

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 25 Juin 2018  
Par Mr BOEYAERT Timothée**

---

***Helicobacter Pylori* :**  
**Physiopathologie et Stratégies thérapeutiques.**  
**Intérêt de la quadrithérapie Bismuthée**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Thierry DINE, professeur de pharmacie clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Praticien Hospitalier, Groupe hospitalier Loos-Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse :** Madame Marie-Françoise ODOU, Maitre de conférences en bactériologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, praticien hospitalier, CHR Lille.

**Membre extérieur :** Monsieur Jean-Paul RAJAN, Docteur en pharmacie, Neuville-en-Ferrain

## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

<b>Civ.</b>	<b>NOM</b>	<b>Prénom</b>	<b>Laboratoire</b>
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**





# Remerciements

**A Monsieur Thierry DINE**, professeur des universités et praticien hospitalier, pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse. Je tiens à vous remercier pour vos précieux conseils, votre disponibilité ainsi que pour l'ensemble de vos enseignements durant toutes ces années d'études passionnantes.

**A Madame Marie-Françoise ODOU**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'évaluer cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

**A Monsieur Jean-Paul RAJAN**, pharmacien titulaire à Neuville-en-Ferrain, merci pour votre présence dans ce jury de thèse. Je tiens surtout à vous remercier pour toutes ces années passées ensemble dans votre officine et pour la confiance que vous m'avez apportée. Merci de m'avoir accompagné, encouragé et surtout formé au métier de pharmacien durant mes dernières années d'études. C'est un grand plaisir pour moi de vous avoir à mes côtés aujourd'hui lors de cette soutenance.

**A mes parents**, merci de m'avoir soutenu durant toutes mes années d'études, dans les bons et mauvais moments. Merci pour votre soutien, votre présence et votre écoute. Merci pour votre éducation et pour votre amour. Et un grand merci particulièrement à ma maman qui a corrigé et qui a relu cette thèse encore et encore !

**A mes grands frères**, merci à vous de m'avoir supporté durant toutes ces périodes d'examens et de révisions. Merci pour la fratrie que nous formons.

**A ma grand-mère**, merci d'avoir toujours cru en moi. Même dans les moments les plus difficiles, tu as toujours eu les mots pour me reconforter et me redonner confiance.

**A Jeanne**, merci d'être près de moi. Merci pour ton soutien au quotidien et pour ta patience. Cette thèse marque la fin de nos études mais le début de notre nouvelle vie, je l'espère. Ces quelques mots ne suffisent pas à exprimer à quel point tu m'es chère.

**A mes amis de longue date**, merci d'avoir toujours été présents et de m'avoir accompagné tout au long de mon cursus. Merci pour tout ce que nous avons vécu ensemble et pour ce qui viendra encore.

**A ma Team Pharma**, pour tous ces bons moments inoubliables en votre compagnie. Ces 6 années d'études et toutes ces heures passées en salle de travail n'auraient pas été les mêmes sans vous.

**A Mr PIERRONT, Mme PIL** et à toute l'équipe de la pharmacie des Arcades, merci de m'avoir laissé faire mes premiers pas en tant qu'étudiant en pharmacie dans votre officine. Merci de m'avoir intégré dans votre équipe et de m'avoir appris tant de choses sur le métier de pharmacien.

**A la pharmacie RAJAN**, pour m'avoir guidé dans la fin de mes études et pour avoir perfectionné mon apprentissage. Merci pour vos conseils avisés et votre esprit d'équipe. Vous avez tous contribué à faire de moi quelqu'un de meilleur.

A tous ceux que j'oublie et dont j'ai croisé le chemin.

## Table des matières

Liste des tableaux .....	14
Liste des Figures .....	15
Table des Abréviations .....	16
Introduction .....	18
<b>Partie I : Présentation générale de <i>Helicobacter Pylori</i> et pouvoir pathogène</b>	<b>20</b>
<b>I. Un peu d'histoire</b> .....	<b>20</b>
<b>II. Caractères Biologiques</b> .....	<b>21</b>
II.1 Taxonomie .....	21
II.2 Spécificités morphologiques .....	21
II.3 Spécificités culturelles.....	22
II.4 Spécificités biochimiques et enzymatiques .....	23
II.5 Spécificités génotypiques.....	23
<b>III. Épidémiologie de l'infection à <i>Helicobacter Pylori</i></b> .....	<b>24</b>
III.1 Réservoirs .....	24
III.1.1 Réservoir environnemental (eau) .....	24
III.1.2 Réservoir animal.....	25
III.1.3 Réservoir alimentaire.....	25
III.1.4 Réservoir humain .....	25
III.2 Prévalence et incidence de l'infection .....	27
III.2.1 Influence des conditions socio-économiques du pays .....	27
III.2.2 Prévalence du sexe et de l'Age .....	29
<b>IV. Transmission de l'infection</b> .....	<b>30</b>
IV.1 Modes de transmissions .....	30
IV.1.1 Transmission oro-orale et gastro-orale .....	30
IV.1.2 Transmission féco-orale .....	31
IV.1.3 Transmission iatrogène .....	31
IV.1.4 Transmission environnementale (eau et aliments) .....	31
<b>V. Pathologies associées aux infections à <i>Helicobacter Pylori</i></b> .....	<b>32</b>
V.1 Pathologies digestives .....	32

V.1.1 Dyspepsie .....	32
V.1.2 Atrophie gastrique et gastrite chronique .....	33
V.1.3 Ulcères gastriques .....	33
V.1.4 Ulcères duodénaux .....	34
V.1.6 Le cancer gastrique.....	36
V.2 Pathologies extra-digestives .....	37
V.2.1 Purpura thrombopénique idiopathique .....	37
V.2.2 Anémie ferriprive inexplicée .....	38
V.2.3 Carence en vitamine B12.....	38
V.2.4 Maladies dermatologiques .....	39
V.2.5 Maladies cardiovasculaires .....	39
V.2.6 Maladie d'Alzheimer .....	40
V.2.7 Maladies associés hypothétiques .....	40
<b>VI. Pathogénèse .....</b>	<b>41</b>
VI.1 Facteurs de virulence .....	41
VI.1.1 Facteurs d'adhésion bactérienne et mobilité.....	42
VI.1.2 Activité uréasique.....	43
VI.2 Facteurs liés à l'inflammation et endommagements tissulaires.....	44
VI.2.1 Ilot de pathogénicité Cag .....	44
VI.2.2 Le lipopolysaccharide (LPS) .....	45
VI.2.3 Cytotoxine vacuolisnate VacA.....	46
VI.2.4 Autres protéines pro-inflammatoires .....	47
VI.2.5 Les adhésines .....	47
VI.3 Facteurs génétiques et environnementaux.....	49
<b>Partie II : Diagnostic, traitements et suivi thérapeutique .....</b>	<b>50</b>
<b>I. Indication de recherche et d'éradication de <i>l'Helicobacter Pylori</i> .....</b>	<b>50</b>
I.1 Ulcère gastroduodéal (UGD) évolutif ou non .....	51
I.2 Lymphome de MALT .....	51
I.3 Prévention du cancer gastrique .....	52
I.4 Traitement prolongée par AINS/Aspirine à faible dose .....	52
I.5 Dyspepsie chronique non ulcéreuse .....	53
I.5.1 Dyspepsie Fonctionnelle (endoscopique).....	53
I.5.2 Dyspepsie non explorée (non endoscopique) .....	53

I.6 Le reflux gastro-œsophagien (RGO) ou traitement par IPP au long cours ...	53
I.7 Anémie ferriprive inexplicée .....	54
I.8 Purpura thrombopénique idiopathique .....	54
I.9 Carence en vitamine B12.....	55
<b>II. Méthodes diagnostiques.....</b>	<b>55</b>
II.1 Méthodes invasives (endoscopiques).....	55
II.1.1 Test rapide à l'uréase .....	56
II.1.2 Examen anatomopathologique.....	57
II.1.3 Culture bactérienne .....	58
II.1.4 Réaction de polymérisation en chaîne (PCR).....	58
II.2 Méthodes non invasives (non endoscopiques).....	59
II.2.1 Méthodes sérologiques .....	59
II.2.2 Test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 ( <sup>13</sup> C) .....	60
II.2.3 Détection antigénique dans les selles .....	62
<b>III. Traitement d'éradication .....</b>	<b>66</b>
III.1 Médicaments utilisés .....	66
III.1.1 Amoxicilline .....	66
III.1.2 Métronidazole .....	67
III.1.3 Clarithromycine .....	68
III.1.4 Fluoroquinolones (Lévofoxacine).....	69
III.1.5 Rifabutine .....	70
III.1.6 Antihistaminiques-H2 .....	71
III.1.7 Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) .....	71
<b>IV. Recommandations de l'éradication de <i>Helicobacter Pylori</i> en France en 2017 .....</b>	<b>73</b>
IV.1 Traitement probabiliste de 1 <sup>ère</sup> ligne chez l'adulte .....	75
IV.1.1 Quadrithérapie concomitante .....	75
IV.1.2 Quadrithérapie à bases de sels de Bismuth (Pylera*) .....	75
IV.1.3 Cas des patients allergiques .....	77
IV.1.3.1 Allergies à l'Amoxicilline .....	77
IV.2 Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne chez l'adulte .....	78
IV.3 Détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques si échec de traitement de 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> ligne.....	78
IV.3.1 L'antibiogramme.....	78

IV.3.2 Le E-Test.....	80
IV.3.3 HelicoDR .....	80
IV.4 Traitement de 3 <sup>ème</sup> ligne chez l'adulte .....	81
IV.4.1 Traitement si souche Quinolone-sensible et Macrolides-résistante .....	81
IV.4.2 Traitement si souche Macrolide-sensible .....	81
IV.4.3 Traitement si souche Quinolone-résistante .....	82
IV.5 Traitement de l'infection par <i>Helicobacter Pylori</i> chez l'enfant .....	83
IV.6 Traitement de l'infection par <i>Helicobacter Pylori</i> chez la femme enceinte ..	84
IV.7 Contrôle de l'éradication de l' <i>Helicobacter Pylori</i> .....	84
<b>V. Facteurs influençant l'efficacité du traitement.....</b>	<b>85</b>
V.1 Défaut d'observance du traitement.....	85
V.2 Règles hygiéno-diététiques et conseils associés .....	86
V.3 Résistances aux antibiotiques .....	87
V.3.1 Résistance à la Clarithromycine.....	87
V.3.2 Résistance au Métronidazole .....	88
V.3.3 Résistance aux fluoroquinolones .....	88
V.3.4 Autres résistances.....	89
V.4 Risques d'une surconsommation des IPP au long cours .....	90
<b>VI. Alternatives thérapeutiques .....</b>	<b>91</b>
VI.1 Vaccination contre <i>Helicobacter Pylori</i> .....	91
VI.2 Utilisation de probiotiques.....	91
IV.3 Utilisation de la phytothérapie.....	92
<b>Partie III : Pylera*, Intérêt du Bismuth dans la quadrithérapie.....</b>	<b>94</b>
<b>I. Rappels sur le Bismuth.....</b>	<b>94</b>
I.1 Généralités .....	94
I.2 Utilisation du Bismuth dans les années 1960-1970 .....	94
I.3 Toxicité du Bismuth .....	95
I.4 Utilisations actuelles du Bismuth.....	95
<b>II. Quadrithérapie à base de sels de Bismuth .....</b>	<b>97</b>
II.1 Molécules utilisées .....	97
II.1.1 Métronidazole .....	97
II.1.2 Tétracyclines .....	97
II.1.3 Sels de Bismuth.....	98

II.2 Contrôle d'éradication de <i>Helicobacter Pylori</i> .....	99
II.3 Effets secondaires du Pylera* .....	99
II.4 Taux de succès de Pylera* versus Amoxicilline + Clarithromycine + IPP..	100
II.5 Coût du traitement.....	101
<b>III. Etude auprès des professionnels de santé.....</b>	<b>103</b>
III.1 Nombres de patients traités pour une infection à <i>Helicobacter Pylori</i> .....	105
III.2 Connaissance de la spécialité Pylera* .....	106
III.3 Traitement(s) prescrit(s) en 1 <sup>ère</sup> intention.....	107
III.4 Pourquoi ne prescrivez-vous pas Pylera* en 1 <sup>ère</sup> intention ? .....	108
III.5 Avis de la réintroduction du bismuth sur le marché .....	111
III.6 Prescription d'un test de contrôle d'éradication de type Helikit* .....	112
<b>Conclusion.....</b>	<b>113</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>115</b>





## Liste des tableaux

<b><u>Tableau I</u> : Synthèse des méthodes diagnostiques invasives et non invasives</b>	65
<b><u>Tableau II</u> : Procédure de traitement en cas d'infection à H.pylori</b>	74
<b><u>Tableau III</u>: Plan de prise de la quadrithérapie concomitante</b>	75
<b><u>Tableau IV</u>: Plan de prise de la quadrithérapie bismuthée (70)</b>	77
<b><u>Tableau V</u>: Plan prise traitement de 3<sup>ème</sup> ligne si souche Quinolone sensible</b>	81
<b><u>Tableau VI</u> : Plan de prise traitement de 3<sup>ème</sup> ligne si souche macrolide-sensible</b>	82
<b><u>Tableau VII</u> : Plan de prise traitement de « 4<sup>ème</sup> ligne » si souche quinolone-résistante</b>	82



## Liste des Figures

<b>Figure 1</b> :Aspect morphologique de H.Pylori .....	21
<b>Figure 2</b> : Carte mondiale de la prévalence de l'infection à H.Pylori .....	28
<b>Figure 3</b> :Prévalence de l'infection à Helicobacter Pylori par pays .....	29
<b>Figure 4</b> : Ulcère gastrique à dépôt fibrineux .....	34
<b>Figure 5</b> : Localisation d'ulcères gastriques et d'ulcères duodénaux .....	35
<b>Figure 6</b> : Mode d'infection par Helicobacter Pylori.....	41
<b>Figure 7</b> :Catalyse de l'urée en dioxyde carbone et ammoniacque .....	43
<b>Figure 8</b> : Rôle de CagA dans la prolifération cellulaire .....	45
<b>Figure 9</b> : Différence entre lipopolysaccharide R-LPS et S-LPS .....	46
<b>Figure 10</b> : Résumé des recommandations de recherche et d'éradication .....	50
<b>Figure 11</b> : Image d'un CLO-Test réalisé sur gélose.....	56
<b>Figure 12</b> : Schéma des différentes parties de l'estomac .....	57
<b>Figure 13</b> : Kit MYTEST Helicobacter Pylori du laboratoire MYLAN.....	60
<b>Figure 14</b> : Exemple de kit pour test respiratoire (Helikit*) .....	61
<b>Figure 15</b> : Structure de l'Amoxicilline .....	66
<b>Figure 16</b> : Structure du Métronidazole.....	67
<b>Figure 17</b> : Structure de la Clarithromycine (14 atomes).....	68
<b>Figure 18</b> : Structure de la Lévofloxacine .....	69
<b>Figure 19</b> : Structure de la Rifabutine.....	70
<b>Figure 20</b> : Structure de la Ranitidine.....	71
<b>Figure 21</b> : Structure commune aux IPP .....	72
<b>Figure 22</b> : Exemple d'antibiogramme sur Helicobacter Pylori .....	79
<b>Figure 23</b> : Carte européenne de l'évolution du taux de résistance aux antibiotiques .....	87
<b>Figure 24</b> : Dose quotidienne d'antibiotiques pour 1000 habitants en 2017 .....	89
<b>Figure 25</b> : Structure de l'acide glycyrrhizinique .....	92
<b>Figure 26</b> : Tableau périodique des éléments chimiques.....	94
<b>Figure 27</b> : Boite de Pylera* 140mg/125mg/125mg 120 gélules .....	97
<b>Figure 28</b> : Structure de la Tétracycline .....	98
<b>Figure 29</b> : Carte de la métropole Lilloise .....	103



## Table des Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine Triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

CagA : Cytotoxin associated gene A

CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la société française de Microbiologie

CLO-Test : Camphylobacter-like organism Test

CMI : Concentration minimale inhibitrice

COX-2 : Cyclo-oxygénase 2

CRP : Protéine C Réactive

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

ERK : Extracellular signal-regulated kinases

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

E-Test : Epsilometer test

GEFH : Groupe d'études français des Helicobacter

GyrA : Gyrase subunit A

HP-NAP : Neutrophil-activating protein of Helicobacter Pylori

Ig : Immunoglobulines

IL : Interleukines

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

LCR : Liquide céphalo-rachidien  
LPS : Lipopolysaccharide  
MALT : mucosa-associated lymphoid tissue  
NFkB : nuclear factor kappa-B  
OipA : Outer inflammatory protein-A  
pB : Paire de bases  
PCR : Polymerase chain reaction  
pH : potentiel Hydrogène  
PTI : Purpura thrombopénique idiopathique  
rdxA : NADPH nitroreductase  
RGO : Reflux gastro-œsophagien  
SHP-2 : Tyrosine phosphatase  
TLR-5 : Toll Like receptor-5  
TNF : Tumor necrosis factor  
UGD : Ulcère gastroduodénale  
VacA : Vacuolating cytotoxin-A



# Introduction

Trente-six ans après la découverte de J.Robin Warren et Barry J.Marshall, l'impact clinique et le caractère pandémique d'*Helicobacter Pylori* continue de préoccuper les experts en raison de sa chronicité au niveau de l'estomac, aujourd'hui près de 50% de la population mondiale est infectée. Les lésions liées à cette gastrite chronique peuvent se développer lentement et provoquer une inflammation chronique de l'estomac, des ulcères gastriques et duodénaux, le lymphome de MALT et le cancer gastrique. On note également l'apparition de certaines affections extra-digestives telles que l'anémie ferriprive, le PTI, la carence en vitamine B12 et plus hypothétiques des maladies dermatologiques, des maladies cardiovasculaires et la maladie d'Alzheimer ; cependant ces dernières méritent davantage de recherches. *H.pylori* se transmet par promiscuité et le taux d'infection varie en fonction de l'âge, des conditions de vie et de l'origine géographique ; dans les pays en voies de développement, environ 80% de la population est touchée avant l'âge de 20 ans.

Durant les années 1990, la stratégie thérapeutique était basée sur une trithérapie associant deux antibiotiques et un IPP. De nombreuses apparitions de résistances aux antibiotiques comme la Clarithromycine (environ 20% en France) ainsi qu'une perte d'efficacité s'est fait observer, conduisant à un taux d'échec d'éradication en nette augmentation. Pour limiter cette progression, de nouvelles thérapeutiques ont fait leurs apparitions comme la quadrithérapie concomitante et bismuthée. Dans l'ensemble, ces traitements probabilistes sont courts, simples et donnent des résultats d'éradication dans plus de 80% des cas. Cette réintroduction du bismuth sur le marché pose de nombreuses questions concernant sa tolérance, sa possible toxicité neurologique et sa réelle efficacité en comparaison versus la quadrithérapie séquentielle.

Il est nécessaire d'effectuer systématiquement un test de contrôle pour vérifier que la bactérie a bien été éradiquée de l'estomac. La méthode de référence aujourd'hui reste le test respiratoire à l'urée marqué au <sup>13</sup>C associé ou non à une fibroscopie.



La mauvaise adhésion du patient au traitement est à prendre en compte dans les taux d'échecs d'éradication. En effet, les nombreux effets indésirables et les modalités thérapeutiques assez contraignantes peuvent être des motifs d'arrêt du traitement en cours. Le rôle de conseil et d'accompagnement du pharmacien d'officine va donc être important afin d'assurer une observance optimale.

Aujourd'hui, des espoirs sont placés sur le développement d'un possible vaccin contre cette maladie infectieuse pour essayer de déjouer le phénomène de résistance aux antibiotiques et proposer une alternative thérapeutique dans les pays à forte prévalence.

# Partie I : Présentation générale de l'*Helicobacter Pylori* et pouvoir pathogène

## I. Un peu d'histoire

Avant les années 1980, la maladie ulcéreuse était considérée comme essentiellement basée sur un déséquilibre entre acide gastrique, pepsine et muqueuse gastrique. Mais il est étonnant de voir qu'un jeune interne australien a balayé tous ces préjugés en s'attardant sur le rôle de ces petits bacilles qui colonisaient la muqueuse gastrique et qu'il observait à travers son microscope. Les scientifiques de l'époque étaient persuadés que les ulcères gastroduodénaux, que les maladies non ulcéreuses ainsi que le cancer gastrique étaient causés par le « stress » ou encore la cuisine trop épicée, L'histoire lui a donné raison avec un prix Nobel de médecine et de physiologie en 2005, 23 ans plus tard.

En 1982, c'est là que deux chercheurs australiens, J. Robin Warren anatomopathologiste et Barry J. Marshall interne en médecine interne ont cultivé des organismes issus d'estomac de patients souffrant de différentes maladies gastroduodénales. A partir de là, ils ont identifié une bactérie, qu'ils ont nommé tout d'abord *Camphylobacter Pyroliidis* puis *Camphylobacter Pylori* par la suite. Mais suite au séquençage de son ADN, cette bactérie a été classée dans un nouveau genre. En raison de son aspect hélicoïdal elle sera rebaptisée *Helicobacter Pylori*.

Cependant, les bactéries spiralées colonisant la muqueuse gastrique de mammifères avaient été décrites à de nombreuses reprises depuis plus d'un siècle sans pour autant être officiellement reconnu.

Convaincu de sa découverte, Barry J. Marshall a ingurgité un tube à essai contenant une souche d'*Helicobacter Pylori*, a développé un ulcère et a choisi une antibiothérapie comme traitement.

Il a été prouvé qu'environ la moitié de l'espèce *Homo Sapiens* ont été porteurs de l'*Helicobacter Pylori*, il y a de cela 58 000 ans (1).

## II. Caractères Biologiques

### II.1 Taxonomie

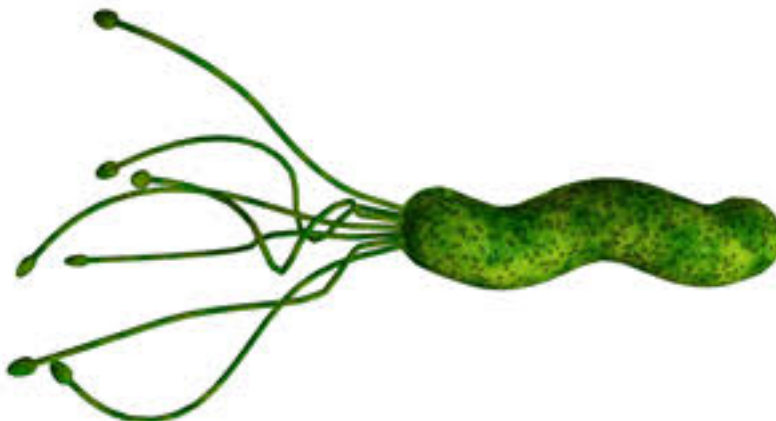
*H.Pylori* appartient aux Eubactéries et fait partie du règne *Bacteria*, avec pour division *Proteobacteria*, pour classe *Epsilonproteobacteria*, pour ordre *Camphylobacterales*, avec comme famille *Helicobacteraceae* et enfin *H.Pylori* est le chef de file du genre *Helicobacter* (2)(3).

*H.Pylori* a un habitat unique, elle est parfaitement adaptée et habituée à ce milieu hostile qu'est la muqueuse gastrique de l'homme (4).

### II.2 Spécificités morphologiques

*H.Pylori* est avant tout un bacille à Gram négatif d'environ 3  $\mu\text{m}$  de long et 0,5  $\mu\text{m}$  de diamètre légèrement incurvé, cela veut dire que sa structure bi-membranée est organisée en 3 parties, avec une membrane externe, une paroi et enfin une membrane plasmique. Elle est de forme Hélicoïdale et possède entre 4 à 6 flagelles qui sont unipolaires. Ces derniers sont recouverts d'une gaine qui est constituée d'un prolongement de la membrane externe.

Il est important de souligner que *H.Pylori* est un bacille micro aérophile, cela explique pourquoi cette bactérie à des besoins constant en oxygène mais dans des quantités inférieures à celles retrouvées dans l'atmosphère (5).



