucléaire-Kappa B

NHPH : Non *H. pylori Helicobacter*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PG : Peptidoglycane

PTI : Purpura Thrombocytopénique idiopathique

RGO : Reflux gastro-oesophagien

SNFGH : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

TRU ¹³C : Test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C

VacA : Vacuolating cytotoxin A

WGO : World Gastroenterology Organization

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans le monde (Azevedo *et al.*, 2007).

Figure 2 : Morphologie de *H. pylori* en microscopie électronique.

(<http://www.helicobacter.fr>)

Figure 3 : Activité de l'enzyme uréase.

(www.pasteur.fr/formation/AAEIP/Downloads/Hilde_de_Reuse.ppt)

Figure 4 : Assemblage du système de sécrétion de type IV et conséquences au niveau de la signalisation cellulaire induite par la translocation de CagA dans la cellule hôte (Backert et Selbach, 2008).

Figure 5 : Fonctions cellulaires de la cytotoxine VacA.

(www.pasteur.fr/formation/AAEIP/Downloads/Hilde_de_Reuse.ppt)

Figure 6 : Schéma de l'estomac humain.

(<http://www.lecorpshumain.fr/wp-content/uploads/2012/01/estomac.jpg>)

Figure 7 : Schéma illustrant les facteurs impliqués dans la pathogenèse liée à l'infection à *H. pylori* (D'après De Reuse, Institut Pasteur).

(www.pasteur.fr/formation/AAEIP/Downloads/Hilde_de_Reuse.ppt)

Figure 8 : Expression de la pathologie gastroduodénale à *H. pylori* en fonction de la topographie de la gastrite et de ses conséquences sur la sécrétion acide. G : Gastrine ; H⁺ : acide ; N : Normal

(<http://www.em-consulte.com/en/article/132479/iconosup>)

Figure 9 : Conséquences cliniques de l'infection à *H. pylori* en fonction du temps (Mégraud, 2003a).

Figure 10 : Répartition mondiale de l'incidence du cancer gastrique chez l'homme (Globocan, 2012).

(<http://globocan.iarc.fr/>)

Figure 11 : Cascade des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer (Lamarque, 2008).

Figure 12 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13.

(<http://umvf.univ-nantes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item290/site/html/iconographie.html>)

Figure 13 : Taux des résistances primaires à la clarithromycine 2008-2009 (Mégraud *et al.*, 2013).

Figure 14 : Sites des mutations impliquées dans la résistance à la clarithromycine (Giorgio *et al.*, 2013).

Figure 15 : Taux des résistances primaires à la lévofloxacine 2008-2009 (Mégraud *et al.*, 2013).

Figure 16 : Détermination des résistances aux macrolides et aux quinolones par HelicoDR®.
(<http://www.helicobacter.fr/index.php/etudes-en-cours/helicostic>)

Figure 17 : Prise en charge de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte.

(<http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/prise-en-charge-de-helicobacter-pylori-en-2014/>)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Prévalence de l'infection à *H. pylori* chez les enfants de différents pays en fonction de l'âge (Salih, 2009).

Tableau II : Tests invasifs à partir des prélèvements gastriques (Lamarque *et al.*, 2012).

Tableau III : Tests non invasifs (Lamarque *et al.*, 2012).

Tableau IV: Recommandations de recherche et d'éradication de *H. pylori* (Lamarque *et al.*, 2012).

Tableau V : Récapitulatif des IPP utilisables chez l'adulte dans l'éradication de *H. pylori* (Afssaps, 2007).

Tableau VI : Récapitulatif des IPP utilisables chez l'enfant dans l'éradication de *H. pylori* (Afssaps, 2007).

Tableau VII : Récapitulatif des antibiotiques utilisables chez l'adulte au cours du traitement d'éradication (Lamarque *et al.*, 2012).

Tableau VIII : Récapitulatif des antibiotiques utilisables chez l'enfant au cours du traitement d'éradication (Lamarque *et al.*, 2012).

Tableau IX : Schéma du traitement séquentiel chez l'adulte.

Tableau X : Schéma de la quadrithérapie bismuthée (HAS, 2012).

Tableau XI : Trithérapie avec la lévofloxacine en troisième ligne.

Tableau XII : Trithérapie avec la rifabutine en troisième ligne.

Tableau XIII : Traitement séquentiel chez l'enfant.

INTRODUCTION

Pendant longtemps, l'ulcère gastroduodéal fut considéré par les médecins comme résultant d'un stress ou d'un régime alimentaire inadéquat. Seuls les traitements symptomatiques permettaient alors un soulagement temporaire des douleurs gastriques.

Puis, en 1982, une nouvelle théorie sur l'explication de la pathologie ulcéreuse fut avancée par deux chercheurs australiens, B. J. Marshall et J. R. Warren. Ainsi, ils révélèrent, après culture de biopsies gastriques, la présence d'une bactérie inconnue de type spiralée dans l'estomac de nombreux individus atteints de gastrite chronique ou d'ulcère gastroduodéal. Cette découverte n'eut pas le retentissement attendu par ces auteurs. La communauté médicale resta longtemps sceptique sur l'hypothèse d'une maladie infectieuse, essentiellement parce que l'on pensait que la survie d'une bactérie était impossible en milieu acide. Cependant, les connaissances apportées ultérieurement sur cette bactérie, que l'on dénomma *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), permirent de confirmer son rôle pathogène au niveau de la muqueuse gastrique. Dès lors, sa responsabilité fut confirmée dans les ulcères gastroduodénaux et par la suite, son implication mise en lumière dans des pathologies plus sévères de type tumoral : l'adénocarcinome gastrique et le lymphome gastrique du MALT.

Une véritable révolution s'opère alors dans le monde de la gastro-entérologie. Ainsi, un simple traitement antibiotique permet de prévenir ou de guérir ces maladies. En 1994, *H. pylori* fut classé carcinogène de type 1 par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Il est, à ce jour, la seule espèce bactérienne impliquée de façon certaine dans la genèse de cancer. En 2005, sa découverte valut aux deux chercheurs australiens le prix Nobel de médecine.

L'infection à *H. pylori* touche l'ensemble de la planète, particulièrement les pays en voie de développement où la prévalence peut atteindre 80 à 90 %. Les pays développés ont des taux de prévalence nettement inférieurs mais la résistance croissante de la bactérie aux antibiotiques rend le combat contre *H. pylori* difficile.

De par sa pathogénicité, l'éradication de *H. pylori* est devenue un enjeu mondial de santé publique. Des consortiums de scientifiques se réunissent régulièrement à travers le monde, afin de mettre à jour les nouvelles connaissances et réévaluer les stratégies thérapeutiques face aux nouvelles capacités de résistance de la bactérie, le but étant l'éradication progressive et l'éventuelle mise au point d'un vaccin.

PREMIERE PARTIE

BACTERIE ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

Chapitre 1 : Généralités sur *Helicobacter pylori*

1. Rappels historiques

L'existence de bactéries spiralées dans l'estomac humain a été suspectée pendant plus d'un siècle et fut, d'ailleurs, mentionnée dans les travaux de quelques scientifiques. Mais, c'est au cours de l'année 1982, que deux chercheurs australiens, J.R. Warren et B.J. Marshall, confirmèrent l'existence d'une bactérie dans le milieu stomacal.

Se référant aux anciennes publications, ils suspectèrent la présence, au niveau de la muqueuse gastrique, d'un micro-organisme proche du genre *Campylobacter*, susceptible d'être en cause dans la pathologie ulcéreuse. Ils décidèrent, afin de l'identifier, de mettre en culture des biopsies gastriques et d'utiliser des conditions de croissance similaires, sur gélose au sang cuit et en atmosphère micro-aérophile. Les premières tentatives furent infructueuses en raison d'un temps d'incubation trop court. Puis, suite au long week-end de Pâques de cinq jours, l'apparition de colonies permit l'isolement d'une nouvelle bactérie. Elle fut d'abord baptisée *Campylobacter pylori* en raison de sa ressemblance avec le genre *Campylobacter*, de par sa morphologie spiralée et la présence de flagelles (Marshall et Warren, 1984). Par la suite, l'étude de ses propriétés phénotypiques et génotypiques a conduit à la définition d'un nouveau genre nommé *Helicobacter*. La bactérie est alors renommée *H. pylori* en 1989 (Goodwin *et al.*, 1989).

Cette découverte mit du temps à être acceptée par de nombreux médecins car la mise en cause d'un micro-organisme dans la pathologie ulcéreuse leur était difficilement concevable. Cela signifiait également une remise en question totale des théories anciennes. Par la suite, une fois ce postulat accepté, *H. pylori* révolutionna le monde de la gastro-entérologie. La maladie ulcéreuse, jusqu'alors chronique avec de nombreuses poussées, devint une maladie essentiellement infectieuse, guérissable par simple traitement antibiotique. Dans les années 90, un autre bouleversement s'opéra avec la mise en cause de la bactérie dans deux pathologies tumorales graves, l'adénocarcinome gastrique et le lymphome gastrique du MALT, modifiant totalement leur prise en charge. En parallèle de ces révélations, *H. pylori*, par sa complexité, devint un fabuleux sujet d'étude pour les microbiologistes.

2. Epidémiologie

2.1. Réservoirs

2.1.1. Réservoir Humain

L'Homme est le principal réservoir de *H. pylori* et l'estomac, son habitat majoritaire (Cover et Blaser, 2009). Ses propriétés de virulence lui assurent une parfaite adaptation au milieu gastrique en lui permettant de résister à l'acidité, d'interagir avec les cellules épithéliales et d'échapper à la réponse immunitaire. *H. pylori* peut ainsi persister dans l'estomac humain durant des décennies en l'absence d'éradication. Sa localisation est essentiellement antrale mais la bactérie peut être présente dans toutes les parties de l'estomac.

En dehors de la muqueuse gastrique, *H. pylori* a pu être détecté dans la salive, les selles (Momtaz *et al.*, 2012) et la plaque dentaire (Al Sayed *et al.*, 2014) par des méthodes de Polymerase Chain Reaction (PCR). Ces réservoirs extra-gastriques sont transitoires et seraient impliqués dans la transmission de la bactérie. De plus, la présence de *H. pylori* dans la plaque dentaire pourrait expliquer la ré-infection chez certains sujets (Al Sayed *et al.*, 2014).

Par ailleurs, d'autres *Helicobacter* gastriques peuvent être rencontrés au niveau de l'estomac humain. Ces bactéries sont souvent désignées, à tort, comme « *Helicobacter heilmannii* ». Elles appartiennent, en fait, à un groupe de non *H. pylori* *Helicobacter* (NHPH) de morphologie typique en spirale et difficilement cultivables. Spécifiques de leur hôte, elles colonisent l'estomac de certains animaux domestiques (porc, chien, chat) et peuvent être transmises à l'Homme lors de contacts étroits. Ces infections à NHPH, considérées comme des zoonoses, sont toutefois très rares chez les humains et engendrent des pathologies gastriques similaires à celles rencontrées avec *H. pylori*, notamment la gastrite chronique et le lymphome du MALT (Mégraud et Lehours, 2007).

Helicobacter suis, isolé de l'estomac des porcs, est l'espèce de NHPH la plus fréquemment rencontrée chez l'Homme. Il a récemment été démontré que *Helicobacter suis* peut être présent sur la viande de porc et y survivre, ce qui suggère que la consommation de viande contaminée peut être une source d'infection pour l'Homme (Flahou *et al.*, 2014).

2.1.2. Réservoir animal

H. pylori a été détecté fortuitement dans l'estomac de quelques primates non humains (singes). Cependant, ces réservoirs restent très négligeables comparativement à l'Homme (Fox, 1995; Handt *et al.*, 1997). Ils ne peuvent être incriminés dans la transmission de la bactérie en raison du contact insignifiant entre les humains et les singes.

Par ailleurs, il est aujourd'hui établi que les *Helicobacter* rencontrés dans l'estomac de certains animaux sont spécifiques de leur hôte (Solnick et Shauer, 2001).

2.1.3. Réservoir environnemental

Plusieurs études, réalisées principalement dans les pays en développement, suggèrent l'existence de réservoirs environnementaux (nourriture et sources d'eau) (Khalifa *et al.*, 2000; Bellack *et al.*, 2006). De l'ADN appartenant à *H. pylori* a bien été retrouvé dans l'eau, au sein de biofilms et dans des aliments par des techniques moléculaires (Gião *et al.*, 2008; Azevedo *et al.*, 2009; Atapoor *et al.*, 2014).

2.2. Prévalence

L'infection à *H. pylori* est l'infection bactérienne chronique la plus répandue. Elle concerne la moitié de la population mondiale : de 20 à 90 % des sujets sont infectés selon les pays (Figure 1, page 16). La prévalence de l'infection à *H. pylori* varie en fonction des conditions socio-économiques du pays et de l'âge des individus.

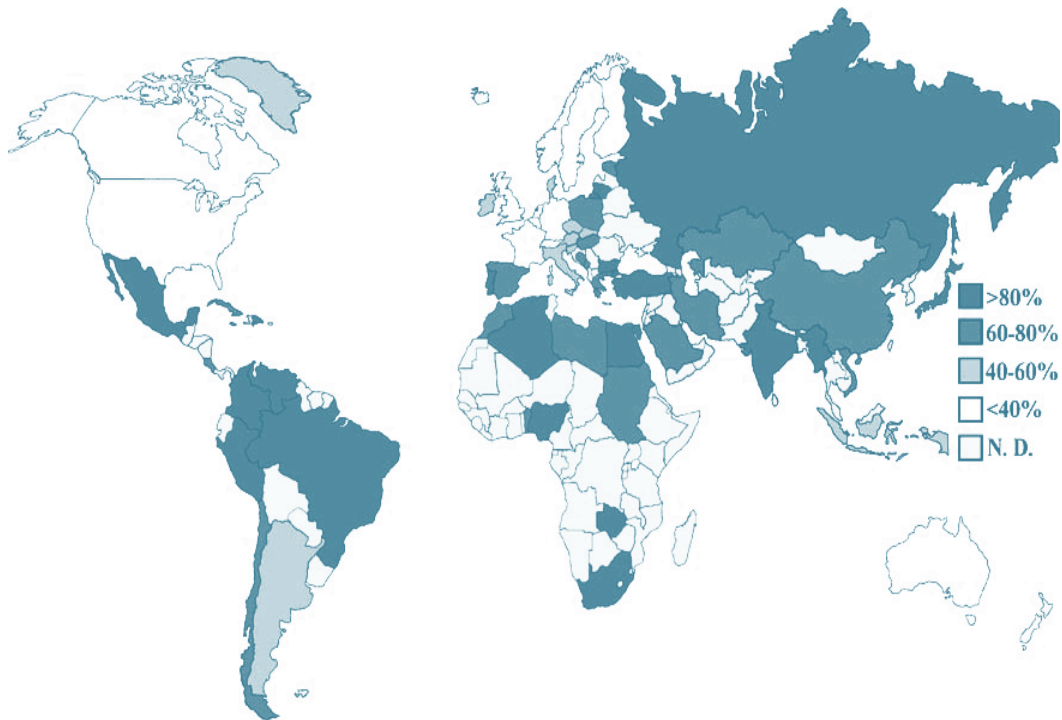


Figure 1 : Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans le monde (Azevedo *et al.*, 2007).

2.2.1. Influence des conditions socio-économiques du pays

L'infection à *H. pylori* est davantage présente dans les pays en voie de développement (80 à 90 %) que dans les pays industrialisés (25 à 30 %) (Figure 1).

La prévalence plus élevée dans ces pays s'explique par des conditions sanitaires précaires, une grande promiscuité, une méconnaissance de l'infection et un accès souvent limité aux traitements (Nurgalieva *et al.*, 2002; Vale et Vitor, 2010). L'infection à *H. pylori* peut toucher jusqu'à 90 % de la population d'un pays révélant un réel problème de santé publique étant donnée sa pathogénicité. Ainsi, en Amérique du Sud, Turquie et Pakistan, la prévalence est de plus de 80 % (World Gastroenterology Organization = WGO, 2010). Au Bangladesh, elle est de 90 % (WGO, 2010).

Dans les pays développés, la prévalence varie entre 20 et 50 % (WGO, 2010). Elle est de 26 % en Suisse, 11 % en Suède (WGO, 2010). En France, l'infection à *H. pylori* concerne 20 à 50 % de la population (HAS, 2010).

L'incidence de l'infection diminue régulièrement dans certains pays avec en parallèle, une baisse de l'incidence des pathologies associées à la présence de *H. pylori* (Cover et Blaser, 2009). Cette réduction s'observe à la fois dans les pays développés en raison d'une éradication plus fréquente (Brown, 2000) et, dans certains pays émergents grâce à une amélioration des conditions de vie et d'hygiène (Mégraud, 2010). Ceci a été démontré dans une étude rétrospective (2002-2009) réalisée sur 1030 enfants de Buenos Aires. Les auteurs ont trouvé une prévalence de 41,2 % pour la période de 2002 à 2004, diminuant à 26 % pour la triennale 2007-2009 (Janjetic *et al.*, 2011).

2.2.2. Influence de l'âge

L'infection à *H. pylori* survient essentiellement pendant l'enfance (Granstrom *et al.*, 1997). Les études montrent qu'elle s'acquiert à un âge souvent inférieur à cinq ans (Malaty *et al.*, 2002; Salih, 2009). Le risque diminue par la suite du fait de contacts moins étroits et moins prolongés entre l'enfant et la mère notamment.

Dans les pays développés, la prévalence est faible chez les enfants (Tableau I, page 18), surtout ceux des nouvelles générations (Mégraud, 2010). En revanche, la prévalence est plus élevée chez les adultes, en particulier les populations d'âges supérieurs à 60 ans (Salles et Mégraud, 2007). Les conditions de vie et d'hygiène plus défavorables durant leur enfance permettaient une transmission plus facile qu'aujourd'hui. Dans la population adulte des pays développés, on constate également une prévalence plus élevée chez les populations immigrées des pays en voie de développement.

Dans les pays en voie de développement, la prévalence est plus élevée durant l'enfance en raison des conditions sanitaires plus précaires (Tableau I, page 18). Elle augmente avec l'âge. Chez l'adulte, elle atteint souvent 80-90 % (WGO, 2010). La majorité des sujets se contamine durant l'enfance et reste infectée toute la vie.

Tableau I : Prévalence de l'infection à *H. pylori* chez les enfants de différents pays en fonction de l'âge (Salih, 2009).

Pays	Âge (ans)	Infection à <i>H. pylori</i> (en %)
Les pays développés		
Suède	<2	13.6
Irlande	<3	8.6
Allemagne	<3	2.4
Japon	<2	3.7
Pays en développement		
Viêt-Nam	<3	22,6
Mexique	<5	46,7
Egypte	<6	33,0
Bangladesh	<5	80,0
Inde	<5	57,0
Brésil	<6	40.0
Arabie Saoudite	<10	32.4

2.3. Transmission

Les caractéristiques exactes de contamination sont encore mal comprises. Toutefois, les études épidémiologiques reconnaissent certains modes de transmission; le principal étant la contamination interhumaine par contact direct selon des modalités variables : oro-orale, féco-orale et gastro-orale (Brown, 2000; Mégraud, 2003a). La contamination indirecte par des sources d'eau et les aliments est aussi évoquée ainsi que plus rarement une voie iatrogénique durant les endoscopies.

2.3.1. Transmission interhumaine

La transmission de personne à personne survient surtout durant la petite enfance. Elle est facilitée par l'immaturation de la muqueuse gastrique qui favorise l'implantation de la bactérie et par certains facteurs influençant la contamination notamment l'hygiène, les gastro-

entérites, les contacts rapprochés et les logements surpeuplés (Brown, 2000). La voie intrafamiliale est prédominante (Schwarz *et al.*, 2008) : des parents aux enfants, au sein des fratries et entre conjoints (Mégraud, 2003a). Elle a d'ailleurs été démontrée par des études moléculaires mettant en évidence une empreinte génétique identique pour les souches retrouvées chez les enfants et les parents (Vincent *et al.*, 1994). Néanmoins, le rôle de la mère semble prédominant dans la transmission : le risque d'infection chez l'enfant est plus élevé si elle est porteuse de la bactérie plutôt que le père (Dominici *et al.*, 1999).

2.3.1.1. Transmission oro-orale et gastro-orale

Elles représentent les voies de contamination interhumaine prédominantes et nécessitent un contact étroit entre individus ; la survie de la bactérie étant très brève en dehors de l'estomac. Elles se font par le biais de la salive ou du liquide gastrique contaminés, lors de vomissements ou de reflux gastro-oesophagien (RGO) (Leung *et al.*, 1999; Mégraud, 2003a). Elles concernent aussi bien les pays industrialisés que les pays en développement mais avec des taux d'incidence différents selon le statut socio-économique du pays.

Dans les pays en développement, la surpopulation, la vie en communauté, le manque d'hygiène, les vomissements fréquents favorisent fortement la contamination (Webb *et al.*, 1994; Nurgalieva *et al.*, 2002). Certaines pratiques culturelles peuvent également faciliter la transmission oro-orale. Par exemple, dans certains pays africains, le taux d'incidence chez les enfants en bas âge est plus élevé dans les familles pratiquant la pré-mastication des aliments que dans celles n'y ayant pas recours (Azevedo *et al.*, 2009).

Dans les pays développés, les contaminations oro-orale et gastro-orale sont aussi majoritaires notamment au sein d'une même famille, par la salive et/ou liquide gastrique, des parents aux enfants. L'acquisition est aussi possible au sein des couples si l'un des conjoints est porteur (Brenner *et al.*, 1999).

2.3.1.2. Transmission féco-orale

H. pylori ne survit que très rarement au passage intestinal en raison du changement de pH et de la présence de sels biliaires (Azevedo *et al.*, 2007). Cependant, à l'occasion d'une diarrhée, les selles peuvent renfermer des bactéries vivantes mais de manière inconstante, ce qui suggère une contamination féco-orale possible par l'intermédiaire des mains.

Cette voie est préférentielle dans les pays les moins avancés en regard des diarrhées fréquentes, de l'hygiène fécale sommaire et de l'absence d'assainissement des eaux usées (Brown, 2000). Dans les pays développés où les familles sont plus petites, les diarrhées moins fréquentes, l'hygiène adaptée et le traitement de l'eau efficace, la probabilité d'une telle transmission semble relativement faible.

2.3.2. Transmission par les sources d'eau et les aliments

Cette transmission concerne les pays en développement où la prévalence de l'infection est élevée et l'accès à l'eau potable limitée (Brown, 2000).

A Lima, des études ont rapporté très tôt que l'eau de boisson fournie par la municipalité semblait être une source importante de contamination pour les enfants, et ceci dans les familles à bas et haut niveau socioéconomique (Klein *et al.*, 1991). La consommation de légumes crus a aussi été incriminée en raison d'une probable pollution par de l'eau contaminée (Vale et Vitor, 2010). Dans les zones rurales, des études ont montré que les enfants nageant dans les rivières et consommant l'eau ont un risque plus élevé d'infection (Klein *et al.*, 1991; Goodman *et al.*, 1996). Toutefois, ces données sur la relation entre l'eau et l'infection par *H. pylori* nécessitent d'être confirmées.

2.3.3. Transmission iatrogénique

Cette voie concerne essentiellement les gastro-entérologues qui ont un risque plus élevé d'infection à *H. pylori* lors des endoscopies (Peters *et al.*, 2011), ainsi que les infirmiers manipulant les sondes gastriques. La transmission peut aussi avoir lieu chez les patients par le biais des appareillages médicaux (endoscopes, instruments d'hygiène dentaire) mal

désinfectés. Cependant, les procédures de désinfection minimisent fortement ce mode de contamination.

3. Caractéristiques bactériologiques

3.1. Taxonomie

H. pylori est une bactérie classée dans le règne des *Bacteria*, la division *Proteobacteria*, la classe *Epsilonproteobacteria* et l'ordre des *Campylobacterales*. Elle appartient à la famille des *Helicobacteriaceae* (Mégraud et Lehours, 2007).

Le genre *Helicobacter* rassemble de nombreuses espèces de bactéries, lesquelles se caractérisent par une spécificité d'hôte. Ainsi, *H. pylori*, chef de file du genre, est spécifique de l'Homme, *Helicobacter suis* du porc, *Helicobacter bovis* du bovin (Solnick et Schauer, 2001).

3.2. Caractères morphologiques

H. pylori est un bacille gram négatif, spiralé, non sporulé mesurant de 2 à 6 µm de long et 0,5 à 1 µm de large (Goodwin *et al.*, 1989), pouvant également exister sous une forme ronde dite coccoïde viable mais non cultivable *in vitro* (Kusters *et al.*, 1997). Il se caractérise par la présence de 3 à 5 flagelles unipolaires (Figure 2, page 22), engainés par une double couche phospholipidique et composés de deux sous-unités structurales distinctes : les flagellines FlaA et FlaB. Cet appareil flagellaire lui confère une parfaite mobilité dans la muqueuse gastrique (O'Toole *et al.*, 2000).



Figure 2 : Morphologie de *H. pylori* en microscopie électronique.
(GEFH, <http://www.helicobacter.fr>).

3.3. Caractères cultureux

H. pylori est une bactérie micro-aérophile, sa croissance est optimale dans une atmosphère humide contenant un taux d'O₂ de 2 à 5 % et un taux de CO₂ de 10 % (Mégraud et Lehours, 2007). Bien que l'habitat naturel de la bactérie soit l'estomac humain, *H. pylori* ne survit que brièvement à un pH très acide. Sa croissance est possible dans une gamme de pH comprise entre 5.5 et 8 et de façon optimale à pH neutre (Kusters *et al.*, 2006).

H. pylori est une bactérie exigeante. L'isolement et la culture requièrent des milieux de croissance enrichis en sang ou sérum (<http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie>) tels que :

- La gélose sélective *Helicobacter pylori* (PYL) de bioMérieux.
- La gélose Columbia/Brucella de Wilkins Chalgren enrichie à 10 % de sang de cheval ou de sang de mouton.

La croissance est optimale à 37°C et nécessite 2 à 5 jours d'incubation. La présence de la bactérie se traduit généralement par l'apparition de colonies translucides, régulières, non pigmentées et d'un diamètre de 1 mm (Site internet de Microbiologie Médicale).

Par ailleurs, *H. pylori* doit être viable pour être cultivé. Or, c'est une bactérie fragile. Afin qu'elle puisse être isolée vivante à partir de biopsies gastriques, il est nécessaire d'adopter certaines précautions lors du prélèvement et de l'acheminement au laboratoire. Pour un transport à court terme (4 heures maximum), les biopsies peuvent être placées dans une solution saline ou dans un milieu de transport adapté maintenu à 4°C. Sinon, elles doivent

subir une congélation à -70°C . La culture de *H. pylori* n'est seulement réalisée que par quelques laboratoires spécialisés en France.

3.4. Caractères biochimiques et enzymatiques

L'uréase fournit à *H. pylori* une activité enzymatique très caractéristique, indispensable à sa survie. Elle lui permet de convertir l'urée, présente dans le milieu gastrique, en ammoniac et CO_2 . Le pH environnant est alors augmenté et lui permet de résister à l'acidité gastrique. *H. pylori* possède aussi une catalase, une oxydase, une superoxyde dismutase qui décompose les ions superoxydes en peroxyde d'hydrogène et oxygène (Mégraud et Lehours, 2007). Elle synthétise également une gamma glutamyl transférase, une leucine aminopeptidase et une phosphatase alcaline (Mégraud *et al.*, 1985).