**Figure 1 :Aspect morphologique de *H.Pylori*(6)**

### II.3 Spécificités culturelles

La Microaérophilie est une des spécificités d'*H.Pylori*, avec une croissance plus optimale entre 2% et 5% d'O<sub>2</sub> et à cela il faut ajouter entre 5% et 10% de CO<sub>2</sub>, sans oublier le besoin d'humidité assez élevé nécessaire à son développement.

Mais pour la culture, les laboratoires utilisent des conditions de cultures micro aérobie standard avec 5% de O<sub>2</sub> et 10% de CO<sub>2</sub> environ.

La croissance d'*H.Pylori* s'effectue dans une tranche de 35 à 40 °C avec une température optimum de 37°C, ce qui peut expliquer que l'habitat naturel d'*H.Pylori* est la muqueuse gastrique de l'Homme. Bien que la croissance de cette bactérie se situe dans une tranche de pH plutôt étroite entre 5,5 et 8, il n'en demeure pas moins que la croissance optimale est à pH neutre (pH≈ 7) (7).

La biopsie réalisée pour un examen invasif est broyée avec du bouillon nutritif (0,3 ml) dans un appareil de Potter et sera ensuiteensemencée dans un milieu de culture.

*H.Pylori* nécessitera des milieux de croissance complexes pour sa culture tels que :

- Gélose sélective pour *H.pylori* (PYL) type bioMérieux.
- Gélose type Columbia/Brucella de Wilkins-Chalgren enrichi à 10% de sang de cheval ou de mouton

Ensuite les boîtes sont placées dans un milieu microaérophile (pauvre en oxygène) avec un taux de CO<sub>2</sub> avoisinant les 10% ; ces cultures seront examinées après 4 jours d'incubation puis tous les 3 à 4 jours pendant 15 jours.

Après environ 2 à 5 jours d'incubation dans un atmosphère microaérophile et avec une température de 37°C sur une gélose chocolat ou une gélose enrichi en sang de cheval ou de mouton, il y aura apparition de colonies translucides, avec un diamètre d'environ 1 mm et non pigmentées (8).

## II.4 Spécificités biochimiques et enzymatiques

L'uréase est produite par de nombreuses espèces bactériennes et possède un facteur de virulence chez certaines bactéries comme *Proteus Mirabilis*, *Staphylococcus Saprophyticus* et *Helicobacter Pylori*. L'uréase provoquera une vigoureuse réponse immunitaire chez l'hôte, elle est essentielle au bon métabolisme, à la virulence d'*H.pylori* et sera nécessaire à la colonisation de la muqueuse gastrique.

Cette enzyme est nécessaire au diagnostic d'*H.Pylori* ainsi qu'au suivi après traitement par une méthode invasive (endoscopique).

Auparavant, avant que *H.pylori* ne soit découvert, les chercheurs pensaient que les humains produisaient de l'uréase naturellement. On sait aujourd'hui que l'origine de cette enzyme notable est due à cette bactérie qui colonise la muqueuse gastrique de son hôte.

L'uréase hydrolyse l'urée pour donner de l'ammoniaque et du carbamate. Ce dernier va alors se décomposer pour donner une autre molécule d'ammoniaque et d'acide carbonique (9).

## II.5 Spécificités génotypiques

*H.Pylori* possède 2 génomes qui diffèrent entre eux du nombre de gènes; 1587 gènes pour l'un et 1491 gènes pour l'autre. Ces 2 génomes contiennent tous deux les gènes d'ARNr 16S, 23S et 5S. Cependant les génomes ne semblent pas porter de gènes de résistance aux antibiotiques ou de gènes de virulence. Le génome de la souche 26695 de *H.Pylori* est composé d'un chromosome circulaire d'une taille de 1,66 pB. Le génome d'*H.Pylori* a été séquencé complètement en 1999 (10).

Contrairement à des agents bactériens comme *Shigella Dysentariae* et *Mycobacterium Tuberculosis* qui sont eux très clonaux et homogènes, *H.Pylori* est plutôt hétérogène. C'est pourquoi chaque hôte d'*H.Pylori* porte une souche distincte. Cette hétérogénéité peut être expliquée par les conditions gastriques

ainsi qu'aux différentes réponses immunitaires de l'hôte, dues à des méthodes de réarrangement de l'ADN ainsi que l'introduction et la suppression de séquences génétiques étrangères.

Cette diversité phénotypique touche plusieurs gènes de virulence comme les genes *sabA*, *sabB*, *hopZ* et *oipA* qui codent pour la membrane externe ainsi que le lipopolysaccharide (LPS) (11).

### III. Épidémiologie de l'infection à *Helicobacter Pylori*

#### III.1 Réservoirs

##### *III.1.1 Réservoir environnemental (eau)*

Pendant longtemps et jusqu'à présent le mode d'infection humaine par *Helicobacter Pylori* est resté inconnu et a attiré l'intérêt des chercheurs dans le domaine. De nombreuses études mentionnent l'eau contaminée comme une cause majeure d'une infection à *H.Pylori*, particulièrement dans les pays en voies de développement, additionnées à cela des difficultés sociales et des conditions sanitaires déplorables. La croissance continue de la population mondiale et l'évolution climatique ne vont faire qu'augmenter le taux d'*H.Pylori*.

Des études épidémiologiques qui ont observé une prévalence entre un taux d'infection à *H.Pylori* et un taux d'acquisition plus rapide dans les pays en voies de développement soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'eau est une voie d'infection d'*H.pylori*. Ces pays en voies de développement, dans la plupart des cas, souffrent de problèmes liés à la distribution sanitaire de l'eau.

La connaissance de la source de l'infection est une étape nécessaire vers la prévention (12).

### III.1.2 Réservoir animal

Un certain nombre d'espèces animales ont été suspectés d'être des réservoirs de transmission à *H.Pylori* mais avec le temps ces hypothèses se sont avérées non prouvées.

Des animaux comme le porc, le chat et le mouton possèdent leurs propres espèces d'*Helicobacter Pylori* mais sensiblement différentes. Avec *Helicobacter suis* par exemple chez les porcins. Il en est de même chez les singes, qui ont leur propre *Helicobacter*, de type *Helicobacter Heilmannii*. De plus, le singe et l'homme ont trop peu de contact direct, ce qui ne peut pas jouer un rôle dans la chaîne épidémiologique de transmission.

Le mode de transmission féco-orale via le contact homme-mouche et homme-cafard reste encore hypothétique et non fondé (13).

### III.1.3 Réservoir alimentaire

Le réservoir environnemental tel que l'eau a été prouvé, contrairement au réservoir alimentaire qui reste encore aujourd'hui peu probable. *H. Pylori* peut entrer dans un état viable mais ne va pas se cultiver.

Cependant une étude menée par *Goodman et Al* dans les Andes du Sud de la Colombie a montré une augmentation de la prévalence de l'infection à *H.Pylori* avec la consommation d'aliments vendus par les marchands ambulants où les conditions d'hygiène sont peu strictes. Les aliments touchés sont les légumes crus et plus précisément la laitue qui a été identifiée comme un facteur important d'infection à *H.pylori* (14).

Une bonne cuisson et un lavage rigoureux des légumes crus contaminés par des excréments humains réduisent le risque d'infection à *H.Pylori* (15).

### III.1.4 Réservoir humain

Le principal réservoir d'*H.Pylori* reste la muqueuse gastrique de l'homme avec un mode transmission direct avec les vomissures, la salive ou encore les selles.

Des chercheurs comme *Krajden, Ahmed, Liu ou encore Souto et Colombo* suggèrent que la salive et la plaque dentaire peuvent être un réservoir pour

*H.pylori*. Ces réservoirs contribuent à des maladies bucco-dentaires, une transmission orale et aussi à une réinfection gastrique.

Si on observe l'étude de *Silva et Al.* sur 100% des biopsies gastriques (n=30) qu'ils ont effectuées, toutes ont été positives à *H.pylori*. Sur les 30 sujets, *H.pylori* a été identifiée dans la salive dans 53,3% des cas et identifiée dans les échantillons de plaque dentaire dans 36,6% des cas. Ils ont aussi identifié le gène CagA qui est l'îlot de pathogénicité dans 43,3% des biopsies gastriques, 43,8% dans les échantillons de salive et enfin 27,3% dans les échantillons de plaques dentaires. Cependant il y a une grande variabilité dans l'échantillonnage compte tenu des différentes procédures, des méthodes de détection, de l'état bucco-dentaire des patients et du type d'infection à *H.Pylori*.

Dans le cas d'une infection à *H.pylori* tout le tube digestif est concerné, cependant l'implication de la langue est assez rare, seul 40 cas ont été identifiés aujourd'hui. La colonisation d'*H.Pylori* a été déterminée par immunohistochimie en utilisant un anticorps polyclonal qui par la suite a été identifié par PCR.

Certaines études ont déterminé la présence d'*H.Pylori* dans les amygdales et les tissus adénoïdes. En effet *Nartova et Al* montre que *H. Pylori* est un facteur pathogénique de l'amygdalite chronique et de l'hyperplasie amygdalienne et donc que l'oropharynx représente un réservoir pour *H.Pylori*. Cette hypothèse reste encore floue mais il existe suffisamment de preuves pour émettre cette théorie (16).

L'existence d'un microenvironnement dans la cavité buccale serait capable de supporter la croissance d'*H.pylori* et pourrait avoir par la suite des conséquences pathogènes. La présence d'un pH approprié, une bonne disponibilité de nutriments et un potentiel redox adéquat pourraient expliquer la présence de ce microenvironnement propice à la croissance de cette bactérie.

Mais le réservoir principal d'*H.pylori* reste l'estomac, c'est sa résidence principale avec un mode de transmission principalement via la cavité buccale (17).



## III.2 Prévalence et incidence de l'infection

Le taux de prévalence varie beaucoup selon les différentes régions géographiques et selon les différentes ethnies. A savoir qu'environ les deux tiers de la population mondiale seraient infectés par *H.pylori*. Deux populations sont principalement touchées, les pays en voies de développement dès la petite enfance et les pays développés avec une minorité d'enfants et où la prévalence de l'infection augmente avec l'âge (18).

### III.2.1 Influence des conditions socio-économiques du pays

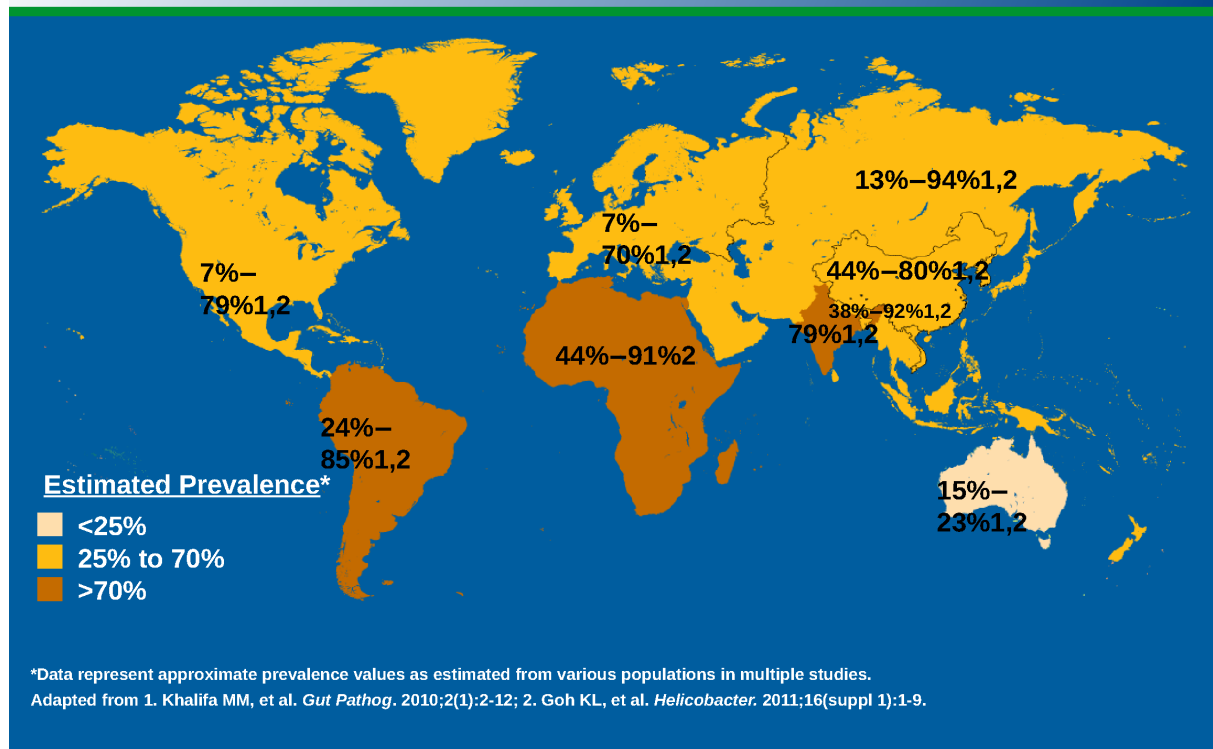
Dans une étude menée par *Malaty et al*, il a été constaté que la prévalence de l'infection à *H.pylori* était liée à la classe sociale pendant l'enfance. En effet, l'étude menée dans les populations afro-américaines et hispanophones montre un taux de 85% d'infection dans la classe sociale la plus basse et un taux de seulement 11% dans la classe sociale la plus haute.

Evidemment le statut socio-économique englobe d'autres facteurs tels que le niveau d'hygiène, la densité de vie et le taux de prévention. Que ce soit dans les pays développés ou les pays en voies de développement, le surpeuplement est un facteur lié à l'infection dès la plus jeune enfance.

Selon l'étude menée par *Forman et al.*, la prévalence de l'infection et le niveau d'instruction possèdent une relation inverse. Avec 34% de sujets infectés qui possèdent un diplôme d'études supérieures, 47% ayant un diplôme d'études secondaires et enfin un taux de 63% pour des sujets n'ayant aucun diplôme.

La prévalence de l'infection à *H.pylori* est clairement liée aux conditions socio-économiques. Par exemple, après la seconde guerre mondiale, les conditions de vies se sont améliorées et cela a contribué à la chute de la prévalence de l'infection à *H.pylori* (19).

## Worldwide geography of *H. pylori* Infection



**Figure 2 : Carte mondiale de la prévalence de l'infection à *H.Pylori*(20)**

D'un point de vue géographique, en Europe, la prévalence semble être moins importante dans les pays du Nord que dans les pays du Sud et de l'Est. Dans certains pays africains comme le Maroc, l'Ethiopie et le Nigéria la prévalence de l'infection à *H.pylori* était respectivement de 75,5%, 65,7% et 80%.

Pour l'Amérique du Nord, la prévalence de l'infection est sensiblement similaire à celle du nord de l'Europe, contrairement au Mexique, où la prévalence est d'environ 52,2% sur une étude menée chez 343 femmes vivants dans des zones rurales mexicaines (21).

Country (Reference)	Setting	Number	Diagnostic method	Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> (%)
<b>Western Europe</b>				
The Netherlands [3]	Blood donors	1550	Serology	31.7
The Netherlands [4]	Pregnant women	6837	Serology	46
Portugal [5]	General population	2067	Serology	84.2
<b>Eastern Europe</b>				
Cyprus [35]	Patients with dyspepsia	103	PCR	39.8
Turkey [6]	General population	4622	UBT	82.5
<b>America</b>				
Canada [7]	Aboriginal population	203	Histology	37.9
Mexico [8]	Pregnant women	343	Serology	52.2
<b>Asia</b>				
Saudi Arabia [17]	Healthy individuals	456	Serology	28.3
Korea [10]	Routine health check-up	10796	Serology	54.4
India [12]	Patients with dyspepsia	2000	Histology	58
			RUT	
India [13]	Patients with dyspepsia	530	Histology	62
			Urease test	
China [11]	Healthy individuals	5417	UBT	63.4
Bhutan [15]	Volunteers	372	Histology	73.4
			RUT	
			Culture	
			Serology	
Bhutan [16]	Patients with dyspepsia	244	Serology	86
Kazakhstan [14]	Asymptomatic and patients with dyspepsia	835	Serology	76.5
<b>Africa</b>				
Ethiopia [21]	Selected population	1388	Serology	65.7
Morocco [20]	Patients with dyspepsia	429	Histology	75.5
			RUT	
			Culture	
Nigeria [22]	Patients with dyspepsia	125	Serology	93.6
			Histology	80

**Figure 3 :Prévalence de l'infection à *Helicobacter Pylori* par pays(22)**

### III.2.2 Prévalence du sexe et de l'Age

L'infection à *H.pylori* survient le plus souvent vers le jeune âge que ce soit dans un pays développé ou un pays en voie de développement. L'étude mise en place par *Granstrom et Al.* sur une population jeune nous montre que l'incidence la plus élevée de 13,3% a été observée dans la tranche d'âge des 18 mois-2 ans. Le plus souvent cette infection se fait avant l'âge de 5 ans (23).

Très souvent cette infection s'acquiert pendant l'enfance, surtout dans des conditions d'hygiène de vie défavorables, c'est pourquoi son infection décline dans les pays développés. Cependant il existe une persistance chez les sujets âgés et chez les immigrés des pays développés (24).

Effectivement en l'absence de traitement, l'infection va persister toute la vie, plus communément appelée « effet cohorte » ou « effet génération », ce qui est différent de la rechute. Cette rechute va être due à un traitement insuffisant, ce

qui arrive assez rarement dans les pays développés (environ 1,45%) et plus souvent dans les pays en voies de développement (12%) (24).

## IV. Transmission de l'infection

### IV.1 Modes de transmissions

La transmission d'*H.pylori* est essentiellement interhumaine. Malgré la survie limitée de cette bactérie dans l'environnement, la transmission indirecte reste possible.

La promiscuité est un des principaux facteurs de risque de transmission d'*H.pylori* comme une grande fratrie ou la fréquentation à la crèche pour les enfants. Dans la vie adulte, il peut y avoir comme cause de contamination la vie dans un sous-marin ou sur un bateau par exemple.

A savoir que les modalités de transmissions entre les pays développés et les pays en voies de développement diffèrent (25).

#### *IV.1.1 Transmission oro-orale et gastro-orale*

En dehors de l'estomac, *H.pylori* ne survit pas très longtemps, c'est pourquoi il faut un contact interhumain très étroit pour transmettre la bactérie. Une transmission via les vomissures et la salive entre individus est une voie possible, cela est identique pour les pays en voies de développement et les pays développés.

La transmission intrafamiliale est la plus courante, le plus souvent soit par la salive contaminée, soit par les vomissures et/ou le liquide gastrique lui aussi contaminé, qui sont régurgités. Par exemple, comme mode de contamination existant, en Afrique les mères prémâchent les aliments pour leurs enfants, cela peut être un mode de transmission.

La contamination très souvent infantile peut être expliquée par l'immaturation de l'épithélium gastrique et aussi du fait que les nourrissons et les enfants ont souvent tendance à porter les mains et tout autre élément à la bouche (26).

#### *IV.1.2 Transmission féco-orale*

Des formes viables d'*H.pylori* peuvent survivre via certaines diarrhées. En cas de conditions d'hygiène déficiente, la transmission féco-orale est possible notamment par les mains ou indirectement via les aliments et l'eau. En effet dans les pays en voies de développement il n'y a pas d'assainissement des eaux, elle sera insuffisamment traitée. Le risque est maximal dans les pays en voies de développement.

Dans les pays développés, les familles plus petites, le traitement des eaux et les conditions d'hygiène moins précaires rendent la transmission féco-orale très faible (25).

#### *IV.1.3 Transmission iatrogène*

Cette transmission est beaucoup moins fréquente mais reste possible. C'est une infection à *H.pylori* qui a lieu quand les dispositifs ou appareils médicaux ne sont pas correctement désinfectés. Des études ont montré en effet une croissance des infections à *H.pylori* suite à une endoscopie gastrique réalisée par des médecins.

Les chirurgiens-dentistes sont aussi concernés par ce mode de transmission, avec des instruments d'hygiène dentaire par exemple. Mais du fait que la salive est un réservoir transitoire pour *H.pylori*, les chirurgiens-dentistes sont moins concernés que les médecins (27).

#### *IV.1.4 Transmission environnementale (eau et aliments)*

Certaines études ont montré que le taux d'infection à *H.pylori* est plus important dans les pays en voies développement qui ont souvent des mauvaises infrastructures et des mauvaises gestions des ressources d'eau potable ou pour la consommation humaine. Ces études ont prouvé que l'eau est une source importante de transmission d'infection à *H.pylori*.

Au niveau alimentaire, le risque est la consommation de légumes souillés par des selles humaines contaminées. D'où la nécessité de laver abondamment les légumes crus. Toutefois ce mode de transmission reste encore hypothétique (28).

## V. Pathologies associées aux infections à *Helicobacter Pylori*

### V.1 Pathologies digestives

*H.Pylori* est une bactérie responsable de bon nombre de maladies digestives chroniques. C'est une des principales causes de dyspepsies chroniques, d'ulcère gastroduodéal (avec sécrétion d'acide augmentée ou conservée), d'adénocarcinome gastrique de type diffus ou intestinal, le lymphome de MALT ou encore le cancer gastrique (21).

#### V.1.1 Dyspepsie

La dyspepsie est une pathologie chronique et surtout polymorphe. Cette pathologie va entraîner des troubles fonctionnels gastro-intestinaux. Elle comprend donc tous les symptômes digestifs hauts et/ou d'inconfort épigastrique avec 3 types de dyspepsie. La dyspepsie motrice, la dyspepsie non spécifique et la dyspepsie pseudo-ulcéreuse.

La piste des facteurs psychologiques comme causes de dyspepsies n'est plus considérée aujourd'hui comme le facteur principal (29).

Entre 20% et 60% des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle sont porteurs d'*H.Pylori*, et il a été prouvé que l'éradication de cette bactérie entraînait un bénéfice symptomatique chez un petit nombre de patients (30).

En Europe et en Amérique, la stratégie « test and treat » a fait son apparition en cas de dyspepsie chez des malades ne présentant pas de RGO et ne présentant pas d'autres symptômes pouvant justifier une endoscopie digestive. Cela touche uniquement les patients âgés de moins de 45 ans. Cependant il faut prendre en considération la prévalence d'*H.pylori* dans la population concernée. Cette politique de « test and treat » a montré un intérêt économique hors de France et un intérêt sanitaire ; elle permet de réduire le risque de développer un ulcère peptique et un cancer gastrique (31).

### V.1.2 Atrophie gastrique et gastrite chronique

La gastrite chronique est une inflammation de la paroi stomacale qui s'effectue sur plusieurs années pouvant évoluer vers la gastrite atrophique le plus souvent d'origine infectieuse liée à *H.Pylori* (non auto-immune) ou plus rarement une gastrite chronique d'origine auto-immune. La paroi gastrique va se détruire au fur et à mesure des années. La gastrite chronique s'explique par la présence de plasmocytes et de lymphocytes, cela va s'accompagner d'une altération du revêtement épithélial gastrique (32)(33).

C'est une des principales lésions précurseurs du cancer gastrique. Il a été prouvé qu'une infection à *H.pylori* est la cause la plus importante de l'atrophie gastrique et de métaplasie intestinale. Il est possible parfois que cette gastrite chronique soit asymptomatique, ce qui rend le diagnostic difficile (34).

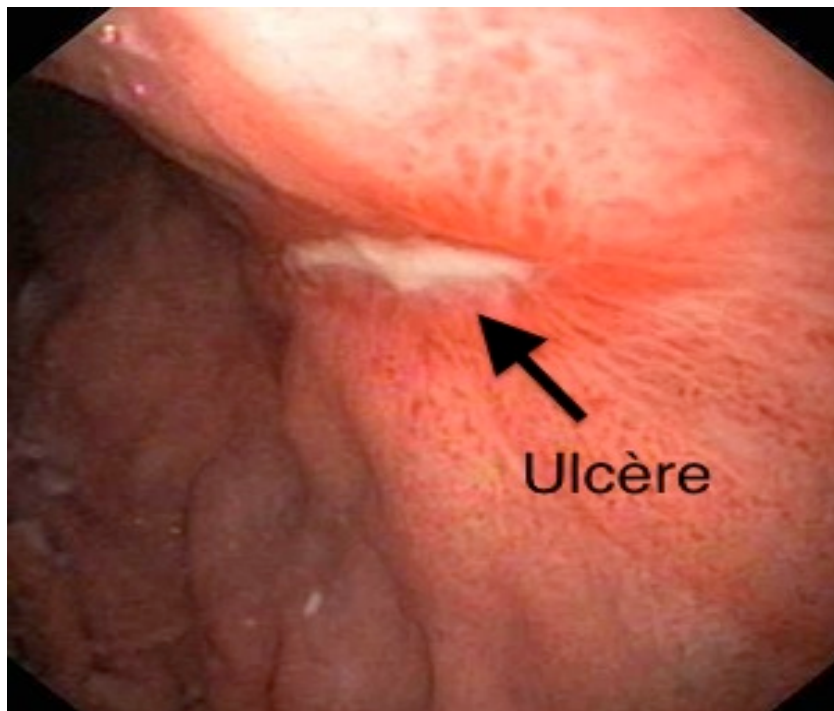
C'est pourquoi l'éradication d'*H.pylori* est primordiale pour prévenir la progression vers un cancer gastrique.

### V.1.3 Ulcères gastriques

L'ulcère gastrique peut se manifester par des douleurs épigastriques à types de crampes ou de brûlures. Ces douleurs peuvent être soulagées par la prise de nourriture ou par la prise d'un traitement antiacides ou anti-sécrétoires. Mais d'autres signes cliniques peuvent faire suspecter un ulcère, comme des douleurs nocturnes, une « faim douloureuse », mal localisées, des vomissements. Très souvent l'ulcère gastrique est asymptomatique et il sera découvert lors d'une endoscopie.

L'ulcère gastrique est expliqué par un déséquilibre entre sécrétion acide et sécrétion des facteurs protecteurs.

En effet, la sécrétion acide est effectuée par les cellules pariétales de l'estomac que l'on appelle la pompe à protons ( $H^+/K^+$  ATPase), cette sécrétion sera sous contrôle hormonal et neurologique. Normalement cette sécrétion devrait être en équilibre avec la sécrétion de facteurs protecteurs comme le mucus bicarbonaté, un renouvellement cellulaire et une microcirculation importante.



**Figure 4: Ulcère gastrique à dépôt fibrineux(35)**

L'apparition de l'ulcère gastrique s'explique par la souche CagA, qui est une des souches les plus virulentes de *H.Pylori*. Cette souche CagA va favoriser l'interaction avec les cellules épithéliales et va stimuler la réponse inflammatoire (36)

*H.Pylori* est responsable d'environ 70% des ulcères gastriques, depuis, le traitement d'éradication permet tout d'abord de soigner l'ulcère mais aussi d'éviter les rechutes, qui sont très fréquentes.

En cas d'infection à *H.Pylori*, la prise d'AINS est fortement déconseillée, elle peut augmenter le risque d'ulcère gastrique et de saignements (37).

#### *V.1.4 Ulcères duodénaux*

L'ulcère duodéal comme l'ulcère gastrique résulte lui aussi d'un déséquilibre entre facteurs protecteurs et facteurs d'agressions (36).

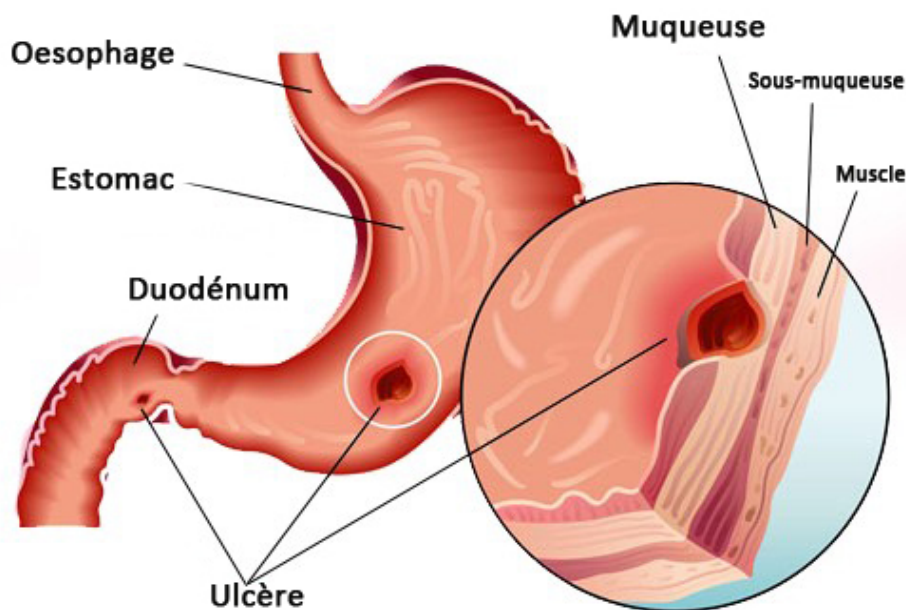
Contrairement à l'ulcère gastrique, il laisse à penser que le facteur prédominant dans l'ulcère duodéal est l'agression chlorydopeptidique. Alors que l'altération



de la muqueuse gastrique est le facteur responsable de l'ulcère gastrique.

Ici, *H.pylori* va être responsable d'environ 95% des ulcères duodénaux. La gastrinémie et la sécrétion acide vont augmenter au niveau antrale du duodénum.

La symptomatologie de l'ulcère duodéal sera un syndrome ulcéreux avec une brûlure épigastrique, une hémorragie, des vomissements sanglants ou plus grave, une perforation du duodénum. Le diagnostic repose bien évidemment sur une endoscopie digestive haute (38).



**Figure 5 : Localisation d'ulcères gastriques et d'ulcères duodénaux(39)**

La récurrence d'un ulcère duodéal est possible et peut se compliquer avec une sténose ou une perforation, mais il ne donnera jamais de cancer gastrique.

La principale cause d'ulcère duodéal reste une infection à *H.pylori*, il sera donc nécessaire de l'éradiquer par une antibiothérapie et surtout réaliser 4 semaines après la fin du traitement un contrôle d'éradication par un test respiratoire non-invasif de type Helikit\* (38).

### V.1.5 Lymphome de MALT

La relation entre lymphome gastrique de MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) et infection à *H.Pylori* est aujourd'hui prouvée. C'est le lymphome le plus courant de la zone marginale de faible degré de malignité. Environ 80% des patients souffrant d'un lymphome de MALT sont infectés par *H.pylori*.

Ce lymphome donnera une prolifération importante de lymphocyte B monoclonale, ces lymphocytes B vont entraîner des lésions importantes de l'épithélium glandulaire gastrique. Des anomalies génétiques comme la translocation t(11 ;18) (q21 ;q21) est mise en évidence dans environ 30 à 40% des lymphomes de MALT, cette translocation est responsable d'une non-réponse au traitement d'éradication à *H.pylori*. En effet 80% des lymphomes de MALT de stade I sont répondeurs au traitement classique.

Il a été montré que des souches d'*H.pylori* ajoutées à un milieu de culture avec présence de lymphocytes T provoquerait une croissance des cellules tumorales. La reconnaissance d'un Lymphome de MALT n'est pas facile, les patients souffriront de douleurs épigastriques, de douleurs ulcéreuses et moins souvent d'hémorragie digestive.

Le traitement de 1ère ligne du lymphome de MALT est aujourd'hui l'éradication de l'infection à *Helicobacter Pylori* mais la surveillance à long terme reste primordiale pour éviter l'évolution vers le cancer gastrique (40).

### V.1.6 Le cancer gastrique

Le cancer gastrique va se développer à partir de l'épithélium gastrique et il est situé au 5<sup>ème</sup> rang des cancers en France. Différents symptômes seront présents comme un syndrome ulcéreux, une dyspepsie, une anorexie, une hémorragie et/ou perforation, une anémie, une asthénie ou encore une phlébite. Pour le diagnostic du cancer gastrique, l'endoscopie digestive est indispensable. On observera une tumeur bourgeonnante ulcérée de grande taille, mais les biopsies seulement permettront le

diagnostic d'adénocarcinome gastrique.

Le pronostic du cancer gastrique est plutôt négatif, c'est un des cancers les plus meurtriers, en pratique la médiane de survie à 5 ans est quasiment nulle (38).

*Helicobacter Pylori* est classé comme agent carcinogène de classe I par l'agence internationale de recherche sur le cancer depuis 1994. On considère que cette bactérie est responsable de 60 à 80% des adénocarcinomes gastriques mais 1 à 3% des sujets infectés développeront un cancer gastrique. L'éradication d'*H.pylori* permet d'éviter le développement du cancer gastrique.

Le cancer gastrique possède des prédispositions familiales importantes, c'est pourquoi il très important de rechercher une infection à *H.pylori* dans les familles de personnes ayant eu un cancer gastrique et de traiter l'infection si nécessaire (37).

## **V.2 Pathologies extra-digestives**

L'organisme peut être particulièrement affecté par une infection chronique à *Helicobacter Pylori*. Plusieurs études menées établiraient un lien entre pathologies extra-digestives et l'infection à *H.pylori*.

Un bon nombre de maladies seraient associées à cette infection comme des maladies auto-immunes, des anémies fériprives, des anomalies métaboliques, des maladies cardio-vasculaires, des troubles dermatologiques et même plus hypothétique, la maladie de Parkinson (41).

### *V.2.1 Purpura thrombopénique idiopathique*

Plusieurs études revendique l'association entre le purpura thrombopénique idiopathique et l'infection à *H.pylori*. Le PTI est une pathologie auto-immune qui se manifeste par une destruction des plaquettes, elle fait intervenir une réponse immunitaire humorale et cellulaire (42).

Des études ont montré que l'éradication d'*H.pylori* pouvait induire une amélioration du PTI. Dans une étude menée par *Goto et al.*, une femme atteinte de PTI a vu

multiplier considérablement son taux de plaquettes par 5 et le taux d'anticorps anti-plaquettes (IgG anti-plaquettes) a chuté après éradication d'*H.pylori*.

Le PTI est l'affection extra-digestive la mieux établie en lien avec une infection à *H.pylori*. Un traitement d'éradication sera alors proposé chez les patients souffrant de cette affection (41).

### V.2.2 Anémie ferriprive inexplicée

Au niveau biologique l'anémie ferriprive se manifeste par une diminution de l'Hémoglobine, une microcytose et d'une hypochromie. La pâleur cutanéomuqueuse, l'hypoxie et la présence d'une asthénie sont les principaux signes cliniques d'une anémie ferriprive.

*Helicobacter Pylori* est reconnue aujourd'hui comme une des causes d'anémie ferriprive inexplicée. Une étude effectuée en Italie (*Annibale et al.*) montre que l'éradication d'*H.pylori* chez des patients souffrant d'anémie ferriprive était suivie d'une hausse de la sidérémie (41).

Une autre étude menée chez un groupe de femmes ayant le même régime alimentaire et les mêmes apports en fer, montre un taux de ferritine sérique plus élevé chez les femmes non infectées que chez les femmes infectées par *H.pylori*.

### V.2.3 Carence en vitamine B12

La carence en vitamine B12 reste assez fréquente dans la population, générale, particulièrement chez le sujet âgé. Cette carence peut entraîner des complications hématologiques et neurologiques. Les origines de cette carence sont nombreuses, dont une infection à *Helicobacter Pylori*.

Les principales sources de la Vitamine B12 sont le poisson et la viande, avec un apport journalier de 5 µg/jour selon la FDA (Food and Drug Administration). Les sécrétions chloro-peptiques au niveau gastrique vont hydrolyser la liaison des protéines alimentaires à la vitamine B12. Cette dernière sera alors réabsorbée par le cycle entéro-hépatique à 75%.

Pour rappel la Vitamine B12 joue un rôle primordial dans les tissus à renouvellement

rapide comme les cellules de la peau, la muqueuse gastrique, le tissu nerveux et les cellules hématopoïétiques (43).

*H.pylori* peut être responsable d'une carence en vitamine B12, avec notamment l'apparition d'une gastrite chronique. Cette bactérie va provoquer une hypochlorhydrie ou une achlorhydrie, entraînant une diminution de la capacité d'absorption de la vitamine B12 au niveau gastrique avec une mauvaise dissociation des protéines alimentaires (44).

#### V.2.4 Maladies dermatologiques

La relation entre les maladies dermatologiques et l'infection à *Helicobacter Pylori* reste encore peu probable. Mais certaines études font penser qu'une association entre sclérodémie et *H.pylori* est possible. En effet une étude menée par *Tamaki* et *Yazawa* montre que les patients souffrant de sclérodémie possédaient une prévalence plus élevée de l'infection à *H.pylori* que le reste de la population.

Cependant le lien entre la rosacée, qui est une variété acnéique et *H.pylori* n'a pas été prouvé. Il en est de même pour l'urticaire chronique idiopathique, le lien entre les deux semble lui aussi peu plausible.

L'étude de *Tosti et al.(1997)* montre une prévalence plus élevée chez les patients souffrant d'alopécie. L'étiologie de l'alopécie reste encore inconnue, malgré cette étude de 1997 qui n'a pas été confirmée par des études plus récentes (41).

#### V.2.5 Maladies cardiovasculaires

Après de nombreuses études menées, le lien entre *H.pylori* et les maladies cardiovasculaires est possible. En effet *H.pylori* pourrait intervenir dans la formation de la plaque d'athérome et contribuer à la rupture de cette même plaque. De plus une relation entre infection à *H.pylori* et augmentation des triglycérides et du cholestérol a été établie lors d'une étude réalisée en Finlande.

Une étude de séroprévalence à *H.pylori* a été effectuée chez 3 groupes à risque d'accidents vasculaires cérébraux. La prévalence de l'infection du 1<sup>er</sup> groupe était

de 71%, puis de 64 et 70,2% respectivement pour le 2ème et 3ème groupe. Il existe donc bien une relation entre *H.pylori* et AVC (Accident Vasculaire Cérébral) (41).

D'autres affections suspectées en lien avec une infection à *H.pylori* comme la Maladie de Raynaud et la migraine ont fait l'objet d'études approfondies. Ces hypothèses n'ont pas été vérifiées et sont toujours actuellement en études.

#### V.2.6 Maladie d'Alzheimer

La 1ère cause de démence chez la personne âgée est la maladie d'Alzheimer. L'étiologie de cette maladie neurologique est encore aujourd'hui peu connue mais aujourd'hui *H.pylori* est soupçonnée d'induire des mécanismes inflammatoires vasculaires et donc jouer un rôle dans cette maladie qui touche le système nerveux.

Deux études (*Malaguarnera et al.*) ont comparé les taux de CRP, les taux de vitamine B12, d'homocystéine sérique et les taux d'IgG anti-*Helicobacter Pylori* chez 3 groupes de 30 patients. Ces taux sont significativement plus élevés chez le 1<sup>er</sup> et le 2ème groupe qui représentaient pour le groupe numéro 1 : les patients atteints de démences vasculaires et le groupe numéro 2 : les patients atteints de Maladie d'Alzheimer. Le 3ème groupe lui, qui représente le groupe témoin, présente des taux plus faibles que les 2 premiers groupes.

Ces études permettent de soutenir une possible association entre la maladie d'Alzheimer et *Helicobacter Pylori*. Malgré les résultats encourageants, cette hypothèse mérite davantage de travaux (45).

#### V.2.7 Maladies associées hypothétiques

D'autres pathologies en lien avec une infection à *H.pylori* sont évoquées mais encore hypothétiques aujourd'hui. Comme le syndrome de Sjorgen, qui est une affection se caractérisant par une sécheresse oculaires mais aussi une sécheresse buccale, a montré un lien dans l'étude menée par *Figura et al.* avec présence d'*Helicobacter Pylori* chez 3 patients sur 4 souffrant de ce syndrome.

Une amélioration a été observée chez ces patients après éradication d'*H.pylori*. Mais *Théander et al.* ont contredit cette étude en réalisant eux-mêmes une étude sur une cohorte beaucoup plus importante de patients avec pour conclusion une absence de lien entre séroprévalence à *H.pylori* et le syndrome de *Sjogren* (41).

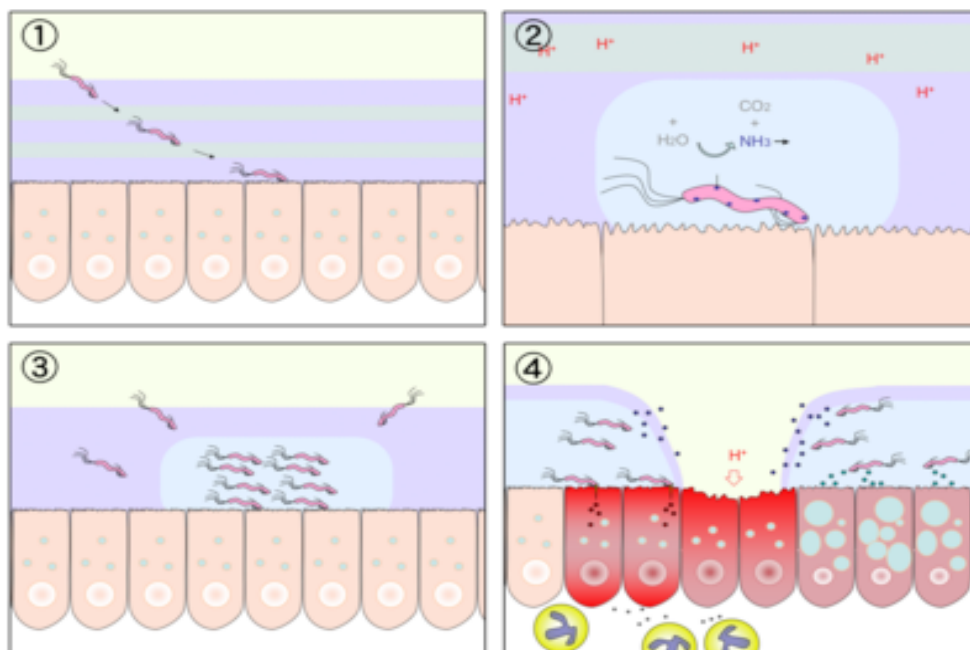
Des pathologies comme le purpura rhumatoïde, des dysthyroïdies, le diabète, les bronchiectasies mais aussi la maladie de Parkinson ont été aussi évoquées en lien avec une infection à *H.pylori*. Etant une des infections digestives les plus répandues dans le monde, elle peut cohabiter avec bon nombres de pathologies extra-digestives dont la principale cause n'est pas *H.Pylori*.

Des études supplémentaires dans ce domaine sont donc nécessaires pour appuyer et confirmer toutes ces pathologies extra-digestives hypothétiques.

## VI. Pathogénèse

### VI.1 Facteurs de virulence

La gastrite chronique survient chez le sujet infecté par *H.pylori*, mais certains facteurs vont entrer en jeu tels que les caractéristiques de la souche, la génétique et le système immunitaire de l'hôte ainsi que l'alimentation et le niveau de production d'acidité (46)(7). Les facteurs de virulence de cette bactérie sont multifonctionnels.



## **Figure 6 : Mode d'infection par Helicobacter Pylori(47)**

### *VI.1.1 Facteurs d'adhésion bactérienne et mobilité*

La principale niche d'*H.pylori* est la muqueuse gastrique humaine. Pour survivre dans l'estomac et le mucus, il est nécessaire que la bactérie y pénètre rapidement car elle perd très vite sa mobilité due aux protéases et autres pepsines gastriques agissant efficacement à pH acide contre *H.pylori*.

*H.pylori* est une bactérie mobile qui est composée de 2 à 6 flagelles selon les souches bactériennes ; plus la souche est mobile, plus elle a de chances de survivre *in vivo*. Environ 40 gènes participent activement à la biogenèse des flagelles, cela les rendra structurelles et fonctionnelles

Ces flagelles auront pour rôle la pénétration de la bactérie dans la muqueuse gastrique avec l'aide de protéases et de phospholipases qui vont aider à la dégradation de la mucine. La sécrétion de ces protéines expliquerait une diminution de l'épaisseur du mucus gastrique lors d'une infection à *H.pylori*.

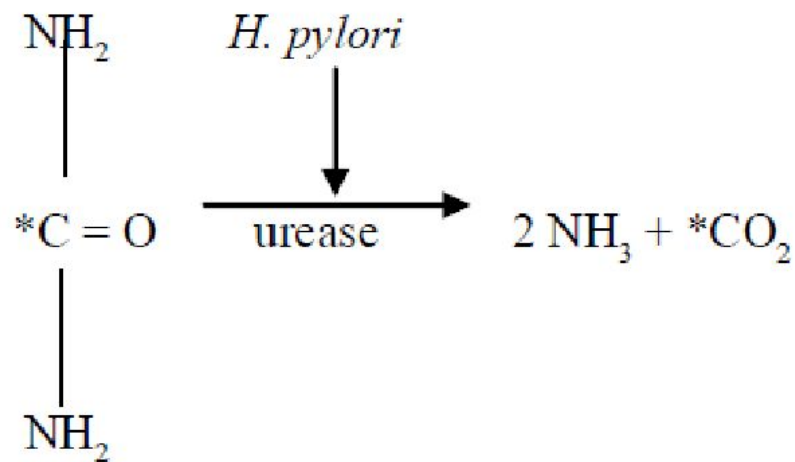
A savoir que la pepsine gastrique va attaquer la flagelline, qui est un composant des flagelles, recouvert d'une gaine membranaire devant la protéger d'agressions extérieures. Cette même flagelline a la particularité de ne pas être reconnue par les récepteurs « *toll-like receptor 5* » (TLR5), qui vont normalement agir sur la réponse immunitaire, hors la flagelline d'*H.pylori* ne sera pas reconnue par ce même récepteur immunitaire et ne provoquera donc pas de réponse inflammatoire (48).



### VI.1.2 Activité uréasique

L'uréase est présente chez *Helicobacter Pylori* à environ 6 à 10%, c'est un élément qui va être déterminant dans la biologie et surtout dans le diagnostic d'une infection à *H.pylori*.

L'urée provient directement soit de la bactérie elle-même, soit de son habitat. En présence d'eau, l'urée va être catalysée en deux molécules d'ammoniaque et une molécule de dioxyde de carbone.



**Figure 7: Catalyse de l'urée en dioxyde carbone et ammoniaque(49)**

L'uréase aura comme rôle principal de neutraliser l'acidité dans son environnement, donc de neutraliser le pH chez son hôte. Elle est essentielle à la survie d'*H.pylori* dans la muqueuse gastrique de l'homme. Elle va aussi permettre de coloniser la muqueuse gastrique ; en effet une espèce dépourvue d'uréase ne sera pas capable de coloniser correctement son hôte (50).

Enfin, elle va provoquer des lésions de la barrière de l'estomac ; la catalyse de l'urée va entraîner une grande production d'ammoniaque qui va induire tout d'abord une apoptose des cellules épithéliales gastriques par les cytokines inflammatoires et endommager les jonctions intercellulaires. Ces deux dernières provoqueront une altération de la muqueuse stomacale (48).