3.5. Génome et diversité génétique

Le génome de *H. pylori* (Souche 26695) a été complètement séquencé en 1997 (Tomb *et al.*, 1997) suivi, peu après, du génome de la souche J99 (Alm *et al.*, 1999) isolée d'un patient atteint d'un ulcère duodénal. Par la suite, d'autres séquençages ont été réalisés sur des souches d'origines pathologiques et géographiques diverses et ont permis, en étudiant les gènes de virulence, d'apporter de nombreux éléments sur l'explication du caractère plus ou moins pathogène de la bactérie (de Korwin et Lehours, 2010).

Le génome se compose d'un seul chromosome circulaire de petite taille, 1,6 Mbp (De Reuse et Bereswill, 2007), avec une proportion de Guanine + Cytosine (GC %) comprise entre 35 et 40 % (Kusters *et al.*, 2006). Une partie du génome, essentielle à la physiologie de la bactérie, est commune à l'ensemble des souches et comprend environ 1200 gènes (Gressmann *et al.*, 2005).

La comparaison génomique des différentes souches séquencées a révélé une grande variation au niveau de séquences nucléotidiques de gènes particuliers. Les gènes concernés par cette diversité génétique sont particulièrement impliqués dans la virulence de la bactérie,

expliquant, en partie, la grande variabilité du pouvoir pathogène de *H. pylori* (Blaser et Berg, 2001).

La bactérie est donc génétiquement très hétérogène capable de s'adapter parfaitement à son environnement et ce, grâce à des taux de mutations et de recombinaisons élevés (Falush *et al.*, 2001). Chaque souche possède des séquences uniques (Gressmann *et al.*, 2005). Ainsi, au niveau du génome, on peut trouver des régions nucléotidiques avec un faible GC % qui peut s'expliquer par des échanges génétiques entre bactéries lors de transferts horizontaux (de Korwin et Lehours, 2010). Des mutations ponctuelles sont également en cause dans cette diversité allélique. Elles sont d'ailleurs à l'origine des résistances aux antibiotiques, mettant en exergue la formidable adaptabilité de la bactérie à un nouvel environnement.

Par ailleurs, des différences génomiques sont observées entre les souches provenant de zones géographiques différentes. Une explication à ces différences a été apportée. D'après certaines études, *H. pylori* était déjà présent dans l'estomac de nos ancêtres en Afrique, il y a environ 58 000 ans (Linz *et al.*, 2007). Cela signifie que *H. pylori* a accompagné l'Homme durant les grandes migrations vers l'Asie et l'Europe. Suite à la séparation géographique des différentes populations, les souches auraient évolué indépendamment. Cette découverte prouve que la bactérie a su établir une relation longue et intime avec son hôte lui permettant d'acquérir de nombreuses stratégies pour une colonisation robuste et persistante.

Chapitre 2 : *Helicobacter pylori* = bactérie pathogène

H. pylori est une bactérie non commensale à fort pouvoir pathogène. Sa présence au niveau de l'estomac s'accompagne toujours d'une inflammation de la muqueuse gastrique dénommée gastrite.

D'abord aiguë, la gastrite passe généralement inaperçue puis évolue au fil du temps vers une gastrite chronique par le biais de facteurs bactériens qui permettent à *H. pylori* de coloniser la muqueuse gastrique et de perdurer en échappant à la réponse immunitaire de l'hôte. Asymptomatique chez la majorité des sujets, cette gastrite chronique peut cependant conduire à des pathologies plus sévères (ulcères gastroduodénaux, pathologies tumorales) dont l'évolution et les caractéristiques sont déterminées par une combinaison de trois facteurs : la souche avec ses différents marqueurs de virulence, les facteurs liés à l'hôte et l'environnement (Wroblewski *et al.*, 2010) (Figure 7, page 38).

1. Facteurs impliqués dans la pathogénèse

1.1. Facteurs de virulence bactériens

Les facteurs de virulence bactériens jouent un rôle déterminant dans l'évolution de l'infection. Ainsi, certains permettent à la bactérie de résister à l'acidité gastrique, de se mouvoir dans le mucus et d'échapper à la réponse immunitaire : ce sont ses facteurs de colonisation et de persistance.

D'autres sont responsables de l'altération de la muqueuse gastrique. Présents et exprimés de manière variable suivant les souches, ces facteurs sont codés par des gènes présentant un grand polymorphisme génétique conditionnant le pouvoir plus ou moins pathogène de la bactérie. Les plus étudiés sont ceux codés par l'îlot de pathogénicité CagPAI, et en particulier le gène *cagA*, ainsi que la cytotoxine vacuolisante VacA. D'autres agents pro-inflammatoires sont aussi impliqués dans les lésions gastriques.

1.1.1. Facteurs de colonisation et de persistance bactérienne

1.1.1.1. Activité uréasique

L'uréase confère à *H. pylori* une capacité de résistance à l'acidité gastrique unique dans le monde bactérien. Son rôle est primordial dans le pouvoir de colonisation. Il a d'ailleurs été observé que les bactéries déficitaires en uréase sont incapables de survivre dans le milieu gastrique (Eaton *et al.*, 1991).

Produite abondamment (6 à 10 % des protéines totales) (Mobley *et al.*, 1988), cette métalloenzyme à Nickel, de localisation cytoplasmique, assure l'hydrolyse de l'urée prélevée dans le milieu environnant gastrique en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac, en neutralisant les ions H^+ du milieu gastrique, augmente le pH indispensable à la survie de la bactérie dans un environnement acide (Figure 3).

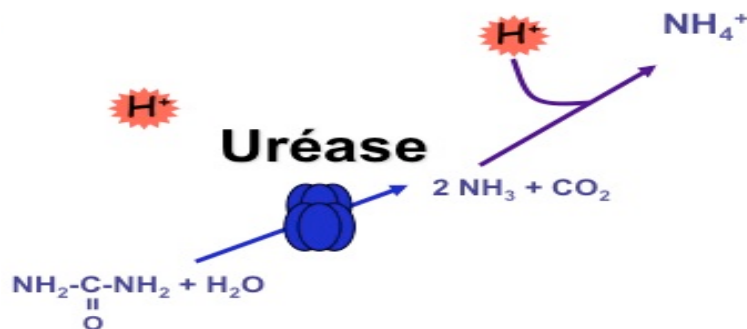


Figure 3 : Activité de l'enzyme uréase.

(www.pasteur.fr/formation/AAEIP/Downloads/Hilde_de_Reuse.ppt)

L'uréase est codée par deux opérons *ureAB* et *ureIEFGH*. Les gènes *ureA* et *ureB* codent pour la structure de l'enzyme, les cinq autres gènes codent pour les protéines qui activent l'enzyme (Contreras et Labigne, 2003). Le gène *ureI* code pour un canal à urée situé au niveau de la membrane cytoplasmique capable de s'ouvrir ou de se fermer suivant les

conditions acides du milieu gastrique. Il est indispensable à la survie de la bactérie (Weeks *et al.*, 2000).

L'ammoniac, issu de l'hydrolyse de l'urée, altère l'épithélium gastrique en inhibant le renouvellement et la réparation cellulaire (Sobhani *et al.*, 2005). Par ailleurs, l'uréase contribue aux altérations tissulaires par recrutement des neutrophiles et des monocytes dans la muqueuse et par l'induction de la production de cytokines pro-inflammatoires (Lamarque *et al.*, 2003).

1.1.1.2. Mobilité

H. pylori ne survit que très brièvement au pH acide de l'estomac (pH 1 à 2). Pour subsister, la bactérie doit donc abréger son séjour dans la lumière gastrique et se diriger rapidement vers la muqueuse où le pH est plus élevé (Schreider *et al.*, 2005).

Sa mobilité est donc un facteur indispensable à sa survie et à la colonisation de la muqueuse gastrique. Cette propriété est conférée par sa forme spiralée et par la présence de 3 à 5 flagelles unipolaires dont la rotation assure sa propulsion (Contreras et Labigne, 2003).

1.1.1.3. Adhérence bactérienne

L'adhérence est également un caractère déterminant pour le pouvoir pathogène de *H. pylori*. Suite à son cheminement à travers la lumière gastrique, *H. pylori* rejoint le mucus où s'opère la multiplication bactérienne. En parallèle, certaines bactéries entrent en interaction avec les cellules épithéliales par le biais des adhésines. La colonisation reste donc extra-cellulaire. Par cet ancrage, la bactérie est ainsi capable de demeurer dans l'estomac en résistant au péristaltisme gastrique et au renouvellement cellulaire. Elle peut aussi, par son système de sécrétion de type IV (SSTIV), transmettre des facteurs de virulence dans les cellules épithéliales et contribuer à la persistance de l'infection en affaiblissant la réponse de l'hôte.

Environ 4 % du génome de *H. pylori* code pour les protéines de la membrane externe (Yamaoka, 2010). Parmi ces adhésines, deux principales ont été identifiées mais ne sont pas toujours présentes :

- BabA (Blood group antigen-binding adhesin)

L'adhésine BabA est codée par le gène *babA* qui existe sous deux formes alléliques : *babA1* et *babA2*. Elle se lie à l'antigène fucosylé Lewis^b situé à la surface des cellules épithéliales (Styer *et al.*, 2010).

L'expression de l'allèle *babA2* favorise l'ulcère duodénal et le cancer gastrique (Gerhard *et al.*, 1999; Fujimoto *et al.*, 2007).

- SabA (Sialic acid-binding adhesin)

SabA se fixe sur la structure sialylée de l'antigène Lewis^x exprimé à la surface des cellules épithéliales.

Sa présence est associée au risque d'évolution vers le cancer gastrique (Yamaoka *et al.*, 2006).

1.1.1.4. Activités lipase et protéase

H. pylori est également capable de renforcer sa colonisation au niveau de la muqueuse gastrique en affaiblissant la barrière protectrice de mucus par le biais de certaines enzymes. Ainsi, *H. pylori* possède une activité protéasique responsable de la destruction de la mucine, protéine entrant dans la composition du mucus et une activité lipasique impliquée dans l'altération de la structure phospholipidique de l'épithélium gastrique (Sobhani *et al.*, 2005).

1.1.2. Facteurs de lésions tissulaires

1.1.2.1. Ilot de pathogénicité Cag PAI et la protéine CagA

L'îlot de pathogénicité CagPAI (Cytotoxin associated gene Pathogenicity Island) est une région génomique de 40 kb comprenant une trentaine de gènes (Roesler *et al.*, 2014).

Toutes les souches de *H. pylori* n'en sont pas dotées. Ainsi, on distingue deux catégories : les souches de type I possédant dans leur génome un îlot de pathogénicité et les souches de type II qui en sont dépourvues.

Cet îlot code pour un système de sécrétion de type IV (SSTIV) et pour des protéines de la famille Cag notamment CagA codée par le gène *cagA* (Tegtmeyer *et al.*, 2011).

Environ 60 à 70 % des souches occidentales et plus de 95 % des souches d'Asie de l'Est expriment la protéine CagA (Censini *et al.*, 1996). Bien que toutes les souches induisent une gastrite, la présence de l'îlot de pathogénicité augmente le risque de gastrite sévère, de maladies ulcéreuses et de pathologies tumorales comparativement aux souches qui en sont dépourvues (Wroblewski *et al.*, 2010; Roesler *et al.*, 2014). Ceci explique, en partie, pourquoi les pays asiatiques sont plus touchés par le cancer de l'estomac.

Le SSTIV est un complexe multimérique présent chez certaines bactéries gram négatif (Figure 4, page 30). De structure analogue à une seringue, il joue le rôle de transporteur et assure les échanges génétiques (conjugaison et transfert d'ADN), ainsi que le transport de diverses macromolécules à travers la membrane cellulaire. En l'occurrence, il contribue à la virulence de *H. pylori* en assurant la translocation de facteurs bactériens à l'intérieur de la cellule épithéliale notamment du peptidoglycane (PG), ainsi que la protéine CagA, pro-oncogène, responsable de nombreux effets délétères sur la cellule épithéliale (Figure 4, page 30). Cet appareil de sécrétion permet aussi l'induction de la synthèse de l'Interleukine-8 (IL-8) à partir des cellules épithéliales. *H. pylori* active cette production par la voie du facteur nucléaire Nuclear Factor-kB (NF- kB) via l'activation de la p21-kinase (Roesler *et al.*, 2014).

Une fois dans le cytoplasme, la protéine CagA est phosphorylée sur des résidus tyrosines présents au niveau de motifs répétés Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (appelé motif EPIYA) par la tyrosine kinase de l'hôte. Le nombre de sites de phosphorylation au niveau de cette région de CagA est très variable ce qui implique une grande diversité entre les souches.

CagA dérègle également une tyrosine phosphatase (SHP-2) et initie des changements dans la signalisation de la cellule hôte avec l'induction de la cytokine pro-inflammatoire IL-8 (Yamaoka, 2012).

Dès qu'elle est sécrétée par la bactérie, la cytotoxine VacA peut exercer de multiples fonctions (Kusters *et al.*, 2006) comme le montre la figure 5 (page 32) :

- Se fixer sur son récepteur cellulaire et initier la voie pro-inflammatoire par sécrétion de cytokines (IL1- β , TNF- α , IL-6, IL-10, IL-13).
- S'accumuler à la membrane mitochondriale une fois dans le cytoplasme et provoquer l'apoptose par la réduction de la perméabilité membranaire et la libération du cytochrome c.
- Induire la formation de vacuoles intracellulaires.

Des monomères de VacA, insérés dans une bicouche lipidique, sont capables de se réassocier au niveau membranaire pour former un pore hexamérique impliqué dans le transport d'anions. Après endocytose, ces pores sont traités au niveau des compartiments endosomiaux tardifs, lesquels subissent alors un gonflement osmotique pour devenir de larges vacuoles qui engendrent des dégâts intracellulaires.

- Former un canal membranaire par regroupement de plusieurs protéines VacA et conduire à la libération des nutriments hors de la cellule épithéliale.
- Traverser les jonctions serrées intercellulaires, inhiber l'activation et la prolifération des lymphocytes T, altérer la capacité à présenter des antigènes par les lymphocytes B.

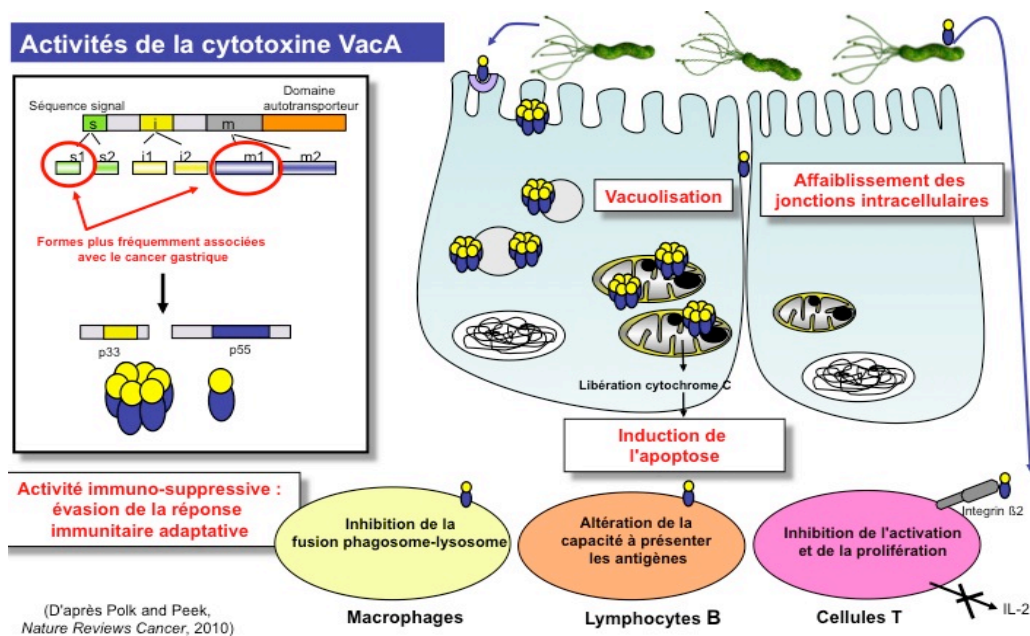


Figure 5 : Fonctions cellulaires de la cytotoxine VacA.

(www.pasteur.fr/formation/AAEIP/Downloads/Hilde_de_Reuse.ppt)

1.1.2.3. Lipopolysaccharide (LPS)

Le LPS, situé à la surface bactérienne, est uniquement présent chez les bactéries à gram négatif. Il se compose d'une chaîne antigénique O exposée à la surface de la bactérie, d'une région polysaccharidique centrale appelée core et d'une région lipidique (lipide A) ancrée dans la membrane externe. Il joue un rôle clé dans l'activation du système immunitaire et de la réponse inflammatoire. Il stimule la libération de cytokines notamment IL-8 et active les monocytes. Il inhibe la synthèse de mucine et stimule la sécrétion de pepsinogène, précurseur de la pepsine impliquée dans le catabolisme des protéines (Kusters *et al.*, 2006).

1.1.2.4. Autres protéines pro-inflammatoires

- La protéine OipA (Outer inflammatory protein A)

OipA est une protéine de la membrane externe, pro-inflammatoire, de la famille OMP (*Outer Membrane Protein*) (Blaser et Atherton, 2004). Le gène codant pour la protéine est présent chez toutes les souches mais son expression est variable (Yamaoka *et al.*, 2000). OipA renforce la production de l'IL-8 par les cellules épithéliales et génère un recrutement plus important des neutrophiles au niveau de la muqueuse, ce qui contribue à un état inflammatoire plus sévère (Roesler *et al.*, 2014). Le gène *oipA* fonctionnel est impliqué dans l'évolution de l'infection vers l'ulcère duodénal et le cancer gastrique (Wroblewski *et al.*, 2010).

- HP-NAP (*H. pylori* Neutrophil Activating Protein)

La protéine HP-NAP (Evans *et al.*, 1995) est impliquée dans le recrutement des polynucléaires neutrophiles et des monocytes au site de l'infection (Contreras et Labigne, 2003).

- DupA (Duodenal ulcer promoting gene)

Le gène *dupA* est également un facteur de virulence (Lu *et al.*, 2005; Pereira et Medeiros, 2014). Il augmente la production de l'IL-8 (Lu *et al.*, 2005).

Les souches de *H. pylori* exprimant ce gène favorisent les états inflammatoires sévères (Wroblewski *et al.*, 2010).

1.1.2.5. Peptidoglycane (PG)

En plus de la protéine CagA, le SSTIV peut délivrer à la cellule épithéliale des composants du PG appartenant à *H. pylori* (Tegtmever *et al.*, 2011).

Le PG injecté induit l'activation d'une réponse inflammatoire NF-kB dépendante conduisant à la sécrétion de l'IL-8 (Wroblewski *et al.*, 2010). La translocation de PG dans la cellule hôte

entraîne l'activation d'autres voies de signalisation qui seraient associées à un risque accru de développement de cancer gastrique.

1.2. Facteurs liés à l'hôte

Les facteurs de virulence bactériens ne sont pas les seuls éléments en cause dans l'évolution de l'infection vers des pathologies sévères. La réponse inflammatoire et immunitaire, les polymorphismes génétiques de l'hôte et le degré de sécrétion acide chez le sujet infecté conditionnent également l'expression pathologique de l'infection.

1.2.1. Réponses inflammatoire et immunitaire chez l'hôte

L'infection à *H. pylori* induit dans un premier temps une réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse gastrique avec présence de polynucléaires et de lymphoplasmocytes. Par la suite, la persistance de la bactérie provoque une forte réponse immunitaire cellulaire et humorale impliquée dans les lésions gastriques.

H. pylori ne pénètre pas dans les cellules, c'est une bactérie extra-cellulaire capable de développer une infection de surface lui permettant d'échapper aux défenses de l'hôte. De ce fait, le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires découlent d'une activation directe du système immunitaire, par interaction entre la bactérie et la cellule épithéliale via les adhésines, ou par la sécrétion de toxines bactériennes capables de pénétrer dans les cellules (PG, uréase, protéine CagA). Ainsi, lorsque la bactérie adhère aux cellules épithéliales, essentiellement au niveau de l'antrum, elle active des voies de signalisation de NF- κ B, un facteur de régulation de la transcription des gènes impliqués dans la réponse immunitaire et inflammatoire. Ceci va déclencher la production de cytokines, notamment l'IL-8, par les cellules épithéliales qui ont un rôle chimiotactique sur les polynucléaires et les macrophages, qui vont à leur tour produire des cytokines essentiellement pro-inflammatoires et entretenir l'inflammation gastrique (Van Doorn *et al.*, 1999; Lamarque *et al.*, 2002).

Lors de l'infection par *H. pylori*, le nombre de lymphocytes B et T augmente. Les cellules de type Th1 sont majoritaires (Blaser et Atherton, 2004). Cette réponse favorise

l'immunité cellulaire alors que *H. pylori* est un pathogène essentiellement extracellulaire. Ceci peut contribuer à expliquer l'échec de l'élimination de cette bactérie par la réponse immune de l'hôte et les altérations de l'épithélium qui sont observées. Les cytokines produites par les cellules T conduisent à la réponse humorale avec production d'immunoglobulines IgA et IgG par les lymphocytes B (Sobhani *et al.*, 2005).

Les réponses inflammatoires et immunitaires jouent donc un rôle clé dans le processus inflammatoire et dans l'évolution de l'infection.

1.2.2. Perturbation de la sécrétion acide

L'estomac comporte deux régions principales : le fundus et l'antra séparés par le corps gastrique. La muqueuse fundique sécrète l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque (cellules pariétales) indispensable à l'absorption de la vitamine B12 ainsi que le pepsinogène (cellules principales) activé en pepsine par l'acide chlorhydrique. La muqueuse antrale est principalement impliquée dans la régulation hormonale de la sécrétion acide. La gastrine produite par les cellules G stimule la sécrétion acide alors que la somatostatine, produite par les cellules D, l'inhibe (Figure 6, page 36).

Lors d'une infection chronique par *H. pylori*, la localisation de la gastrite peut être antrale, fundique ou diffuse selon les facteurs liés, à la fois, à la bactérie et à l'hôte. Selon sa distribution, la gastrite peut induire une diminution ou une augmentation de la sécrétion acide en agissant sur les cellules épithéliales. Ces modifications de la physiologie gastrique vont contribuer à la survenue de certaines pathologies liées à *H. pylori* telles que l'ulcère ou le cancer gastrique. Les cytokines pro-inflammatoires ont un rôle central dans ces modifications (Mc coll *et al.*, 2000).

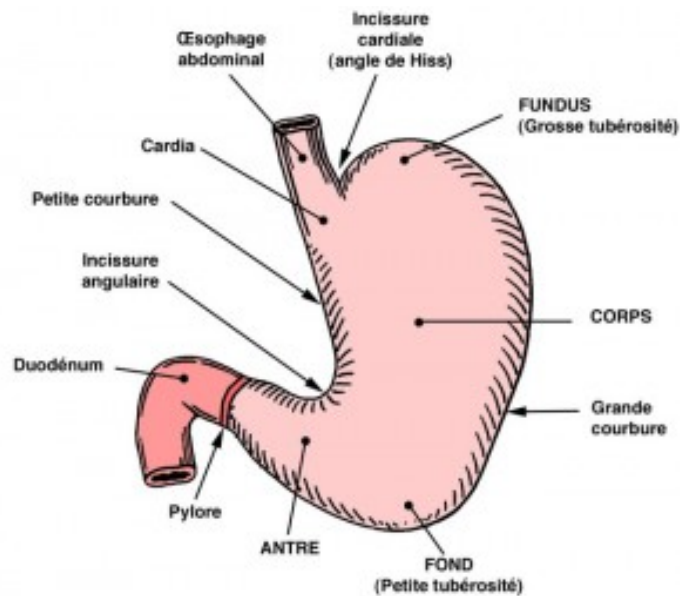


Figure 6 : Schéma d'un estomac humain.

(<http://www.lecorpshumain.fr/wp-content/uploads/2012/01/estomac.jpg>)

L'antre est la région gastrique privilégiée de *H. pylori*. A ce niveau, la gastrite conduit à une hypersécrétion acide, consécutive à une production excessive de gastrine (Blaser et Atherton, 2004). Cette dernière peut être expliquée par deux mécanismes : tout d'abord l'action des cytokines, issues du processus inflammatoire engendré par *H. pylori*, qui ont un effet direct sur les cellules G responsables de la sécrétion de gastrine et deuxièmement, le blocage de la somatostatine qui exerce normalement un effet inhibiteur sur la sécrétion de gastrine (Lamarque *et al.*, 2003).

Chez certains sujets, l'infection sera circonscrite à la région de l'antre. Chez d'autres, la gastrite va progressivement évoluer vers le fundus sous l'influence de certaines cytokines notamment TNF- α , IL-8 et IL-1 β , lesquelles induisent une inhibition de la sécrétion acide par diminution de la gastrine (Lamarque *et al.*, 2003). Chez ces sujets, l'hypochlorhydrie engendrée va donc favoriser l'évolution de la gastrite à *H. pylori* vers le fundus et aboutir à une pangastrite, point clé vers l'atrophie et le développement du cancer gastrique.

1.2.3. Polymorphismes génétiques de l'hôte

Une explication à l'évolution de la gastrite antrale vers la gastrite fundique a été donnée : le polymorphisme des gènes impliqués dans la production des cytokines serait en cause. Ainsi, le gène codant pour IL-1 β présente certains allèles capables d'entraîner une production plus importante de cette cytokine pro-inflammatoire (El-Omar *et al.*, 2000; El-Omar, 2001). Il en résulte une inhibition plus puissante de la sécrétion acide par diminution de la gastrine et une évolution favorisée vers l'atrophie gastrique et l'adénocarcinome (Figueiredo *et al.*, 2002; Amieva et El-Omar, 2008). Il en est de même pour les gènes codant pour le TNF- α (Machado *et al.*, 2003; Gorouhi *et al.*, 2008) et l'IL-8 (El-Omar *et al.*, 2003). En conséquence, certains polymorphismes génétiques influent sur le degré de la réponse inflammatoire et sur l'évolution de la gastrite. Ils suggèrent donc une susceptibilité génétique individuelle et apportent une explication à certaines formes familiales de cancer gastrique (Amieva et El-Omar, 2008).

1.3. Facteurs environnementaux

Certains facteurs environnementaux contribuent également à expliquer les différences de prévalence, rencontrées notamment dans le cancer gastrique (Figure 7, page 38). Parmi ces facteurs exogènes, l'alimentation, associée à l'infection à *H. pylori*, joue un rôle important dans la carcinogenèse gastrique. Une consommation élevée de sel et d'aliments salés favorise l'atrophie gastrique et le cancer de l'estomac (Tsugane et Sasazuki, 2007; INCa, 2014). En Asie, particulièrement au Japon, les taux de cancer très élevés sont expliqués, en partie, par une alimentation riche en poissons salés. Les nitrites sont également un facteur de risque. Ils proviennent essentiellement des procédés de fabrication (salaisons, fumaisons, conserves) et de la conversion des nitrates en nitrites par les bactéries anaérobies de l'estomac dont la croissance est stimulée par l'augmentation du pH intraluminal (Jakszyn et González, 2006; Mitry *et al.*, 2011). Une alimentation appauvrie en fruits et légumes est également corrélée à un risque accru de cancer gastrique (Kobayashi *et al.*, 2002; INCa, 2014). Par contre, un effet protecteur des antioxydants tels que la vitamine C et E, le bêta-carotène semble exister chez les patients infectés en prévenant la formation de carcinogènes (Plummer *et al.*, 2007; Mitry *et al.*, 2011).