## **VI.2 Facteurs liés à l'inflammation et endommagements tissulaires**

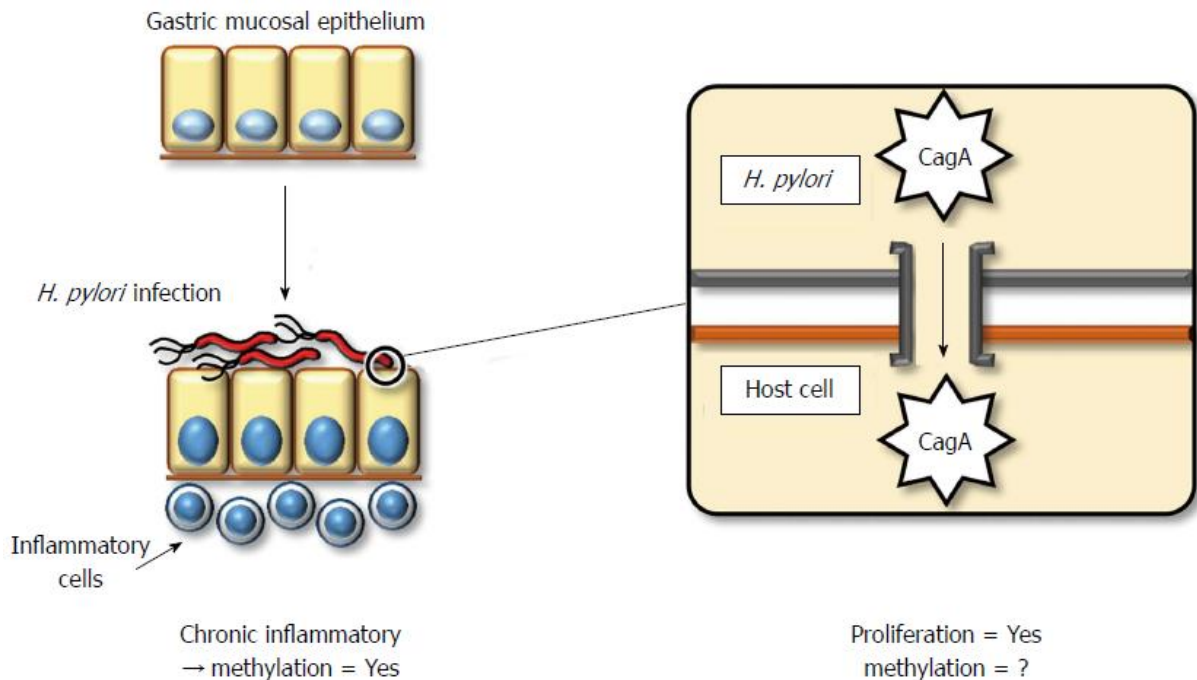
### *VI.2.1 Ilot de pathogénicité Cag*

L'ilot de pathogénicité Cag est présent chez *Helicobacter Pylori*. C'est un ilot qui va induire la production d'effecteur CagA et qui sera dépendant de l'appareil de sécrétion. La présence de souche CagA est un facteur de risque pour le cancer gastrique.

Une fois dans la cellule hôte, CagA va être phosphorylé par une kinase Src Eucaryotes (c-Src), au niveau du motif EPIYA. La protéine CagA phosphorylée (CagA-P) va activer le SHP-2 ; cette activation stimule l'élongation cellulaire via les kinases ERK (extracellular signal-regulated kinase).

Cela va entraîner un réarrangement du cytosquelette et une prolifération anormale des cellules dit en « colibiri » ; ce changement morphologique des cellules épithéliales gastriques augmente le risque de cancer. A cela, va s'ajouter une perturbation des jonctions serrées et adhérentes (50).

La protéine CagA peut induire la production de cytokines inflammatoires comme l'interleukine 8 (IL-8), l'IL-10 et l'IL-12 par l'activation du facteur nucléaire NF-Kappa B.



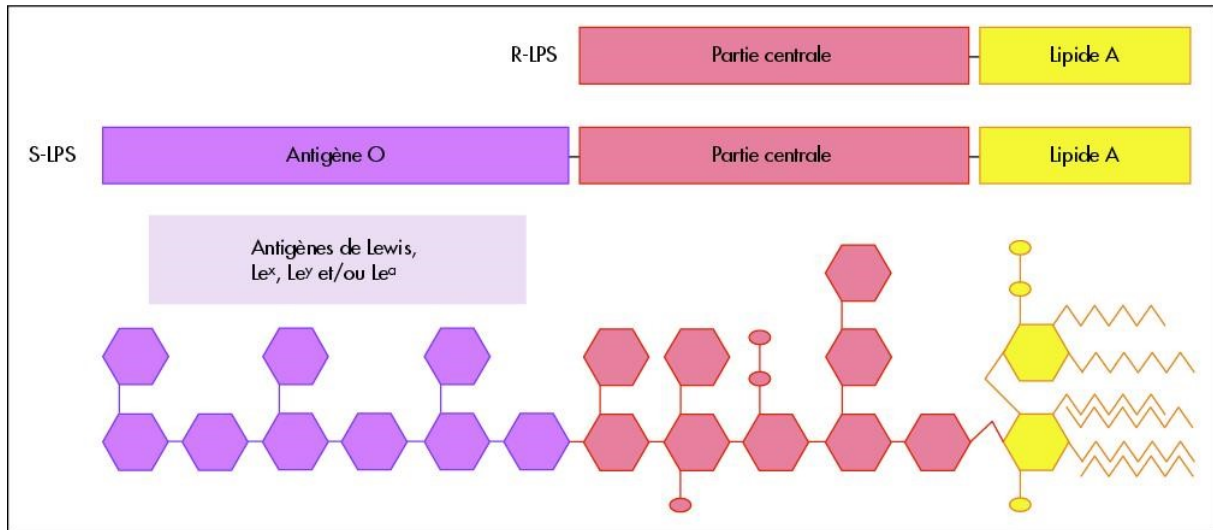
**Figure 8: Rôle de CagA dans la prolifération cellulaire(51)**

### VI.2.2 Le lipopolysaccharide (LPS)

Le LPS possède sur sa membrane externe une région polysaccharidique attachée à une région lipidique (Lipide A). Il existe 2 types de LPS, le R-LPS (Roigh-LPS) et le S-LPS (Smooth-LPS). Ce dernier est dit de haut poids moléculaire, car en plus de sa chaîne polysaccharidique et de son lipide A, il possède une chaîne oligosaccharidique supplémentaire dénommée « antigène-O ». Environ 85% des souches de *H.pylori* possède « l'antigène-O » (50).

Ce LPS possède des résidus fucosylés associés à l'expression des antigènes Lewis X, Y ou H. Les mêmes antigènes que l'on peut retrouver au niveau de la muqueuse gastrique, plus précisément au niveau de la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (pompe à protons).

Cependant la pompe à protons, qui va être responsable de la sécrétion acide, va être la cible d'auto-anticorps entraînant une gastrite. Ainsi les anticorps anti-Lewis



vont se diriger par mimétisme moléculaire sur les cellules épithéliales gastriques, plus précisément sur la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase. On parlera donc de gastrite chronique auto-immune (50).

**Figure 9: Différence entre lipopolysaccharide R-LPS et S-LPS(52)**

### VI.2.3 Cytotoxine vacuolisante VacA

La protéine VacA est une cytotoxine multifonctionnelle uniquement présente chez *H.pylori*. VacA, une fois activée par l'acidité, va avoir une activité vacuolisante et va donc former des canaux membranaires dans la cellule eucaryote.

Cette protéine vacuolisante va provoquer des dommages au niveau de la muqueuse gastrique, des dommages au niveau du compartiment endosomal tardif et une inflammation.

Un autre phénomène tel que l'apoptose va apparaître en présence de la protéine VacA, avec une réduction du potentiel transmembranaire mitochondrial et une libération de cytochrome C qui vont provoquer une mort cellulaire. Toutefois cette activité apoptotique est visible uniquement lorsque la protéine VacA est vacuolisée.

La cytotoxine VacA va aussi induire d'autres phénomènes tels que la diminution des mucines, une stimulation des cytokines pro-inflammatoires comme TNF, COX-2 et

IL-6, un affaiblissement des jonctions cellulaires, une immunosuppression provoquant une difficulté de maturation du phagosome et une difficulté de présentation des antigènes par les lymphocytes T (50).

#### VI.2.4 Autres protéines pro-inflammatoires

L'inflammation de la muqueuse gastrique va être induite par l'infiltration de polynucléaires neutrophiles et de monocytes. Hormis CagA, d'autres composants d'*H.pylori* peuvent activer des cellules pro-inflammatoires, c'est le cas de la protéine OipA et de la protéine HP-NAP (Neutrophil Activating protein).

OipA est une protéine de la membrane externe fonctionnelle en présence de la bactérie ; elle va donc induire une augmentation de neutrophiles au niveau de la muqueuse gastrique avec une synthèse d'IL-8 (53).

Une autre protéine nommée HP-NAP décrite en 1995, est capable d'exprimer des facteurs d'adhésion de type CD11b/CD18 à la surface des polynucléaires neutrophiles. Ces facteurs permettent aux neutrophiles d'adhérer plus facilement aux cellules endothéliales gastriques. Cette protéine a donc un rôle fondamental dans le recrutement de monocytes et de neutrophiles au niveau gastrique (50).

#### VI.2.5 Les adhésines

Le mucus une fois traversé, *H.pylori* va se multiplier, va atteindre les cellules épithéliales gastriques et va y adhérer. Cette adhésion va être facilitée par l'expression d'adhésines qui ont été identifiées.

Les adhésines vont être codées par plusieurs gènes dont les principaux sont babA, babB, alpA, alpB et plus récemment découvert sabA. Ces adhésines sont porteuses d'antigènes fucosylés Lewis, qui vont contribuer à l'adhésion et l'implantation d'*H.pylori* au niveau des cellules épithéliales.

Pour conclure, ces adhésines vont avoir 2 rôles principaux, l'un qui va être impliqué dans l'induction d'une inflammation et l'autre qui va jouer un rôle uniquement d'implantation chez l'hôte (50)(48).



### **VI.3 Facteurs génétiques et environnementaux**

Une infection à *H.pylori* augmente la production de radicaux libres et provoque une hyper prolifération associée à une apoptose. Il existe une grande diversité dans le génome d'*H.pylori* avec un grand nombre de souches existantes, qui sont plus ou moins pathogènes et virulentes.

Les données épidémiologiques d'aujourd'hui suggèrent qu'en Occident l'existence de souches plus ou moins virulentes sont porteuses de marqueurs génétiques spécifiques, comme par exemple le profil génétique (cagA+, vacA-s1m1, Lex+/Ley+)(50).

## Partie II : Diagnostic, traitements et suivi thérapeutique

### I. Indication de recherche et d'éradication de *Helicobacter Pylori*

La majorité des patients infectés par *H.pylori* sont asymptomatiques mais un lien existe entre cette infection et les pathologies gastriques. Ces pathologies feront donc l'objet d'indications de recherche d'une infection et si nécessaire une instauration de traitement d'éradication.

**Tableau IV. Recommandations de recherche et d'éradication de *H. pylori***

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

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons.

**Figure 10 : Résumé des recommandations de recherche et d'éradication(54)**



## **I.1 Ulcère gastroduodéal (UGD) évolutif ou non**

Le rôle d'*Helicobacter Pylori* dans la maladie ulcéreuse est bien établi. Que ce soit un ulcère gastrique ou un ulcère duodéal, l'effet de l'éradication ne sera pas le même.

En effet le taux de cicatrisation pour les ulcères duodéaux sera plus élevé que pour les ulcères gastriques. En cas d'ulcères dont l'éradication d'*H.pylori* a échoué, le traitement par anti-sécrétoires (IPP) doit être maintenu jusqu'à une nouvelle tentative d'éradication.

L'éradication de cette bactérie va donc favoriser la cicatrisation des UGD et aussi prévenir les risques de récives. Cependant après une éradication par antibiothérapie, un traitement anti-sécrétoires doit être maintenu pendant environ 3 à 7 semaines (54).

## **I.2 Lymphome de MALT**

La prévalence d'*H.pylori* chez les patients souffrant d'un Lymphome de MALT est supérieur à 90%. De nombreuses études ont montré chez 60 à 90% des patients une régression de ce lymphome après traitement d'éradication.

Une autre étude effectuée sur une population de 1271 patients, montre une régression des lésions chez 77,8% des patients traités pour une infection à *H.pylori*. Mais la régression tumorale est souvent observée quand le lymphome de MALT est au stade I (classification de Ann Arbor), c'est-à-dire quand il est localisé.

Il est donc fortement recommandé de traiter un patient infecté souffrant du lymphome de MALT. Cependant le diagnostic de l'infection étant difficile, il est en pratique conseillé d'effectuer le traitement d'éradication même si *H.pylori* n'est pas mise en évidence chez ces mêmes patients (54).

### **I.3 Prévention du cancer gastrique**

Le pronostic du cancer gastrique est mauvais avec seulement une survie de 1 patient sur 5 (20%). Et une infection à *H.pylori* est un facteur de risque majeur de cancer gastrique. Certaines études montre que *H.pylori* était responsable de plus de 70% des adénocarcinomes gastriques distaux.

La présence du facteur de virulence CagA est associé à un risque de cancer gastrique, il en est de même pour la présence du gène VacA. Mais d'autres facteurs interviennent, tels que l'exposition aux nitrites et nitrates, des facteurs génétique liés à l'hôte, un statut socio-économique faible, une alimentation riche en sel et une consommation de tabac importante.

S'il y présence d'antécédents de cancer gastrique dans la famille, une infection à *H.pylori* augmente le risque de développer un cancer. De plus un comité d'experts avait conseillés de rechercher et de traiter les patients ayant des antécédents de 1<sup>er</sup> degré.

Pour prouver la diminution des lésions liées au cancer et l'éradication d'*H.pylori*, il est nécessaire d'avoir un suivi prolongé de cohortes assez importantes sur plusieurs années.

En effet dans une étude chinoise menée sur 1630 patients asymptomatiques, randomisé avec présence d'un traitement d'éradication et d'un traitement placebo. Il a été montré après un suivi de 7,5 ans, une réduction de l'incidence des cancers chez 37% des sujets traités avec succès (54).

### **I.4 Traitement prolongée par AINS/Aspirine à faible dose**

En cas de prise prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'Aspirine à faible dose, il est recommandé de rechercher une infection à *H.pylori* chez des patients ayant eu un ulcère gastroduodéal.

Il est important de savoir qu'un traitement d'éradication d'*H.pylori* ne gomme pas les récurrences d'UGD liés à la prise d'AINS et/ou d'aspirine. Dans ce cas présent, seul la

prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peut permettre de réduire le risque de récurrences (54).

## **I.5 Dyspepsie chronique non ulcéreuse**

### *I.5.1 Dyspepsie Fonctionnelle (endoscopique)*

La dyspepsie fonctionnelle est associée à la gastrite à *H.pylori*. Dans cette population, l'éradication de *H.pylori* est bénéfique chez les patients dyspeptiques sans lésions endoscopiques. Avec cette éradication, l'objectif sera de prévenir l'UGD, le cancer gastrique et d'améliorer les symptômes liés à la dyspepsie (54).

### *I.5.2 Dyspepsie non explorée (non endoscopique)*

On va tout d'abord rechercher une infection à *H.pylori* par méthode non invasive via le test respiratoire, suivie du traitement d'éradication. Cette méthode non endoscopique repose sur la stratégie « tester et traiter », elle cible les patients ayant peu de risques d'avoir des lésions malignes, d'âge inférieur à 45-50 ans et n'ayant aucun autre signe nécessitant une endoscopie digestive.

Ce « test and treat » a montré son efficacité, surtout en Europe. Mais cette stratégie a des limites avec présence d'une augmentation de la prévalence de la résistance aux antibiotiques. En effet ce traitement consiste à « traiter à l'aveugle » sans même prendre le temps de réaliser un antibiogramme. Dans une population à faible prévalence d'infection à *H.pylori* (comme la France), cette stratégie sur le long terme, n'apporte pas de bénéfices (55).

## **I.6 Le reflux gastro-œsophagien (RGO) ou traitement par IPP au long cours**

Contrairement aux pathologies citées précédemment, les études ont montré qu'il n'y avait pas de lien entre éradication de *H.pylori* et l'aggravation du RGO. Cependant le traitement d'éradication ne favorise pas les symptômes liés à une œsophagite et n'aggrave pas les symptômes de reflux (54).

De plus le traitement par IPP au long cours va favoriser l'apparition d'une atrophie gastrique au niveau de la muqueuse.

Ce phénomène de relation inverse entre RGO et infection à *H.pylori* reste encore aujourd'hui inexpliquée. En effet, d'autres études de cohortes sont nécessaires pour appuyer ces hypothèses. C'est pourquoi l'indication du diagnostic à une infection à *H.pylori* est controversée (56).

### **I.7 Anémie ferriprive inexpliquée**

Dans l'anémie ferriprive inexpliquée, plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer cette carence en fer :

- ➔ L'achlorhydrie provoque une atrophie glandulaire qui entrainera une malabsorption du fer alimentaire (transformation du fer ferrique (Fe<sup>3+</sup>) en fer ferreux (Fe<sup>2+</sup>))
- ➔ Consommation du Fer par *H.pylori* si gastrite active
- ➔ Hémorragie occulte digestive par micro-érosions

Aujourd'hui l'infection à *H.pylori* est un facteur de risque de l'anémie ferriprive. L'infection à *H.pylori* doit être systématiquement recherchée et traitée chez un patient présentant les symptômes de carence en Fer (54).

### **I.8 Purpura thrombopénique idiopathique**

Certaines études ont montré chez certains patients atteint de purpura thrombopénique idiopathique, une réponse plaquettaire positive qui a été observée après éradication de *H.pylori*. Cependant si la thrombopénie est fortement marquée, le traitement d'éradication en sera moins efficace.

Il a donc été recommandé de rechercher et traiter *H.pylori* chez les patients atteint de PTI. En dehors du PTI et de l'anémie ferriprive inexpliquée, l'infection à *H.pylori* n'a aucun autre rôle démontré dans d'autres pathologies extra-digestives (54).

## **I.9 Carence en vitamine B12**

Durant une infection à *H.pylori*, une atrophie de la muqueuse gastrique est observée ainsi qu'une diminution de la sécrétion acide et de pepsine. Cette dernière est indispensable à l'hydrolyse des protéines, libérant la vitamine B12.

Mais cette relation entre carence en vitamine B12 et infection à *H.Pylori* reste hypothétique et l'infection ne sera pas systématiquement recherchée (54).

## **II. Méthodes diagnostiques**

Les méthodes diagnostics d'une infection à *H.pylori* sont nombreuses et diverses. Il y aura des méthodes immunologiques, des méthodes basées sur l'activité uréasique de la bactérie, des méthodes microbiologiques et des méthodes anatomopathologiques. Certaines seront des méthodes dites invasives, c'est-à-dire des méthodes appliquées sur des biopsies digestives et d'autres non invasives qui elles ne nécessiteront pas d'endoscopie digestive.

A savoir que chaque méthode diagnostique aura différentes indications en fonction de la stratégie utilisée et en fonction du patient à qui il faut pratiquer ce diagnostic (57).

### **II.1 Méthodes invasives (endoscopiques)**

L'avantage de la méthode invasive est qu'il est possible d'associer les lésions endoscopiques observées à une infection à *H.pylori*. Mais l'inconvénient est d'avoir recours à une endoscopie digestive haute, malgré l'accessibilité et la non dangerosité de ce geste médical, elle a un coût assez conséquent, surtout si le patient subit une anesthésie générale. De plus ce geste reste désagréable si ce dernier ne fait pas d'anesthésie (57).

### *II.1.1 Test rapide à l'uréase*

Cette méthode va être dépendante de l'activité uréasique de *H.pylori*. Le test est effectué sur une gélose de type CLO-Test ou sur une membrane de type Pyloritek le tout à une température de 37°C. La lecture du test est effectuée dans un délai de 2h, de plus il est d'une grande spécificité. Si le test est positif, il est recommandé d'initier un traitement d'éradication. Si le test est négatif, il n'est pas possible d'exclure une infection.

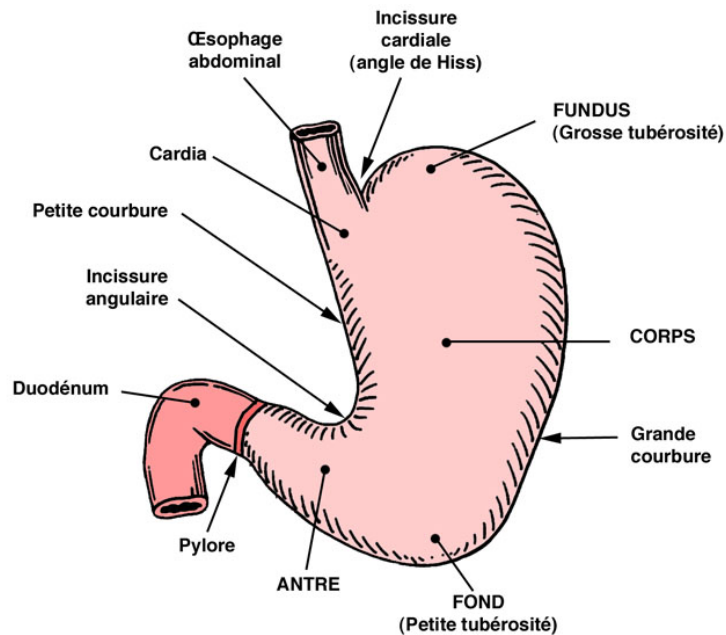


***Figure 11 : Image d'un CLO-Test réalisé sur gélose(58)***

L'inconvénient de ce test est qu'il ne peut être utilisé pour contrôler l'éradication de *H.pylori* et qu'il doit souvent être associé à un test anatomopathologique en raison de sa moins bonne sensibilité. A noter aussi que ce test n'est pas pris en charge par la caisse d'assurance maladie (57)(59).

### II.1.2 Examen anatomopathologique

C'est le test invasif le plus utilisé en cas de suspicion d'infection à *H.pylori*. Cet examen histologique va permettre la détection ou non de la bactérie mais aussi d'évaluer les lésions de la muqueuse gastrique. Il sera recommandé de réaliser 5 biopsies gastriques, une biopsie au niveau de la petite courbure, deux au niveau du corps gastrique et deux au niveau de l'antré (57)(59).



**Figure 12: Schéma des différentes parties de l'estomac(60)**

On va identifier la bactérie à l'aide de coloration type Giemsa modifié, de Crésyl violet ou plus précis avec la coloration de *Warthin-Starry*. On va donc privilégier des colorations comme celles citées plutôt qu'une détection immunohistologique qui sera préférentiellement utilisée pour détecter une population faible de bactéries.

L'avantage de cette technique de diagnostic est de chercher directement la bactérie, de typer la gastrite et surtout d'évaluer la gravité des lésions. En raison de sa grande sensibilité et spécificité, cela fait d'elle l'examen de référence pour les méthodes invasives. Enfin, c'est la seule technique qui permet de différencier les gastrites à *H.pylori* et les gastrites à *Helicobacter Heilmannii*. Cette dernière est responsable de 2% des gastrites chroniques et d'ulcérations gastroduodénales.

Mais si les biopsies sont réalisées chez un patient présentant une atrophie fundique importante, une hypochlorhydrie, avec la présence de tissu métaplasique cela rendra le diagnostic anatomopathologique compliqué. En effet ce milieu sera moins propice au développement d'*H.pylori* et donc il y aura diminution de la densité microbienne. Dans cette situation, un test respiratoire sera plus adapté à la détection de *H.pylori* (57).

### *II.1.3 Culture bactérienne*

Par définition, c'est la méthode la plus spécifique, 100% de spécificité. C'est le test invasif de référence pour confirmer une infection à *H.pylori*. Il sera nécessaire de réaliser 2 biopsies antrales et 2 biopsies fundiques. En plus de la culture, il est possible de visualiser au microscope les corps bactériens sur des biopsies ou des prélèvements de mucus à l'aide de coloration de Gram ou de méthode immuno-histochimique (59)(46).

De plus la culture va permettre d'évaluer la sensibilité aux antibiotiques par la détermination des CMI (concentration minimal inhibitrice) selon les recommandations de l'EUCAST (59). La culture va aussi permettre de mettre en évidence les facteurs de virulences comme CagA, les îlots de pathogénicité et aussi d'apprécier l'évolution de l'infection (maladie ulcéreuse, cancer gastrique, lymphome de MALT ...)(57).

Cependant, cette technique est particulièrement difficile, du fait que la bactérie est fragile et nécessite donc une attention particulière, un acheminement de moins de 4h en laboratoire, une culture dans un milieu à 37°C micro aérobie. Cette culture est longue, environ 12 jours pour avoir une croissance bactérienne suffisante, de plus elle est coûteuse et seul une dizaine de laboratoires en France maîtrise la technique de culture à *H.pylori* (57).

### *II.1.4 Réaction de polymérisation en chaîne (PCR)*

La technique de PCR consiste à détecter des séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui sont spécifiques à *H.pylori*. Cette technique va être réalisée à partir de biopsies gastriques, contrairement à la culture. Les conditions de transport et de conservation sont moins draconiennes car il faut savoir que l'ADN reste détectable même après que la bactérie soit morte.



Le gros avantage de cette technique de PCR est que le résultat est disponible en seulement 2 à 3 heures, elle sera aussi plus sensible et spécifique que la culture bactérienne. Le cout de cette technique reste assez élevé.