Le tabagisme est aussi un facteur prédisposant au cancer gastrique. Plusieurs études ont rapporté un risque accru, notamment en cas d'infection à *H. pylori* (Ladeiras-Lopes *et al.*, 2008). La consommation de tabac favorise la progression des lésions pré-néoplasiques et l'évolution vers le cancer (Camargo *et al.*, 2007; Koivisto *et al.*, 2008). Le tabac augmente également le risque d'ulcère duodéal et retarde la cicatrisation des ulcères (Koivisto *et al.*, 2008).

L'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées est classé « cancérogène certain » pour l'Homme par le CIRC. Sa relation avec certains cancers est bien établie (voies aériennes supérieures, colon-rectum, sein) (INCa, 2011). En revanche, concernant le cancer de l'estomac, les études ne permettent pas d'établir clairement que l'alcool soit un facteur de risque (Steevens *et al.*, 2010; HAS, 2010). Par ailleurs, l'alcool a un effet néfaste sur les ulcères.

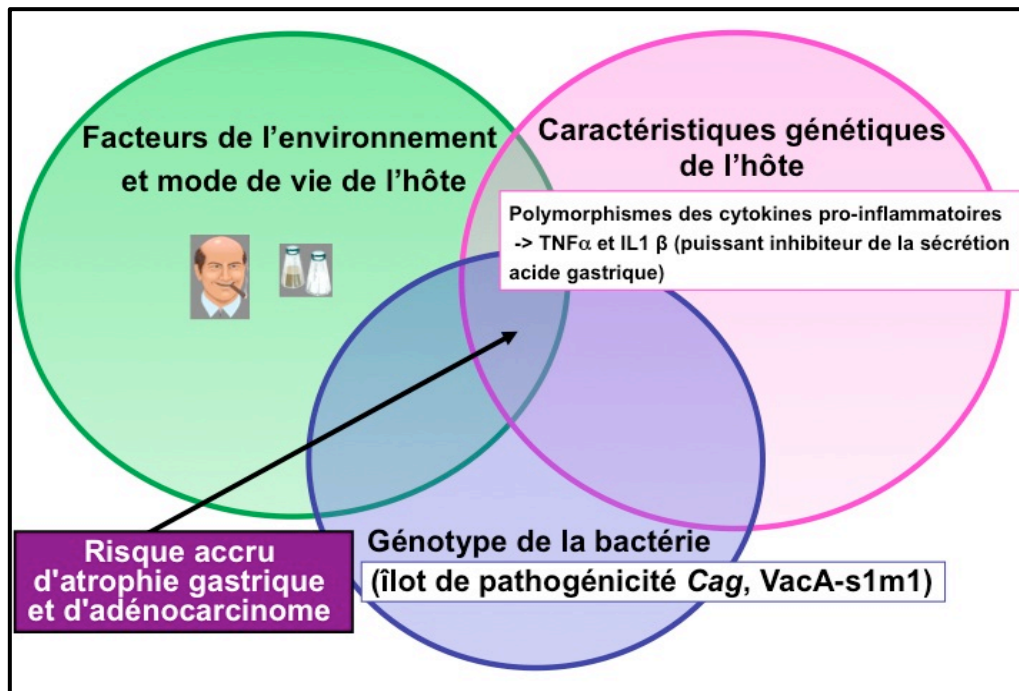


Figure 7 : Schéma illustrant les facteurs impliqués dans la pathogenèse liée à l'infection à *H. pylori* (D'après De Reuse, Institut Pasteur)

(www.pasteur.fr/formation/AAEIP/Downloads/Hilde_de_Reuse.ppt)

2. Pathologies associées à l'infection à *Helicobacter pylori*

2.1. Pathologies digestives

2.1.1. Gastrites

Lors de la contamination par *H. pylori*, une réaction inflammatoire de la muqueuse gastrique apparaît : c'est la gastrite. La forme aiguë est transitoire et passe souvent inaperçue. Par la suite, la gastrite devient chronique et active par la persistance de la bactérie. La gastrite est la lésion élémentaire et le point clé dans la pathogénie liée à *H. pylori*.

Histologiquement, elle se caractérise par une infiltration massive de polynucléaires neutrophiles et de lymphoplasmocytes au niveau de la muqueuse gastrique correspondant à la réaction inflammatoire.

La gastrite chronique liée à *H. pylori* correspond dans les classifications européennes à la gastrite chronique de type B, non auto-immune, qui peut être atrophique ou non. Elle se distingue de la gastrite chronique atrophique de type A, d'origine auto-immune (Courillon-Mallet et Fléjou, 2005).

La gastrite chronique induite par *H. pylori* est asymptomatique chez la majorité des sujets, environ 70 % (de Korwin et Lehours, 2010). Selon le terrain génétique de l'hôte et les facteurs liés à la bactérie, elle peut évoluer vers des formes diverses : la gastrite antrale prédominante, la pangastrite, la gastrite fundique atrophique. Selon sa localisation, la gastrite chronique va induire un effet positif ou négatif sur la sécrétion acide (Mc coll *et al.*, 2000). Le degré d'acidité influence, par la suite, l'évolution vers la maladie ulcéreuse gastrique ou duodénale ou vers des lésions néoplasiques (Figure 8, page 40 et Figure 9, page 41).

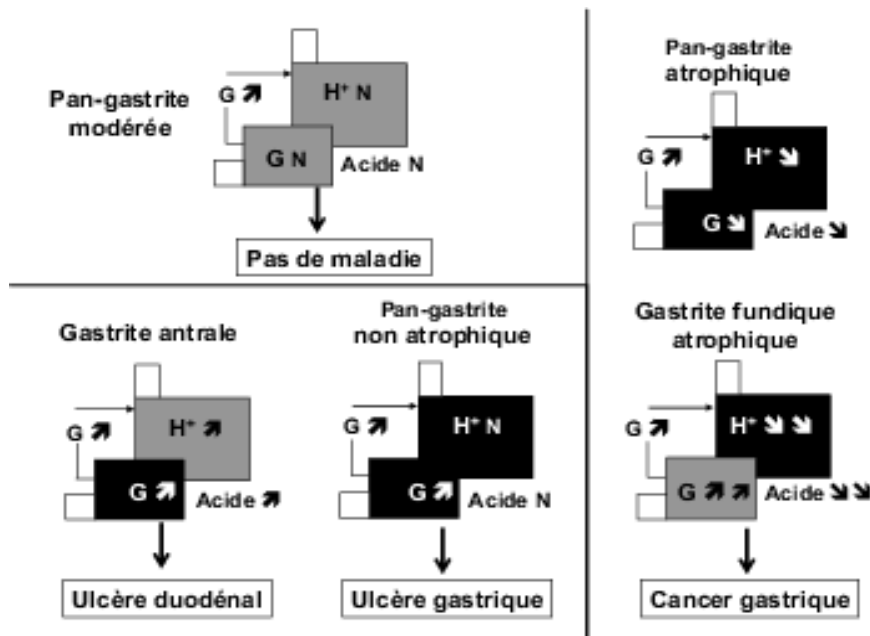


Figure 8 : Expression de la pathologie gastroduodénale à *H. pylori* en fonction de la topographie de la gastrite et de ses conséquences sur la sécrétion acide. G : Gastrine ; H⁺ : acide ; N : Normal (<http://www.em-consulte.com/en/article/132479/iconosup>)

La gastrite confinée dans la région antrale favorise une sécrétion acide excessive (El-Omar *et al.*, 1995). Elle est associée à un risque élevé de maladie ulcéreuse duodénale. Elle n'évolue pas vers le cancer gastrique.

La gastrite diffuse (pangastrite), avec conservation d'une sécrétion acide normale ou modérément diminuée, expose à un risque d'ulcère gastrique (Hansson *et al.*, 1996).

En revanche, la gastrite atrophique multifocale ou fundique prédominante est associée à une hyposécrétion d'acide favorisant l'évolution vers l'atrophie gastrique et le cancer gastrique.

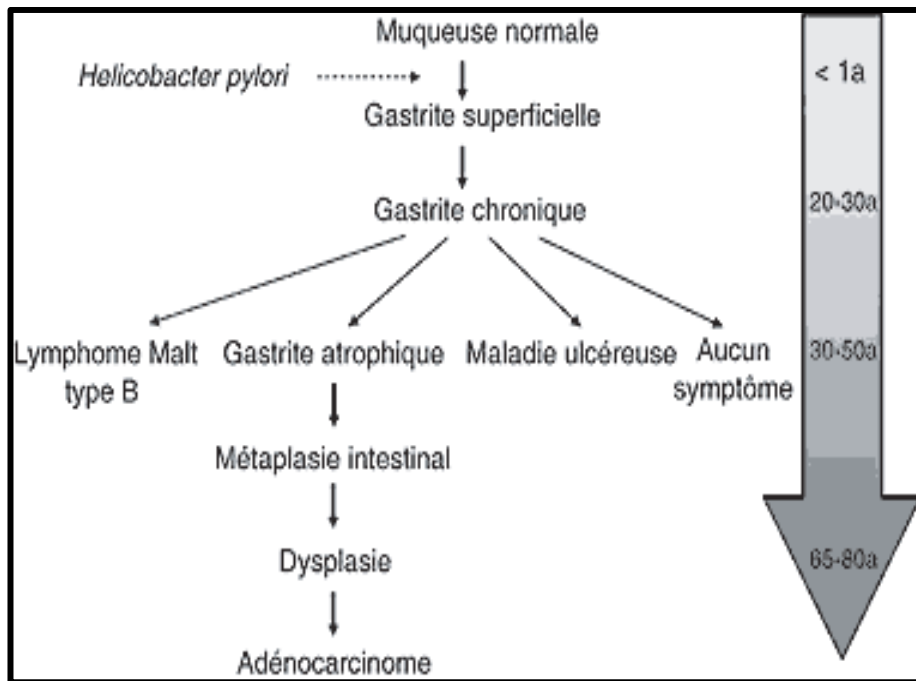


Figure 9 : Conséquences cliniques de l'infection par *H. pylori* en fonction du temps (Mégraud, 2003a)

2.1.2. Ulcères gastroduodénaux

La maladie ulcéreuse gastroduodénale résulte d'un déséquilibre, en un point précis de la muqueuse gastrique, entre les facteurs d'agression (sécrétion acide, prise d'anti-inflammatoires, tabac) et les facteurs de défense et de réparation (mucus).

Elle se caractérise par une douleur épigastrique quotidienne sous forme de crampes, survenant à distance des repas avec présence possible de lourdeurs. Elle peut se compliquer d'hémorragie, de perforation ou de sténose. Mais, l'ulcère n'est pas toujours symptomatique. Il cicatrise spontanément en 4 semaines dans 40 à 75 % des cas (Bouarioua *et al.*, 2007).

Histologiquement, l'ulcère se présente sous forme d'une lésion arrondie profonde, à bords nets, recouverte d'une fausse membrane jaunâtre avec perte de substance localisée (Bouarioua *et al.*, 2007). Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la lésion à l'endoscopie digestive haute.

Deux facteurs principaux et indépendants peuvent être à l'origine des ulcères gastroduodénaux (Popsai *et al.*, 2005) :

- L'infection à *H. pylori* (90 % des cas)
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (10 %)

Leur concomitance augmente le risque d'ulcère et de complications hémorragiques. Le sujet âgé est particulièrement exposé en raison de la plus forte prévalence de l'infection à *H. pylori* dans ces populations et de la prise fréquente d'AINS ou d'aspirine à faible dose (Huang *et al.*, 2002).

H. pylori est donc le principal agent impliqué dans la survenue des ulcères gastriques et duodénaux, il est retrouvé chez 90 % des sujets ulcéreux (Bouarioura *et al.*, 2007). En revanche, la maladie ulcéreuse ne concerne que 10 à 15 % des sujets infectés par *H. pylori* (HAS, 2010). D'autres paramètres entrent donc en jeu pour expliquer l'ulcérogenèse. On peut notamment citer les facteurs liés à l'hôte tels que le stress, la sécrétion acide et le polymorphisme génétique. Les facteurs environnementaux favorisent également l'apparition d'ulcères notamment le tabac et l'alimentation.

Il est à noter que la mise sur le marché des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et la baisse de l'incidence de l'infection à *H. pylori* sont responsables d'une diminution de la pathologie ulcéreuse, surtout chez les nouvelles générations d'individus (Sung *et al.*, 2009).

➤ Ulcère gastrique

L'ulcère gastrique est secondaire à l'apparition d'une atrophie multifocale associée à une normochlorhydrie ou une hypochlorhydrie (Figure 8, page 40). Sept ulcères gastriques sur dix sont liés à *H. pylori* (Mégraud, 2010).

➤ Ulcère duodéal

Bien que sa colonisation soit strictement limitée à l'estomac, *H. pylori* est responsable de neuf ulcères duodénaux sur dix (Mégraud, 2010). Il fait suite à la gastrite antrale (Figure 8, page 40).

Lors d'une sécrétion excessive d'acide au niveau de l'antra, la muqueuse duodénale peut être lésée et progressivement remplacée par de la muqueuse gastrique qui sera par la suite

colonisée par *H. pylori*. Ce phénomène appelé métaplasie gastrique duodénale est consécutif à une hyperchlorhydrie en réponse à une production accrue de gastrine induite par la gastrite antrale (Atherton, 2006).

2.1.3. Cancer gastrique

A l'échelle planétaire, l'adénocarcinome gastrique est le quatrième cancer par sa fréquence et le deuxième par sa mortalité (Yaghoobi *et al.*, 2010). Plus de 70 % des cas surviennent dans les pays en développement dont la moitié en Asie de l'Est (Figure 10, page 44) (Globocan, 2012).

En France, le cancer gastrique est relativement fréquent avec 6556 nouveaux cas et 4433 décès en 2012 (INVS/INCa, 2013). Il se situe au cinquième rang des cancers. Il s'observe principalement chez les personnes âgées de 65 ans et plus, la carcinogénèse étant d'évolution lente sur plusieurs décennies. Il touche plus souvent la population masculine (INCa, 2014). La découverte du cancer souvent tardive rend son traitement difficile d'où un mauvais pronostic avec une survie à 5 ans inférieure à 20 % (Delchier, 2009).

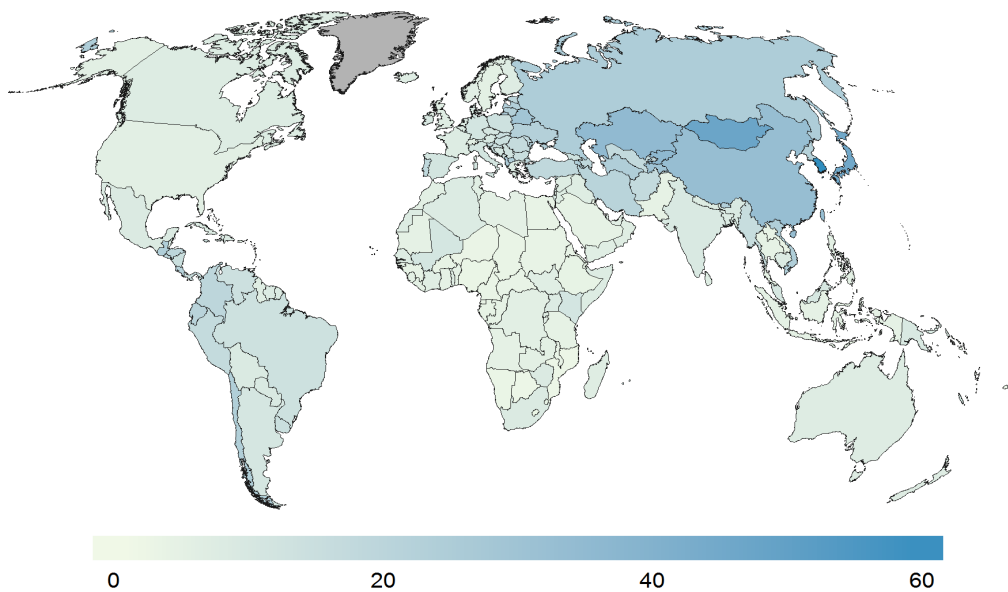


Figure 10 : Répartition mondiale de l'incidence du cancer gastrique chez l'homme (Globocan, 2012) (<http://globocan.iarc.fr/>).

L'incidence et la mortalité par cancer gastrique sont décroissantes dans les pays développés notamment en Europe occidentale, parallèlement à la diminution de l'infection à *H. pylori*. En France, l'incidence a diminué de 30 % entre 1980 et 2005 (INVS/INCa, 2013). La modification des habitudes alimentaires avec une consommation plus élevée de fruits et légumes et une disparition progressive du sel dans les procédés de conservation ont également contribué à cette réduction (Chollet *et al.*, 2014). Dans les pays en voie de développement, la mortalité reste stable en raison d'un accès limité aux traitements curatifs.

Concernant les incidences du cancer gastrique, elles sont très variables selon les zones géographiques ce qui confirme l'intervention de différents facteurs de risque. Ainsi, les pays africains sont peu concernés par le cancer gastrique comparativement à la prévalence de l'infection qui est élevée dans ces régions. Les incidences les plus élevées sont retrouvées dans l'Est de l'Asie (Mongolie, Japon, Corée, Chine) et en Amérique du Sud (Chili, Colombie, Equateur et Pérou) notamment expliquées par la présence de souches plus virulentes dans ces régions et par de mauvaises habitudes alimentaires (Globocan, 2012) (Figure 10).

H. pylori a été reconnu agent carcinogène de type 1 par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer en 1994 (IARC, 1994). Il est en cause dans environ 80 % des cancers de l'estomac (INCa, 2014). Il a été établi, qu'après 30 ans d'évolution de l'infection, le risque de développer un cancer chez un malade infecté par *H. pylori* est de 1 % (Courillon-Mallet, 2009). L'infection à *H. pylori* est donc la principale cause du cancer gastrique mais n'est pas la seule responsable; d'autres facteurs participent à la carcinogenèse gastrique (facteurs génétiques et environnementaux).

Histologiquement, l'adénocarcinome gastrique, induit par *H. pylori*, débute par une lésion pré-cancéreuse représentée par une gastrite chronique inflammatoire.

Il peut se présenter sous deux formes : l'adénocarcinome de type diffus et l'adénocarcinome de type intestinal plus fréquent (Polk et Peek, 2010).

- Dans le premier cas, le cancer survient rapidement. Il serait secondaire aux altérations chromosomiques induites par le stress oxydatif en réponse à la réaction inflammatoire liée à l'infection à *H. pylori*.

- Dans le second cas, le cancer apparaît après plusieurs dizaines d'années d'altération des cellules épithéliales gastriques. Il est issu d'un long processus de carcinogénèse appelé « cascade de Correa » (Correa *et al.*, 1975) (Figure 11, page 46). Cette cascade histologique comprend plusieurs étapes. Elle débute par une gastrite chronique superficielle non atrophique qui évolue progressivement vers une atrophie gastrique (réduction du nombre des glandes gastriques). Elle est suivie d'une métaplasie intestinale se caractérisant par le remplacement des cellules épithéliales gastriques par des cellules de type intestinal. Enfin, une dysplasie apparaît (modification de la morphologie des cellules) avant la survenue du cancer (Correa et Piazzuelo, 2012).

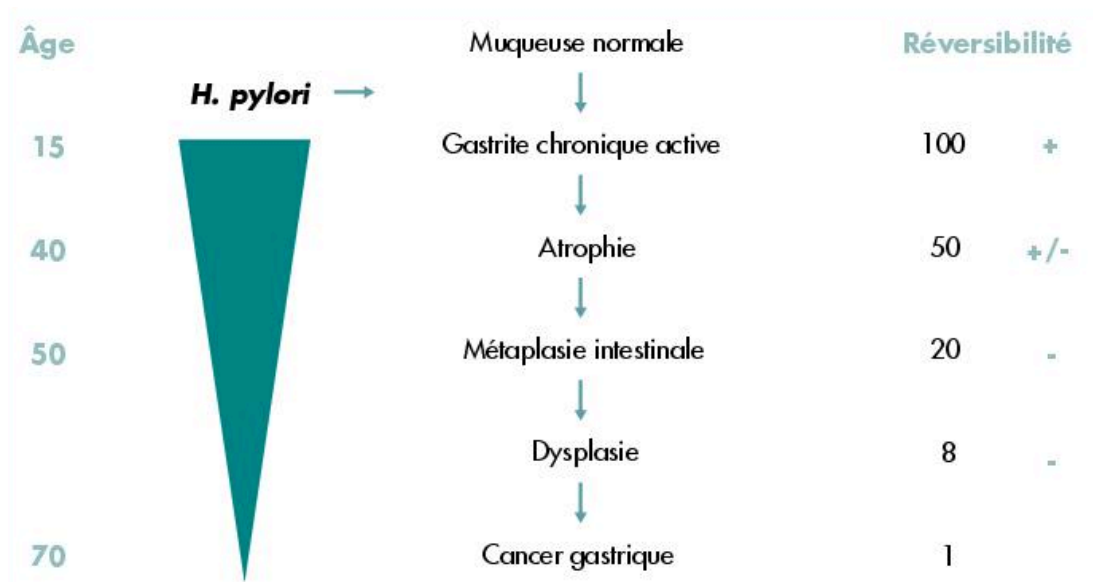


Figure 11 : Cascade des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer (Lamarque, 2008).

En France, la prévalence du cancer gastrique étant relativement faible comparativement à d'autres (cancer du sein ou du colon), aucune campagne nationale de dépistage et d'éradication de l'infection à *H. pylori* n'a été adoptée par la haute autorité de santé (HAS) en raison du coût économique important et des conséquences sur les résistances aux antibiotiques. Cependant, lorsqu'une endoscopie est pratiquée chez un patient, la bactérie est systématiquement recherchée à partir des biopsies gastriques. Le sujet infecté sera alors traité par mesure préventive. En effet, il est aujourd'hui difficilement concevable qu'un patient présentant des signes digestifs ne soit ni diagnostiqué, ni traité sachant qu'il existe un risque de voir se développer des années plus tard un cancer gastrique.

2.1.5. Lymphome gastrique du MALT

L'association entre le lymphome gastrique du MALT et la présence de *H. pylori* a été évoquée dans les années 90 (Parsonnet *et al.*, 1994). Elle est aujourd'hui bien établie. Environ 90% des sujets malades sont porteurs de la bactérie (Konturek *et al.*, 2000).

Le lymphome suggère, tout d'abord, une pathologie ganglionnaire tumorale. Cependant, des lymphomes extra-ganglionnaires existent et peuvent se développer à partir du

tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Ils sont désignés sous une dénomination commune : les lymphomes du MALT. Parmi eux, les lymphomes gastro-intestinaux sont les plus fréquents, en particulier la localisation gastrique qui est d'évolution progressive sur plusieurs années.

A l'état normal, l'estomac est dépourvu de lymphocytes. Lors de l'infection chronique par *H. pylori*, la réaction inflammatoire induit un afflux de lymphocytes au niveau de la muqueuse gastrique. Dans certains cas, suite à une stimulation antigénique, le tissu lymphoïde peut s'organiser en follicules lymphoïdes. Le lymphome se caractérise alors par une prolifération monoclonale des lymphocytes B de la zone marginale des follicules lymphoïdes. La prolifération de ces lymphocytes entraîne une destruction des glandes gastriques et aboutit à la formation de lésions épithéliales tumorales d'aspect micronodulaire décelables en endoscopie digestive (Ruskone-Fourmestreaux, 2002).

Un diagnostic précoce du lymphome gastrique est difficile car il ne présente pas de signes d'appels caractéristiques. En effet, les principaux symptômes sont non spécifiques : une fatigue, une fièvre, des nausées, une constipation, une perte de poids, une anémie et des douleurs abdominales. L'adénopathie ganglionnaire est absente. Le traitement repose sur une antibiothérapie. L'éradication de *H. pylori* permet une rémission complète du lymphome de bas grade dans plus de 80 % des cas avec rechutes peu fréquentes (Ruskone-Fourmestreaux *et al.*, 2001). C'est actuellement le seul cancer pouvant être traité par un simple traitement antibiotique à un stade précoce. Des non-réponses au traitement éradicateur peuvent cependant s'observer avec persistance du lymphome dans les formes de haut degré de malignité, d'adénopathies périgastriques ou d'anomalies chromosomiques dont la plus fréquente est la translocation t(11;18). Pour ces cas cliniques, le recours à une chimiothérapie ou à une radiothérapie est alors nécessaire (Bommelaer et Stef, 2009).

2.2. Pathologies extra-digestives

Depuis la découverte de *H. pylori*, de nombreuses études ont été publiées concernant son rôle éventuel dans des maladies extra-digestives. L'inflammation chronique de la muqueuse gastrique aurait des conséquences à distance. Certaines publications ont d'ailleurs confirmé son implication dans quelques pathologies. Le lien avec le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) est aujourd'hui bien établi. Des preuves existent également pour les anémies ferriprives inexplicées, la carence en vitamine B12 et dans une moindre mesure l'urticaire chronique idiopathique.

D'autres associations sont encore hypothétiques. De nombreuses recherches sont faites à ce sujet mais les résultats restent souvent contradictoires. Les hypothèses physiopathologiques restent fragiles.

2.2.1. Associations démontrées

2.2.1.1. Purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI)

Le PTI est une maladie auto-immune. Elle se définit par une thrombopénie (plaquettes $< 150 \times 10^9/L$) avec pour conséquence une augmentation du risque hémorragique. La thrombopénie est due à la destruction des plaquettes par des auto-anticorps (HAS, 2009c). L'association entre *H. pylori* et le PTI a été évoquée pour la première fois par Gasbarrini (Gasbarrini *et al.*, 1998) qui décrit une amélioration du nombre de plaquettes chez 8 patients sur 11 après éradication de *H. pylori*. Par la suite, le lien entre l'éradication de *H. pylori* et l'amélioration du taux plaquettaire a été conforté par différentes études (Suzuki *et al.*, 2005; Franchini *et al.*, 2007; Arnold *et al.*, 2009; Stasi *et al.*, 2009; Matsukawa *et al.*, 2010). Des rémissions partielles ou complètes ont été observées. Le mécanisme évoqué serait une réactivité croisée avec des antigènes de *H. pylori* tels que la protéine CagA, ou avec les antigènes Lewis exprimés à la fois à la surface des plaquettes et de certaines souches de *H. pylori* (George, 2009).

2.2.1.2. Anémie ferriprive inexpliquée

Une corrélation entre l'infection à *H. pylori* et l'anémie en fer est établie depuis de nombreuses années en dehors de tout diagnostic différentiel. En 1993, elle fut mise en évidence chez un jeune garçon dont l'anémie fut corrigée après éradication de la bactérie et ce, sans apport supplémentaire en fer (Dufour *et al.*, 1993). Par la suite, de nombreux cas cliniques similaires ont été rapportés notamment chez les enfants, adolescents et jeunes femmes (Thomson *et al.*, 2012).

Le mécanisme principal incriminé serait une malabsorption du fer secondaire à la pangastrite à *H. pylori*. En effet, pour que l'absorption du fer puisse avoir lieu, une réduction du fer ferrique en fer ferreux est nécessaire et ceci sous influence d'un pH acide et de l'acide ascorbique. Or, l'infection à *H. pylori* entraîne une hypochlorhydrie et une baisse de la sécrétion d'acide ascorbique (Annibale *et al.*, 2003). Les saignements consécutifs aux lésions gastriques et l'augmentation de la capture du fer par la bactérie sont aussi en cause dans l'anémie ferriprive.

Ainsi, la conférence de consensus européenne de Maastricht III qui s'est tenue en 2005 a suggéré la recherche de *H. pylori* et son éradication chez les patients ayant une anémie ferriprive inexpliquée associée à une pangastrite (Malfertheiner *et al.*, 2007).

2.2.1.3. Carence en vitamine B12

L'inflammation de la muqueuse du corps gastrique par *H. pylori* et l'éventuelle progression de la gastrite vers l'atrophie s'accompagnent d'une diminution de la sécrétion d'acide et de pepsinogène indispensables à la libération de la vitamine B12 des protéines. Il en résulte un déficit d'absorption de la vitamine, laquelle est nécessaire à la méthylation de l'homocystéine dont la concentration s'accroît alors dans le plasma (Sipponen *et al.*, 2003; Sarari *et al.*, 2008).

2.2.1.4. Urticaire chronique idiopathique

L'urticaire chronique est une maladie multifactorielle d'origine inconnue. De nombreuses études concernant le lien avec l'infection à *H. pylori* ont montré des résultats probants (Fukuda *et al.*, 2004; Loh *et al.*, 2013; Chiu *et al.*, 2013). La guérison peut survenir après éradication de la bactérie et une amélioration des symptômes a été observée chez un grand nombre de sujets (Abdou *et al.*, 2009). Les explications physiopathologiques concernant le rôle de *H. pylori* sont encore très floues. L'infection à *H. pylori*, par la réponse inflammatoire, entraînerait une augmentation de la perméabilité de la muqueuse gastrique à des antigènes alimentaires (Wedi et Kapp, 2002).

2.2.2. Associations encore hypothétiques

Des études semblent montrer l'existence d'une association entre l'infection à *H. pylori* et la maladie athéroscléreuse (Franceschi *et al.*, 2009; Tamer *et al.*, 2009; Rogha *et al.*, 2012). Cependant, les résultats demandent à être confirmés. Les mécanismes physiopathologiques sont loin d'être élucidés, mais le rôle de l'inflammation induite par l'infection sur la plaque athéromateuse est tout de même avancé.

Le rôle de *H. pylori* a aussi été évoqué dans diverses maladies auto-immunes : diabète sucré (Wedi et Kapp, 2002), thyroïdite auto-immune. Certaines études ont montré une association statistique avec l'infection à *H. pylori*, mais les preuves restent insuffisantes.

Des publications suggèrent une interaction entre l'infection à *H. pylori* et le traitement de la maladie de Parkinson. L'éradication de *H. pylori* semble moduler favorablement les paramètres pharmacocinétiques de la L-Dopa en augmentant son absorption digestive (Pierantozzi *et al.*, 2006).

DEUXIEME PARTIE

DIAGNOSTIC ET ERADICATION DE L'INFECTION

Au cours des trente dernières années, les connaissances acquises sur le rôle pathogène de *H. pylori* n'ont cessé d'évoluer. Son pouvoir carcinogène a été confirmé, les techniques de détection ont été améliorées. Cependant, les stratégies thérapeutiques ont progressivement connu des limites face à l'accroissement des résistances aux antibiotiques et à l'augmentation des échecs d'éradication. Elles ont du être repensées et réactualisées.

La nécessité d'un traitement d'éradication efficace continue donc d'être au cœur des préoccupations. Des conférences de consensus sont régulièrement organisées à travers le monde afin de répondre à ce besoin. Au niveau européen, plusieurs conférences réunissant de nombreux experts se sont succédées : Maastricht I (1997), Maastricht II (2000), Maastricht III (2005) et Maastricht IV (2010).

En France, les dernières recommandations dataient de 1999, mises à jour par l'Afssaps en 2005. Elles ont été révisées par les sociétés savantes françaises en 2012, le Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter* (GEFH) et la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGH), en se conformant à la dernière conférence de consensus européenne. Ainsi, les méthodes diagnostiques et de contrôle d'éradication ont été précisées. Les indications de recherche et d'éradication de la bactérie se sont élargies et de nouveaux protocoles d'antibiothérapie sont désormais préconisés afin de se soustraire de la problématique des résistances.

Chapitre 1 : Méthodes diagnostiques

De nombreuses techniques sont disponibles et validées pour aider à la détection de l'infection à *H. pylori*. Leur utilisation peut être double : permettre un diagnostic initial de l'infection et/ou vérifier l'éradication de la bactérie après traitement.

Elles se répartissent selon deux approches diagnostiques : les méthodes directes ou invasives effectuées sur biopsies gastriques obtenues par voie endoscopique (Tableau II, page 57) et les méthodes indirectes ou non invasives ne nécessitant pas de gastroscopie (Tableau III, page 61) (Mégraud, 2010).

Plusieurs critères vont orienter le choix du test : l'état clinique du sujet, le besoin d'évaluer la sensibilité bactérienne aux antibiotiques, l'accessibilité des techniques, le coût engendré et la prise antérieure de médicaments.

1. Méthodes invasives

En France, selon le parcours de soin, un patient souffrant d'une pathologie gastroduodénale se présente en premier lieu chez son généraliste. Si le médecin le juge nécessaire et si le contexte clinique est justifié, le malade est orienté vers un gastro-entérologue pour une consultation plus poussée. Ainsi, dans certaines situations, une exploration endoscopique sera effectuée chez le malade. L'endoscopie par voie haute est un examen de routine pour le gastro-entérologue et facilement réalisable au cabinet médical. De nombreux symptômes peuvent justifier cet acte même sans rapport avec *H. pylori*. Dès lors que la gastroscopie est réalisée, des biopsies sont systématiquement prélevées et envoyées au laboratoire d'anatomopathologie afin de rechercher une éventuelle infection à *H. pylori* qui sera traitée par la suite si elle est présente (Delchier, 2009). Différentes techniques diagnostiques peuvent être pratiquées sur ces biopsies, elles sont dites directes. En dehors du diagnostic initial de l'infection, les biopsies ont également un grand intérêt puisqu'elles permettent de visualiser les lésions gastriques induites par la bactérie. Autre avantage, elles sont indispensables à la réalisation de la culture bactérienne nécessaire à l'antibiogramme.

1.1. Examen anatomopathologique (histologie)

L'examen histologique est la méthode la plus couramment utilisée en France. C'est la technique privilégiée en routine en raison de sa disponibilité, de sa réalisation aisée dans les laboratoires et de sa fiabilité (de Korwin, 2003).

Contrairement aux autres tests, l'histologie permet d'observer l'état de la muqueuse gastrique à partir des biopsies et ainsi, de caractériser la sévérité de la gastrite en évaluant la typologie des lésions : inflammation, atrophie, métaplasie intestinale et dysplasie. Elle assure le diagnostic des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses, atout non négligeable pour la prévention du cancer gastrique (Mégraud, 2010).

Lorsqu'une exploration endoscopique est réalisée, le gastro-entérologue se doit de pratiquer plusieurs biopsies sur différents sites afin d'augmenter les chances de prélever la bactérie et ainsi d'améliorer la sensibilité du test. En effet, la répartition et la densité de la population bactérienne est très hétérogène dans l'estomac, l'infection prédomine généralement au niveau de l'antrum mais parfois, elle peut être plus marquée dans le fundus.

Les recommandations françaises actuelles préconisent au moins cinq biopsies : deux situées au niveau de l'antrum, deux fundiques et une dans l'ogive. Elles doivent être réalisées au moins deux semaines après la prise d'anti-sécrétoires et au minimum quatre semaines après l'arrêt des antibiotiques. Le respect de ces critères est essentiel pour éviter les résultats faussement négatifs (Lamarque *et al.*, 2012). En effet, ces médicaments, en diminuant la charge bactérienne, augmentent le risque de passer à côté de la bactérie. Cependant, d'autres facteurs peuvent limiter la sensibilité de l'examen anatomopathologique : l'expérience du pathologiste et les circonstances de prélèvement (hémorragie notamment). Cette méthode diagnostique présente toutefois une excellente sensibilité si toutes les conditions sont optimales. La spécificité est également excellente, *H. pylori* étant facilement reconnaissable lors de l'examen direct par sa morphologie à la surface des cellules épithéliales. En pratique, au laboratoire, les biopsies réalisées peuvent être examinées à l'état frais, ou après fixation et coloration spécifique. Le diagnostic initial repose sur la reconnaissance directe de la bactérie.

1.2. Test rapide à l'uréase

Ce test est peu utilisé en pratique courante comme seule méthode diagnostique, il fait souvent suite à une autre technique pour confirmer un résultat. La réponse du test est rapide, 60 minutes environ. Toutefois, si le test est réalisé seul en salle d'endoscopie, un résultat positif est suffisant pour confirmer le diagnostic et ainsi conduire à un traitement d'éradication. Par contre, un résultat négatif ne peut être interprété comme une absence d'infection. La présence d'une hémorragie ou la prise d'antibiotiques, d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou de bismuth peut entraîner une fausse négativité et ainsi diminuer la sensibilité. Par contre, la spécificité de ce test est bonne (90 %) (de Korwin et Lehours, 2010).

Cette technique diagnostique est peu utilisée en routine car non prise en charge par l'assurance maladie (Lamarque *et al.*, 2012). Elle n'est pas utilisable pour le contrôle de l'éradication en raison de résultats incertains.

En pratique, ce test est basé sur la détection de l'enzyme uréase produite abondamment par *H. pylori*. Les biopsies prélevées lors de la gastroscopie sont déposées dans un milieu enrichi en urée et contenant un indicateur de pH. L'uréase bactérienne, en hydrolysant l'urée, libère de l'ammoniac et des bicarbonates qui alcalinisent le milieu. Une modification de la couleur de l'indicateur indique la présence de la bactérie (de Korwin, 2003).

1.3. Culture de *H. pylori*

La culture est la méthode de référence pour le diagnostic de *H. pylori*. Cependant, elle est coûteuse et n'est réalisable que par quelques laboratoires spécialisés (une douzaine en France), ce qui limite son utilisation en routine. Ainsi, les autres méthodes diagnostiques sont privilégiées pour la simple détection de l'infection. Sa spécificité est excellente. Cependant, la sensibilité est très variable en raison de certaines contraintes inhérentes à la bactérie.

H. pylori est un pathogène exigeant et très fragile. Il doit être protégé de la dessiccation et du contact avec l'O₂. Les conditions de prélèvement et de transport doivent donc être optimales pour assurer la viabilité de la bactérie jusqu'au laboratoire. La croissance est lente et la culture demande un personnel qualifié.

En dehors du diagnostic, la culture présente un autre intérêt majeur puisqu'elle permet la détermination de la sensibilité bactérienne vis à vis des différents antibiotiques par réalisation d'un antibiogramme.

En pratique, la culture n'est réalisée qu'à la demande, généralement après deux échecs d'éradication afin d'obtenir un antibiogramme. Deux biopsies sont réalisées, l'une antrale et l'autre fundique en plus des cinq biopsies déjà préconisées pour l'examen anatomo-pathologique (Lamarque *et al.*, 2012).

La culture permet aussi de caractériser certains marqueurs de virulence et de réaliser un typage génétique pour les études épidémiologiques (GEFH, <http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie>).

1.4. Amplification génique

L'amplification génique par PCR est une technique moléculaire permettant de détecter l'acide désoxyribonucléique (ADN) de *H. pylori*. Elle peut être réalisée sur différents supports : biopsie fraîche, liquide gastrique, selles, urines, salive, plaque dentaire (Rimbara *et al.*, 2013).

Elle a une excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'infection, supérieures à celle de l'histologie (98,2 % vs 87,7 % et 97,5 % vs 91,3 %, $p < 0,001$) (Tankovic *et al.*, 2007) et donne un résultat rapide en deux, trois heures.

Elle permet, simultanément au diagnostic de l'infection, de détecter les principales mutations en cause dans la résistance aux antibiotiques. Ainsi, les mécanismes de résistance à la clarithromycine peuvent être étudiés avec la PCR en temps réel. Plus récemment, un nouveau test moléculaire nommé HelicoDR®, basé sur la PCR multiplexe couplée à l'hybridation, permet la détection des résistances associées à la clarithromycine et aux fluoroquinolones (Cambau *et al.*, 2009).

La PCR est aussi utile pour rechercher des gènes de virulence tels que *cagA* ou *vacA* (Cambau *et al.*, 2009). La détection moléculaire est une alternative à la culture avec antibiogramme et présente l'avantage d'être une méthode rapide réalisable sur des bactéries non viables. Cependant, cette technique nécessite des laboratoires spécialisés et n'est toujours pas réalisable en pratique car non prise en charge par l'assurance maladie (Courillon-Mallet, 2005).

Tableau II : Tests invasifs (Lamarque *et al.*, 2012)

	Test rapide à l'uréase	Histologie	Culture	Amplification génique
Performances pour le diagnostic initial	Bonne	Excellente si 5 biopsies réalisées	- Excellente spécificité - Sensibilité dépendante des conditions d'acheminement des prélèvements et de l'expérience du laboratoire	Excellente
Performances pour le contrôle d'éradication	Sensibilité insuffisante	Bonne	Bonne	Données insuffisantes
Principales caractéristiques	- Diagnostic rapide - Non utilisable pour le contrôle d'éradication - Non remboursé	- Résultat dépendant de la densité bactérienne et de l'expérience du pathologiste - Important pour détecter les lésions de la muqueuse	- Méthode de référence pour identifier <i>H. pylori</i> et identifier les résistances aux antibiotiques - Recommandée chaque fois que possible et particulièrement après échec d'éradication	- Permet la détection des principales mutations impliquées dans la résistance à la clarithromycine et aux fluoroquinolones - Non remboursée

2. Méthodes non invasives

Les recommandations actuelles privilégient l'endoscopie par voie haute avec biopsies gastriques pour le diagnostic initial de l'infection, notamment parce qu'elle permet la visualisation de la muqueuse gastrique. Cependant, il existe des situations pour lesquelles l'endoscopie avec biopsies n'est pas recommandée ou peut être évitée; l'utilisation d'une méthode non invasive est alors envisagée (Tableau III, page 61). Ainsi, les biopsies sont contre-indiquées en cas de traitement anticoagulant. L'exploration est aussi évitée en cas

d'hémorragie, lorsqu'un doute persiste mais qu'une endoscopie a déjà été réalisée, en cas de refus du patient, chez les enfants quand elle n'est pas nécessaire et dans certaines situations de dépistage ciblé.

2.1. Sérologie

La sérologie permet de poser un diagnostic initial par recherche, dans le sérum du patient, des anticorps IgG spécifiques de *H. pylori* qui apparaissent deux à trois semaines après le début de l'infection. Cette technique nécessite une simple prise de sang pour le malade. Au laboratoire, la méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est la plus couramment utilisée pour la détection des anticorps (Nahon *et al.*, 2008).

La sérologie présente plusieurs avantages : elle est peu coûteuse, très facilement disponible et rapide d'utilisation. Elle a, par le passé, été décriée en raison des différences de résultats obtenus d'un laboratoire à l'autre. Ce problème s'est résolu par la standardisation de kits ELISA en France (Fauchère *et al.*, 2011).

Contrairement aux autres tests, les résultats sérologiques ne sont pas influencés par l'hémorragie, la prise médicamenteuse ou la densité bactérienne. Ainsi, la sérologie est intéressante lorsque l'utilisation des autres techniques est impossible ou risque de donner des faux négatifs. La sérologie peut aussi conforter un résultat notamment en cas de doute sur la négativité d'un autre test.

En revanche, elle ne peut être utilisée pour affirmer une éradication, les anticorps pouvant rester présents dans le sérum pendant des mois voire des années malgré un traitement efficace (Mégraud, 2010).

2.2. Détection des antigènes bactériens dans les selles

La recherche d'antigènes de *H. pylori* dans les selles permet d'identifier une infection active. Elle se réalise par méthode ELISA ou immuno-chromatographie à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre la bactérie. Ce test offre une excellente sensibilité et

spécificité. Il peut notamment être utilisé dans le contrôle de l'éradication. C'est une méthode très facile à réaliser. Cependant, ce test est peu diffusé en France car non remboursé et nécessite des précautions particulières de transport (de Korwin et Lehours, 2010).

2.3. Test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (TRU ^{13}C)

Le TRU ^{13}C est la technique de référence pour le contrôle de l'éradication. Il peut aussi être utilisé pour le diagnostic initial *in vivo* de l'infection à *H. pylori* lorsque la gastroscopie n'est pas réalisée.

Ce test est très fiable, la sensibilité et la spécificité sont excellentes. Toutefois, le test doit être réalisé au moins quatre semaines après la prise d'antibiotiques ou de bismuth, au moins deux semaines après la prise d'IPP et deux heures après des antiacides. Ces précautions indispensables évitent les résultats faussement négatifs dus à la diminution de la charge bactérienne (Mégraud, 2010).

Comme pour le test rapide à l'uréase, la détection de l'infection repose sur l'activité uréasique de *H. pylori*. Ce test consiste à ingérer de l'urée marquée avec un isotope non radioactif (^{13}C) différent de l'isotope habituellement présent ^{12}C . L'éventuelle présence de *H. pylori* dans l'estomac fait apparaître le métabolite $^{13}\text{CO}_2$ issu de l'hydrolyse de l'urée marquée. Ce métabolite est absorbé au niveau de la muqueuse gastrique, passe dans le sang et est éliminé dans l'air expiré où il est quantifié (Mégraud, 2010).

➤ Réalisation pratique du TRU ^{13}C

C'est un test rapide, simple à réaliser, non douloureux, sans effets indésirables. Il se réalise dans tous les laboratoires d'analyses biologiques. Au préalable, le patient devra se procurer le kit prescrit par son médecin auprès d'une pharmacie de ville. Deux kits sont actuellement commercialisés en France chez l'adulte et remboursés par la sécurité sociale au taux de 65 % : Helikit® (HAS, 2006) et le test Helicobacter INFAI 75 mg® (Vidal, 2014). Un test est également disponible chez l'enfant de 3 à 11 ans, Helicobacter INFAI 45 mg® (HAS, 2009a). Ces trousseaux contiennent une solution de citrate et de l'urée marquée au ^{13}C .

Le jour du test, le sujet doit se présenter au laboratoire avec son kit sans avoir fumé et être à jeun depuis 12 heures.

Dans le cas du test Helikit®, le patient doit, dans un premier temps, absorber une solution de citrate (un gramme d'acide citrique dans 200 millilitres d'eau) afin de ralentir la vidange gastrique et ainsi augmenter le temps de contact entre *H. pylori* et l'urée marquée ingérée par la suite. Dans les minutes suivant l'absorption de l'acide citrique et après recueil de l'air expiré au temps T0 en soufflant dans un tube à essai, le patient ingère une dose de 75 mg d'urée marquée diluée dans de l'eau. Un second échantillon d'air expiré est recueilli trente minutes plus tard. Durant ce laps de temps, le patient doit rester allongé ou assis sans fumer ni boire (Afssaps, 2006). L'analyse consiste à quantifier le ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ de l'air expiré avant et après ingestion d'urée marquée. Il est déterminé à l'aide d'un spectromètre de masse (Figure 12).

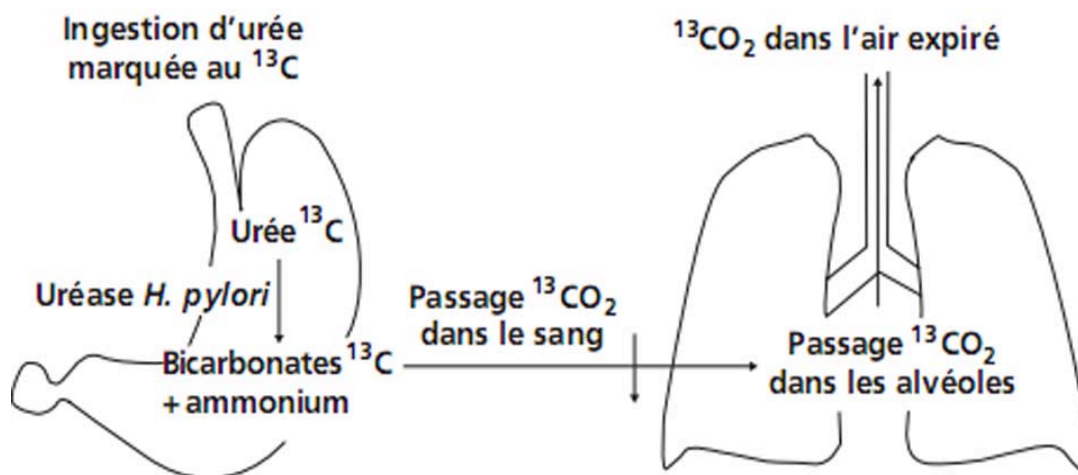


Figure 12 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 (<http://umvf.univ-nantes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item290/site/html/iconographie.html>)

Tableau III : Tests non invasifs (Lamarque *et al.*, 2012)

	Sérologie	Test respiratoire à l'urée	Recherche antigènes dans les selles
Performances pour le diagnostic initial	Excellente pour certains kits ELISA	Excellente	Excellente pour les kits ELISA
Performances pour le contrôle d'éradication	Inadaptée dans cette indication	Excellente	Excellente
Principales caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> - Recommandée pour le diagnostic initial quand les autres tests sont mis en défaut (hémorragie, prise IPP ou antibiotiques, atrophie, lymphome du MALT) - Non influencée par la charge bactérienne 	<ul style="list-style-type: none"> Méthode de référence pour le contrôle d'éradication sous réserve de sa réalisation au moins 4 semaines après arrêt des antibiotiques et au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IPP 	<ul style="list-style-type: none"> Recommandée pour le diagnostic et le contrôle d'éradication si le test respiratoire n'est pas réalisable.

Chapitre 2 : Indications de recherche et d'éradication

Depuis sa découverte en 1982, les connaissances sur l'implication de *H. pylori* dans diverses pathologies gastriques et extra-gastriques se sont élargies. Les indications de recherche et d'éradication ont été actualisées lors du dernier consensus européen Maastricht IV en 2010 et confirmées par les sociétés savantes françaises en 2012 (Tableau IV, page 67). Deux indications étaient déjà validées depuis de nombreuses années : la pathologie ulcéreuse gastro-duodénale et le lymphome gastrique du MALT. Les recommandations ont ensuite été élargies à d'autres situations cliniques notamment le cancer gastrique.

Ainsi, un des points essentiels de ces révisions a été porté sur le dépistage des sujets à haut risque de cancer gastrique. La prévention de ce cancer était débattue jusqu'à récemment. Il est aujourd'hui confirmé que l'éradication de *H. pylori* a un rôle préventif. Les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré doivent, en particulier, être incitées à consulter afin de rechercher la bactérie (Courillon-Mallet, 2009).

Par ailleurs, les recommandations actuelles préconisent que tout acte de gastroscopie soit systématiquement associé à la recherche de *H. pylori*, même en dehors de cette indication. Le risque de cancer à long terme justifie qu'un traitement soit proposé lorsque l'infection a été diagnostiquée (Lamarque *et al.*, 2012).

1. Ulcères gastriques et duodénaux

Les ulcères sont des indications formelles à la recherche et à l'éradication de *H. pylori* (Malfertheiner *et al.*, 2012). L'éradication favorise la cicatrisation et prévient les récurrences.

Dans les formes non compliquées d'ulcère duodénal, un traitement par IPP après le traitement d'éradication n'est pas nécessaire. Dans toutes les formes d'ulcère gastrique et celles d'ulcère duodénal compliqué, un traitement par IPP seul à pleine dose est recommandé après le traitement d'éradication de *H. pylori* pendant trois à sept semaines selon la symptomatologie clinique (Lamarque *et al.*, 2012). Dans le cas d'ulcère gastro-duodénal compliqué d'hémorragie digestive, le traitement doit débuter dès la reprise de l'alimentation orale.

2. Lymphome gastrique du MALT

Il est aujourd'hui bien établi que l'infection à *H. pylori* est impliquée dans la survenue du lymphome gastrique de MALT (Montalban et Norman, 2006; Pereira et Medeiros, 2014). L'éradication de la bactérie fait donc partie de la prise en charge initiale et doit être systématique. Elle peut suffire à obtenir une rémission durable. Une réponse tumorale est observée dans 80 % des cas de lymphomes de bas grade après élimination. Les récurrences sont rares (Delchier, 2012). Il existe cependant deux facteurs de non-réponse au traitement éradicateur : la translocation t (11;18) et la présence d'adénopathies péri-gastriques. En l'absence de réponse clinique suite à l'éradication, un traitement par chimiothérapie ou par radiothérapie est nécessaire (Malfertheiner *et al.*, 2012). Après éradication, les sujets doivent être régulièrement surveillés par gastroscopie et biopsies afin de prévenir une éventuelle récurrence ou l'apparition d'un adénocarcinome gastrique dont l'association avec le lymphome est possible (Delchier, 2003).

3. Prise d'AINS et d'aspirine

La prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose est le deuxième facteur impliqué dans la survenue d'ulcères gastro-duodénaux. L'existence antérieure d'une infection à *H. pylori* lors du traitement anti-inflammatoire majore le risque d'ulcère (Huang *et al.*, 2002). Ainsi, pour limiter le risque d'apparition de lésions ulcéreuses, la recherche et l'éradication de *H. pylori* est aujourd'hui recommandée avant de commencer un traitement prolongé par AINS ou aspirine.

L'éradication est également préconisée chez les patients en cours de traitement par AINS ou sous aspirine, même faible dose (75 mg/ jour) surtout en cas d'antécédents ulcéreux, notamment hémorragiques. Chez ces sujets, la simple éradication n'est pas suffisante pour limiter la récurrence des ulcères. Elle ne dispense pas d'un traitement par IPP en cas de facteur de risque d'ulcère associé (âge, alimentation, tabac, stress) (Malfertheiner *et al.*, 2012).

4. Prise d'IPP

Chez les sujets infectés par *H. pylori*, la prise au long cours d'IPP peut modifier la densité bactérienne et la distribution de la gastrite induite par la bactérie. L'hypochlorhydrie générée par le traitement anti-sécrétoire induit un changement rapide de la topographie de l'infection. La gastrite antrale migre vers le fundus avec risque d'évolution vers une atrophie gastrique, point de départ dans le processus de cancérisation.

Ainsi, il est recommandé d'éradiquer *H. pylori* chez les sujets traités au long cours par IPP (au moins six mois) afin de prévenir l'évolution vers un cancer gastrique (Malfertheiner *et al.*, 2012).