A noter que seule la culture bactérienne et la PCR en temps réel permettent de déterminer la sensibilité aux antibiotiques plus particulièrement aux macrolides et aux fluoroquinolones(57)(61).

## **II.2 Méthodes non invasives (non endoscopiques)**

Ces méthodes diagnostiques permettent d'éviter les endoscopies gastriques et donc rendent les gestes moins désagréables. Ces techniques sont souvent utilisées quand l'exploration digestive n'est pas obligatoire. Elles sont surtout pratiquées pour contrôler l'éradication de *H.pylori* après traitement (57).

### *II.2.1 Méthodes sérologiques*

La technique sérologique la plus utilisée est la méthode immunologique ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) qui va permettre de détecter les anticorps IgG anti-Helicobacter Pylori dans le sérum du patient. Le taux d'anticorps apparait au bout de 3 semaines environ et persiste tout au long de l'infection mais diminue lentement au bout de 6 mois ce qui rend la spécificité et la sensibilité de cette technique plutôt inconstante.

Les différents kits commercialisés aident au diagnostic d'une infection à *H.pylori*, cependant la trop grande hétérogénéité des kits et les réponses immunitaires interindividuelles peuvent fausser le résultat du test. De plus ce test n'est pas recommandé pour le contrôle d'éradication en raison de la diminution inconstante des immunoglobulines (57).

Le fait de n'avoir besoin que de 2 ml de sang pour effectuer le test est un avantage et à la portée de tous les laboratoires. Il est aussi possible de réaliser ce test même si le patient est sous traitement antibiotiques et anti-sécrétoires. Une dizaine de kits sont disponibles, comme le kit MYTEST Helicobacter Pylori commercialisé par le laboratoire MYLAN qui est disponible en officine de ville.

Ce MYTEST Helicobacter Pylori consiste à obtenir une goutte de sang via un auto piqueur directement fourni dans le kit. Puis avec l'aide d'une pipette elle aussi fournie, il faudra appliquer la goutte de sang sur une cassette qui permettra de détecter les anticorps anti-*Helicobacter Pylori* avec une bande test et une bande contrôle. Selon le laboratoire MYLAN, ce test donne un résultat après 10 minutes et n'est plus interprétable après 15 minutes (57)(62).



**Figure 13: Kit MYTEST Helicobacter Pylori du laboratoire MYLAN(63)**

### *II.2.2 Test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 (<sup>13</sup>C)*

Le test respiratoire à l'urée marquée au <sup>13</sup>C va permettre de détecter une infection à *H.pylori* grâce à l'activité uréasique de la bactérie. En effet comme vu précédemment, l'urée ingérée va être catalysée par la bactérie et va donner de l'ammoniaque mais surtout du dioxyde de carbone marqué au carbone 13 (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>). Cela consiste en la mesure du ratio <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C dans l'air qui sera expiré par le patient avant et 30 minutes après.

Sa sensibilité et sa spécificité supérieures à 95% rend ce test le plus efficace dans le diagnostic d'une infection à *H.pylori* et le plus utilisé. Ce test est utilisé pour établir un diagnostic mais aussi pour contrôler l'éradication de la bactérie, à condition que ce dernier soit réalisé 4 semaines après arrêt du traitement antibiotiques et anti-sécrétoires.

C'est une méthode diagnostique qui sera facile d'utilisation dans les populations pédiatriques et gériatriques, de plus le kit est disponible en officine de ville et sera pris en charge par l'assurance maladie(57)(61).

La spécialité commercialisée pour le diagnostic d'une infection à *H.pylori* est le test HELIKIT\*, qui est composée de 75mg d'urée et 1,4g d'acide citrique anhydre en sachet. Chez l'enfant le test INFAI sera utilisé pour le diagnostic et le contrôle d'éradication d'*H.pylori*. Ce test peut s'effectuer directement au cabinet du médecin ou dans un laboratoire d'analyses médicales.



***Figure 14: Exemple de kit pour test respiratoire (Helikit\*)(64)***

Il est important que le patient soit à jeun. Il faudra dissoudre l'acide citrique dans 200 ml d'eau puis faire boire la moitié de la solution au patient, ensuite il faudra effectuer le premier prélèvement d'air expirée (T0 min). Enfin il faudra dissoudre l'urée

marquée au  $^{13}\text{C}$  dans les 100ml d'eau restant et les faire boire en totalité ; à partir de là, il faudra déclencher le chronomètre (T0). Trente minutes après, le 2<sup>ème</sup> prélèvement d'air expiré sera à faire (T30) et le diagnostic pourra être effectué.

L'ingestion d'acide citrique aura pour rôle de ralentir la vidange gastrique et donc d'allonger le temps d'interaction entre l'urée  $^{13}\text{C}$  et l'uréase bactérienne (65).

### *II.2.3 Détection antigénique dans les selles*

Ce test diagnostique sera principalement pratiqué quand le test respiratoire au  $^{13}\text{C}$  n'est pas utilisable (gastrectomie partielle) et chez le jeune enfant. Il est recommandé pour diagnostiquer l'infection et contrôler l'éradication.

Le test consiste en la détection d'antigènes de *H.pylori* contenus directement dans les selles à l'aide de la méthode ELISA, avec un anticorps monoclonal dirigé directement contre *H.pylori*. Les performances de ce test sont excellentes avec de bonnes valeurs prédictives positives et négatives et permettent de détecter l'infection avant et après traitement. Il est important de conserver les échantillons dans un environnement à 4°C ; et ce test est limitée aux établissements hospitaliers en France.

Son utilité chez le jeune enfant est son principal atout en raison de son caractère non invasif ainsi que sa facilité d'utilisation (61)(57).



<b>Méthodes invasives</b>			
	<b>Inconvénients</b>	<b>Avantages</b>	<b>Indications</b>
<b>Test rapide à l'uréase</b>	Faible sensibilité et non remboursé	Grande spécificité et diagnostic rapide	Ulcère duodéal
<b>Examen anatomopathologique</b>	Echantillonnage des biopsies et faible sensibilité après éradication	Performant, bonne disponibilité, diagnostic lymphome de MALT/cancer gastrique	Diagnostic primaire, examen de routine et contrôle d'éradication +++
<b>Culture bactérienne</b>	Difficultés de transport et délai long (3-12 jours)	Spécificité +++, antibiogramme +++, Détection facteurs de virulences +++	Contrôle d'éradication +++
<b>Réaction de polymérisation en chaine (PCR)</b>	Cout élevé et matériel spécialisé	Performances +++, transport et conservation facile, résistance à la clarithromycine	Recherche clinique

<b>Méthodes non invasives</b>			
	<b>Inconvénients</b>	<b>Avantages</b>	<b>Indications</b>
<b>Sérologie</b>	Performances variables et inutilisable en post éradication	Disponibilité +++, faible cout et marqueurs de virulences	Diagnostic primaire +++
<b>Test respiratoire <sup>13</sup>C</b>	Délai après traitement (2 semaines après arrêt des IPP)	Performance +++ et disponibilité +++	Contrôle d'éradication +++ et diagnostic primaire
<b>Détection antigénique des selles</b>	Performances variables, disponibilité restreinte, délai après traitement (2 semaines après arrêt des IPP)	Simplicité de réalisation, performance ++, Utilisable chez gastrectomie partielle en post éradication	Contrôle d'éradication et diagnostic primaire

**Tableau I : Synthèse des méthodes diagnostiques invasives et non invasives**

### III. Traitement d'éradication

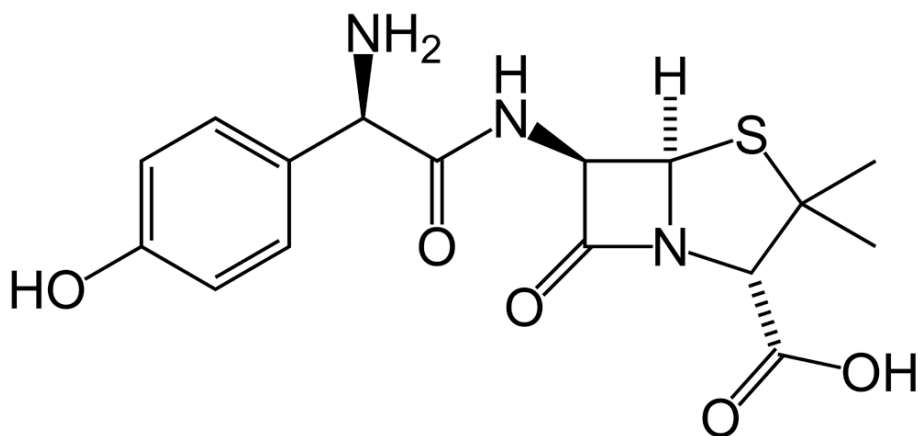
Il est important de démontrer tout d'abord une infection à *H.pylori* avant un traitement d'éradication. Le traitement n'est pas une urgence en cas de grossesse ou d'allaitement, si le cas se présente, le traitement doit être différé (66).

La réalisation d'un antibiogramme ainsi que la culture bactérienne sont associés à un taux élevé d'éradication après traitement. Il est donc fortement conseillé de proposer une trithérapie de 14 jours avec des antibiotiques adaptés suite à l'antibiogramme réalisé précédemment. De plus, la faible observance des patients à un traitement d'éradication est aussi un facteur d'échec.

Il est donc primordial d'actualiser les recommandations d'éradication de *H.pylori* car les résistances aux antibiotiques sont en augmentations (67).

#### III.1 Médicaments utilisés

##### III.1.1 Amoxicilline



**Figure 15: Structure de l'Amoxicilline(68)**

L'amoxicilline est un antibiotique de la classe des aminopénicillines ou pénicillines du groupe A ayant un spectre d'action assez élargi, notamment sur les bacilles à gram négatif comme *Escherichia Coli* ou encore *Helicobacter Pylori*.



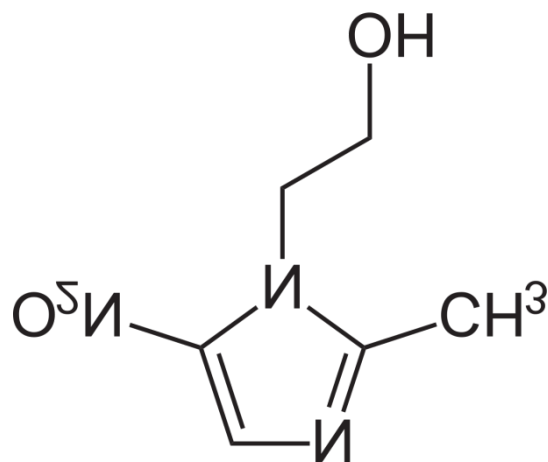
L'amoxicilline est caractérisé par le noyau bêta-lactame et le noyau thiazolidine. Les bêtalactamines sont des molécules avec une structure cyclique qui vont interférer avec les étapes finales de la synthèse du peptidoglycane et induire un arrêt de la croissance bactérienne (69)

L'Amoxicilline est prescrit dans nombre d'indications comme les maladies infectieuses pulmonaires, des bronches, de l'appareil digestif, des voies urinaires ou encore des gencives et des dents. Il est aussi utilisé dans le traitement d'éradication à *H.pylori* en association avec d'autres antibiotiques.

Dans le cas des patients allergiques aux pénicillines, l'amoxicilline sera à proscrire et il sera nécessaire d'utiliser une autre classe d'antibiotiques (70)(71).

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (nausées, vomissements), une candidose, un urticaire et une éruption cutanée (70).

### III.1.2 Métronidazole

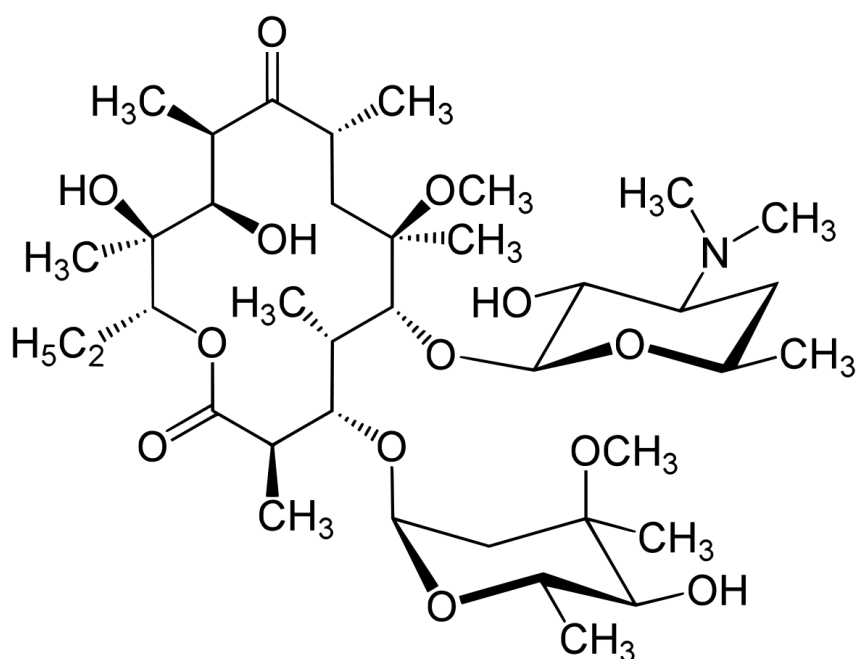


**Figure 16: Structure du Métronidazole(72)**

Le métronidazole se présente sous forme de comprimés pelliculés de 500 mg. Il appartient à la famille des 5-nitro-imidazolés, avec comme particularité d'avoir une activité antiparasitaire et antibactérienne. Il agit sur l'ADN bactérien, il va inhiber la synthèse des acides nucléiques et provoquer une mort cellulaire. Il sera utilisé dans les infections à bactéries anaérobies, il aura une activité parasiticide, notamment sur *Giardia intestinalis*, *Trichomonas Vaginalis* et enfin il aura une activité sur *Helicobacter Pylori* (73).

Ce médicament possède principalement des effets indésirables digestifs comme des vomissements, des diarrhées et plus rarement dermatologiques avec apparition d'un prurit ; à noter que la prise de Métronidazole est contre-indiquée avec la consommation d'alcool, sous peine de provoquer un effet antabuse (chaleur, rougeurs, tachycardie, vomissements). Le métronidazole peut aussi induire l'apparition d'un gout métallique dans la bouche.

Concernant *H.pylori*, elle sera une espèce sensible au métronidazole, malgré presque un taux de 30% de résistance acquise (en France). Dans une infection à *H.pylori*, le métronidazole sera utilisé dans la trithérapie séquentielle et dans la quadrithérapie concomitante.(74)(75).



### III.1.3 Clarithromycine

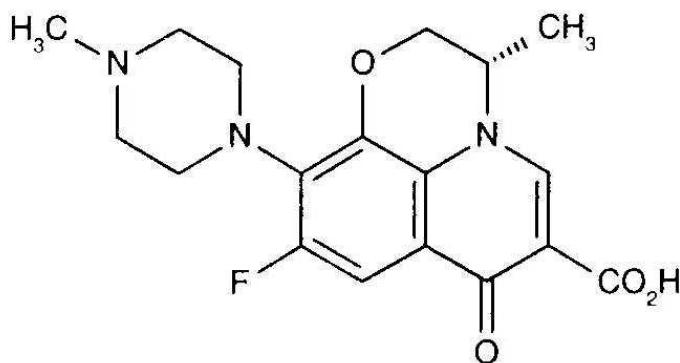
**Figure 17: Structure de la Clarithromycine (14 atomes)(76)**

La Clarithromycine est un antibiotique de la famille des Macrolides, dérivé hémisynthétique de l'Erythromycine A, plus précisément un macrolide à 14 atomes. Cette molécule aura un effet bactériostatique mais à forte concentration il aura un effet bactéricide. Il a une activité renforcée sur les Grams positifs comme *Haemophilus Influenzae* (77).

Dans le cas d'une infection à *H.pylori*, la clarithromycine sera utilisé dans la trithérapie séquentielle, orientée en fonction des résultats de l'antibiogramme. Si la souche de *H.pylori* est sensible à la clarithromycine, ce dernier sera utilisé à raison de 500mg deux fois par jour pendant 5 jours, en association à l'amoxicilline et un IPP. Le taux de résistance à *H.pylori* est d'environ 10 à 20% (75).

La famille des macrolides sera contre-indiquée avec les dérivés de l'ergot de seigle, les statines, le cisapride et la dronédarone principalement. Les principaux effets indésirables de la clarithromycine seront digestifs et dermatologiques (74).

#### III.1.4 Fluoroquinolones (Lévofoxacine)



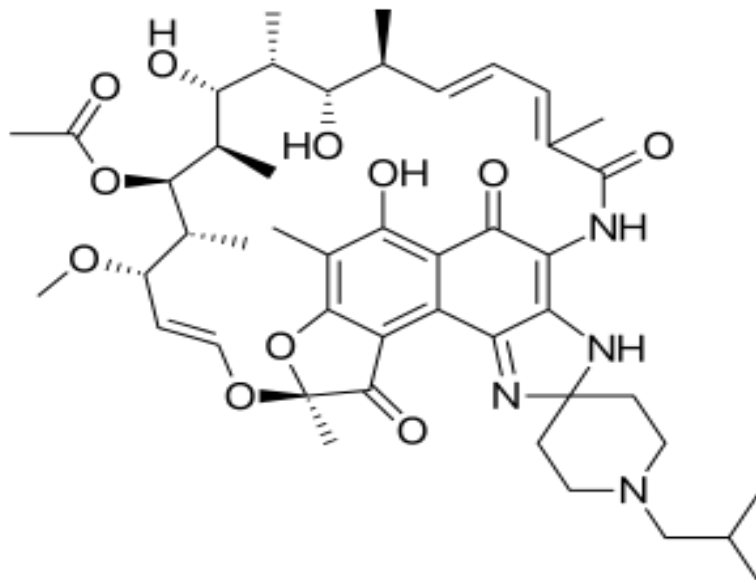
**Figure 18: Structure de la Lévofoxacine(78)**

Les fluoroquinolones sont en pleines évolution depuis plusieurs années dues à leur facilité d'utilisation et leur large spectre antibactérien. Ces molécules agiront essentiellement sur les bacilles à gram négatif et les Coccis à gram négatif et positif. Ce sont des antibiotiques avec des activités bactéricides concentration dépendante.

Les fluoroquinolones agiront principalement sur l'ADN gyrase et sur la Topoisomérase de type IV. Cela provoquera une fragmentation et une inhibition de l'élongation de la chaîne d'ADN et induira une mort cellulaire. La Lévofoxacine sera utilisée en traitement de 3ème ligne si la souche est quinolone-sensible.

Cette molécule sera contre-indiquée chez la femme enceinte et la femme allaitante. Il est important de connaître les principaux effets indésirables que sont les risques de tendinopathies et la photo toxicité (79)(75).

### III.1.5 Rifabutine

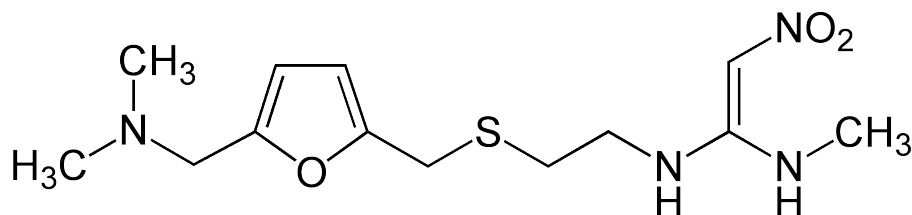


**Figure 19: Structure de la Rifabutine(80)**

La Rifabutine est un antibiotique de la famille des rifamycines. Elle agira sur les bacilles acido-alcool-résistants, et aussi les mycobactéries multi résistantes tels que *Mycobacterium Tuberculosis*. La Rifabutine aura un effet bactériostatique, et agira en inhibant l'ARN et l'ADN polymérase, elle aura également une action inhibitrice sur l'ADN bactérien (81). Du fait de ses nombreux effets secondaires et de son coût, la Rifabutine ne sera pas proposée pour un traitement de première et seconde lignes ; elle sera utilisée après au moins deux échecs de traitement d'éradication et sera basée sur un test de sensibilité via un antibiogramme (67).

La Rifabutine sera utilisée en association avec l'Amoxicilline et un IPP double dose pendant 14 jours pour une infection à *H.pylori*. Il est important de surveiller les globules blancs durant le traitement, effectivement, une neutropénie peut être observée sous traitement par Rifabutine, réversible à l'arrêt de l'antibiothérapie (71).

### III.1.6 Antihistaminiques-H2



**Figure 20: Structure de la Ranitidine(83)**

Les anti-H2 sont principalement indiqués dans des pathologies liées à un excès d'acidité gastrique. Ces anti-sécrétoires vont inhiber la sécrétion acide via un blocage sélectif des récepteurs à l'histamine H2 de la cellule pariétale. Il y aura une inhibition de la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase de la part dépendante de l'histamine uniquement ; il n'y aura pas d'effets sur les récepteurs muscariniques.

La cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine seront les principales molécules antihistaminiques-H2 (84).

L'efficacité des anti-H2 sera moindre par rapport aux IPP, ils sont même inactifs contre *H.pylori in vivo* et *in vitro*. Seule la Ranitidine possède une AMM pour l'éradication d'une infection à *H.pylori* à une dose de 300mg deux fois par jour, associée à deux antibiotiques. Les autres anti-H2 n'ont pas ou peu été évalués dans le traitement d'éradication de la bactérie.

Dans certains pays où la commercialisation de bismuth est autorisée, la ranitidine est associée au bismuth sous le nom de ranitidine bismutrex ou ranitidine citrate de Bismuth (85).

### III.1.7 Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Ces médicaments sont indiqués dans les troubles liés à l'acidité gastrique. Ils vont agir spécifiquement au niveau de la cellule pariétale. Ce sont des bases faibles qui une fois sous forme active vont inhiber l'enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (pompe à protons) et donc diminuer l'acidité gastrique en augmentant le pH. Les IPP sont significativement plus efficaces que les anti-H2 comme la Ranitidine et plus efficaces que les inhibiteurs sélectifs de la Cyclo-oxygénase de type II (COX-2) (86).

Les IPP utilisés dans l'éradication d'*H.pylori* associés à une antibiothérapie sont :

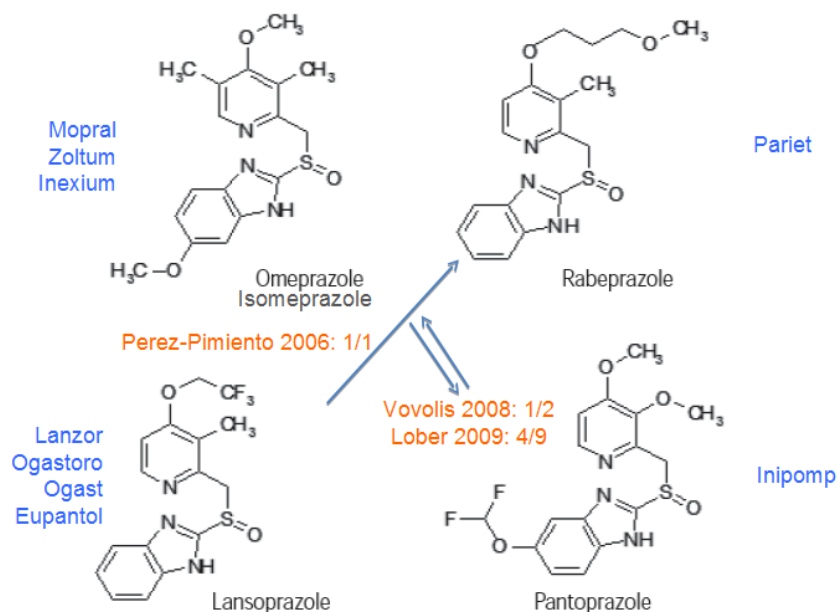
- Lansoprazole 30mg
- Oméprazole 20mg
- Pantoprazole 40mg
- Rabéprazole 20mg

Dans la trithérapie classique, il n'a pas été démontré une différence d'efficacité entre les différents IPP en ce qui concerne l'éradication de *H.pylori*. Ces molécules seront à prendre en double dose journalière (matin et soir) pendant le traitement d'éradication (87).