5. Prévention du cancer gastrique

Depuis les années 90, l'implication de l'infection à *H. pylori* dans la carcinogenèse gastrique a été affirmée (Forman *et al.*, 1991). La bactérie est en cause dans environ 70 % des cancers de l'estomac (Vaillant, 2014).

Cette découverte eut un impact fondamental sur la prévention et la prise en charge thérapeutique du cancer gastrique. Ainsi, par simple éradication de la bactérie, il est aujourd'hui possible de prévenir la survenue du cancer et de diminuer son incidence (Fuccio *et al.*, 2009).

En regard du faible pourcentage de personnes infectées par *H. pylori* développant un cancer de l'estomac (environ 1 %), aucune campagne de dépistage de masse et de traitement systématique n'est aujourd'hui préconisée dans la population générale par la haute autorité de santé. Le coût engendré serait important et le traitement chez toutes les personnes infectées pourrait accroître la résistance de la bactérie aux antibiotiques (HAS, 2010).

En revanche, il existe un dépistage ciblé chez certains sujets, asymptomatiques ou non, considérés comme à haut risque de développer un cancer gastrique. Ils doivent bénéficier de mesures préventives spécifiques. Les dernières conférences européennes et françaises ont donc émis des recommandations formelles concernant le diagnostic et le traitement chez ces

populations ainsi que la démarche à suivre en présence de lésions pré-cancéreuses et cancéreuses (Lamarque *et al.*, 2012; Malfertheiner *et al.*, 2012).

L'infection doit être recherchée et traitée pour les catégories de personnes suivantes :

- Les personnes apparentées au premier degré à un malade ayant eu un cancer de l'estomac (fratries, parents, enfants)
- Les patients ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer
- Les patients présentant des lésions pré-néoplasiques : atrophie, métaplasie intestinale, dysplasie
- Les sujets ayant un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers digestifs (HNPCC, Peutz-Jeghers).
- Les sujets issus de pays à forte incidence de cancer (pays asiatiques ou pays d'Amérique du Sud)
- Les personnes devant bénéficier d'une chirurgie bariatrique par by-pass gastrique. Elles ne sont pas à risque de cancer, toutefois, le by-pass isole une partie de l'estomac et la rend inaccessible aux examens endoscopiques

Concernant les sujets ayant des antécédents familiaux au premier degré, les modalités diagnostiques dépendent de l'âge et sont les suivantes (CNRCH, 2013) :

- Pour un âge inférieur à 40 ans, la recherche de *H. pylori* peut reposer sur un test respiratoire ; on estime que les lésions pré-néoplasiques apparaissent à partir de 40 ans généralement.
- Au delà de 40 ans, une exploration endoscopique avec biopsies antrales et fundiques est conseillée afin de rechercher d'éventuelles lésions précancéreuses.

L'éradication de *H. pylori* permet dans la majorité des cas de prévenir la survenue de lésions pré-néoplasiques qui conduisent à l'adénocarcinome de type intestinal.

En cas de lésions existantes chez un sujet présentant une atrophie légère, l'élimination de la bactérie est suffisante pour prévenir leur progression et le risque d'évolution vers un cancer, mais il est indispensable de surveiller les patients chez qui ces lésions précancéreuses sont apparues (Yanaoka *et al.*, 2009).

En revanche, lorsque l'atrophie apparaît plus sévère, les études montrent l'existence d'« un point de non retour » au stade métaplasique pour lequel l'éradication n'a plus d'influence sur le rôle préventif du cancer (Rokkas *et al.*, 2007).

6. Reflux gastro-oesophagien (RGO)

Il est bien établi qu'aucun lien n'existe entre *H. pylori* et la présence d'un RGO. L'infection à *H. pylori* n'a pas d'influence sur la sévérité et la récurrence des symptômes du RGO, ni sur l'efficacité du traitement. De fait, la présence d'un RGO ne justifie pas la recherche et le traitement de la bactérie sauf si le patient suit un traitement IPP au long cours (Malfertheiner *et al.*, 2012).

7. Dyspepsie chronique non ulcéreuse

La dyspepsie chronique est une affection fréquente et multifactorielle. Elle peut parfois justifier un acte endoscopique si les symptômes cliniques sont handicapants pour le patient. La découverte de *H. pylori* sur biopsies sera toujours suivie d'une éradication même en l'absence de lésion visible, et cela dans un but préventif. En revanche, le bénéfice de l'éradication sur les symptômes de la dyspepsie est faible (Lamarque *et al.*, 2012).

Par ailleurs, dans les pays à faible prévalence de l'infection et à forte prévalence de résistance à la clarithromycine, la France en est l'exemple, la recherche de *H. pylori* par un test non invasif n'est pas préconisée chez les sujets dyspeptiques (Lamarque *et al.*, 2012).

Aucun traitement éradicateur probabiliste ne sera donné sans tests préalables chez un sujet dyspeptique en France en raison du risque d'échec thérapeutique.

8. Maladies extra-gastriques

Selon les recommandations françaises, trois situations cliniques peuvent bénéficier d'une recherche et d'une éradication de *H. pylori* : le PTI, la carence en vitamine B12 ainsi que l'anémie ferriprive inexplicée. Un traitement éradicateur chez les sujets infectés peut améliorer significativement les signes biologiques et cliniques de ces pathologies (Malfertheiner *et al.*, 2012).

Tableau IV : Recommandations de recherche et d'éradication de *H. pylori* (Lamarque *et al.*, 2012)

Indication	Niveau de recommandation
Ulcère gastroduodéal, évolutif ou non, incluant les ulcères compliqués	Elevé
Lymphome du MALT	Elevé
Prise d'AINS ou d'aspirine faible dose chez des patients ayant eu un ulcère compliqué ou non	Elevé
Traitement au long cours par aspirine chez des patients ayant eu un ulcère gastroduodéal hémorragique	Elevé
Prévention des ulcères avant de débiter un traitement par AINS, particulièrement en cas de traitement prolongé, chez des patients sans antécédent d'ulcère et non précédemment traités par AINS	Elevé
Patients ayant une endoscopie pour dyspepsie	Elevé
Traitement au long cours (au moins 6 mois) par antisécrétoires gastriques (IPP)	Elevé
Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré	Moyen
Mutations des gènes de réparation de l'ADN (syndrome de Lynch)	Moyen
Lésions pré-néoplasiques de la muqueuse gastrique : atrophie avec ou sans métaplasie intestinale	Moyen
Antécédents de résection localisée d'un cancer gastrique	Moyen
Anémie par carence en fer sans cause retrouvée	Moyen
Carence en vitamine B12	Moyen
Purpura thrombopénique chronique idiopathique	Moyen
Prévention du cancer gastrique chez les patients devant avoir un bypass gastrique pour traitement d'une obésité morbide	Faible
Enfants avec des douleurs épigastriques sans étiologie évidente	Faible

Chapitre 3 : Traitement d'éradication

Le traitement est envisagé dès lors que la présence de la bactérie a été confirmée par une méthode diagnostique. La sensibilité variable de *H. pylori* aux antibiotiques et les difficultés d'éradication ont conduit à l'élaboration de plusieurs schémas thérapeutiques combinant l'utilisation de deux ou trois médicaments associant anti-sécrétoires et/ou sels de bismuth et antibiotiques.

1. Médicaments utilisés

1.1. Les médicaments anti-sécrétoires

La ranitidine, antihistaminique H₂ disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'éradication de *H. pylori*, a progressivement été abandonnée au profit des inhibiteurs de la pompe (IPP) qui sont plus performants pour l'obtention d'un traitement efficace (Afssaps, 2005). Une méta-analyse regroupant 20 études et 2400 sujets a confirmé ce fait (Gisbert *et al.*, 2003). L'utilisation de la ranitidine est donc limitée aux contre-indications et/ou à l'allergie à un IPP, ce qui est exceptionnel (Afssaps, 2005).

Les cinq IPP recommandés par la conférence de consensus dans l'éradication de *H. pylori* et justifiant d'une AMM en France sont l'oméprazole, le rabéprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et l'ésooméprazole (Malfertheiner *et al.*, 2012) (Tableau V et VI, page 70). Tous sont disponibles sous la forme générique et ont une efficacité équivalente en terme d'éradication bien que l'oméprazole soit le plus utilisé (Vergara *et al.*, 2003; HAS, 2009b). Le critère à prendre en compte dans le choix de l'IPP est l'éventuelle intolérance déjà connue du patient à l'une des molécules. Le prix des génériques étant équivalent, le coût n'est pas un critère sélectif.

Les IPP ont donc une activité inhibitrice directe sur *H. pylori in vitro* (Mégraud et Lehours, 2007) mais utilisés seuls, ils ne permettent pas de l'éradiquer. Leur rôle dans le traitement éradicateur est essentiellement lié à l'augmentation du pH intra-gastrique car la plupart des antibiotiques ne sont pas actifs à pH faible.

Deux grandes études multicentriques ont comparé la trithérapie classique associant oméprazole + clarithromycine + amoxicilline à une double antibiothérapie sans anti-sécrétoire (Laine *et al.*, 1997; Lind *et al.*, 1999). Les taux d'éradication ont été de 18 et 25 % avec la thérapie sans oméprazole versus 82 et 94 % avec la trithérapie. Leur utilisation est donc indispensable et systématique tout au long du traitement. En bloquant l'enzyme $H^+/K^+/ATPase$ responsable de la sécrétion de l'ion H^+ au pôle apical de la cellule pariétale, ils inhibent la sécrétion d'acide chlorhydrique et permettent une augmentation du pH de l'estomac nécessaire à l'efficacité des antibiotiques. En effet, le milieu gastrique dans lequel évolue la bactérie étant très acide, un certain nombre d'antibiotiques ne peut agir de façon optimale. Des anti-sécrétoires ont été ajoutés à la thérapeutique afin de rehausser le pH nécessaire à l'activité de ces antibiotiques. Pour atteindre un pH optimal, une double dose est nécessaire, répartie en deux prises (Vallve *et al.*, 2002; Courillon-Mallet, 2005).

Les IPP sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables sont rares. Peuvent survenir des troubles digestifs, des nausées, des vomissements et parfois une réaction cutanée allergique (Vidal, 2014).

Tableau V : Récapitulatif des IPP utilisables chez l'adulte dans l'éradication de *H. pylori* (Afssaps, 2007)

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité	Posologie	Coût des génériques
Oméprazole	Mopral [®] , Zoltum [®]	20 mg matin et soir	28 gel* : 9,74 € 14 gel : 5,26 €
Rabéprazole	Pariet [®]	20 mg matin et soir	28 cp** : 9,74 € 14 cp : 5,26 €
Lansoprazole	Lanzor [®] , Ogast [®]	30 mg matin et soir	28 gel : 9,74 € 14 gel : 5,26 €
Esoméprazole	Inexium [®]	20 mg matin et soir	28 cp : 9,74 € 14 cp : 5,26 €
Pantoprazole	Eupantol [®] , Inipomp [®]	40 mg matin et soir	28 cp : 9,74 € 14 cp : 5,26 €

* gel : gélule

**Cp : comprimé

Tableau VI : Récapitulatif des IPP utilisables chez l'enfant dans l'éradication de *H. pylori* (Afssaps, 2007)

DCI	Enfant de 15 à 30 kg	Enfant de plus de 30 kg
Esoméprazole	10 mg matin et soir	10 mg matin et soir
Oméprazole	10 mg matin et soir	20 mg matin et soir

1.2. Les antibiotiques

Les antibiotiques recommandés par la conférence de consensus de Maastricht IV 2010 sont la clarithromycine, le métronidazole, l'amoxicilline, la lévofloxacine et la rifabutine (Malfertheiner *et al.*, 2012) (Tableau VII et Tableau VIII, page 75).

La combinaison de deux ou trois de ces antibiotiques est nécessaire pour assurer une éradication optimale de *H. pylori* et ainsi limiter l'émergence de mutants résistants. Ils peuvent être associés différemment selon les schémas thérapeutiques. Les antibiotiques utilisés en première ligne sont l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole. La lévofloxacine et la rifabutine sont utilisées en traitement de secours.

1.2.1. Amoxicilline

L'amoxicilline est l'antibiotique de référence dans le traitement d'éradication de *H. pylori*. C'est un antibiotique bactéricide appartenant à la famille des bêtalactamines. Son action s'exerce par blocage des enzymes PLP (Protéines Liant les Pénicillines). Ces enzymes sont des transporteurs de dipeptides nécessaires à la synthèse du PG, élément essentiel de la paroi bactérienne. La résistance primaire de *H. pylori* à l'amoxicilline n'a pas évolué et reste pour l'instant exceptionnelle, inférieure à 1 % (Mégraud, 2004; Mégraud *et al.*, 2013). Elle est donc une molécule de choix et entre dans la majorité des combinaisons d'antibiothérapie.

La posologie efficace recommandée est un gramme deux fois par jour (Lamarque *et al.*, 2012). Sa prise est plutôt bien tolérée. Toutefois, des troubles digestifs peuvent apparaître, mais le principal facteur limitant son utilisation est la réaction allergique possible du patient qui représente une contre-indication formelle (Vidal, 2014). L'amoxicilline devra être remplacée par un autre antibiotique dans l'association thérapeutique.

1.2.2. Clarithromycine

Antibiotique considéré comme bactériostatique, la clarithromycine fait partie de la famille des macrolides. Elle inhibe la synthèse protéique par fixation sur l'ARN ribosomal 23S, notamment au niveau du domaine V. Son activité bactériostatique est supérieure sur *H. pylori* comparativement aux autres macrolides en raison de sa bonne diffusion tissulaire.

Les posologies efficaces utilisées sont 500 mg deux fois par jour.

Les macrolides sont bien tolérés, ils peuvent cependant entraîner des effets indésirables de type gastro-intestinaux communs à de nombreux antibiotiques tels que les nausées, la diarrhée, les gastralgies. La clarithromycine est contre-indiquée en cas d'allergie aux macrolides et son utilisation est déconseillée au cours de la grossesse. Sa prise est possible durant l'allaitement (Vidal, 2014).

Par ailleurs, la clarithromycine est un puissant inhibiteur enzymatique et présente de nombreuses interactions médicamenteuses contre-indiquées ou déconseillées. En effet, les macrolides inhibent fortement le cytochrome P450 3A4. Or, cette enzyme intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments; son inhibition conduit à une accumulation du médicament non métabolisé qui peut engendrer des effets indésirables sévères, notamment si sa marge thérapeutique est étroite. Le pharmacien veillera donc à être attentif lors de la délivrance afin de détecter d'éventuelles incompatibilités médicamenteuses. Ainsi, les macrolides sont contre-indiqués avec de nombreux médicaments métabolisés par ce cytochrome. Les plus significatifs sont (Vidal, 2014) :

- Les dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine, méthylsergide, méthylergométrine) en raison du risque d'ergotisme correspondant à une vasoconstriction des coronaires ou des extrémités, ou du risque de poussées hypertensives.
- La simvastatine : risque majoré d'effets indésirables notamment rhabdomyolyse

Il est à noter que la clarithromycine est déconseillée avec la rifabutine, autre molécule utilisée dans le traitement d'éradication de *H. pylori* en raison de la majoration des effets indésirables de cette dernière (uvéite) (Lamarque *et al.*, 2012).

1.2.3. Métronidazole

Le métronidazole appartient à la famille des 5-nitro-imidazolés. Ce composé est une prodrogue. Pour être actif, le NO₂ du nitro-imidazole doit être réduit à l'intérieur de la bactérie notamment par des nitroréductases. Les radicaux générés provoquent des mutations de l'ADN bactérien conduisant à la mort bactérienne.

La posologie efficace est de 1 gramme par jour en deux prises. Les effets secondaires sont de type digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, goût métallique, glossite) et de type neurologiques (céphalées, confusion, vertiges). Une coloration brun-rougeâtre des urines peut apparaître. L'alcool doit être évité en raison de l'effet antabuse (chaleur, rougeurs, tachycardie). Le métronidazole est contre-indiqué en cas d'allergie aux imidazolés. Sa prise est déconseillée au cours de la grossesse et de l'allaitement (Vidal, 2014).

1.2.4. Lévofloxacine

Issue de la famille des fluoroquinolones, la lévofloxacine est un antibiotique bactéricide, inhibiteur d'une enzyme, l'ADN gyrase, qui permet le déroulement de l'ADN bactérien nécessaire à la division lors de la croissance bactérienne. Elle est utilisée en deuxième et troisième ligne de traitement.

Les effets indésirables à signaler sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des myalgies et des tendinites avec risque de rupture du tendon d'Achille, des manifestations cutanées de type photosensibilisation et érythème, des troubles visuels et insomnie. La lévofloxacine est contre indiquée au cours de la grossesse, de l'allaitement, en cas d'antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone, chez les sujets épileptiques (Vidal, 2014).

1.2.5. Rifabutine

La rifabutine est un dérivé de la rifampicine et appartient à la famille des rifamycines. Elle inhibe l'enzyme ARN polymérase. Cet antibiotique est généralement utilisé dans le traitement des mycobactérioses aviaires chez les sujets immunodéprimés notamment (SIDA, tuberculose).

Pour l'instant, la résistance acquise à la rifabutine reste peu élevée 1,1 % (Mégraud *et al.*, 2013) en raison de l'utilisation limitée des rifamycines. Cependant, l'émergence de souches résistantes serait problématique pour soigner ces pathologies sévères avec un risque certain d'impasse thérapeutique. Ainsi, pour l'éradication de *H. pylori*, elle est prescrite en traitement de dernier recours en s'appuyant sur les données de l'antibiogramme afin d'éviter l'émergence d'une résistance mais aussi en raison de certains effets indésirables rares mais potentiellement graves. Des cas de neutropénies et plus rare, de toxicité oculaire (uvéite) ont été rapportés (Vidal, 2014). Du fait de la réversibilité de ces effets à l'arrêt du traitement, aucune surveillance oculaire ou hématologique n'est recommandée. Les autres effets secondaires plus fréquemment rencontrés sont les éruptions cutanées, les nausées, les vomissements, la dyspepsie et les diarrhées. Une coloration orangée des urines, des selles, de la peau et des sécrétions peut également s'observer (Lamarque *et al.*, 2012).

Le traitement doit être court et ne doit pas dépasser la dose de 300 mg par jour. L'association aux macrolides doit être évitée car cela majore le risque d'uvéite et de neutropénie. La rifabutine est donc généralement combinée à l'amoxicilline et à un IPP en trithérapie et en troisième ligne. Il faut aussi prendre en compte le coût non négligeable de cette molécule (104,05 euros pour 30 gélules), souvent ignoré des prescripteurs, qui impose une utilisation en cas d'impasse thérapeutique.

Tableau VII : Récapitulatif des antibiotiques utilisables chez l'adulte au cours du traitement d'éradication.

DCI	Nom de spécialité	Posologie
Amoxicilline	Amodex, Clamoxyl®	1 g matin et soir
Clarithromycine	Naxy®, Zeclar®	500 mg matin et soir
Metronidazole	Flagyl®	500 mg matin et soir
Rifabutine	Ansativity®	150 mg matin et soir
Lévofloxacine	Tavanic®	250 mg matin et soir

Tableau VIII : Récapitulatif des antibiotiques utilisables chez l'enfant au cours du traitement d'éradication (Lamarque *et al.*, 2012)

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

1.3. Médicament à base de sels de bismuth (Pylera®)

Depuis avril 2013, une nouvelle spécialité est disponible en pharmacie pour l'indication suivante : « éradication de *H. pylori* et prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à

H. pylori ». Elle est associée à la prise d'oméprazole (HAS, 2012). Commercialisée sous le nom Pylera®, elle renferme un nouveau composant sur le marché : le sous-citrate de bismuth.

La spécialité Pylera® est une combinaison fixe de trois principes actifs réunis dans une seule gélule. Elle se compose de 125 mg de métronidazole, de 125 mg de tétracycline chlorhydrate et de 140 mg de sous-citrate de bismuth potassique (HAS, 2012). Elle nécessite une prescription médicale et est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

Ce nouveau médicament est bienvenu dans la lutte contre *H. pylori* et répond à un besoin médical face à l'évolution des résistances aux antibiotiques. Il a l'avantage de ne pas être affecté par la résistance à la clarithromycine. Pylera® est une originalité dans l'arsenal thérapeutique contre *H. pylori* en raison de l'association fixe de plusieurs constituants et de l'utilisation du bismuth, composant déjà connu par le passé mais absent d'autres spécialités en France. Sa mise sur le marché s'est accompagnée d'une révision des stratégies thérapeutiques pour l'éradication.

Concernant les deux antibiotiques utilisés dans la thérapeutique, la tétracycline et le métronidazole, leur mode d'action est bien connu. Celui du métronidazole a déjà été évoqué. Concernant la tétracycline, elle inhibe la synthèse protéique bactérienne en se liant à la sous-unité 30S du ribosome, la résistance est rare (< 1 %, Mégraud *et al.*, 2013). Quant au bismuth, son rôle exact dans le traitement est encore incertain (HAS, 2012).

Les effets indésirables associés au Pylera® ne sont pas négligeables, souvent amplifiés par l'association des trois antibiotiques. Ce sont des facteurs limitants pouvant être en cause dans la mauvaise adhésion du patient au traitement. Les plus fréquents peuvent être imputables à un, deux ou trois des principes actifs constituant la spécialité. La dysgueusie (goût métallique) est liée aux sels de bismuth mais également au métronidazole. Les diarrhées, les nausées et douleurs abdominales peuvent être imputées aux trois antibiotiques. Des selles noires et une langue d'aspect foncé, réversibles à l'arrêt du traitement, peuvent survenir suite à la transformation des composés bismuthés en sulfure de bismuth. Moins fréquemment, ont été rapportés des cas de candidoses buccales et vaginales, certainement attribués à la tétracycline. Les céphalées, la somnolence et la coloration orangée des urines sont dues au métronidazole. La prise d'alcool est déconseillée avec le Pylera® car le

métronidazole entraîne une réaction de type disulfirame avec apparition de nausées, vomissements, céphalées, rougeurs de la face (Vidal, 2014).

Plusieurs contre-indications sont à noter : la femme enceinte ou allaitante, l'enfant de moins de 12 ans à cause de la tétracycline (hypoplasie émail dentaire), les sujets insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques en raison de données disponibles insuffisantes ainsi que toute hypersensibilité au bismuth, au métronidazole ou à la tétracycline. L'utilisation de Pylera® est déconseillée entre 12 et 18 ans, aucune donnée n'étant disponible (HAS, 2012).

➤ Schéma posologique

En pratique, le traitement par Pylera® est plus contraignant que les autres thérapies d'éradication et nécessite une attention particulière du patient afin d'éviter les oublis de prise. Il dure dix jours à raison de trois gélules par prise, et ceci quatre fois par jour : après le petit-déjeuner, après le déjeuner, après le dîner et au coucher, soit un total de 12 gélules par jour. Simultanément à la prise de Pylera®, une gélule d'oméprazole de 20 mg est ingérée deux fois par jour, au petit déjeuner et au dîner, au cours des dix jours. L'oméprazole augmente l'absorption du bismuth (Vidal, 2014). La prise de Pylera® et d'oméprazole doit avoir lieu après le repas afin de réduire l'absorption du bismuth et donc diminuer le risque toxique potentiel (HAS, 2012). Les prises doivent s'accompagner d'un grand verre d'eau, en particulier au coucher, afin d'améliorer la tolérance des antibiotiques et de réduire le risque d'ulcération oesophagienne lié au chlorhydrate de tétracycline.

➤ Rappels sur le bismuth.

En France, dans les années 1960 et 1970, bien avant la découverte de *H. pylori*, les sels de bismuth ont largement été utilisés dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal et dans diverses pathologies digestives : diarrhées, constipation, colites. Suite à l'apparition de près d'un millier de cas d'atteintes neurologiques attribuées au bismuth (encéphalopathies), la commercialisation de spécialités à base de sels de bismuth a été interdite par le ministère de la santé en 1975.

Ainsi, lorsque l'AMM du Pylera® a été évoquée en France, des réserves sur son utilisation ont été soulevées en raison des antécédents toxiques du bismuth. Cependant, ces

craintes ont été rapidement écartées. L'utilisation actuelle du bismuth étant très différente de celle de l'époque, la toxicité neurologique est peu probable aujourd'hui. Auparavant, le sel de bismuth en cause dans les encéphalopathies était le sous-nitrate, différent du sous-citrate utilisé dans la spécialité Pylera®, l'exposition était prolongée sans fenêtre thérapeutique (un mois à plusieurs années) avec des doses élevées de vingt grammes par jour. Concernant le Pylera®, le traitement est de courte durée, dix jours, et les doses sont de l'ordre du microgramme. Par ailleurs, la spécialité Pylera® est autorisée aux Etats Unis depuis 2007 assurant un recul suffisant sur l'utilisation du bismuth. Aucun cas d'encéphalopathie n'a été rapporté. De plus, le sous-citrate de bismuth colloïdal, comparable au sous-citrate de bismuth potassique, est commercialisé dans certains pays européens depuis de nombreuses années (HAS, 2012). Néanmoins, la commercialisation en France s'accompagne d'un plan de gestion des risques (PGR) avec une surveillance renforcée du médicament en raison de la présence de ce nouveau sel de bismuth, composant qui ne bénéficie d'aucune donnée antérieure. En coordination avec les centres régionaux de pharmacovigilance, une procédure spécifique de déclaration en cas de suspicion d'effets indésirables d'ordre neurologique a été mise en place et s'adresse à tous les professionnels de santé (ANSM, 2012). Les motifs de la surveillance renforcée évoqués par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) sont le risque potentiel important d'encéphalopathie, le risque potentiel d'utilisation chez les populations à risque de développer des neuropathies périphériques et encéphalopathies (dont les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques et les sujets présentant des troubles du système nerveux central).

2. Evolution des traitements

Depuis la découverte de *H. pylori* en 1982, divers schémas thérapeutiques ont été tentés afin d'éradiquer la bactérie.

A ses débuts, la thérapeutique a connu des balbutiements. Les monothérapies ont rapidement été abandonnées faute d'efficacité et les bithérapies ont conduit à des taux d'éradication insuffisants (Kusters *et al.*, 2006). Puis, en 1993, la trithérapie est apparue associant un IPP et deux antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine ou métronidazole) avec plusieurs lignes de traitement possibles selon les échecs (Mégraud, 2012). Beaucoup d'espoir était placé dans ce traitement. Certains espéraient une disparition progressive de la bactérie

dans nos pays développés. Les taux d'éradication, évoqués à l'époque, étaient voisins de 90 % (Lind *et al.*, 1996). Cependant, depuis les années 2000, la trithérapie connaît un désenchantement. Les études ont montré une diminution de son efficacité depuis ces quinze dernières années. L'intensification des résistances, notamment à la clarithromycine, a eu une répercussion négative sur les traitements éradicateurs avec des taux croissants d'échec, plus de 30% avec la trithérapie classique en première ligne (Courillon-Mallet, 2005).

De nouvelles recommandations thérapeutiques ont du être établies, en Europe et en France afin de pallier ces résistances croissantes. Ainsi, en France, pays à forte prévalence de résistance à la clarithromycine (> 20 %), « la trithérapie à base de clarithromycine ne doit plus être prescrite en traitement probabiliste de première ligne » (Malfertheiner *et al.*, 2012).