Seules, ces molécules ne permettent pas l'éradication d'*H.pylori* ; cependant elles possèdent une activité bactériostatique *in vitro*.

L'hypothèse d'un prétraitement par IPP avant le traitement d'éradication a été évoquée, cependant un prétraitement par IPP provoquerait une diminution de l'efficacité des antibiotiques et un changement de morphologie de *H.pylori* (85).

**Figure 21: Structure commune aux IPP(88)**

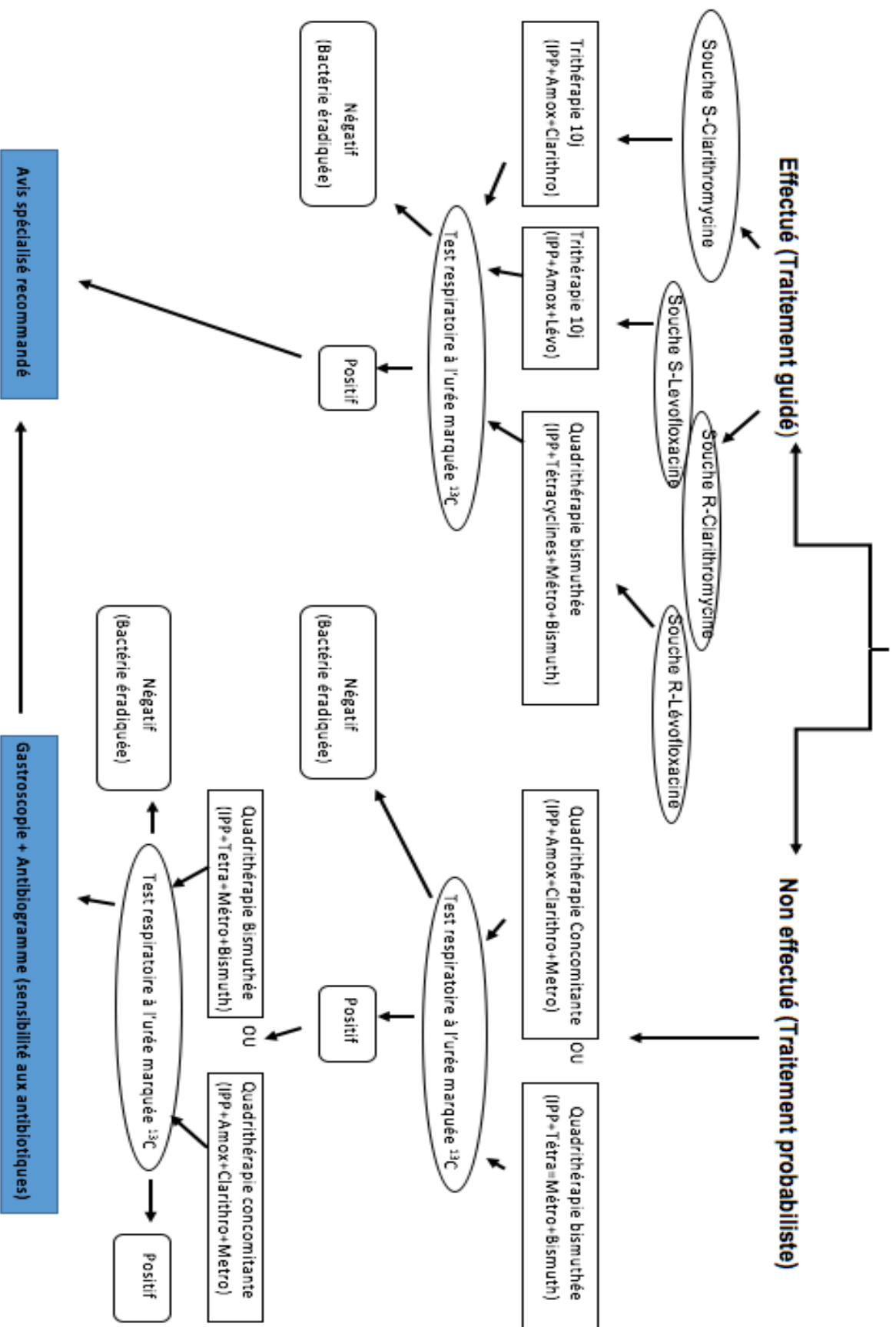


## **IV. Recommandations de l'éradication de *l'Helicobacter Pylori* en France en 2017**

En France, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne doit être une association de molécules ayant prouvées leur efficacité pour diminuer les risques d'échecs et augmenter la résistance aux antibiotiques. Aujourd'hui les deux principaux facteurs d'échecs de traitement sont les résistances aux antibiotiques (principalement la Clarithromycine et le Métronidazole) et la mauvaise observance. La durée de traitement optimale pour l'éradication d'*H.pylori* est de 10 à 14 jours.

Aujourd'hui, la quadrithérapie à base de bismuth est autorisée ; c'est une alternative intéressante au traitement concomitant, elle sera utilisée de préférence chez les patients étant allergiques aux bêtalactamines ou ayant reçus un traitement aux macrolides au préalable (54).

## Etude de la sensibilité aux antibiotiques (Gastroscope / Biopsies / Cytobactériologie)



**Tableau II : Procédure de traitement en cas d'infection à H.pylori**



## IV.1 Traitement probabiliste de 1<sup>ère</sup> ligne chez l'adulte

### IV.1.1 Quadrithérapie concomitante

La quadrithérapie concomitante aura pour but de donner pendant 14 jours de l'Amoxicilline (1g matin et soir), du Métronidazole (500mg matin et soir), de la Clarithromycine (500mg matin et soir) associé à un IPP (2x jour, matin et soir). Une méta-analyse a montré que la quadrithérapie concomitante permet d'obtenir un taux d'éradication supérieur à 90%. En raison des potentiels effets indésirables digestifs, il est conseillé de prendre le traitement aux milieux des repas.

Ce traitement possède un taux d'éradication élevé et une bonne tolérance chez les sujets adultes et les sujets âgés infectés par *H.pylori*. L'observance pour ce traitement de 14 jours reste plutôt bonne. De plus il est essentiel de s'assurer du respect des contre-indications, des hypersensibilités et des précautions d'emplois avant le début du traitement d'éradication (54)(58).

Il est très important de contrôler l'éradication par un test respiratoire ou par une endoscopie gastrique après 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et au moins 15 jours d'arrêt de l'IPP (54).

J1-J14
Inhibiteurs de la pompe à protons Matin et Soir
Amoxicilline 1g Matin et Soir
Clarithromycine 500mg matin et Soir
Métronidazole 500mg Matin et Soir

**Tableau III: Plan de prise de la quadrithérapie concomitante**

### IV.1.2 Quadrithérapie à bases de sels de Bismuth (Pylera\*)

La quadrithérapie à base de Bismuth sera une alternative en cas d'allergies aux bêtalactamines ou chez les patients ayant reçu un traitement par Macrolides précédemment pour une autre indication. Actuellement en France, plus de 20% des *H.pylori* sont devenus résistants à la Clarithromycine et environ 40% sont résistants au Métronidazole. Cependant ce traitement a été proposé comme thérapie de 1<sup>ère</sup>

ligne ; en effet une méta-analyse réalisée à partir de 7 études contrôlées montre un taux d'éradication de 78,3% pour la quadrithérapie bismuthée versus un taux de 77,0% avec la quadrithérapie concomitante.

Comme la thérapie concomitante, la quadrithérapie bismuthée est plus efficace quand elle est associée à un IPP plutôt qu'un anti-H2.

Le traitement repose sur une prise de 3 gélules en 4 prises par jour après les repas avec un grand verre d'eau, cette quadrithérapie durera 10 jours, il est primordial d'aller au bout du traitement.

**Une gélule de la spécialité Pylera\* contient :**

- 140mg de sous citrate de Bismuth
- 125mg de Métronidazole
- 125mg de Tétracycline

Associé à la prise de ces gélules, on préconisera la prise d'un IPP matin et soir (20 mg d'oméprazole ou 40mg d'esoméprazole le plus souvent). La quadrithérapie bismuthée possède certains inconvénients, notamment, la complexité du traitement qui est un frein à l'observance de celui-ci avec une totalité de 12 gélules à avaler sur 10 jours (3 gélules 4x jour). De plus, il y a bon nombre d'effets indésirables mais ce traitement reste une alternative intéressante (54)(58)

Moment de prise	Nombre de gélules de Pylera* par prise	Nombre de gélules/comprimés d'IPP par prise
Après le petit-déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au coucher (après une collation de préférence)	3	0
<b>QSP 10 jours</b>		

**Tableau IV: Plan de prise de la quadrithérapie bismuthée (89)**

Toutes les informations liées au Pylera\* (coût, effets indésirables, contre-indications...) seront plus amplement détaillées dans la troisième partie.

#### *IV.1.3 Cas des patients allergiques*

##### **IV.1.3.1 Allergies à l'Amoxicilline**

Les allergies aux bêta-lactames concernent environ 10 à 15% de la population. Or seulement 10% de cette population l'est réellement. Les antibiotiques possédant un noyau bêta-lactames seront donc proscrits chez ces patients. Malgré cette allergie, les patients pourront supporter des antibiotiques appartenant à la même famille.

Suite à cette allergie, quatre types de réactions seront visibles dont les réactions d'hypersensibilités de type immédiat (type I) et les hypersensibilités cutanées de type retardé (type IV). Ces deux dernières seront les principales réactions observées. Les principaux symptômes observés suite à une réaction aux bêta-lactamines seront un urticaire généralisé, un prurit, un angioedème, des vertiges, des diarrhées ou plus gravement une hypotension, un état de choc, une perte de connaissance, une cyanose (90).

Pour ces patients, en première ligne, la quadrithérapie bismuthée sera le traitement à privilégier. En France, après avoir tester la sensibilité de la souche aux antibiotiques, il est possible de substituer l'amoxicilline par la Lévofloxacine dans la trithérapie de 10 jours, associé à la Clarithromycine et à un IPP.

De plus, il est aussi primordial de tester la « possible » allergie aux bêtalactamines des patients, par différents tests allergologiques car très peu de sujets le sont réellement (67).

## **IV.2 Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne chez l'adulte**

S'il y a eu un échec d'éradication de la bactérie en 1<sup>ère</sup> ligne, il est nécessaire de ne pas utiliser les mêmes antibiotiques en 2<sup>ème</sup> ligne. Il faudra s'assurer aussi de la bonne observance du traitement avant d'engager un traitement de seconde ligne. Le traitement de seconde ligne consiste à utiliser la quadrithérapie bismuthée chez les patients ayant reçu le traitement concomitant à base de clarithromycine en 1<sup>ère</sup> ligne.

Et inversement, si la quadrithérapie bismuthée a été choisie en 1<sup>ère</sup> ligne, il faudra passer à la quadrithérapie de 14 jours à base d'amoxicilline (1g 2x jour), métronidazole (500mg 2x jour), clarithromycine (500mg 2x jour) et d'un IPP (2x jour). Si le traitement de seconde ligne ne permet toujours pas une éradication d'*H.pylori*, alors il sera nécessaire d'effectuer des cultures bactériennes et / ou une PCR pour initier un traitement orienté (54)(58).

## **IV.3 Détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques si échec de traitement de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne**

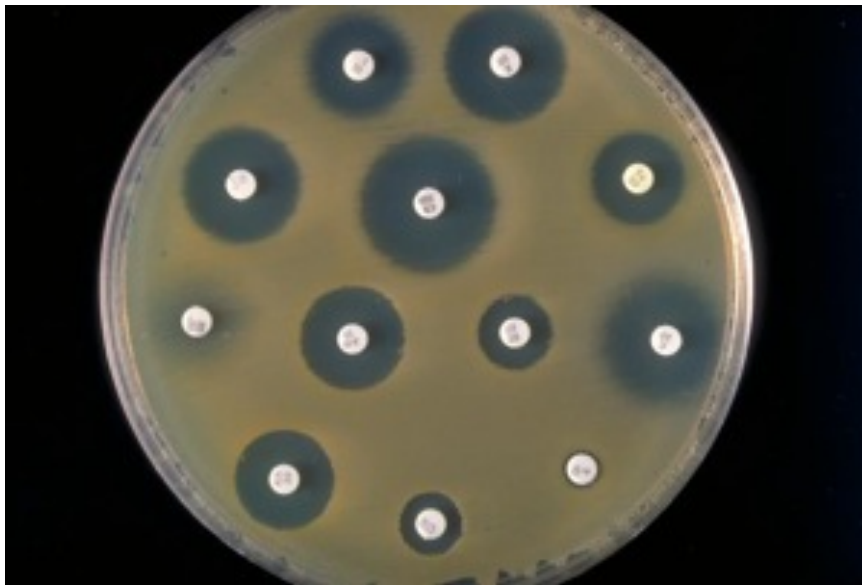
### *IV.3.1 L'antibiogramme*

Dans plus de 70% des cas, *H.pylori* est éradiquée après un premier traitement. Plusieurs facteurs d'échecs peuvent intervenir notamment les résistances aux antibiotiques comme la clarithromycine dans 12-14% des cas environ et le métronidazole. La mauvaise observance et le tabagisme peuvent être également des

facteurs d'échecs au traitement. Après 2 échecs, l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques devient alors indispensable.

L'antibiogramme (CA-SFM 2004) consiste à tester la résistance acquise aux antibiotiques comme les nitro-imidazolés, les macrolides et les fluoroquinolones. Des disques de papier buvard seront imprégnés des antibiotiques à tester et seront déposés sur une surface gélosée contenant une concentration suffisante de la souche à tester. Par la suite, il sera possible d'orienter un traitement d'éradication en fonction des résultats de l'antibiogramme (91).

Il est nécessaire de faire des biopsies avec par la suite une mise en culture. La croissance bactérienne est longue, environ 12 jours, pour avoir une bonne sensibilité à la technique. Cela explique que l'antibiogramme est rarement effectué avant de débiter un traitement d'éradication à *H.pylori*. Néanmoins, il demeure indispensable si il y a un échec de traitement d'éradication de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> ligne (92).



**Figure 22: Exemple d'antibiogramme sur *Helicobacter Pylori*(93)**

### IV.3.2 Le E-Test

Le E-Test permet de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique dans le cas d'une infection à *H.pylori*. Des bandelettes seront imprégnées d'un gradient exponentiel d'une concentration d'antibiotique à tester. Il sera utilisé pour confirmer les décisions thérapeutiques.

Cet E-Test va avoir pour but de déterminer la CMI de germes à croissance lente ou fastidieuse. Il va aussi permettre la confirmation d'une résistance spécifique comme les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE), détecter des niveaux de résistance faible, tester un nouvel antibiotique dans le cadre de l'infection en cours ou encore confirmer le résultat de l'antibiogramme. L'antibiogramme et le E-Test sont les techniques les plus adaptées et les plus simples, utilisées dans la pratique quotidienne de laboratoire (94).

### IV.3.3 HelicoDR

HelicoDR est une technique de réaction en chaîne par polymérase (PCR). Avec l'aide de biopsies réalisées au préalable en endoscopie, cela consiste à extraire l'ADN bactérien et à détecter *Helicobacter Pylori*. Une fois la bactérie détectée, cette technique va permettre la mise en évidence des mutations liées à la résistance à la Clarithromycine et à la Lévofoxacine.

Ce test a pour but d'orienter le traitement d'éradication en fonction de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques, les patients auront donc un traitement individuel adapté en fonction de leurs résistances. L'avantage de cette technique est qu'elle permet d'apporter une réponse sur les résistances dans un délai de 24h à partir des biopsies gastriques (95).

L'autre avantage est qu'aucune cellule vivante n'est nécessaire pour ce test, cela rend donc le résultat fiable même 24-48h après la réalisation de la biopsie (96).

## IV.4 Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne chez l'adulte

Après 2 traitements, environ 9 à 10% des patients sont encore infectés. Si le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne a échoué, il faut toujours éviter de prescrire les antibiotiques utilisés dans les traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne. A partir de là, le traitement de 3<sup>ème</sup> ligne sera obligatoirement un traitement orienté en fonction des résultats de la PCR et/ou des résultats de la culture bactérienne (antibiogramme de la souche)(54)(58).

### IV.4.1 Traitement si souche Quinolone-sensible et Macrolides-résistante

Dans le traitement de 3<sup>ème</sup> ligne à base de Fluoroquinolones, la Lévofloxacine sera utilisée, car c'est la seule qui possède l'AMM dans cette indication. Elle permet d'obtenir un taux d'éradication plus important que la Rifabutine (environ 85%) (95). La Lévofloxacine sera utilisée à raison de 500mg en deux prises par jour.

Molécules	Posologie	QSP 10 jours
IPP	Double dose par jour en 2 prises	
Amoxicilline	1g Matin et soir	
Lévofloxacine	500mg Matin et soir	

**Tableau V: Plan prise traitement de 3<sup>ème</sup> ligne si souche Quinolone sensible**

### IV.4.2 Traitement si souche Macrolide-sensible

Dans la majorité des cas, *H.pylori* est devenue résistante à la clarithromycine, environ 15-20% de résistance en France. Mais si cette dernière est sensible à la souche, alors il sera possible d'envisager un traitement à base de macrolides en 3<sup>ème</sup> ligne. La Clarithromycine sera utilisée à une posologie de 500mg 2 fois par jour (95)(66).

Molécules	Posologie	QSP 10 jours
IPP	Double dose par jour en 2 prises	
Amoxicilline	1g Matin et soir	
Clarithromycine	500mg Matin et soir	

**Tableau VI : Plan de prise traitement de 3<sup>ème</sup> ligne si souche macrolide-sensible**

#### *IV.4.3 Traitement si souche Quinolone-résistante*

Dans le cas où nous sommes face à une souche macrolide-résistante et Quinolone-résistante. Il est possible d'utiliser la Rifabutine comme antibiotique en dernier recours uniquement, on parle alors de traitement de « 4<sup>ème</sup> ligne ». Comme précédemment, ce traitement ne devra être envisagé que sur la base du résultat de l'antibiogramme. De plus ce traitement sera utilisé s'il y a des antécédents de cancer gastrique au 1<sup>er</sup> degré. Du fait de ses nombreux effets indésirables et de son cout, il ne sera pas utilisé en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne, enfin, la Rifabutine est largement utilisée comme antituberculeux, il est donc très important d'éviter de développer une résistance à cet antibiotique (95)(66).

La posologie de Rifabutine sera de 150mg matin et soir.

Molécules	Posologie	QSP 10 jours
IPP	Double dose par jour en 2 prises	
Amoxicilline	1g matin et soir	
Rifabutine	150mg Matin et soir	

**Tableau VII : Plan de prise traitement de « 4<sup>ème</sup> ligne » si souche quinolone-résistante**



## IV.5 Traitement de l'infection par *Helicobacter Pylori* chez l'enfant

Un enfant souffrant de symptômes gastro-intestinaux doit faire l'objet de recherche d'une éventuelle infection à *H.pylori*. Cependant s'il souffre de douleurs abdominales fonctionnelles, il n'est pas recommandé de rechercher l'infection.

Chez l'enfant il sera recommandé de rechercher une infection à *H.pylori* si ce dernier présente une anémie par carence martiale réfractaire et si l'un des parents est atteint ou a des antécédents de cancer gastrique au 1<sup>er</sup> degré. Cependant l'association de *H.pylori* avec des pathologies comme les infections des voies respiratoires hautes, les allergies alimentaires, les retards de croissance, le purpura thrombopénique idiopathique et les otites moyennes aiguës n'est pas encore établie. Seulement si la maladie ulcéreuse ce présente chez l'enfant, alors il sera recommandé d'éradiquer *H.pylori*.

Comme méthodes diagnostiques invasives, l'histologie, la culture bactérienne, la PCR et le test rapide à l'uréase seront utilisées pour ensuite décider d'un traitement d'éradication si l'infection s'avère positive. Le test respiratoire au <sup>13</sup>C est un test non invasif qui sera utilisé uniquement pour contrôler l'éradication de l'infection (97).

Le traitement de l'infection sera à peu de choses près le même que chez l'adulte, excepté la quadrithérapie à base de bismuth. En effet le traitement séquentiel doit être prescrit en 1<sup>ère</sup> intention. Les doses doivent être adaptées à l'enfant avec :

- De J1 à J5 : Amoxicilline 50mg/kg/jour en 2 prises
- De J5 à J10 : Clarithromycine et Métronidazole 20mg/kg/jour
- De J1 à J10 : Inhibiteur de la pompe à protons 1-2 mg/kg/jour

Si le traitement est un échec, un traitement probabiliste n'est pas recommandé, il sera nécessaire d'effectuer après une nouvelle endoscopie soit un antibiogramme, soit une PCR pour permettre la détection des mutations associées aux résistances des antibiotiques (98).

## **IV.6 Traitement de l'infection par *Helicobacter Pylori* chez la femme enceinte**

Chez la femme enceinte ou allaitante, la spécialité Pylera\* est contre-indiquée. Cependant le traitement concomitant associant amoxicilline, clarithromycine, métronidazole et un inhibiteur de la pompe à protons est utilisable ; les études sont nombreuses et rassurantes. L'ensemble de ces antibiotiques ne sont pas contre-indiqués et sont utilisables quel que soit le terme de la grossesse (99).

## **IV.7 Contrôle de l'éradication de l'*Helicobacter Pylori***

Il est important de vérifier l'efficacité du traitement antibiotique compte tenu des niveaux de résistances fréquents. Le contrôle de l'éradication doit se faire obligatoirement au moins 4 semaines après la fin du traitement antibiotique et 2 semaines après l'arrêt du traitement par anti-sécrétoires.

Le contrôle de l'éradication se fera préférentiellement par le test respiratoire marqué au <sup>13</sup>C qui est un test non invasif avec une bonne spécificité et une bonne sensibilité ; il reste aujourd'hui le test de choix pour le contrôle de l'éradication. Chez le jeune enfant, la recherche d'antigènes dans les selles sera une alternative intéressante au test respiratoire mais celle-ci n'est pas remboursée par la sécurité sociale.

Si un traitement de seconde ligne doit être mis en place, une endoscopie sera alors nécessaire, avec une recherche de la bactérie par histologie, culture bactérienne ou encore PCR ; cela permettra d'étudier la sensibilité aux antibiotiques et d'initier un traitement guidé (67).

L'examen histologique sera l'examen de contrôle privilégié en cas d'ulcère gastrique, de lésions néoplasiques et de lymphome de MALT. Il est donc important d'effectuer systématiquement un contrôle d'éradication après le 1<sup>er</sup> traitement ; celui-ci doit être explicité au patient avant le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (100).

## **V. Facteurs influençant l'efficacité du traitement**

### **V.1 Défaut d'observance du traitement**

Avant de débiter un traitement d'éradication, il est important pour les cliniciens ou même les pharmaciens d'insister sur la bonne prise du traitement par les patients. En effet si les patients sont mieux informés sur les effets secondaires attendus que le traitement d'éradication peut provoquer, cela peut faciliter l'adhésion à ce dernier. Les effets indésirables seront le plus souvent provoqués par les antibiotiques et plus rarement par les IPP.

La clarithromycine provoquera le plus souvent des dyspepsies et des diarrhées. Il y aura apparition de goût métallique, de dyspepsie et d'effet antabuse avec le métronidazole qui lui, sera dose-dépendant. Enfin l'Amoxicilline peut induire des céphalées et des diarrhées.

Un antibiotique comme la tétracycline présente dans la quadrithérapie bismuthée peut provoquer des dyspepsies et assez souvent une photosensibilité. Les effets secondaires associés au Bismuth sont une coloration foncée des selles et de la langue, des nausées et des dyspepsies.

Le fait de prendre 3 gélules jusqu'à 4 fois par jour pour la quadrithérapie bismuthée pendant une durée de 10 jours peut être un frein à l'observance. Il est donc très important d'informer les patients sur les effets secondaires attendus, dès la 1<sup>ère</sup> prescription. Le fait de parler des effets indésirables avec les patients améliore l'observance ; ceux-ci auront moins souvent tendance à arrêter leur traitement en cours (67).