3. Facteurs influençant l'efficacité du traitement

Deux critères sont en cause dans les échecs du traitement : le défaut d'observance du patient et la résistance aux antibiotiques (Courillon-Mallet, 2005).

3.1. Défaut d'observance du traitement

L'adhésion du patient au traitement n'est pas toujours optimale. L'apparition d'effets secondaires, parfois handicapants dans la vie quotidienne, décourage souvent le patient et la complexité de la thérapeutique avec des doses répétées de médicaments sur plusieurs jours peut être trop contraignante et source d'erreur dans les prises.

Lors de la consultation, le médecin doit clairement expliquer au patient le risque d'échec du traitement, la nécessité d'une bonne observance et les différentes étapes de la stratégie d'éradication. Ainsi, se succèdent une première ligne de traitement, un contrôle d'éradication minimum quatre semaines après l'arrêt du premier traitement, et possibilité d'une deuxième ligne thérapeutique si persistance de la bactérie. En cas d'un nouvel échec, une gastroscopie sera réalisée avec une prise en charge par le gastro-entérologue afin de rechercher les résistances aux antibiotiques. Le plus souvent, si la clinique n'exige pas un suivi par le spécialiste, le patient sera de nouveau orienté vers son médecin généraliste qui établira un traitement de troisième intention selon l'analyse des résistances. Une bonne

collaboration entre le médecin traitant et le gastro-entérologue est donc aussi un critère à prendre en considération pour une prise en charge correcte du patient. En effet, un traitement inadapté ou une absence de contrôle d'éradication peuvent conduire à des échecs si les informations transmises entre les deux professionnels de santé ne sont pas correctes.

A l'officine, le pharmacien a également un rôle central dans la prise en charge. Il se doit de rappeler les risques d'échec si l'implication du patient n'est pas exemplaire. Il doit veiller à l'observance stricte de la prescription en insistant sur les modalités d'administration spécifiques à chaque schéma thérapeutique ainsi que, sur l'importance de la prise complète de la thérapie pour une efficacité optimale. Il est nécessaire de bien rappeler qu'en cas d'oubli supérieur à 24 heures, il doit en référer au médecin.

L'officinal doit aussi avertir des effets indésirables possibles réversibles à l'arrêt du traitement (diarrhée, douleurs abdominales, dysgueusie, selles noires). Ils sont souvent source d'angoisse ou d'inconfort et conduisent le patient à arrêter de lui-même le traitement. Des aides extérieures peuvent être apportées afin d'améliorer la tolérance au traitement. En effet, les antibiotiques perturbent énormément les flores commensales intestinale et vaginale. Des probiotiques sont à conseiller pour limiter les diarrhées et des ovules antifongiques peuvent être proposés aux femmes sujettes aux candidoses vaginales.

Par ailleurs, certaines recommandations sont à apporter lors de la délivrance selon les traitements.

- Il faut tout d'abord s'assurer de l'absence d'allergie à l'un des antibiotiques, particulièrement à la pénicilline.
- Des précautions sont à prendre lors de la prise du Pylera® en raison de la présence de la tétracycline. Le Pylera® ne doit pas être pris avec du lait, cela diminue l'absorption de la tétracycline et sa prise doit avoir lieu minimum une heure avant le coucher afin d'éviter les risques d'oesophagite.
- L'alcool doit être proscrit pendant les dix jours de traitement pour éviter les effets indésirables liés au métronidazole.
- Le tabac doit aussi être limité car il réduit l'efficacité du traitement. Il est aussi néfaste pour la cicatrisation des ulcères (Camargo *et al.*, 2007).

- Les anti-acides et pansements gastro-intestinaux doivent être pris à distance des autres médicaments (deux heures minimum).
- Le soleil est déconseillé avec la lévofloxacine et le Pylera® (tétracycline) pour éviter les risques de photosensibilisation.
- Les antécédents de tendinite ou de rupture du tendon d’achille doivent être demandés lors de la délivrance de lévofloxacine.
- Le pharmacien doit rappeler l’importance d’attendre un minimum de quatre semaines après l’arrêt du traitement éradicateur, avant de réaliser le test à l’urée marquée, ainsi que la nécessité d’être à jeun au moins 12 heures.

3.2. Résistances aux antibiotiques

Durant ces dernières années, le traitement de première ligne recommandé en France basé sur une trithérapie associant un IPP double dose et deux antibiotiques a montré ses limites ; la résistance aux antibiotiques étant le facteur prédominant dans l’échec du traitement, notamment à la clarithromycine. Tous les antibiotiques utilisés pour l’éradication de *H. pylori* sont concernés.

La résistance à l’amoxicilline reste exceptionnelle (< 1 %) bien que son utilisation soit fréquente en médecine générale (Courillon-Mallet, 2005). En revanche, la résistance bactérienne à la clarithromycine, au métronidazole et à la lévofloxacine a augmenté ces quinze dernières années. Leurs taux croissants ont eu pour conséquence des taux d’éradication ne dépassant pas 70 % en France alors qu’ils étaient de 90 % dans les années 2000.

3.2.1. Mécanismes de résistance et impact sur les taux d’éradication

On distingue deux types de résistance : la résistance naturelle et la résistance acquise. La résistance naturelle concerne toutes les souches d’une même espèce à un antibiotique, elle fait partie du patrimoine génétique de l’espèce dont le support est le chromosome. Chez *H. pylori*, la résistance naturelle concerne quelques antibiotiques : principalement la vancomycine, les sulfamides, la polymyxine, le triméthoprime (Popsai *et al.*, 2005).

La résistance acquise correspond à l'apparition d'une résistance à un antibiotique chez une souche normalement sensible au départ. Elle s'acquiert à la suite d'évènements génétiques variés : mutations chromosomiques ou acquisition de gènes (plasmides ou transposons).

H. pylori est concerné par les résistances survenant par mutation chromosomique ponctuelle. Elles peuvent exister avant même la mise sous traitement, on parle de résistance primaire ou bien, survenir en cours de traitement : c'est la résistance secondaire.

Concernant *H. pylori*, la résistance acquise concerne les macrolides, les fluoroquinolones, les nitro-imidazolés, l'amoxicilline et les rifampicines.

3.2.1.1. Résistance à la clarithromycine

La résistance à la clarithromycine est la cause majeure des échecs d'éradication. Elle a un impact négatif dans la stratégie thérapeutique. Elle est actuellement de 20 % en France, les taux d'éradication par trithérapie sont aujourd'hui inférieurs à 70 % (Raymond *et al.*, 2010; Lamarque *et al.*, 2012; Mégraud *et al.*, 2013).

La résistance à la clarithromycine était déjà évoquée dans les années 2000 comme un problème futur d'échec thérapeutique mais aucune recommandation particulière pour privilégier un autre antibiotique n'avait été prononcée. En France, deux études datées de 1996-1997 et 1999-2001 ont d'ailleurs confirmé ce fait, avec des taux de résistance respectifs estimés à 14,5 % et 18,1 % soit une augmentation de 3,5 % en quatre, cinq ans (Mégraud, 2003). La prescription a donc continué de croître et ce, dans diverses indications pathologiques. En conséquence, la résistance à la clarithromycine s'est intensifiée dans notre pays par la diffusion croissante des macrolides notamment dans les pathologies respiratoires, et en particulier chez les enfants (otites, angines).

En Europe, les taux de résistance bactérienne sont très variables. Les pays du Nord, par exemple les Pays-Bas, ont un taux de résistance plus faible de l'ordre de 5,6 % que les pays du Sud (31 % au Portugal) s'expliquant par une utilisation plus raisonnée des antibiotiques dans les pays nordiques (Figure 13, page 83) (Mégraud *et al.*, 2013).

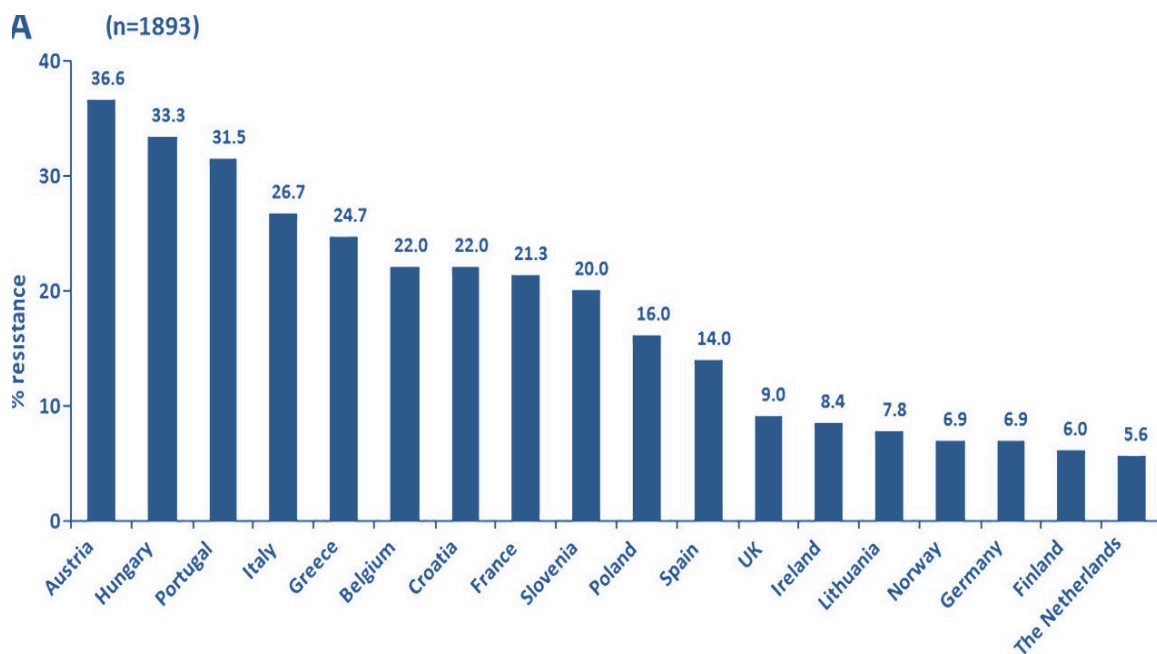


Figure 13 : Taux des résistances primaires à la clarithromycine 2008-2009 (Megraud *et al.*, 2013).

Les macrolides induisent l'arrêt de l'élongation de la chaîne peptidique en se fixant sur la boucle peptidyl transferase du domaine V de l'ARN ribosomique 23S. Le mécanisme de résistance aux macrolides est bien connu se caractérisant par des mutations ponctuelles au niveau des gènes codant pour l'ARN ribosomal 23 S. Ces mutations, en modifiant la structure des ribosomes, diminuent l'affinité des antibiotiques pour leur cible ribosomale et confèrent à la bactérie une résistance croisée pour les différents macrolides. Une seule mutation est donc suffisante pour obtenir un haut degré de résistance. Les trois mutations les plus fréquentes A2142G, A2143G, A2142C (Figure 14, page 84) sont responsables de plus de 90 % des cas de résistance à la clarithromycine dans les pays industrialisés (Giorgio *et al.*, 2013).

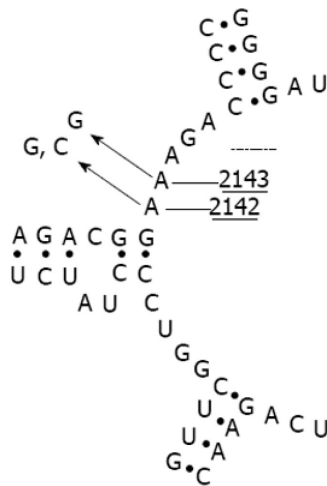


Figure 14 : Sites des mutations impliquées dans la résistance à la clarithromycine (Giorgio *et al.*, 2013)

Des techniques de biologie moléculaire permettent aujourd’hui de détecter ces mutations associées à la résistance à la clarithromycine (Cambau *et al.*, 2009). L’utilisation directe de la PCR sur les biopsies est très avantageuse puisqu’elle permet d’avoir un résultat rapide en deux, trois heures. Elle pourrait dans l’avenir remplacer l’utilisation de la culture avec antibiogramme plus longue et contraignante. Cependant, elle n’est pas encore largement diffusée en France en l’absence de remboursement (de korwin, 2013).

3.2.1.2. Résistance au métronidazole

La résistance au métronidazole concerne plusieurs gènes. La plus représentée est la mutation du gène *rdxA* codant pour une nitroréductase indispensable à l’activation de l’antibiotique dans le cytoplasme bactérien. Des mutations sur d’autres gènes (*frxA* et *fdxB*) sont également impliquées dans les résistances aux nitro-imidazolés (Marais *et al.*, 2003). Le grand nombre de mutations n’a pas permis d’établir des tests moléculaires pour leur détection. Les résistances sont déterminées par l’établissement d’un antibiogramme. Seulement, les résultats des tests de sensibilité sont peu fiables car très variables d’un laboratoire à un autre. Actuellement, la résistance primaire au métronidazole est de 40 à 60 % en France (Mégraud, 2003b; Raymond *et al.*, 2010) et s’est maintenue à ce niveau durant ces dix dernières années.

Son impact sur les taux d'éradication est moindre qu'avec la clarithromycine ou la lévofloxacine. Les raisons sont encore mal comprises (de Korwin, 2003). La résistance peut être contournée par un traitement plus long ou l'addition d'IPP, bismuth, tétracycline comme présentés dans la spécialité Pylera®.

Dans les pays en voie de développement, la prévalence de la résistance reste élevée (50-80 %), le métronidazole étant très utilisé pour traiter certaines parasitoses (Mégraud, 2004). En Europe, les taux de résistance sont plus élevés dans les pays de l'Ouest et centraux (43 %) (Mégraud *et al.*, 2013).

3.2.1.3. Résistance à la lévofloxacine

La cible des fluoroquinolones est l'ADN gyrase. Elle est constituée de deux sous-unités A et B codées par les gènes *gyrA* et *gyrB*. La résistance est liée à la survenue de mutations ponctuelles dans une région particulière du gène *gyrA* : la Quinolone Resistance Determining Region (QRDR) (Tankovic *et al.*, 2003). Comme pour la clarithromycine, cette résistance est associée à des taux d'échecs d'éradication importants. Elle ne peut être surmontée par une augmentation des doses ou de la durée du traitement (Giannini *et al.*, 2006).

L'émergence de la résistance à la lévofloxacine est récente. Depuis quelques années, elle pose également problème en France et semble se développer très rapidement depuis dix ans. La prévalence était évaluée à 3-4 % en France dans les années 1990 (Mégraud, 2004). Une nette augmentation du taux de résistance primaire a été observée entre la période 2004-2005 (7,3 %) et 2006-2007 (14,1 %) (Raymond *et al.*, 2010). Dernièrement, la prévalence a été évaluée à 18 % lors d'une étude européenne multicentrique (Figure 15, page 86). Les taux approchent donc progressivement ceux de la clarithromycine (Mégraud *et al.*, 2013). Cette croissance est en corrélation avec l'utilisation accrue des fluoroquinolones dans le traitement de certaines infections (ORL, urinaires) (Malfertheiner *et al.*, 2002). Cette augmentation est particulièrement inquiétante puisque la lévofloxacine est utilisée lors des traitements de recours dans les stratégies d'éradication.

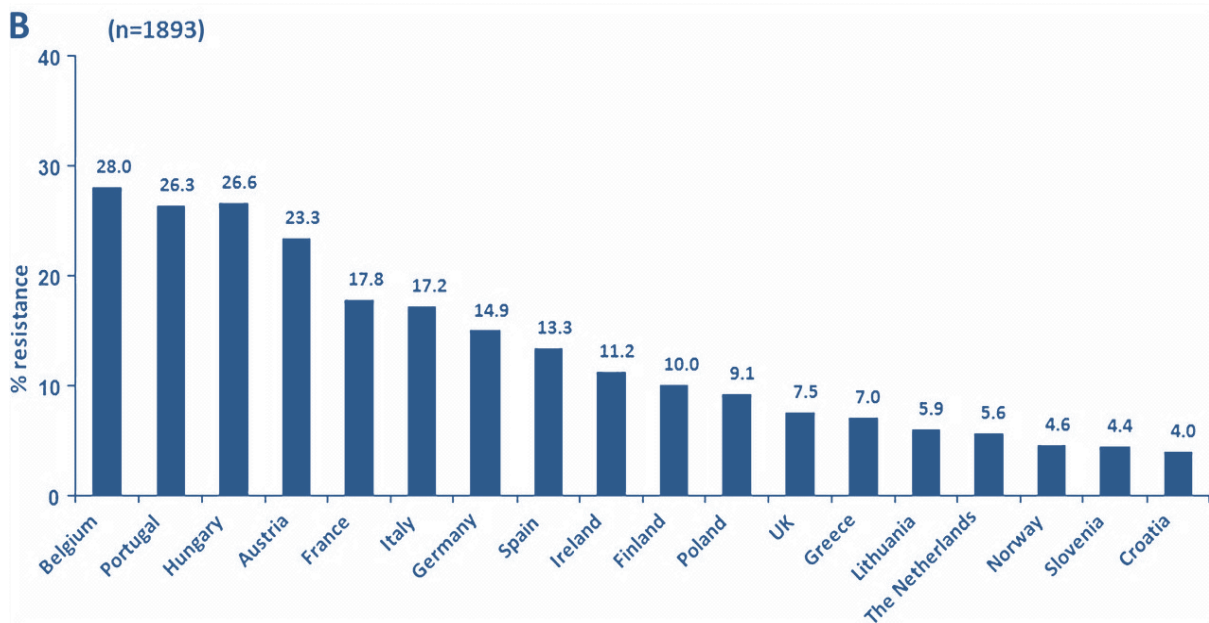


Figure 15 : Taux des résistances primaires à la lévofloxacine 2008-2009 (Megraud *et al.*, 2013).

3.2.2. Détermination de la résistance aux antibiotiques

Plusieurs méthodes sont actuellement possibles. Certaines, plus anciennes, commencent à être détrônées par les nouvelles techniques de biologie moléculaire.

3.2.2.1. Antibiogramme standard par la méthode des disques

Cette méthode est la plus fréquemment utilisée en routine. Elle s'obtient en douze jours environ. Elle demande, au préalable, la réalisation d'une culture. Cependant, la croissance peut parfois ne pas aboutir si les conditions de transport et de prélèvement n'ont pas été optimales. L'antibiogramme est une méthode permettant de tester un grand nombre d'antibiotiques vis à vis de chaque souche. Ainsi, pour *H. pylori*, l'antibiogramme recherche la sensibilité à la clarithromycine (disque d'érythromycine), à la lévofloxacine (disque de ciprofloxacine), à la tétracycline, amoxicilline, métronidazole et rifabutine (disque de rifampicine) (<http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie>).

En pratique, des disques, imprégnés des antibiotiques à tester, sont déposés à la surface d'un milieu gélosé, préalablement ensemencé avec une culture de la souche à étudier. La diffusion

de l'antibiotique dans la gélose crée un gradient de concentrations décroissantes. Après 24 h d'incubation à 37°C, la culture bactérienne délimite une zone d'inhibition circulaire autour du disque dont le diamètre permet de déterminer la sensibilité du germe. En effet, la culture s'arrête lorsque la concentration minimale inhibitrice (CMI) est atteinte. La mesure du diamètre de la zone est inversement proportionnel à la CMI.

Les CMI sont à interpréter à l'aide des concentrations critiques établies par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM, 2014).

3.2.2.2. E-test

Le E-test donne des résultats quantitatifs plus précis qu'avec l'antibiogramme.

Il permet de déterminer avec fiabilité la CMI grâce à l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient de concentrations de l'antibiotique à tester. Une échelle de lecture, imprimée sur la bandelette, permet une interprétation plus rapide qu'avec un antibiogramme car les graduations correspondent aux valeurs de CMI. En pratique, les bandelettes sont déposées sur la gélose. Après 24 h d'incubation à 37°C, la zone d'inhibition a une forme d'ellipse. La CMI est lue directement.

3.2.2.3. Détection moléculaire

Les techniques moléculaires permettent la détection de *H. pylori* et des mutations associées aux résistances aux antibiotiques à partir des biopsies gastriques et cela, sans les contraintes de la culture bactérienne. Le résultat est obtenu rapidement.

Apparu récemment, le test moléculaire HelicoDR® est une alternative à l'antibiogramme. Ce test simple présente une excellente sensibilité (94 %) et spécificité (99 %) (Cambau *et al.*, 2009). Actuellement, cette technique porte sur les résistances à la clarithromycine et aux fluoroquinolones dont les mutations sont bien définies (Cambau *et al.*, 2009).

Concrètement, l'ADN bactérien est extrait à partir de biopsies gastriques pour subir une PCR multiplexe. Le résultat est rendu par hybridation sur bandelettes avec des sondes qui correspondent au diagnostic de *H. pylori*, aux principales mutations du gène de la *gyrA* qui confèrent une résistance aux quinolones, et aux mutations de l'ARN ribosomal 23S responsables de la résistance à la clarithromycine (Figure 16).

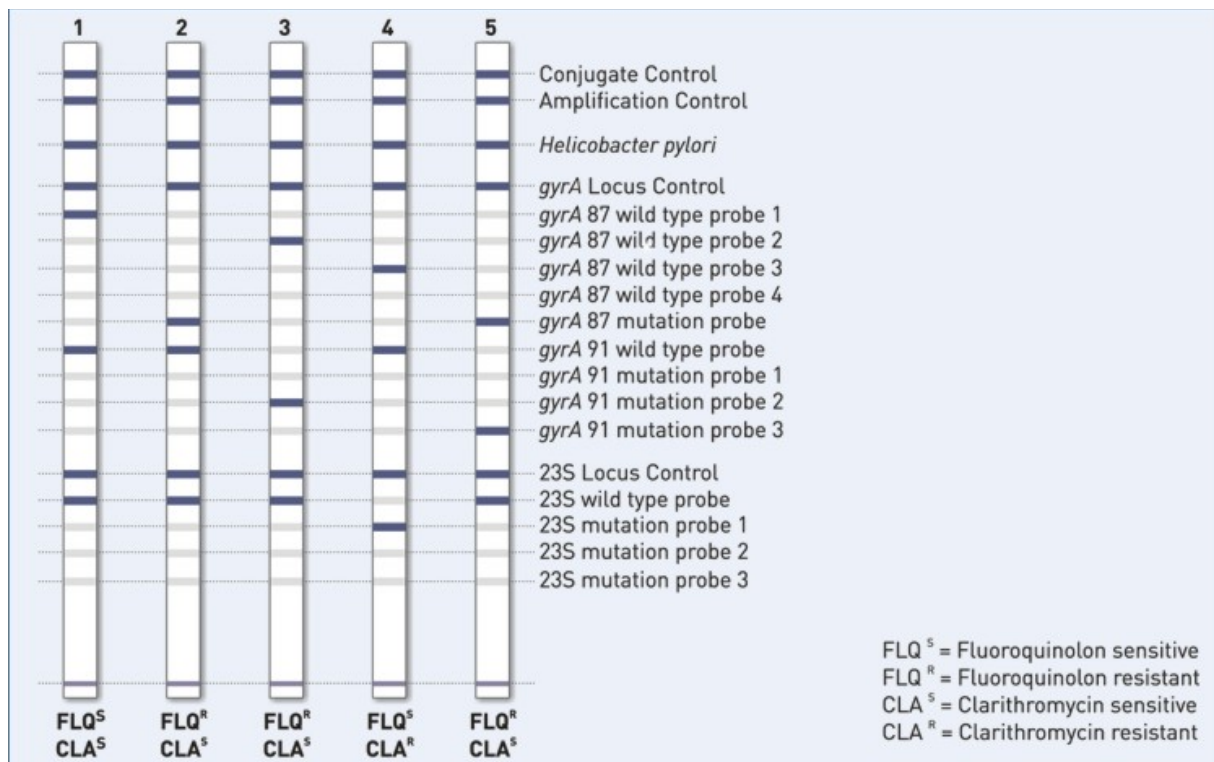


Figure 16 : Détermination des résistances aux macrolides et aux quinolones par HelicoDR® (<http://www.helicobacter.fr/index.php/etudes-en-cours/helicostic>)

Cette méthode HelicoDR® a été utilisée au cours d'une étude nommée Helicostic, impliquant dix laboratoires de bactériologie et menée en France d'avril 2010 à septembre 2011. Cette étude avait pour but de comparer les taux d'éradication de *H. pylori* chez deux groupes de patients infectés; l'un recevant une trithérapie classique probabiliste, l'autre bénéficiant d'une thérapie ciblée selon les résultats du test moléculaire de détection des résistances aux fluoroquinolones et à la clarithromycine (Delchier *et al.*, 2012).

Environ 1400 patients ont été inclus dans l'étude, répartis selon deux groupes (Cambau *et al.*, 2009) :

Le groupe témoin a reçu les traitements probabilistes suivants :

- Sujets naïfs : IPP double dose + amoxicilline 1g x 2/j + clarithromycine 500mg x 2/j pendant 7 jours
- Sujets en premier échec : IPP double dose + amoxicilline 1g x 2/j, métronidazole 500mg x 2/j pendant 14 jours

Le groupe test a reçu l'un des traitements suivants, en fonction de la sensibilité aux antibiotiques testée par la méthode HelicoDR® :

- Souche clarithromycine sensible : IPP + amoxicilline 1g x 2/j + clarithromycine 500 mg x 2/ j pendant 7 jours
- Souche clarithromycine résistante et lévofloxacine sensible : IPP + amoxicilline 1g x 2/j + lévofloxacine 250 mg x 2/ j pendant 10 jours
- Souche clarithromycine résistante et lévofloxacine résistante : IPP + amoxicilline 1g x 2/j + métronidazole 500 mg x 2/ j pendant 14 jours

Les résultats ont été plutôt convaincants puisque le taux d'éradication dans le bras « traitement probabiliste » était de 72,5 % contre 85,6 % dans le bras « traitement guidé ». Les taux de résistance primaire à la clarithromycine et à la lévofloxacine ont également été évalués. Ils étaient proches de 20 % et de 14 % respectivement, ce qui concorde avec les taux déjà rencontrés en France.

Ainsi, les mutations bactériennes associées aux résistances à la clarithromycine et la lévofloxacine sont aujourd'hui rapidement détectables par des techniques de biologie moléculaire. Ces méthodes permettent d'adapter l'antibiothérapie à la sensibilité de la bactérie et ce, dès la première ligne de traitement évitant les échecs thérapeutiques. Seulement, elles ne sont pas encore diffusées en France, ni remboursées limitant leur utilisation en routine. Ceci est regrettable car les résistances aux antibiotiques continuent de croître et représentent un problème majeur de santé publique.

4. Stratégies thérapeutiques recommandées en France en 2014

La prise en charge de l'infection à *H. pylori* a évolué et a connu certains changements, particulièrement ces dernières années. Les taux de résistance croissants aux antibiotiques ont conduit à une remise en question de la trithérapie classique associant IPP, clarithromycine et amoxicilline afin de répondre à un besoin thérapeutique, intensifié au cours des années par les taux d'éradication insuffisants.

Ainsi, dans les pays à taux élevé de résistance à la clarithromycine (> 20 %), dont fait partie la France, de nouveaux protocoles d'antibiothérapie sont désormais recommandés depuis 2012, plus adaptés aux contraintes de résistance et ce, afin de maintenir un taux d'éradication correct (Malfertheiner *et al.*, 2012).