## V.2 Règles hygiéno-diététiques et conseils associés

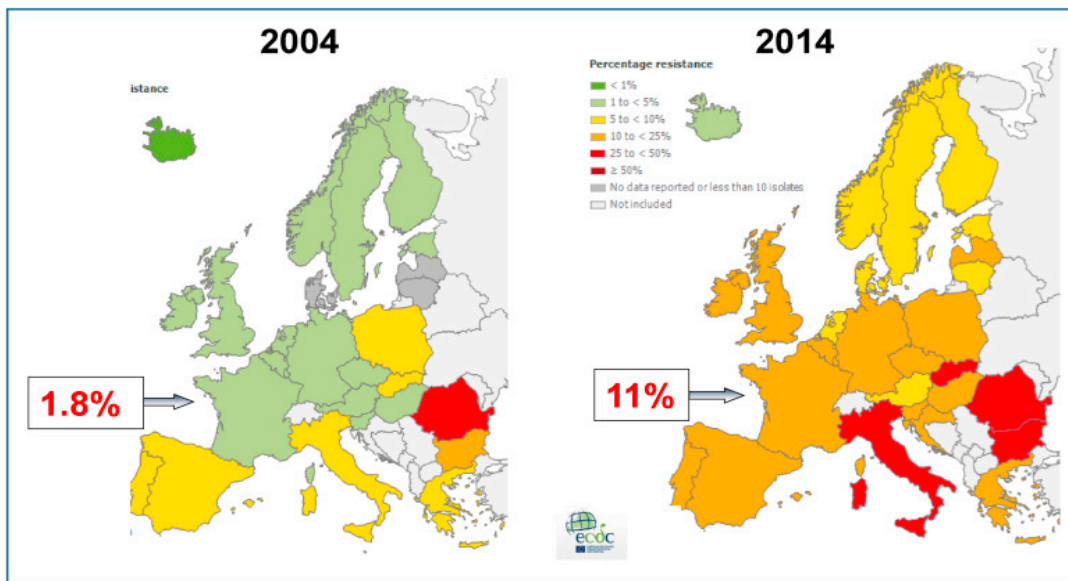
Suite à une prescription de traitement d'éradication à *H.pylori*, il faudra apporter à la délivrance des conseils associés (95) :

- Connaitre les effets indésirables les plus souvent observés (troubles digestifs, gout métallique, photosensibilité ...)
- Respecter la durée et la posologie de traitement pour une bonne observance, sous peine d'inefficacité d'éradication de la bactérie.
- Prendre les gélules ou comprimés après un repas avec un grand verre d'eau. Et prendre les gélules du coucher pour le Pylera\* de préférence avec une collation.
- Prendre les gélules d'IPP 30-60 minutes après le repas, en insistant sur une double prise journalière.
- Eviter la prise d'AINS durant le traitement ; ces derniers seront contre-indiqués en cas d'ulcère gastroduodéal.
- En cas de signes neurologiques sous Pylera\*, il faudra alerter le médecin prescripteur au plus vite et arrêter le traitement. Expliquer au patient que la prise des gélules de Pylera\* après le repas diminue l'absorption du Bismuth et donc diminue le risque de neurotoxicité.
- Systématiquement contrôler l'éradication de *H.pylori* en raison des nombreux échecs liés aux antibio-résistances.
- Respecter certaines règles hygiéno-diététiques comme éviter la prise d'alcool et de tabac qui vont freiner la cicatrisation en cas d'ulcère gastroduodéal. De plus le Métronidazole est contre-indiqué avec l'alcool en raison de son effet

antabuse. Enfin la prise de lait sera à proscrire, le calcium va entraîner une stimulation gastrique et donc accroître la douleur ulcéreuse.

### V.3 Résistances aux antibiotiques

Depuis la dernière décennie, en France, les résistances aux antibiotiques ne cessent d'augmenter. C'est le principal facteur d'échec du traitement d'éradication de *Helicobacter Pylori*; en effet cette bactérie développera des résistances aux antibiotiques par mutations génétiques.



**Figure 23: Carte européenne de l'évolution du taux de résistance aux antibiotiques(101)**

#### V.3.1 Résistance à la Clarithromycine

Aujourd'hui la résistance aux macrolides avoisine les 20% en France et elle aura un impact négatif sur le traitement d'éradication de *H.pylori*. Le fait que les macrolides aient une mutation ponctuelle de leur ARN23S limité va entraîner une perte d'affinité de ces derniers pour leurs cibles ribosomales.

Le taux élevé de résistance à cette classe d'antibiotiques encourage à le tester systématiquement avant son utilisation dans un traitement d'éradication à l'aide d'un antibiogramme ou d'une PCR qui donne résultat fiable en deux à trois heures (95).

### V.3.2 Résistance au Métronidazole

Le taux de résistance pour le métronidazole est d'environ 30% mais influence peu les résultats de l'éradication bactérienne contrairement à la clarithromycine. Des mutations du gène *rdxA* qui est indispensable à l'activation de l'antibiotique, sont en rapport avec les résistances bactériennes. Les mutations agiront sur le groupement nitro du métronidazole et donc empêcheront son activation par la nitro-réductase. Cette résistance n'est pas à rechercher en routine (92).

### V.3.3 Résistance aux fluoroquinolones

En France, le taux de résistance aux fluoroquinolones ne cesse d'augmenter pour avoisiner les 20% dans les années 2010. Une grande utilisation de ces antibiotiques dans les infections respiratoires et urinaires peut expliquer l'augmentation de ces résistances. En plus des risques de tendinopathies, cet antibiotique ne peut être recommandé en 1<sup>ère</sup> intention pour un traitement d'éradication (67).

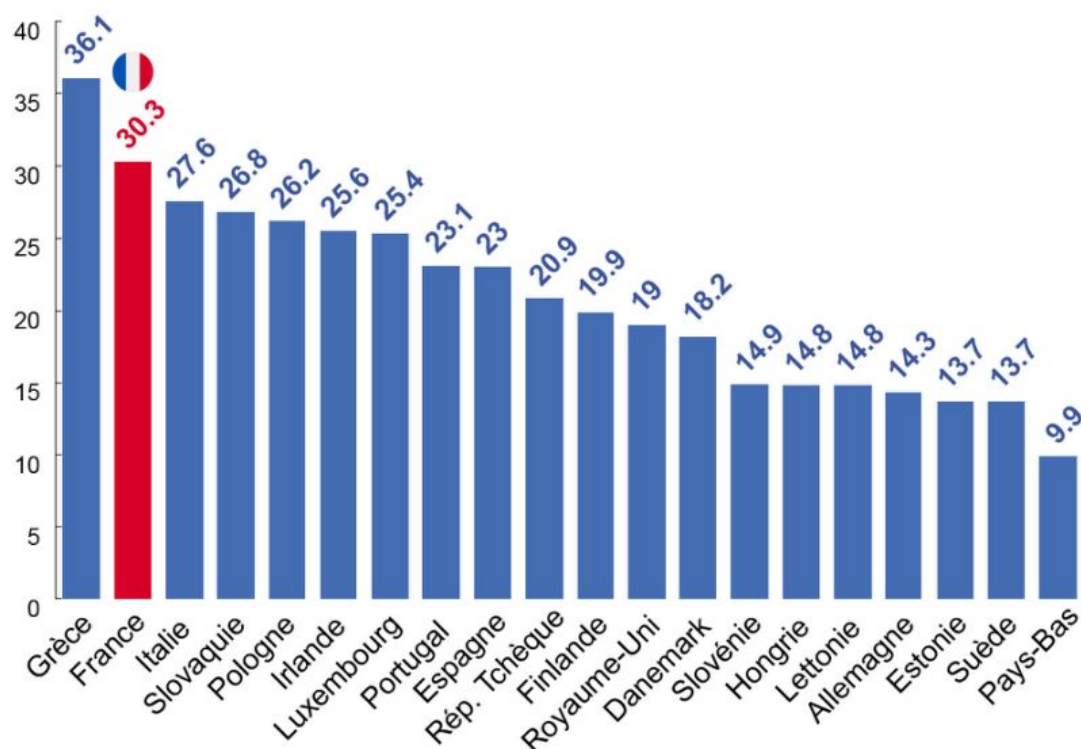
Le gène *gyrA* de *Helicobacter Pylori*, et plus précisément la zone « *quinolone resistance determining region* » sera victime de mutations et donc entrainera une résistance aux fluoroquinolones (95).

### V.3.4 Autres résistances

La résistance à la Tétracycline est très faible dans la plupart des pays dont la France. La résistance à cet antibiotique va augmenter avec sa fréquence d'utilisation, avec une pression de sélection. Une mutation se produit au niveau de 3 nucléotides situés sur le gène ARNr 16S.

Les résistances à la Rifabutine restent méconnues et extrêmement rares, en effet ces médicaments ne sont utilisés que dans un cadre limité, à savoir comme traitement contre la tuberculose. Cependant une utilisation trop régulière peut effectivement entraîner une résistance due à des mutations ponctuelles du gène rpoB (102).

Dose quotidienne d'antibiotiques pour 1000 habitants dans l'Union européenne Source: OCDE



**Figure 24:** Dose quotidienne d'antibiotiques pour 1000 habitants en 2017(103)

## V.4 Risques d'une surconsommation des IPP au long cours

Depuis la fin des années 1980 et leur début de commercialisation, les IPP sont vite devenus incontournables comme médicaments prescrits au long cours. Ils font désormais partie des médicaments les plus prescrits dans le monde. Aujourd'hui, leurs prescriptions ne sont pas toujours adéquates et très souvent abusives, produisant souvent des iatrogénies médicamenteuses évitables.

Une association entre risque fracturaire et consommation d'IPP au long cours semble être confirmée ; une étude cas témoin réalisée au Royaume-Uni conclut à une surconsommation d'IPP associée à un risque augmenté de 44% de fracture du col de fémur.

Certaines hypothèses ont été avancées pour expliquer le rôle des IPP dans le cancer digestif ; une consommation d'IPP au long cours augmenterait la concentration gastrique en nitrates, qui elle, sera carcinogène. De plus, l'hypochlorhydrie provoquée par les IPP sera un terrain favorable au développement d'*Helicobacter Pylori*.

D'autres accidents iatrogènes seront à déplorer après une consommation au long cours d'IPP, mais certains restent encore controversés et hypothétiques tels que : des infections digestives à *Clostridium Difficile*, une insuffisance rénale chronique, une carence en vitamine B12 associée à une anémie et une neuropathie, une carence martiale, une hypomagnésémie et une altération de l'absorption des médicaments due à la diminution de la dissolution et de la solubilisation des médicaments.

La prescription systématique d'IPP dans la population devient aujourd'hui un problème de santé publique et il est important que les professionnels de santé soient vigilants à cette consommation trop souvent banalisée. En pratique, il est conseillé de suspendre le traitement par IPP avec une décroissance des doses après une amélioration ou disparition des symptômes gastriques et d'assurer une réévaluation constante du traitement si les symptômes persistent (104).



## **VI. Alternatives thérapeutiques**

### **VI.1 Vaccination contre *Helicobacter Pylori***

Les taux de réinfection de *H.pylori* dans les pays en voie de développement et les traitements antibiotiques répétitifs encouragent une approche différente dans le cadre de l'éradication de la bactérie. De nombreuses études animales ont montré une possibilité vaccinale ; plus précisément sur des souris à qui l'on a injecté des petites doses de la souche bactérienne et dont l'organisme a réussi à se protéger par lui-même face à l'infection.

Le principe de la vaccination contre *H.pylori* repose sur une administration orale d'uréase. Sur 3 études réalisées et rendues publiques, une étude menée sur 26 patients infectés asymptomatiques chez qui des doses d'uréase ont été administrées, a donné des résultats intéressants. Suite à cette administration, une augmentation des taux d'immunoglobulines A (IgA) et d'immunoglobulines G anti-uréase (IgG) a été détectée dans le sang ; il y a donc une modification de l'infection visible.

La faisabilité de cette alternative thérapeutique a été démontrée par les études animales et les premières études humaines sont prometteuses. Cependant, les associations d'antigènes, les adjuvants au vaccin et encore les modes d'administration sont encore inconnus aujourd'hui .

Le développement d'un vaccin anti-*Helicobacter Pylori* dépend aujourd'hui des sociétés pharmaceutiques qui sont prêtes à prendre en charge et à superviser des essais cliniques plus approfondis chez l'Homme (105).

### **VI.2 Utilisation de probiotiques**

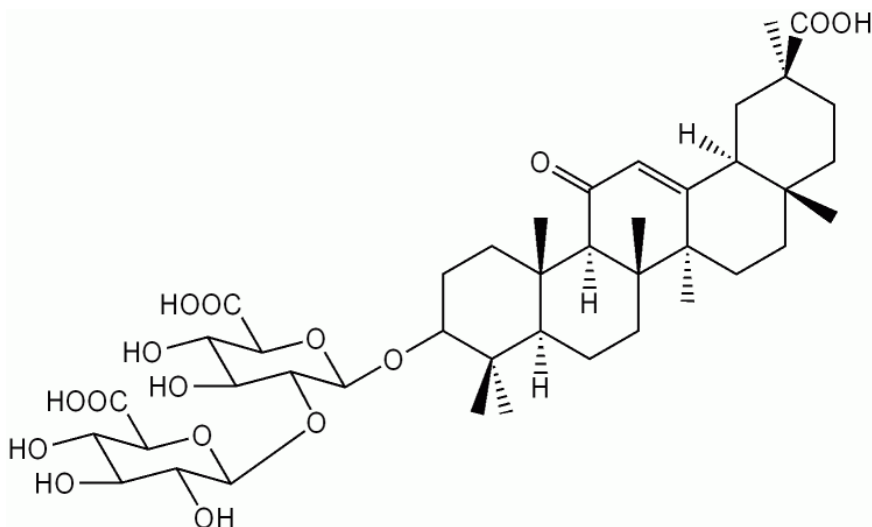
En raison des nombreux effets indésirables digestifs, l'utilisation de probiotiques peut être conseillée. Des probiotiques comme *Lactobacillus*, *Bifidobactéria* et *Saccharomyces Boulardii* peuvent réduire les effets secondaires liés

au traitement d'éradication. Certaines études ont montré une réduction des diarrhées, des vomissements, des nausées et des douleurs épigastriques sous probiotiques. D'autres recherches suggèrent qu'une telle supplémentation n'aurait aucune incidence sur les effets secondaires liés au traitement. Cependant des études prouvent que les probiotiques n'augmentent pas le taux d'éradication à *H.pylori* (106).

Un autre facteur entre en jeu, la durée de supplémentation en probiotiques. Dans une méta-analyse, les résultats ont suggéré qu'une administration de probiotiques de plus de 2 semaines pourrait être bénéfique pendant le traitement d'éradication mais cela mérite davantage de recherches en raison des différentes études divergentes sur l'utilisation de probiotiques (107).

### IV.3 Utilisation de la phytothérapie

La réglisse est une plante qui sera utilisée traditionnellement dans la prévention et le traitement des affections gastriques. Elle calme aussi la toux sèche et apaise les douleurs liées aux affections de la bouche et du pharynx. L'acide glycyrrhizinique est un saponoside triterpénique issu de la racine de réglisse. D'ailleurs pendant plusieurs siècles à travers l'Europe et l'Asie, la réglisse jouera un rôle important dans le traitement des ulcères gastroduodénaux.



**Figure 25: Structure de l'acide glycyrrhizinique(108)**

Quelques temps après la fin de la seconde guerre mondiale, les scientifiques se sont penchés sur l'effet pharmacologique de l'acide glycyrrhétinique. Cette structure va agir sur le métabolisme des prostaglandines qui eux agiront sur l'inflammation de la muqueuse et sur les facteurs mucoprotecteurs.

Une étude *in vitro* a montré des effets bactéricides de la réglisse sur *H.pylori* et plus spécifiquement une forte activité bactéricide sur les souches résistantes à la Clarithromycine ; de plus l'effet antibactérien de l'acide glycyrrhétinique est dose-dépendant (109).

Suite à des expérimentations, certaines huiles essentielles seront utilisées seules ou en association dans les affections gastriques, comme la fleur d'oranger, le gingembre, *Lavandula Angustifolia* et l'huile essentielle de camomille. Elles auront des propriétés bactéricides sur *Helicobacter Pylori*. Cependant ces traitements d'aromathérapie / phytothérapie méritent davantage de recherches cliniques (110).

# Partie III : Pylera\*, Intérêt du Bismuth dans la quadrithérapie

## I. Rappels sur le Bismuth

### I.1 Généralités

Le Bismuth est un métal solide qui est dit « lourd », il est le moins toxique de ces métaux, comparé au Plomb, qui est son voisin sur le tableau périodique. Il a pour numéro atomique 83 avec comme symbole Bi. Il a longtemps été confondu avec le plomb, mais un certain Claude Geoffroy l'a identifié en 1753.

Il est principalement utilisé dans les alliages, dans l'électronique, dans certains cosmétiques et dans des produits pharmaceutiques (111).

Tableau périodique des éléments chimiques (112) montrant les éléments de l'hydrogène (H) à l'oganesson (Og), incluant les séries des lanthanides et des actinides.

**Figure 26: Tableau périodique des éléments chimiques(112)**

### I.2 Utilisation du Bismuth dans les années 1960-1970

Le bismuth a largement été utilisé en France dans les années 1960-1970 dans l'ulcère gastroduodéal et dans diverses affections gastriques comme les colites, les constipations ou les diarrhées. Durant plusieurs années, le Bismuth a été utilisé à

posologie très élevée (plusieurs grammes par jour) et pendant des durées parfois très longues, sans période d'interruption (113).

A cette époque, le bismuth était associé à de nombreux sels insolubles comme l'aluminate, le silicate, le sous-carbonate, le phosphate et le sous-nitrate de Bismuth (114).

### **I.3 Toxicité du Bismuth**

Au milieu des années 1970, beaucoup de pathologies neurologiques et plus précisément des manifestations d'encéphalopathies myocloniques ont été mises en évidence chez des patients ayant consommés du bismuth à fortes doses.

L'apparition de ces symptômes a pu être corrélée à une intoxication par le bismuth du fait des concentrations sanguines ; en effet, une valeur supérieure à 10ug/l a été observée chez tous les patients.

L'encéphalopathie myoclonique va se présenter tout d'abord par une phase prodromique, accentuée par des troubles du comportement et de l'écriture, puis par une phase d'état plus marquée avec la manifestation d'un syndrome confusionnel sévère, une aphasie, une astasie-abasie et des myoclonies (115).

La relation entre les manifestations cliniques et la présence de Bismuth dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) conforte le rôle de ce dernier dans les encéphalopathies myocloniques, mortelles dans 10% des cas environ. Ces pathologies neurologiques ont conduit par la suite en 1978 à un retrait du marché de spécialités à bases de Bismuth, suppression aujourd'hui levée (114).

### **I.4 Utilisations actuelles du Bismuth**

Les oligo-éléments sont une classe d'éléments minéraux nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. A fortes doses, ils peuvent être toxiques. Actuellement, le Bismuth est utilisé comme modificateur du terrain au niveau de la sphère ORL, plus particulièrement dans les états grippaux et les infections virales.

Les oligoéléments vont se présenter sous forme buvable en ampoules à une dose très faible de 35 µg par ampoule. Ils seront administrés par voie sublinguale de préférence avant un repas ; il faut garder le contenu de la solution 1 à 2 minutes sous la langue. La posologie usuelle chez l'adulte est de 2 à 4 ampoules par jour (116).

Le Bismuth sera aussi présent dans la spécialité Pylera\* associée à deux antibiotiques, le métronidazole et la tétracycline. Ce médicament sera indiqué en association avec un IPP dans l'éradication de *Helicobacter Pylori*. Le sous citrate de Bismuth sera utilisé dans le Pylera\*, qui sera un sel différent de celui incriminé dans les années 1960-1970.

Au total, 1680mg de Bismuth seront administrés au patient pendant toute la durée du traitement qui est de 10 jours *versus* 15 à 20 grammes en moyenne dans les années 1960-1970 étalé sur quelques années.

Enfin, le Pylera\* fait partie d'un plan de gestion des risques avec une surveillance renforcée, du fait des potentiels effets indésirables liés à l'utilisation du Bismuth (117).

## II. Quadrithérapie à base de sels de Bismuth

Le schéma du traitement, le plan de prise, et les généralités sur la quadrithérapie bismuthée ont été largement détaillés dans la partie 2 (IV.1.2).



**Figure 27 : Boîte de Pylera\* 140mg/125mg/125mg 120 gélules(118)**

### II.1 Molécules utilisées

#### *II.1.1 Métronidazole*

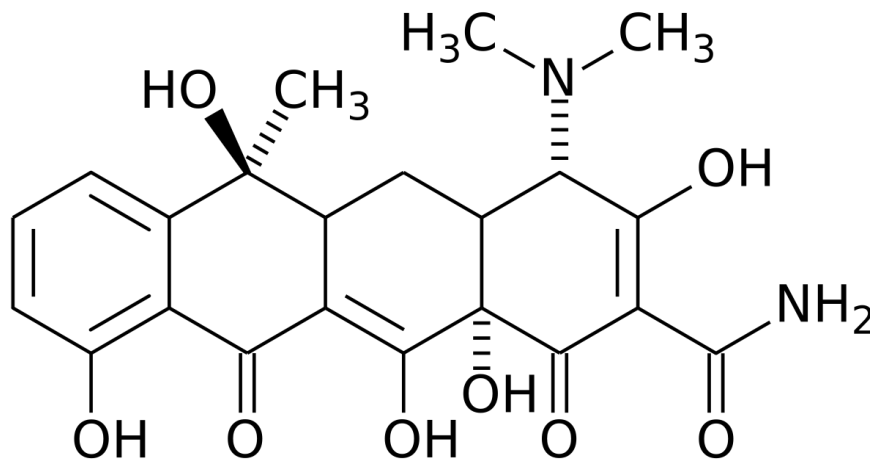
Le métronidazole est explicité plus précisément dans la partie 2 (III.1.2)

#### *II.1.2 Tétracyclines*

Les tétracyclines ont un spectre d'activité assez large sur les bactéries gram positives et gram négatives. Cet antibiotique, avec effet bactériostatique, va inhiber la synthèse des protéines bactériennes en empêchant l'association de l'aminocyl-tRNA avec le ribosome bactérien.

Les tétracyclines sont actives dans diverses infections comme les Rickettsies, *Yersinia*, *Brucella*, *Plasmodium Vivax* et *Plasmodium Falciparum*, *Chlamydia*, ou encore *Helicobacter Pylori*. Dans la quadrithérapie bismuthée, la tétracycline sera dosée à 125mg par gélule.

Les principaux effets indésirables des tétracyclines seront des troubles digestifs, une colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*, une stéatose hépatique et une photosensibilité (119).



**Figure 28: Structure de la Tétracycline(120)**

### *II.1.3 Sels de Bismuth*

Le sous-citrate de Bismuth potassique est un sel métallique et soluble dans l'eau utilisé dans la spécialité Pylera\*. Il va altérer la paroi bactérienne par diffusion dans la paroi gastrique. Et aura une action inhibitrice des protéines de la paroi cellulaire et de l'enzyme uréase. La demi-vie plasmatique et sanguine du bismuth est relativement longue. Le sel qui est utilisé actuellement est différent de ceux utilisés dans les années 1960-1970, beaucoup moins dosé et administré sur une durée de traitement beaucoup plus courte (quelques jours)(121)(122).

Le bismuth sera dosé à 140mg par gélule, soit une dose journalière de 1680mg. De plus, l'utilisation de ranitidine et d'Oméprazole augmente et améliore l'absorption du bismuth. L'effet indésirable le plus connu, associé à de fortes doses de bismuth sur une durée prolongée est l'encéphalopathie myoclonique(122).



## **II.2 Contrôle d'éradication de *Helicobacter Pylori***

Le risque d'échec d'éradication étant assez fréquent, il est important de réaliser systématiquement un test respiratoire pour contrôler la bonne éradication de *H.pylori*.

Le test respiratoire au <sup>13</sup>C doit être obligatoirement réalisé 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et deux semaines minimum après l'arrêt d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons. Ce test va détecter une infection active par la bactérie en raison de l'activité uréasique (71).