La trithérapie classique à base de clarithromycine a été abandonnée en première ligne au profit des quadrithérapies. Le traitement séquentiel et la quadrithérapie bismuthée, arrivée récemment sur le marché en France en 2013, sont désormais préconisés (Figure 17, page 96).

4.1. Traitement de première ligne chez l'adulte

Dans la pratique quotidienne, les traitements d'éradication de première ligne sont prescrits aux patients sans test préalable de sensibilité aux antibiotiques car la nécessité d'une culture et les inconvénients qui l'accompagnent limite son utilisation en routine. En effet, lors de la gastroscopie, le médecin prélève plusieurs biopsies. Elles peuvent être acheminées au laboratoire d'anatomopathologie de ville pour un diagnostic initial qui sera donné rapidement par immunohistochimie. En revanche, la recherche des résistances aux antibiotiques sur antibiogramme est plus longue et contraignante et exige que les biopsies récoltées soient prises en charge par un laboratoire spécialisé dans la culture de *H. pylori*. Or, il en existe peu en France. De plus, la bactérie est fragile et doit rester viable pour une croissance qui est lente et difficile à obtenir. Par ailleurs, les tests de PCR permettant la recherche des résistances ne sont pas encore remboursés ce qui limite leur utilisation.

Il est donc indispensable de recommander un traitement probabiliste efficace en première intention. En France, deux schémas thérapeutiques sont envisageables : le traitement séquentiel et la quadrithérapie bismuthée.

4.1.1. Traitement séquentiel

Le traitement séquentiel a vu le jour durant l'année 2000 en Italie (Zullo *et al.*, 2000). Il est recommandé en première ligne en France depuis 2012 (Lamarque *et al.*, 2012).

Il se compose de deux phases séquentielles et consiste à donner pendant les cinq premiers jours un IPP double dose associé à de l'amoxicilline 1 g matin et soir puis, les cinq jours suivants, un IPP double dose, clarithromycine 500 mg et métronidazole 500 mg matin et soir (Tableau IX, page 92).

La thérapie séquentielle obtient des taux d'éradication prometteurs au dessus de 80 %, bien supérieurs à ceux de la trithérapie à base de clarithromycine (Zullo *et al.*, 2007; Liou *et al.*, 2013).

La résistance à la clarithromycine a un impact plus limité dans cette association que lors d'une trithérapie du fait de l'utilisation de trois antibiotiques. En effet, l'amoxicilline en première phase diminue la charge bactérienne et semble fragiliser la paroi bactérienne. Ainsi, au cours de la deuxième phase du traitement, les concentrations intrabactériennes de clarithromycine seraient supérieures et l'activité de l'antibiotique également (Tankovic et Delchier, 2010; Mégraud, 2012).

Une méta-analyse a montré que le traitement séquentiel permettait d'obtenir un taux d'éradication plus élevé (91,0 %) que la trithérapie à base de clarithromycine ou de métronidazole (75,7 %) (Vaira *et al.*, 2007). Ce résultat pourrait être lié à une meilleure efficacité du traitement séquentiel sur les souches résistantes à la clarithromycine (Lamarque *et al.*, 2012). D'autres études confortent la supériorité du traitement séquentiel (Gatta *et al.*, 2013).

Tableau IX : Schéma du traitement séquentiel chez l'adulte

J1-J5	J6-J10
IPP double dose en deux prises	IPP double dose en deux prises
Amoxicilline 1g x 2/j	
	Clarithromycine 500 mg x 2/j
	Métronidazole 500 mg x 2/j

4.1.2. La quadrithérapie bismuthée

La quadrithérapie bismuthée associant IPP, métronidazole, tétracycline et bismuth est disponible en France depuis avril 2013. Ce traitement est une nouveauté intéressante dans les pays à forte prévalence de résistance à la clarithromycine et constitue une alternative au traitement séquentiel en cas d'allergie aux pénicillines ou chez les sujets ayant déjà reçu des macrolides et ce quel que soit l'indication.

Les modalités du traitement sont cependant assez contraignantes pour le patient. Elles consistent à prendre sur une durée de dix jours trois gélules de pylera® quatre fois par jour associées à la prise de 20 mg d'oméprazole deux fois par jour matin et soir (Tableau X). Les effets secondaires sont pour certains assez fréquents, notamment la dysgueusie, la diarrhée et les selles noires.

Tableau X : Schéma posologique de la quadrithérapie bismuthée (HAS, 2012)

Heure de la prise	Nombre de gélules de Pylera® par prise	Nombre de gélules d'oméprazole par prise
Après le petit-déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au coucher (de préférence avec une collation)	3	0

Les résultats des taux d'éradication sont très intéressants (voisins de 90 %). Ils sont en partie expliqués par la faible résistance à la tétracycline à l'heure actuelle et par le faible impact de la résistance au métronidazole lorsqu'il est associé avec la tétracycline et le bismuth.

En 2011, dans une étude randomisée multicentrique européenne de première ligne, le Pylera® combiné à l'oméprazole pendant dix jours, a donné des taux d'éradication plus élevés qu'avec la trithérapie à base de clarithromycine pendant sept jours (93 % versus 70 %) (Malfertheiner *et al.*, 2011).

4.2. Contrôle de l'éradication

A l'issue du traitement de première ligne, il est indispensable de vérifier l'éradication de *H. pylori* en raison des risques d'échec, notamment liés aux résistances aux antibiotiques et au défaut d'observance du patient. Aucun traitement n'est efficace à 100 % (Malfertheiner *et al.*, 2012).

Le test respiratoire à l'urée marquée est l'examen de référence et le plus usité en routine. La recherche des antigènes bactériens dans les selles est une alternative, notamment chez l'enfant mais reste non remboursée par la sécurité sociale. La sérologie n'est, par contre, pas utilisable car les anticorps peuvent persister longtemps après élimination de *H. pylori* (Lamarque *et al.*, 2012).

Si une gastroscopie est nécessaire suite au traitement de première intention, l'éradication est contrôlée par un examen histologique. Dans cette éventualité, la culture et/ou méthodes PCR seront réalisées pour étudier la sensibilité aux antibiotiques et ainsi proposer une thérapie guidée en deuxième ligne.

Il faudra bien préciser au patient que le contrôle doit toujours avoir lieu au moins quatre semaines après la prise d'antibiotiques, deux semaines après l'arrêt du traitement par IPP et deux heures après un anti-acide. En cas de non éradication, le patient se verra proposer un traitement de deuxième ligne. Le contrôle de l'éradication est systématique après chaque ligne de traitement.

4.3. Traitement de deuxième ligne chez l'adulte

Chez l'adulte, en cas de persistance de la bactérie dans l'estomac et en l'absence d'isolement de la souche par méthodes invasives, un traitement probabiliste de deuxième ligne sera systématiquement proposé au patient sans test de sensibilité aux antibiotiques au préalable (Figure 17, page 96). En cas d'échec lors du premier traitement, il faudra d'abord s'assurer qu'un défaut d'observance n'en serait pas à l'origine.

Il est important d'éviter la prescription d'antibiotiques déjà utilisés dans les précédentes associations. Ainsi, une thérapie séquentielle associant IPP, amoxicilline, métronidazole et clarithromycine sera donnée chez les sujets naïfs à la clarithromycine. A l'inverse, la quadrithérapie combinant IPP, tétracycline, metronidazole et bismuth sera employée chez les patients traités précédemment par la clarithromycine.

Si une endoscopie est nécessaire, l'antibiogramme ou la détermination des mutations bactériennes associées aux résistances seront réalisés. Une thérapie guidée sera alors prescrite.

4.4. Traitement de troisième ligne chez l'adulte

Après deux échecs thérapeutiques, l'étude de la résistance bactérienne est indispensable et systématique avant de débiter un traitement de troisième ligne. La sensibilité de la bactérie aux antibiotiques est déterminée selon les données de l'antibiogramme et/ou selon des techniques de PCR permettant de détecter certaines mutations liées aux fluoroquinolones et à la clarithromycine. La thérapie de troisième ligne est dite ciblée car elle tient compte des résistances.

Dans certains cas exceptionnels, la bactérie reste sensible au métronidazole et à la clarithromycine. Une mauvaise observance du patient est généralement à l'origine de cet échec. Un traitement séquentiel ou une quadrithérapie bismuthée seront à nouveau donnés.

Chez la majorité des sujets, une résistance au métronidazole et/ou à la clarithromycine est confirmée, des alternatives thérapeutiques avec de nouveaux antibiotiques doivent être

envisagées. Les antibiotiques candidats sont la lévofloxacine et la rifabutine. De nouvelles associations sont donc possibles selon les résultats de l'antibiogramme.

En premier lieu, la combinaison IPP, amoxicilline et lévofloxacine est donnée pendant dix jours si la bactérie est sensible et en l'absence de contre-indications (Tableau XI). Cette trithérapie donne de bons résultats d'éradication (Gisbert *et al.*, 2013). Cependant, des taux élevés de résistance à la lévofloxacine ont été rapportés récemment en Europe (Mégraud *et al.*, 2013). En conséquence, les thérapies à base de lévofloxacine ne doivent pas être recommandées en traitement probabiliste. Elles ne sont envisagées que sur la base des données d'un antibiogramme ou de techniques de détection des résistances aux fluoroquinolones (HelicoDR®).

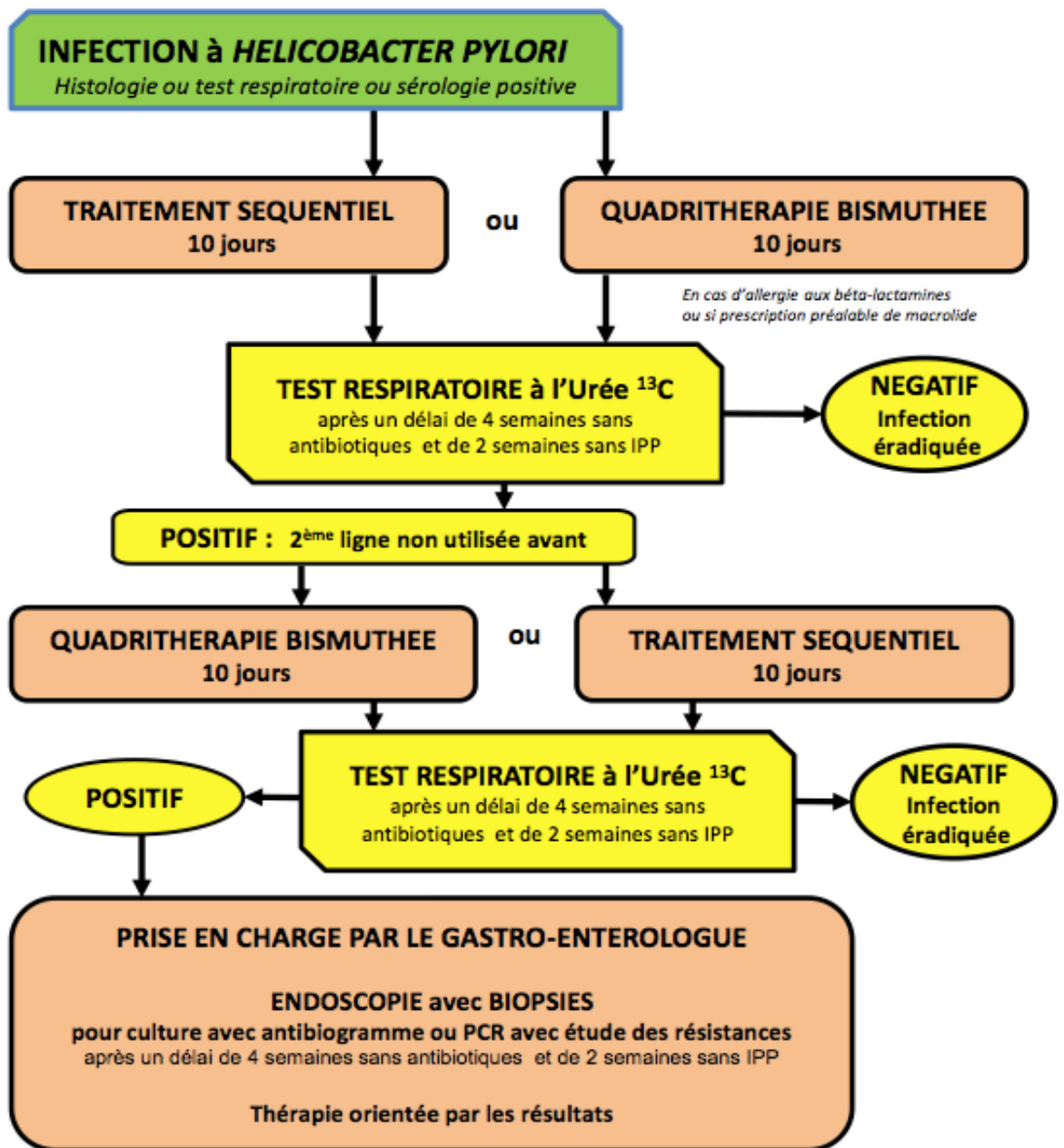
Tableau XI : Trithérapie avec la lévofloxacine en troisième ligne

DCI	Posologie	Durée
IPP	Double dose en deux prises	10 jours
Amoxicilline	1 g matin et soir	10 jours
Lévofloxacine	500 mg matin et soir	10 jours

L'association IPP, amoxicilline et rifabutine durant dix jours est aussi un traitement possible de troisième ligne (Tableau XII). En raison de ses effets indésirables (neutropénie, uvéite) et de son coût, la rifabutine doit être réservée aux sujets en impasse thérapeutique dont les indications de traitement sont formelles notamment les ulcères, le lymphome du MALT ou les facteurs de risque de cancer gastrique et ce, après vérification de la sensibilité sur antibiogramme et après au moins deux échecs thérapeutiques.

Tableau XII : Trithérapie avec la rifabutine en troisième ligne

DCI	Posologie	Durée
IPP	Double dose en deux prises	10 jours
Amoxicilline	1 g matin et soir	10 jours
Rifabutine	150 mg matin et soir	10 jours



www.helicobacter.fr

Figure 17 : Prise en charge de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte.

(<http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/prise-en-charge-de-helicobacter-pylori-en-2014/>)

4.5. Cas des sujets allergiques à l'amoxicilline

L'allergie est une contre-indication formelle à l'utilisation de l'amoxicilline. La thérapie séquentielle n'est donc pas possible. La quadrithérapie bismuthée est utilisée en première intention. Une association incluant IPP + clarithromycine + lévofloxacine pendant dix jours est donnée en traitement de deuxième intention si échec de la quadrithérapie (Malfertheiner *et al.*, 2012).

4.6. Traitement de l'infection par *H. pylori* chez l'enfant

De nouvelles recommandations internationales sont préconisées chez l'enfant depuis 2011 (Koletzko *et al.*, 2011). Le traitement d'éradication de *H. pylori* repose globalement sur les mêmes protocoles thérapeutiques que celui de l'adulte. La quadrithérapie bismuthée est cependant écartée car contre-indiquée avant 12 ans et déconseillée entre 12 et 18 ans. La lévofloxacine est également contre-indiquée chez les enfants et les adolescents, la rifabutine est non recommandée en l'absence d'études.

En première ligne, la thérapie séquentielle de dix jours est proposée (Koletzko *et al.*, 2011). Elle associe pendant les cinq premiers jours IPP 1-2 mg/kg/jour et amoxicilline 50 mg/kg/jour puis durant les cinq jours suivants IPP 1-2 mg/kg/jour, clarithromycine 20 mg/kg/jour et métronidazole 20 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes (Tableau XIII, page 98). Les doses maximales ne doivent pas dépasser 2 g par jour pour l'amoxicilline, 1 g par jour pour le métronidazole et la clarithromycine. (Lamarque *et al.*, 2012). Concernant les IPP, seuls l'oméprazole et l'ésooméprazole ont une AMM chez l'enfant dans cette indication.

En cas d'allergie aux pénicillines, la trithérapie associant IPP, clarithromycine et métronidazole peut être donnée pendant dix jours (Lamarque *et al.*, 2012).

Tableau XIII : Traitement séquentiel chez l'enfant

J1-J5	J6-J10
IPP 1-2 mg/kg/jour	IPP 1-2 mg/kg/jour
Amoxicilline 25 mg/kg matin et soir	
	Clarithromycine 10 mg/kg matin et soir
	Métronidazole 10 mg/kg matin et soir

Comme pour l'adulte, le contrôle de l'éradication est systématique après au moins quatre semaines d'arrêt des antibiotiques et deux semaines d'arrêt des IPP. La méthode de référence est le test respiratoire à l'urée marquée *Helicobacter test INFAI 45 mg®* adapté pour l'enfant de 3 à 11 ans (HAS, 2009a). A partir de 12 ans, le test *Helikit®* est prescrit. La recherche d'antigènes dans les selles est une alternative intéressante pour les enfants peu conciliants mais non remboursé.

Chez l'enfant, dès le premier échec d'éradication, une endoscopie est pratiquée afin de cibler le traitement. Le traitement probabiliste ne peut être envisagé pour éviter les échecs (Koletzko *et al.*, 2011). La détection des mutations associées aux résistances s'effectue par des méthodes moléculaires ou bien, la sensibilité est déterminée par l'antibiogramme.

Une étude multicentrique européenne a été réalisée entre octobre 2009 et septembre 2011 afin d'évaluer l'efficacité de la thérapie séquentielle chez 199 enfants naïfs de traitement. Le second objectif de cette étude était d'évaluer l'impact des résistances aux antibiotiques sur les taux d'éradication. Ainsi, l'efficacité du traitement séquentiel a été confirmée chez l'enfant avec un taux d'éradication global de 81 %. Par contre, les taux d'éradication obtenus étaient très variables selon les résistances aux différents antibiotiques, confirmant l'importance d'une thérapie ciblée pour une efficacité dès la première ligne de traitement. Ainsi, le taux d'éradication était plus élevé pour les souches sensibles à la clarithromycine et au métronidazole (88 %). Pour les souches seulement résistantes au métronidazole ou résistantes à la clarithromycine, les taux respectifs étaient de 71 %. Enfin,

l'efficacité de la thérapie était fortement diminuée lorsque les souches étaient résistantes à la clarithromycine et au métronidazole (29 %) (GEFH, 2012).

4.7 . Comparatif des coûts associés aux différents traitements éradicateurs

Traitements	Quadrithérapie bismuthée Pylera® + Oméprazole	Traitement séquentiel OACM	Trithérapie OLA	Trithérapie ORA
Coût pour dix jours de traitement	68,31 €	29,20 €	69,21 €	119,01 €

OACM = Oméprazole + Amoxicilline + Clarithromycine + Métronidazole

OLA = Oméprazole + Lévoﬂoxacine + Amoxicilline

ORA = Oméprazole + Rifabutine + Amoxicilline

5. Alternatives thérapeutiques

Les problèmes inhérents à la thérapeutique contre *H. pylori* dans la pratique clinique aujourd'hui conduisent à la recherche de nouvelles approches thérapeutiques. Ainsi, l'élaboration d'un vaccin ainsi que l'apport d'adjuvants dans le traitement sont évoqués. La découverte de nouvelles molécules avec une activité antibiotique constituerait une alternative appréciable.

5.1. Essais vaccinaux

Compte tenu du caractère ubiquitaire de *H. pylori*, de la multiplicité des affections, digestives et extra-digestives, associées à l'infection, la mise au point d'un vaccin permettant la prévention ou la guérison serait une avancée considérable. La nécessité d'un vaccin est particulièrement évidente dans les pays à forte prévalence à l'infection à *H. pylori* ainsi que

dans les pays présentant une résistance croissante aux antibiotiques. Le vaccin serait une alternative rentable en regard des coûts élevés des traitements associés aux pathologies liés à *H. pylori* (cancer gastrique, ulcères).

La recherche d'un vaccin contre *H. pylori* a commencé dès les années 1990 (Vale et Oleastro, 2014). Les travaux sur la vaccination ont permis de montrer la capacité de la muqueuse gastrique à développer des réponses protectrices contre *H. pylori* et d'identifier des antigènes candidats. Plusieurs antigènes ont été identifiés comme des agents potentiels pour l'induction d'une réponse immunitaire : l'uréase, CagA, VacA et la catalase sont reconnus par des anticorps. De ce fait, ces antigènes semblent les meilleurs candidats pour une formulation vaccinale, en particulier l'uréase qui est fortement exprimée par toutes les souches de *H. pylori* (Ayala *et al.*, 2014)

Parmi les adjuvants, la toxine cholérique (CT) et la toxine labile (LT) de *Escherichia coli* ont été testées. Chez les modèles animaux, les CT et LT sont des adjuvants forts qui induisent une protection qui se définit par une diminution de la charge bactérienne. Cependant, chez l'Homme, ces adjuvants ont des effets secondaires importants chez les sujets vaccinés qui empêchent leur application clinique. La meilleure alternative pour les études humaines est l'hydroxyde d'aluminium déjà approuvé aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) (Ayala *et al.*, 2014).

Bien que quelques résultats prometteurs aient été obtenus chez les modèles animaux indiquant la faisabilité de développer un vaccin sûr et efficace pour l'usage humain, des tests cliniques supplémentaires sont nécessaires pour attester d'une reproductibilité de ces résultats positifs chez l'Homme.

5.2. Utilisation des probiotiques

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui exercent un effet bénéfique sur la santé en améliorant ou en prévenant certaines maladies. Ce sont des bactéries ou des levures qui sont rencontrés dans des compléments alimentaires, dans certains aliments notamment les produits laitiers fermentés ou qui constituent le principe actif de

médicaments validés par une AMM dont les effets thérapeutiques ont été démontrés à travers des études cliniques (Guarner *et al.*, 2008).

Les bactéries productrices d'acide lactique *Lactobacillus sp* et *Bifidobacterium sp* sont les plus communément utilisées. D'autres genres bactériens sont aussi représentés *Escherichia coli*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Bacillus sp.*, ainsi que des levures *Saccharomyces boulardii* (Szajewska *et al.*, 2010).

La supplémentation en probiotiques semble efficace dans certaines maladies gastro-intestinales notamment le syndrome du colon irritable ou les pathologies inflammatoires telles que la maladie de Crohn en exerçant des fonctions physiologiques et pharmacologiques qui s'apparentent à celles du microbiote intestinal (Guarner *et al.*, 2008).

Dans le cas de l'infection à *H. pylori*, plusieurs études humaines ont montré, lors de l'association d'antibiotiques avec des probiotiques, une amélioration de la gastrite à *H. pylori* et une augmentation de l'éradication et surtout, une atténuation des effets indésirables gastro-intestinaux. Cependant, aucune étude n'a pu démontrer une éradication complète de la bactérie lors d'une utilisation exclusive de probiotiques (Vale et Oleastro, 2014).

Ainsi, une méta-analyse, publiée en 2007, a regroupé les données de 14 essais randomisés contrôlés et a montré un meilleur taux d'éradication chez les malades avec probiotiques et une diminution des effets indésirables. Les taux d'éradication respectifs avec et sans probiotiques étaient de 83,6 % et 74,8 %. La fréquence de survenue d'événements indésirables était respectivement de 24,7 % et 38,5 %, avec un effet particulièrement net sur la survenue des diarrhées (Tong *et al.*, 2007).

Les probiotiques représentent donc une aide précieuse dans la stratégie thérapeutique contre *H. pylori*. En prévenant ou limitant les effets indésirables, ils améliorent le confort du patient et augmentent ainsi l'observance et la réussite du traitement. Il est donc judicieux de proposer une supplémentation en probiotiques aux patients lors de la mise sous traitement.

CONCLUSION

Trente ans après sa découverte, *H. pylori* continue d'animer les conférences de consensus d'experts internationaux et européens. Son caractère pandémique et son impact clinique sont une préoccupation mondiale. L'éradication reste donc un défi majeur de santé publique notamment dans les pays peu développés où la prévalence reste élevée.

Son implication dans les ulcères a d'abord été affirmée. Puis, dans les années 90, son rôle pathogène a été révélé dans le lymphome gastrique du MALT, le cancer gastrique, ainsi que dans certaines affections extra-digestives telles que le PTI, l'anémie ferriprive et la carence en vitamine B12. Sa responsabilité pourrait être en cause dans d'autres maladies mais reste à être confirmée. *H. pylori* n'a donc pas fini de faire parler de lui.

Afin d'endiguer cette maladie infectieuse, des stratégies d'éradication basées sur la trithérapie associant IPP et antibiotiques ont été préconisées dès les années 90. Prometteuses à leur début, elles ont progressivement connu une perte d'efficacité qui s'est accentuée cette dernière décennie en raison d'un accroissement des résistances aux antibiotiques, particulièrement à la clarithromycine, conduisant à un taux d'échec d'éradication évalué à 30 % en France. Des dispositions ont été prises au niveau européen puis au niveau national afin de limiter cette progression. La trithérapie probabiliste a été abandonnée au profit de nouvelles thérapeutiques basées sur les quadrithérapies séquentielle et bismuthée. Mises en vigueur en 2012, elles donnent des résultats d'éradication pour l'instant satisfaisants, supérieurs à 80 %. Toutefois, il faut souligner que ces traitements probabilistes sont encore prescrits sans évaluation des résistances primaires bactériennes et restent susceptibles d'échouer. Or, des méthodes rapides de détection des mutations associées aux résistances sont maintenant disponibles en France dans certains centres spécialisés mais sont encore non remboursées. Elles permettraient pourtant une thérapie ciblée dès la première ligne de traitement avec pour conséquence un bénéfice pour le patient, un gain économique pour la sécurité sociale et surtout une maîtrise des résistances, laquelle est actuellement une préoccupation majeure pour les autorités sanitaires françaises.

La mauvaise adhésion du patient au traitement est également un paramètre à considérer dans les taux d'échecs à l'éradication. En effet, les modalités thérapeutiques sont souvent contraignantes et les effets indésirables peuvent être responsables d'arrêt spontané du traitement. Pour pallier ces facteurs limitants, une prise en charge du patient est nécessaire. C'est le rôle du pharmacien, qui, par son savoir et son rôle de conseil, est capable d'accompagner le patient et ainsi, d'assurer une observance optimale.

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

BIBLIOGRAPHIE

Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria : correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol.* 2009; 48:464-469.

Afssaps 2005. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Prise-en-charge-therapeutique-de-l-eradicacion-de-Helicobacter-pylori-chez-l-adulte-et-chez-l-enfant-mise-au-point>

Afssaps 2006. Helikit 75 mg, poudre pour solution buvable. Rapport public d'évaluation. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/54629ad788cd4fb7d2604eef1da55214.pdf

Afssaps 2007. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique.

<http://www.snfge.org/download/file/fid/342>.

Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, Smith DR, Noonan B, Guild BC, deJonge BL, Carmel G, Tummino PJ, Caruso A, Uria-Nickelsen M, Mills DM, Ives C, Gibson R, Merberg D, Mills SD, Jiang Q, Taylor DE, Vovis GF, Trust TJ. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 1999; 397(6715):176-180.

Al Sayed A, Anand PS, Kamath KP, Patil S, Preethanath RS, Anil S. An oral cavity as an extragastric reservoir of *Helicobacter pylori*. *ISRN Gastroenterol.* 2014; 2014:261369.

Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol.* 2008; 134(1):306-323.

Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, Delle Fave G. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut.* 2003; 52:496-501.

ANSM 2012. Rapport public d'évaluation. Pylera 140mg/125mg/125mg, gélule.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/277a4090d5e4f3a151b4ac78f6efffe6.pdf

Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, Crowther MA. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematol.* 2009; 94(6):850-856.

Atapoor S, Safarpour Dehkordi F, Rahimi E. Detection of *Helicobacter pylori* in various types of vegetables and salads. *Jundishapur J Microbiol.* 2014; 7(5):e10013

Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol.* 2006; 1:63-96.

Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, de la Cruz-Herrera CF, Romero I. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(6):1450-1469.

Azevedo NF, Guimaraes N, Figueiredo C, Keevil CW, Vieira MJ. A new model for the transmission of *Helicobacter pylori* : role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity. *Crit Rev Microbiol.* 2007; 33(3):157-169.

Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter.* 2009; 14(Suppl.1):1-7.

Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol.* 2008; 10(8):1573-1581.

Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. *Epidemiol Infect.* 2006; 134:439-449.

Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest.* 2001; 107(7):767-773.

Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest.* 2004; 113(3):321-333.

Bommelaer G, Stef A. Ulcère gastroduodéal : avant et après *Helicobacter pylori*. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Gastroenterol Clin Biol.* 2009; 33(8-9):626-634.

Bouarioua N, Merrouche M, Pospai D, Mignon M. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d' "*Helicobacter pylori*". *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Gastroenterol.* 2007; 9-020-A-10.

Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Dieudonne P, Adler G. Active infection with *Helicobacter pylori* in healthy couples. *Epidemiol Infect.* 1999; 122(1):91-95.

Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000; 22(2):283-297.

Camargo MC, Piazuolo MB, Mera RM, Fontham ET, Delgado AG, Yopez MC, Ceron C, Bravo LE, Bravo JC, Correa P. Effect of smoking on failure of *Helicobacter pylori* therapy and gastric histology in a high gastric cancer risk area of Colombia. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2007; 37(4):238-245.

Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, Corbel C, Lascols C, Deforges L, Soussy CJ, Delchier JC, Mégraud F. Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol.* 2009; 47:3600-3607.

CA-SFM 2014. Recommandations 2014.

<http://www.sfm->

[microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_0_2014\(1\).pdf](http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_0_2014(1).pdf)

Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1996; 93(25):14648-14653.

Chiu YC, Tai WC, Chuah SK, Hsu PI, Wu DC, Wu KL, Huang CC, Ho JC, Ring J, Chen WC. The Clinical Correlations of *Helicobacter pylori* Virulence Factors and Chronic Spontaneous Urticaria. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013:436727.

Chollet R, Létard J, Vaillant E, Delchier JC, Canard JM, Lapuelle J, Palazzo L, Chaussade S, Sautereau D, Pienkowski P, Costil V, Dalbiès P, Cellier C, Lecomte T, Robaszekiewicz M, Richard-Molard B. Prévention du cancer de l'estomac. *Acta Endosc*. 2014; 44(4):219-222.

CNRCH 2013. Gastro-entérologues : Acteurs de la prévention du cancer de l'estomac.

http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr/wp-content/uploads/2013/03/Fiche_Gastroenterologues.pdf

Contreras M, Labigne A. Quels sont les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori*? *Gastroenterol Clin Biol*. 2003; 27:401-408.

Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975; 2(7924):58-60.

Correa P, Piazzuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012; 13(1):2-9.

Courillon-Mallet A. Résistance de *Helicobacter pylori* : chez qui s'acharner et comment ? post'U 2005.

<http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/351.pdf>

Courillon-Mallet A, Fléjou JF. Gastrites et gastropathies. In: Rambaud JC, ed. Traité de gastro-entérologie. Paris: Flammarion; 2005. p. 310-324

Courillon-Mallet A. *Helicobacter pylori* et cancer gastrique : qui « prévenir » ? *Gastroenterol Clin Biol*. 2009; 33(4):301-305.

Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterol.* 2009; 136(6):1863-1873.

de Korwin JD. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Gastroenterol Clin Biol.* 2003; 27(3-C2):380-390.

de Korwin JD, Lehours P. *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Gastroenterol.* 2010; 9-000-B-60.

de Korwin JD. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Presse Med.* 2013; 42(3):309-317.

Delchier JC. Le lymphome gastrique du MALT, une affection maligne potentiellement curable par l'éradication de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003; 27:453-458.

Delchier JC. Eradication de l'infection *Helicobacter pylori* et prévention du cancer gastrique. *Cancero Dig.* 2009; 1(4):303-306.

Delchier JC. *Helicobacter pylori* : actualités thérapeutiques en 2012. Post'U 2012. <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/helicobacter-pylori-actualites-therapeutiques-en-2012/>

Delchier JC, Bastuji-Garin S, Deforges L, Dray X, Raskine L, Mion F. Traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* par trithérapie classique versus trithérapie guidée par un test moléculaire de détection des résistances aux antibiotiques : résultats de l'étude Helicostic. Journées francophones d'hépto-gastro-entérologie et d'oncologie digestive, 2012.

De Reuse H, Bereswill S. Ten years after the first *Helicobacter pylori* genome: comparative and functional genomics provide new insights in the variability and adaptability of a persistent pathogen. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007; 50:165-176.

Dominici P, Bellentani S, Di Biase AR, Saccoccio G, Le Rose A, Masutti F, Viola L, Balli F, Tinibelli C, Grilli R, Fusillo M, Grossi E. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ*. 1999; 319:537-540.

Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993; 17(2):225-227.

Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun*. 1991; 59(7):2470-2475.

El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterol*. 1995; 109(3):681-691.

El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000; 404(6776):398-402.

El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut*. 2001; 48(6):743-747.

El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, Stanford JL, Mayne ST, Goedert J, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr, Chow WH. Increased risk of non cardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterol*. 2003; 124:1193-1201.

Evans DJ, Evans DG, Lampert HC, Nakano H. Identification of four new prokaryotic bacterioferritins, from *Helicobacter pylori*, *Anabaena variabilis*, *Bacillus subtilis* and *Treponema pallidum*, by analysis of gene sequences. *Gene*. 1995; 153(1):123-127.

Falush D, Kraft C, Taylor NS, Correa P, Fox JG, Achtman M, Suerbaum S. Recombination and mutation during long-term gastric colonization by *Helicobacter pylori* : Estimates of clock rates, recombination size, and minimal age. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:15056-15061.

Fauchère JL, Charlier-Bret N, Courillon-Mallet A, De Korwin JD, Raymond J, Burucoa C, Boucher B, Ly TD, Zerbid F, Mégraud F, Delchier JC. 2011. Evaluation comparative de 29 trousse commercialisées pour le diagnostic sérologique de l'infection par *Helicobacter pylori* : étude multicentrique du Groupe d'Etude Français des *Helicobacter* (GEFH). Feuillet de Biologie, Vol LII N°298.

<http://www.helicobacter.fr/index.php/le-gefh/publications-du-gefh>

Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Soussa S, Carvalho R, Capelinha AF, Quint W, Caldas C, van Doorn LJ, Carneiro F, Sobrinho-Simoes M. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:1662-1663.

Flahou B, Ducatelle R, Smet A, Linden S, Skoog E, Pasmans F. La pathogénie chez l'Homme de l'infection à *Helicobacter suis* et *Helicobacter heilmannii*, deux bactéries d'origine animale.

<http://www.helicobacter.fr/images/fascicule%20definitif%20pour%20le%20site%20gefh%202014.pdf>

Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ*. 1991; 302(6788):1302-1305.

Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9(Suppl 2):93-103

Franceschi F, Niccoli G, Ferrante G, Gasbarrini A, Baldi A, Candelli M, Feroce F, Saulnier N, Conte M, Roccarina D, Lanza GA, Gasbarrini G, Gentiloni SN, Crea F. CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis* 2009; 202:535-542.

Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(2):237-246.

Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, Grilli D, Bazzoli F. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med.* 2009; 151(2):121-128.

Fujimoto S, Olaniyi OO, Arnqvist A, Wu JY, Odenbreit S, Haas R, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* BabA expression, gastric mucosal injury, and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5:49-58.

Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol.* 2004; 39:827-830.

Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1998; 352(9131):878.

Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ.* 2013; 347:f4587.

GEFH. <http://www.helicobacter.fr>

George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematol.* 2009; 94:759-762.

Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén T, Rad R, Schepp W, Miehle S, Classen M, Prinz C. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96(22):12778-12783.

Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, Mamone M, Santi ML, Testa R, Mansi C, Savarino V. A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and

tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(2):281-287.

Gião MS, Azevedo NF, Wilks SA, Vieira MJ, Keevil CW. Persistence of *Helicobacter pylori* in Heterotrophic Drinking-Water Biofilms. *Appl Environ Microbiol.* 2008; 74(19): 5898–5904.

Giorgio F, Principi M, De Francesco V, Zullo A, Losurdo G, Di Leo A, Ierardi E. Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori* : Is this the main reason for triple therapy failure? *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2013; 4(3):43-46.

Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares JM. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs H₂ - receptor antagonists - their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18:757-766.

Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, Vinagre G, Barrio J, McNicholl AG. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple "sequential" or "concomitant" treatment to eradicate *H. pylori* infection. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48(6):652-656.

Globocan 2012. <http://globocan.iarc.fr/>

Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Ramirez H, Delany JP, Guerrero Pepinosa O, López Quiñones M, Collazos Parra T. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol.* 1996; 144(3):290-299.

Goodwin C, Armstrong J, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, McConnell W, Harper WES. Transfer of *Campylobacter pyloridis* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov, respectively. *Int J Syst Bacteriol.* 1989; 39:397-405.

Gorouhi F, Islami F, Bahrami H, Kamangar F. Tumour-necrosis factor-A polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008; 98(8):1443-1451.

Granström M, Tindberg Y, Blennow M. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J Clin Microbiol.* 1997; 35(2):468-470.

Gressmann H, Linz B, Ghai R, Pleiness KP, Schlapbach R, Yamaoka Y, Kraft C, Suerbaum S, Meyer TF, Achtman M. Gain and loss of multiple genes during the evolution of *Helicobacter pylori*. *PLoS Genet.* 2005; 1(4):e43.

Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A et al. Recommandation Pratique : Probiotiques et Prébiotiques. Organisation World Gastroenterology. 2008 http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/fr/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics_fr.pdf

Handt LK, Fox JG, Yan LL, Shen Z, Pouch WJ, Ngai D, Motzel SL, Nolan TE, Klein HJ. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a colony of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Clin Microbiol.* 1997; 35(1):165-168.

Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow WH, Fraumeni JF Jr, Adami HO. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med.* 1996; 335(4):242-249.

HAS 2006. Avis de la commission de la transparence. HELIKIT 75 mg, poudre pour solution buvable. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/helikit_-_ct-11446.pdf

HAS 2009a. Avis de la commission de la transparence. *Helicobacter* test INFAI pour les enfants âgés de 3 à 11 ans, 45 mg, poudre pour solution buvable. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/helicobacter_test_infai_-_ct-5950.pdf

HAS 2009b. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf

HAS 2009c. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_imune_enft_adulte_web.pdf

HAS 2010. Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*. Pertinence et populations concernées.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/argumentaire_-_depistage_de_linfection_a_helicobacter_pylori.pdf

HAS 2012. Avis de la commission de la transparence. Pylera 140 mg/125 mg/125 mg, gélule.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/pylera_03102012_avis_ct12234.pdf

Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002; 359(9300):14-22.

IARC 1994. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994; 61:1-241.

INCa 2011. La situation du cancer en France en 2011.

www.e-cancer.fr/.../doc.../9580-la-situation-du-cancer-en-france-en-2011.pdf

INCa 2014. Les facteurs de risque de cancer de l'estomac.

<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-de-lestomac/facteurs-de-risques>

INVS/INCa 2013. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. 24-27.

www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/696-estimation-nationale-de-lincidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012-partie-1-tumeurs-solides

Jakszyn P, González CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(27):4296-4303.

Janjetic MA, Goldman CG, Barrado DA, Cueto Rua E, Balcarce N, Mantero P, Zubillaga MB, López LB, Boccio JR. Decreasing trend of *Helicobacter pylori* infection in children with gastrointestinal symptoms from Buenos Aires, Argentina. *Helicobacter.* 2011; 16(4):316-319.

Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? *Gut Pathogens.* 2010; 2:2

Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. *Lancet.* 1991; 337(8756):1503-1516.

Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Int J Cancer.* 2002; 102(1):39-44.

Koivisto TT, Voutilainen ME, Färkkilä MA. Effect of smoking on gastric histology in *Helicobacter pylori*-positive gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43(10):1177-83.

Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Elitsur Y, Guarner J, Kalach N, Madrazo A, Megraud F, Oderda G, *H. pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53(2):230-243.

Konturek PC, Konturek SJ, Starzyska T, Marlicz K, Bielanski W, Pierzchalski P, Karczewska E, Hartwich A, Rembiasz K, Lawniczak M, Ziemniak W, Hahn EC. *Helicobacter pylori*-gastrin link in MALT lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14:1311-1318.

Kusters JG, Gerrits MM, VanStrijp JAG, Vandenbroucke-Grauls CM. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect Immun.* 1997; 65(9):3672-3679.

Kusters JG, Arnoud HM. van Vliet, Kusters EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(3):449-490.

Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008; 19(7):689-701.

Laine L, Frantz JE, Baker A, Neil GA. A United States multicentre trial and dual and proton pump inhibitor-based triple therapies for *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11:913-917.

Lamarque D, Tran Van Nhieu J, Bréban M, Delchier JC. La réponse inflammatoire gastrique dans l'infection par *Helicobacter pylori*. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Gastroenterol Clin biol.* 2002; 26(2):162-170.

Lamarque D, Tran Van Nhieu J, Bréban M. Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aiguë et chronique par *Helicobacter pylori* ? *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Gastroenterol Clin Biol.* 2003; 27:391-400.

Lamarque D. Epidémiologie de l'adénocarcinome de l'estomac. *Hepato Gastro.* 2008; 15(2):101-110.

Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchère JL, Kalach N, Labigne A, Lehours P, Mégraud F, Raymond J. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hepato Gastro.* 2012; 19:475-502.

Leung WK, Siu KL, Kwok CK, Chan SY, Sung R, Sung JJ. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(10):2881-2884.

Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C, Bardhan KD, Bradette M, Chiba N, Wrangstadh M, Cederberg C, Idström JP. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials : the MACH 1 study. *Helicobacter*. 1996; 1(3):38-44.

Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, van Zanten SV, Bardhan KD, Hellblom M, Wrangstadh M, Zeijlon L, Cederberg C. The MACH 2 study: rôle of omeprazole in eradication of *H. pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterol*. 1999; 116:248-253.

Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Falush D, Stamer C, Prugnolle F, van der Merwe SW, Yamaoka Y, Graham DY, Perez-Trallero E, Wadstrom T, Suerbaum S, Achtman M. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007; 445(7130):915-918.

Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chen CC, Chang CY, Fang YJ, Lee JY, Hsu SJ, Luo JC, Chang WH, Hsu YC, Tseng CH, Tseng PH, Wang HP, Yang UC, Shun CT, Lin JT, Lee YC, Wu MS. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori* : a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2013; 381(9862):205-213.

Loh JA, Kanani AS, Stark DF. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection and Chronic Urticaria. *J All Clin Immun*. 2013; 131(2):AB28.

Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol*. 2005; 128:833-848.

Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, Pharoah P, Carvalho R, Nabais S, Castro Alves C, Campos ML, Van Doorn LJ, Caldas C, Seruca R, Carneiro F, Sobrinho-Simões M. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol*. 2003; 125(2):364-371.

Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, Yamaoka Y, Berenson GS. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet*. 2002; 359:931-935.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ; The European Helicobacter Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56:772-781.

Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celinski K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F; Pylera Study Group. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377:905-913.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; The European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61(5):646-664.

Marais A, Bilardi C, Cantet F, Mendz GL, Mégraud F. Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Res Microbiol*. 2003; 154:137-144.

Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet*. 1984; 1:1311-1315.

Matsukawa Y, Iwamoto M, Kato K, Mizuno S, Gon Y, Hemmi A, Shirinskaya N, Takeuchi J, Sawada S. Long term changes in platelet counts after *H. pylori* eradication in non-ITP patients. *Platelets*. 2010; 21(8):628-631.

Mc Coll KE, El-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000; 29(3):687-703.

Mégraud F, Bonnet F, Garnier M, Lamouliatte H. Characterization of *Campylobacter pyloridis* by culture, enzymatic profile, and protein content. *J Clin Microbiol*. 1985; 22(6):1007-1010.

Mégraud F. When and how does *Helicobacter pylori* infection occur ? *Gastroenterol Clin Biol.* 2003a; 27(3-C2):374-379.

Mégraud F. Surveillance de la résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques. 2003b; p. 327-329 <http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/SNMI-M-p315-330.pdf>

Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004; 53:1374-1384.

Mégraud F. Détection de *Helicobacter pylori* et sa sensibilité aux antibiotiques. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007; 31(10).

Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(2):280-322.

Mégraud F. Infection à *Helicobacter pylori* : bonnes pratiques. *Presse Med.* 2010; 39(7-8):815-822.

Mégraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012; 5(2):103-109.

Mégraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013; 62:34-42.

Mitry E, Lepage C, Lambert R. Epidémiologie du cancer gastrique et rôle de *Helicobacter pylori*. *Cancero dig.* 2011; 3(2):95-100.

Mobley HLT, Cortesia MJ, Rosenthal LE, Jones BD. Characterization of urease from *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol.* 1988; 26(5):831-836.

Momtaf H, Souod N, Dabiri H, Sarshar M. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(17):2105-2111.

Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma : *Helicobacter pylori* eradication and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006; 6(3):361-71.

Nahon S, Jouannaud V, Poupardin C, Lahmek P. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection à *Helicobacter pylori*. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Gastroenterol.* 2008; 9-021-E-10.

Nurgalieva ZZ, Malaty HM, Graham DY, Almuchambetova R, Machmudova A, Kapsultanova D, Osato MS, Hollinger FB, Zhangabylov A. *Helicobacter pylori* infection in Kazakhstan: effect of water source and household hygiene. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 67(2):201-206.

O'Toole PW, Lane MC, Porwollik S. *Helicobacter pylori* motility. 2000. *Microbes Infect.* 2000; 2:1207-1214

Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 1994; 330:1267-1271.

Pereira MI, Medeiros JA. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(3):684-698.

Peters C, Schablon A, Harling M, Wohlert C, Torres Costa J, Nienhaus A. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. 2011. *BMC Infectious Diseases.* 2011; 11:154.

Piazuelo MB, Epplein M, Correa P. Gastric cancer: an infectious disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(4):853-869.

Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, Galati S, Stefani A, Lunardi G, Fedele E, Sancesario G, Bernardi G, Bergamaschi A, Magrini A, Stanzione P, Galante A. *Helicobacter pylori* eradication and L-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurol.* 2006; 66(12):1824-1829.

Plummer M, Vivas J, Lopez G, Bravo JC, Peraza S, Carillo E, Cano E, Castro D, Andrade O, Sánchez V, Garcia R, Buiatti E, Aebischer C, Franceschi S, Oliver W, Muñoz N. Chemoprevention of precancerous gastric lesions by antioxidant vitamin supplementation: a randomised trial in a high-risk population. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:137-146.

Polk DB et Peek RM. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10(6):403-414.

Popsai D, Sobhani I, Mignon M. Maladie ulcéreuse duodénale et gastrique non compliquée. In: Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie.* Paris: Flammarion; 2005. p. 329-346.

Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter.* 2010; 15(1):21-27.

Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY. PCR Detection of *Helicobacter pylori* in Clinical Samples. *Methods Mol Biol.* 2013; 943:279-287.

Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EMA, Zeitune JMR. Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2014; 7:9-17.

Rogha M, Nikvarz M, Pourmoghaddas Z, Shirneshan K, Dadkhah D, Pourmoghaddas M. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for coronary heart disease? *ARYA Atheroscler.* 2012; 8(1):5-8

Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2007; 12(Suppl 2):32-38.

Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne A, Aegerter P, Megraud F, Palazzo L, de Mascarel A, Molina T, Rambaud J. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut.* 2001; 48(3):297-303.

Ruskone-Fourmestraux A. Lymphome gastrique du malt : quoi de neuf ? FMC-HGE post'U 2002

<http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2002-nantes/lymphome-gastrique-du-malt-quoi-de-neuf/>

Salih BA. *Helicobacter pylori* Infection in Developing Countries: The Burden for How Long? *Saudi J Gastroenterol.* 2009; 15(3):201-207.

Salles N, Megraud F. Current Management of *Helicobacter pylori* Infections in the Elderly. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5(5):845-856.

Sarari AS, Farraj MA, Hamoudi W, Essawi TA. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B12 deficiency. *J Infect Dev Ctries.* 2008; 2(5):346-349.

Schreiber S, Bücker R, Groll C, Azevedo-Vethacke M, Garten D, Scheid P, Friedrich S, Gatermann S, Josenhans C, Suerbaum S. Rapid loss of motility of *Helicobacter pylori* in the gastric lumen in vivo. *Infect Immun.* 2005; 73:1584-1589.

Schwarz S, Morelli G, Kusecek B, Manica A, Balloux F, Owen RJ, Graham DY, van der Merwe S, Achtman M, Suerbaum S. Horizontal versus Familial Transmission of *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathog.* 2008; 4(10):e1000180.

Sipponen P, Laxén F, Huotari K, Harkönen M. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population : association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38(12):1209-1216.

Site internet de Microbiologie Médicale.

<http://www.microbes-edu.org/professionnel/diag/helicob.html>

Sobhani I, Pospai D, Mignon M, Fléjou JF. *Helicobacter pylori* : épidémiologie, mécanismes d'altération de la muqueuse gastrique et diagnostic bactériologique. In: Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie.* Paris: Flammarion; 2005. p. 301-306.

Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14(1):59-97.

Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood.* 2009; 113(6):1231-1240.

Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van der Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut.* 2010; 59:39-48.

Styer CM, Hansen LM, Cooke CL, Gundersen AM, Sook Choi S, Berg DE, Benghezal M, Marshall BJ, Peek Jr RM, Borén T, Solnick JV. Expression of the BabA Adhesin during Experimental Infection with *Helicobacter pylori*. *Infect Immun.* 2010; 78(4):1593-1600.

Sung JJY, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(9):938-946.

Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takagi A, Ogawa Y, Shirai T, Mine T. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(6):1265-1270.

Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32:1069-1079.

Tamer GS, Tengiz I, Ercan E, Duman C, Alioglu E, Turk UO. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with acute coronary syndromes. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(6):1253-1256.

Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ. Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(12):3942-3944.

Tankovic J, Chaumette-Planckaert MJ, Deforges L, launay N, Le Glaunec JM, Soussy CJ, Delchier JC. Routine use of real-time PCR for detection of *Helicobacter pylori* and of clarithromycin resistance mutations. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007; 31(10):792-795.

Tankovic J, Delchier JC. Données actuelles sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Antibiotiques.* 2010; 12(3):137-144.

Tegtmeyer N, Wessler S, Backert S. Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *FEBS J.* 2011; 278(8):1190-1202.

Thomson MJ, Pritchard DM, Boxall SA, Abuderman AA, Williams JM, Varro A, Crabtree JE. Gastric *Helicobacter* Infection Induces Iron Deficiency in the INS-GAS Mouse. *PLoS ONE.* 2012; 7(11):e50194.

Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of *Helicobacter pylori*. *Nature.* 1997; 388(6642):539-547.

Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(2):155-168.

Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer.* 2007; 10:75-83.

Vaillant E. Prévention et dépistage du cancer de l'estomac. Post'U 2014.

<http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/prevention-et-depistage-du-cancer-de-lestomac/>

Vale FF, Vitor JM. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: does food play a role in rural and urban areas? *Int J Food Microbiol.* 2010; 138(1-2):1-12.

Vale FF and Oleastro M. Overview of the phytomedicine approaches against *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(19):5594-5609.

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 meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(6):1149-56.

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; 146:556-563.

Van Doorn NE, Namavar F, Sparrius M, Stoff J, van Rees EP, van Doorn LJ, Vandembroucke-Grauls CMJE. *Helicobacter pylori* associated gastritis in mice is host and strain specific. *Infect Immun.* 1999; 67:3040-3046.

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(6):647-54.

Vidal 2014

Vincent P, Gottrand F, Pernes P, Husson MO, Lecomte-Houcke M, Turck D, Leclerc H. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster with special emphasis on molecular typing. *Gut.* 1994; 35:313-316.

Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, Forman D. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ.* 1994; 308(6931):750-753.

Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol.* 2002; 3:273-282.

Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science*. 2000; 287:482-485.

World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* dans les pays en voie de développement. *WGO Practice Guidelines*. 2010.

www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/fr/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_developing_countries_fr.pdf

Wroblewski LE, Peek, Jr. RM, Keith WT. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(4):713-739.

Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010; 102:237-242.

Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(13):7533-7538.

Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S, Odenbreit, Haas R, Gutierrez O, El-Zimaity HMT, Reddy R, Arnqvist A, Graham DY. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut*. 2006; 55:775-781.

Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(11):629-641.

Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Related Gastroduodenal Diseases from Molecular Epidemiological Studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012:371503.

Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Inoue I, Iguchi M, Maekita T, Ueda K, Utsunomiya H, Tamai H, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer*. 2009; 125:2697-2703.

Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, Ripani C, Tomaselli G, Attili AF. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14:715-718.

Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut.* 2007; 56:1353-1357.

Vu, le Président du jury,

Mr Alain REYNAUD

Vu, le Directeur de thèse,

Mme Nathalie CAROFF

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom-Prénom : PETITGARS Charlotte

Titre de la thèse : *Helicobacter pylori* : implications pathologiques et actualisations thérapeutiques face aux résistances aux antibiotiques

Résumé de la thèse :

H. pylori est un agent pathogène bactérien découvert en 1982 dont le réservoir principal est l'estomac humain. La moitié de la population mondiale est porteuse de la bactérie. *H. pylori* est responsable de pathologies digestives plus ou moins graves telles que la gastrite chronique, les ulcères gastroduodénaux ou le cancer gastrique. Dès sa découverte, son éradication a été une priorité de santé publique. Dans les années 90, la trithérapie basée sur deux antibiotiques et un anti-sécrétoire s'est avérée la plus efficace sur la bactérie. Cependant, ce traitement a progressivement connu ses limites avec des taux d'échec d'éradication atteignant 30 %. Cette perte d'efficacité est corrélée à une résistance bactérienne croissante aux antibiotiques, particulièrement à la clarithromycine, qui s'est intensifiée depuis les années 2000. Depuis 2012, la trithérapie probabiliste n'est plus recommandée. De nouveaux schémas thérapeutiques ont été adoptés afin de contrer les résistances aux antibiotiques. Ils reposent sur des quadrithérapies et donnent des résultats concluants sur les taux d'éradication.

MOTS CLÉS : *H. PYLORI*, GASTRITE CHRONIQUE, ULCÈRES, TRAITEMENT, RÉSISTANCE, ANTIBIOTIQUES

JURY

PRÉSIDENT : Mr Alain REYNAUD, Professeur de Bactériologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de
Conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Valérie BOSCHÉ, Docteur en Pharmacie
44000 NANTES