## **II.3 Effets secondaires du Pylera\***

Les effets indésirables très fréquents comme la dysgueusie associée à un goût métallique dans la bouche ainsi que et des troubles digestifs comme des diarrhées, des nausées, des selles noires et des vomissements, peuvent être attribués au Bismuth. Le Bismuth une fois dans l'appareil digestif va se transformer en sulfure de Bismuth et pourra provoquer ces troubles digestifs.

Dans les effets secondaires fréquents, la tétracycline présente dans la spécialité Pylera\*, peut induire des infections buccales et vaginales. D'autres effets fréquents sont à noter, comme des céphalées, des vertiges, des somnolences, des douleurs abdominales, des sècheresses buccales, des éruptions cutanées et des états asthéniques.

Dans les études d'efficacité de phase III du Pylera\*, une élévation transitoire et réversible des transaminases (hypertransaminasémie) a été observée chez plusieurs patients (123).

## II.4 Taux de succès de Pylera\* versus Amoxicilline + Clarithromycine + IPP

Deux études de phase III ont été réalisées aux USA pour évaluer l'efficacité et la tolérance de Pylera\* associé à un IPP. Ces 2 études datent du début des années 2000 pour l'une et entre 2008-2009 pour l'autre. L'inhibiteur de la pompe à protons utilisé dans ces études est l'Oméprazole.

Concernant la 1<sup>ère</sup> étude HPST99-CUS01 réalisée en 2000 :

Les patients de cette étude ont été sélectionnés et randomisés avant l'essai, ils sont tous positifs pour *H.pylori*.

Traitements	PYLERA + IPP	Amox + Clarithro + IPP
Patients randomisés (n=275)	N= 138	N= 137
Age moyen (en années)	46,6	47,2
Durée de Traitement	10 jours	10 jours
Résultats (taux d'éradication)	87,7% (121)	83,2% (114)

Concernant l'étude PYLHp07-01 réalisée en 2008-2009 :

Traitements	PYLERA + IPP	Amox + Clarithro + IPP
Patients randomisés (n=370)	N= 188	N= 182
Age moyen (en années)	48,5	47,9
Durée du traitement	10 jours	10 jours
Résultats (taux d'éradication)	92,6% (174)	67,6% (123)

Ces études montrent que la résistance de *H.pylori* aux antibiotiques a peu d'influence sur l'association métronidazole/tétracycline/bismuth + IPP. La quadrithérapie bismuthée a montré son non infériorité à l'association Amoxicilline + Clarithromycine + IPP(124)

## II.5 Coût du traitement

Le coût du traitement séquentiel et de la quadrithérapie bismuthée a été calculé en fonction des prix indiqués dans le VIDAL 2017. Ces 2 traitements de 1<sup>ère</sup> intention seront associés à un inhibiteur de la pompe à protons. Ces médicaments bénéficient d'une AMM dans l'éradication de *Helicobacter Pylori*.

Prix de la thérapie séquentielle selon le VIDAL 2017 :

- Oméprazole 20mg boîte de 28 comprimés : 9,26€
- Pantoprazole 40mg boîte de 28 comprimés : 3,69€
- Lansoprazole 30mg boîte de 28 comprimés : 7,30€
- Esoméprazole 20mg boîte de 28 comprimés : 6,77€
- Rabéprazole 20mg boîte de 28 comprimés : 3,27€
  
- Amoxicilline 1g boîte de 14 comprimés : 4,18€
- Clarithromycine 500mg boîte de 10 comprimés : 11,39€
- Flagyl\* (Métronidazole) 500mg boîte de 14 comprimés : 4,02€
- Pylera\* boîte de 120 gélules : 54,77€

Coût quadrithérapie concomitante :

- Amoxicilline 1g + Clarithromycine 500mg + Métronidazole 500mg + Oméprazole 20mg : 59,83€

Coût de la quadrithérapie Bismuthée :

- Pylera\*+ Oméprazole 20mg : 64,03€

L'oméprazole est l'inhibiteur de la pompe à protons qui est le plus utilisé dans ce traitement ; il est donc pris ici comme exemple dans les comparaisons des coûts de traitements.

### III. Etude auprès des professionnels de santé

Cette étude a été réalisée auprès des professionnels de santé, médecins généralistes comme médecins spécialistes en gastro-entérologie. Etude réalisée de Mars 2017 à Aout 2017 dans le département du Nord de la région Hauts-de-France et plus particulièrement dans la métropole Lilloise, sous forme de questionnaire avec réponses à choix multiples et des questions avec une seule réponse possible.

Cette étude locale aura pour objectif de mettre en évidence les différents traitements prescrits par les médecins dans le cadre d'une infection à *Helicobacter Pylori* et d'obtenir différents avis sur la réintroduction d'une spécialité pharmaceutique à base de sels de bismuth.

Etude réalisée auprès de 60 professionnels de santé dont :

- 53 médecins généralistes
- 7 médecins spécialistes en gastro-entérologie



**Figure 29: Carte de la métropole Lilloise(125)**

## Enquête auprès des professionnels de Santé sur l'*Helicobacter Pylori*

Vous êtes professionnel de santé, médecin généraliste ou spécialiste ; confronté à des patients souffrant d'infection à *Helicobacter Pylori*.

Dans le cadre de ma thèse d'exercice, portant sur l'infection à *Helicobacter Pylori*, et plus précisément sur l'intérêt du Bismuth dans la quadrithérapie (Pylera®), je souhaiterais recueillir des informations concernant votre expérience face à une infection à *Helicobacter Pylori*.

Vos réponses, totalement anonymes, me seront précieuses.

**1- Combien de patients avez-vous suivi pour une infection à *Helicobacter Pylori* au cours de la dernière année ?** *Une seule réponse possible.*

- Moins de 2  
 Entre 2 et 4  
 Entre 4 et 6  
 Plus de 6

∨

**2- Connaissez-vous la spécialité Pylera® ?** *Une seule réponse possible.*

- OUI  
 NON

∨

**3- Que prescrivez-vous en 1ère intention en cas d'infection à *Helicobacter Pylori* ? (en absence d'allergies à la Pénicilline)** *Plusieurs réponses possibles.*

- Clarithromycine + Amoxicilline + inhibiteurs de la pompe à protons à double dose (IPPDD) (7 à 14 jours)  
 Clarithromycine + Metronidazole + IPPDD (7 à 14 jours)  
 Amoxicilline + Metronidazole + IPPDD (7 à 14 jours)  
 Amoxicilline + Metronidazole + Clarithromycine + IPPDD (14 jours)  
 Amoxicilline + Rifabutine + IPPDD (10 jours)  
 Amoxicilline + Fluoroquinolone + IPPDD (10 jours)  
 Pylera® (Metronidazole + Tétracycline + Bismuth) + IPPDD (10 jours)  
 Autres:

∨

**4- Pourquoi ne prescrivez-vous Pylera® en 1ère intention ?** *Plusieurs réponses possibles.*

- Vous suivez les recommandations de 1ère intention (Traitement séquentiel)  
 Vous avez peu de données sur cette spécialité  
 Vous redoutez les potentiels effets toxiques du Bismuth  
 Problèmes d'observance (3 gélules 4 x jour pendant 10 jours)  
 Autres :

∨

**5- Que pensez-vous de la ré-introduction sur le marché d'une spécialité à base de sels de Bismuth ?**

*Une seule réponse possible.*

- Aucun avis  
 Autres :

∨

**6- Prescrivez-vous un test de contrôle d'éradication à *Helicobacter Pylori* de type Helikit® ?**

*Une seule réponse possible.*

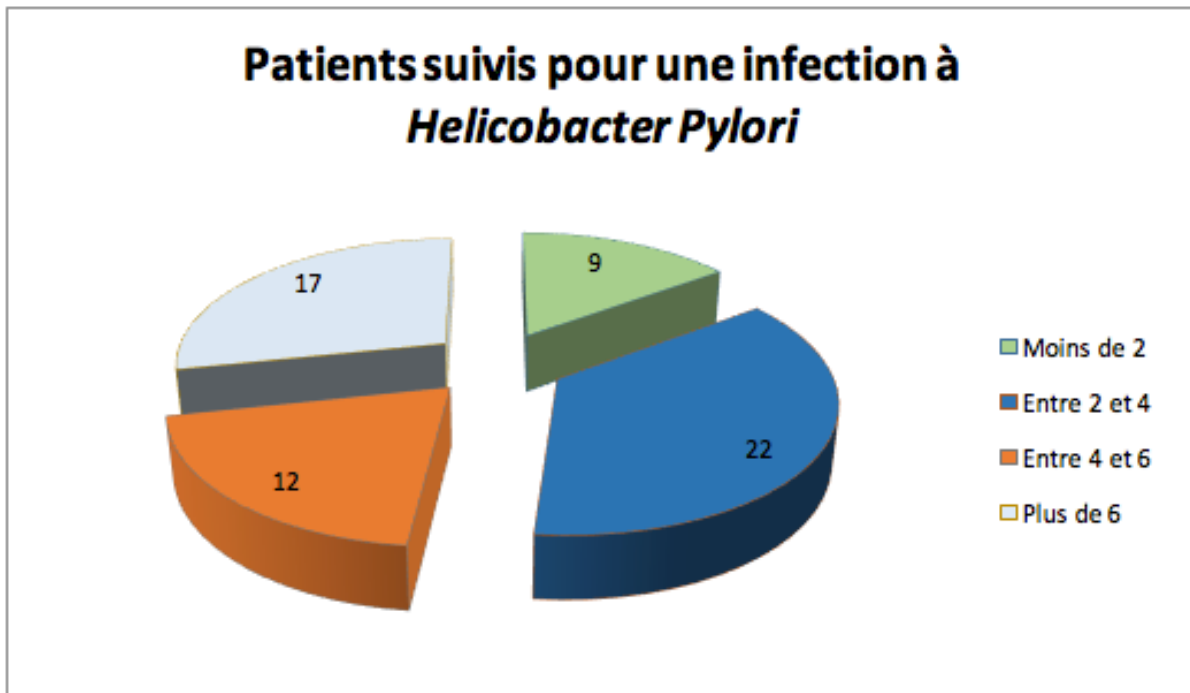
- OUI  
 NON

Timothée Boeyaert, étudiant en 5ème année (filière Officine) à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille 2. Pour plus d'informations : [tboeyaert@hotmail.fr](mailto:tboeyaert@hotmail.fr), 06.46.79.16.56, Fax : 03.20.03.30.11

Ci-dessus, le questionnaire envoyé aux différents prescripteurs.

### III.1 Nombres de patients traités pour une infection à *Helicobacter Pylori*

Il a été demandé aux prescripteurs, combien de patients avaient été traités pour une infection à *H.pylori* sur la dernière année (2016-2017).



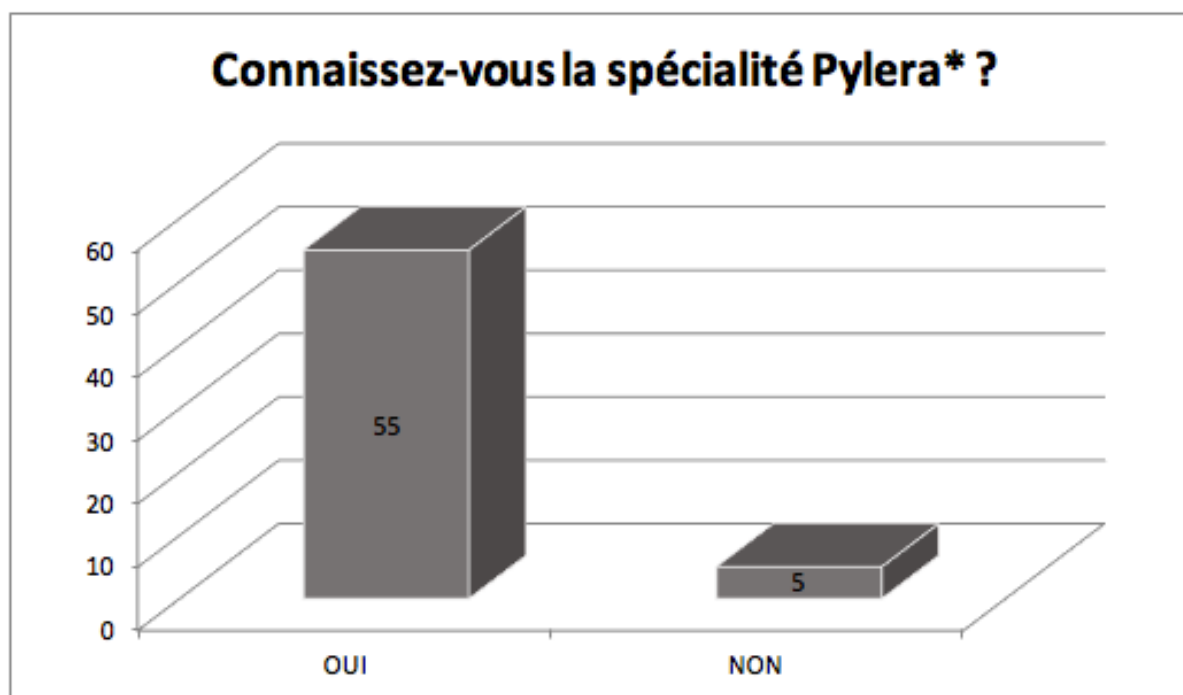
En moyenne, les prescripteurs ont suivi entre 2 et 6 patients pour une infection à *Helicobacter Pylori* au cours de l'année 2016-2017.

Les médecins ayant eu plus de 6 patients sur la dernière année sont essentiellement des gastro-entérologues exerçant en milieu hospitalier et des médecins généralistes exerçant dans des zones géographiques à niveau social bas.

Effectivement comme détaillées dans le *point III.2.1(partie 1)*, les statuts socio-économiques bas et les conditions d'hygiène médiocres augmentent la prévalence d'une infection à *Helicobacter Pylori*.

### III.2 Connaissance de la spécialité Pylera\*

La date de l'AMM pour cette spécialité est le 16 Janvier 2012. Avec « *un avis favorable à l'inscription des spécialités remboursables et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics* » (126).



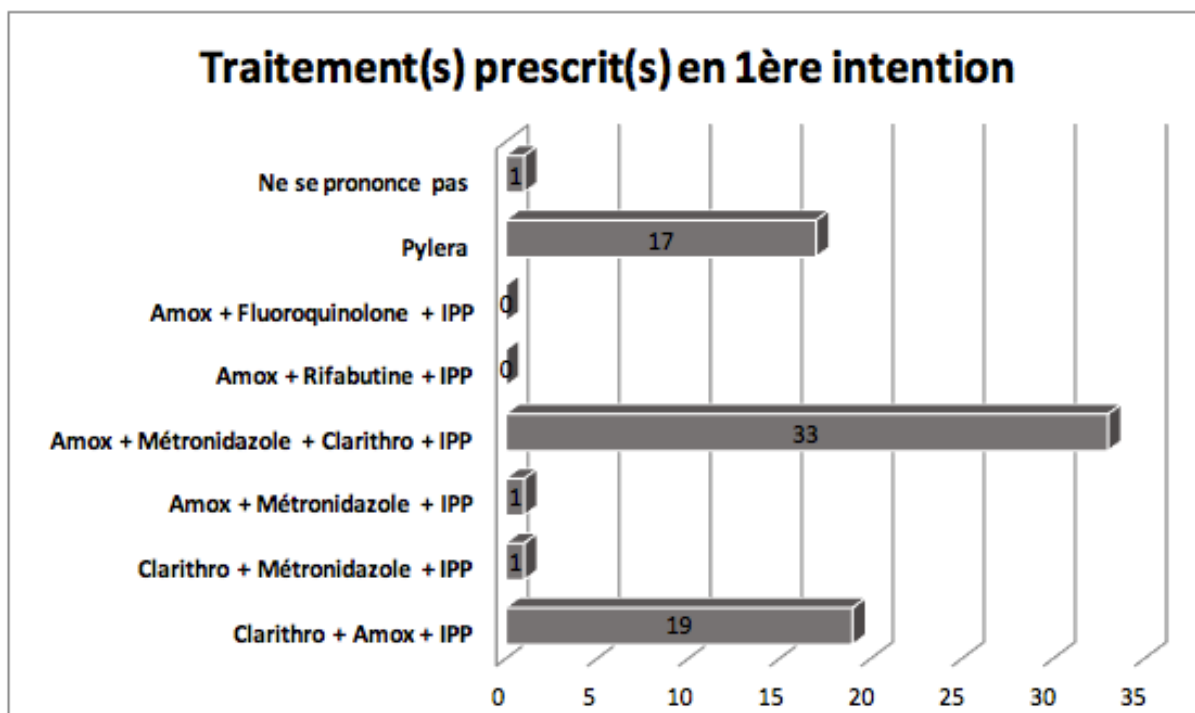
Sur les 60 prescripteurs interrogés, seuls 9% ne connaissent pas la spécialité Pylera\*.

Cette question aura pour but de faciliter l'interprétation de la question 3.



### III.3 Traitement(s) prescrit(s) en 1<sup>ère</sup> intention

Cette question a été posée aux prescripteurs en précisant bien de ne pas prendre en compte les patients allergiques aux pénicillines. A savoir que plusieurs réponses sont possibles.



La quadrithérapie concomitante associant Amoxicilline + Métronidazole + Clarithromycine + IPP représente 46% des traitement(s) prescrit(s) en 1<sup>ère</sup> intention. On peut voir en 3<sup>ème</sup> position la spécialité Pylera\* avec 24% des traitement(s) prescrit(s). Cela montre bien que les prescripteurs respectent les recommandations de 1<sup>ère</sup> intention que sont la quadrithérapie concomitante ou la quadrithérapie bismuthée qui sera une alternative aux patients allergiques aux bêtalactamines ou pour les patients ayant reçus récemment un traitement par Macrolides. La grande efficacité et la bonne tolérance sont des arguments à la prescription en 1<sup>ère</sup> intention de la quadrithérapie concomitante.

En 2<sup>ème</sup> position, avec 26% des traitement(s) prescrit(s), arrive l'association Clarithromycine + Amoxicilline + IPP pendant 10 jours. Cette association arrive comme traitement de 3<sup>ème</sup> ligne dans les recommandations actuelles. Malgré la

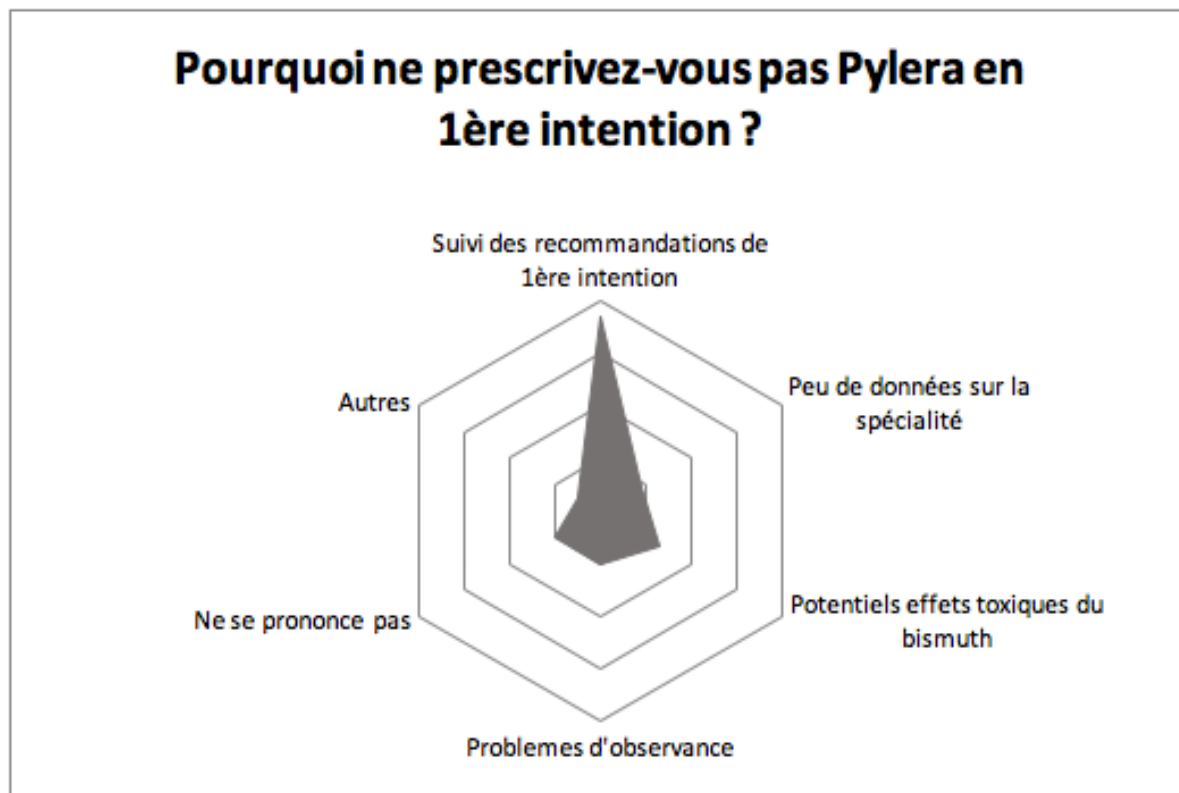
grande résistance de la Clarithromycine en France (environ 15-20%), il est possible de l'utiliser uniquement avec de l'Amoxicilline et un IPP. Très souvent, ce traitement est utilisé si souche Macrolide-sensible suite à un antibiogramme ; on peut donc supposer que les prescripteurs ont proposé ce traitement de 3<sup>ème</sup> ligne suite à un antibiogramme prescrit en amont au patient infecté ou que le Métronidazole a volontairement été proscrit par le médecin.

En effet, le Métronidazole peut provoquer des troubles digestifs importants comme des vomissements, des diarrhées, des épigastralgies mais aussi d'autres effets secondaires gênants comme un goût métallique dans la bouche, une coloration brun/rouge des urines ainsi qu'un effet antabuse avec l'alcool (67).

En 4<sup>ème</sup> position arrivent les associations Amoxicilline + Métronidazole + IPP et Clarithromycine + Métronidazole + IPP qui ne font pas l'unanimité chez les prescripteurs avec chacune 1% des traitement(s) prescrit(s) en 1<sup>ère</sup> intention.

### III.4 Pourquoi ne prescrivez-vous pas Pylera\* en 1<sup>ère</sup> intention ?

Ici, plusieurs réponses sont possibles.



<b>Items</b>	<b>Réponses des prescripteurs (en %) (n=84)</b>
<b>Vous suivez les recommandations de 1<sup>ère</sup> intention (traitement séquentiel)</b>	44% (n=37)
<b>Vous avez peu de données sur cette spécialité</b>	10,7% (n=9)
<b>Vous redoutez les potentiels effets toxiques du bismuth</b>	15,4% (n=13)
<b>Problèmes d'observance (3 gélules 4x jour)</b>	13% (n=11)
<b>Ne se prononce pas</b>	12% (n=10)
<b>Autres</b>	5% (n=4)

Ci-dessus le détail des réponses des prescripteurs sur la non prescription du Pylera\* en 1<sup>ère</sup> intention.

Comme dit précédemment, les recommandations de 1<sup>ère</sup> intention sont respectées pour une majorité des prescripteurs avec 44% des réponses. Ces recommandations sont mentionnées sur le site internet du Groupe d'Etudes Français des Helicobacter (GEFH) <http://www.helicobacter.fr/index.php/acces-professionnel-de-sante> (127).

En 2<sup>nde</sup> position, avec 15,4% des réponses, les potentiels effets toxiques du bismuth sont un motif de non prescription du Pylera\* pour 13 prescripteurs. La spécialité étant mise sur le marché depuis Janvier 2012, ne possède pas à ce jour un recul suffisant pour évaluer cette toxicité sur l'organisme malgré les doses journalières beaucoup plus faibles que celles incriminées dans les années 1960-1970. C'est pourquoi, cette dernière fait partie d'un plan de gestion des risques avec une surveillance renforcée. Cela peut expliquer le choix des prescripteurs de proscrire la spécialité Pylera\* en 1<sup>ère</sup> intention.

Environ 13% des médecins (n=10) trouvent que l'observance peut être un frein à la prescription de cette spécialité. Comme explicité dans le point V.1 (*partie 2*), le fait de prendre 3 gélules 4 fois par jour pendant 10 jours, soit un total de 120 gélules à avaler en tout, est un facteur important de non observance (67).

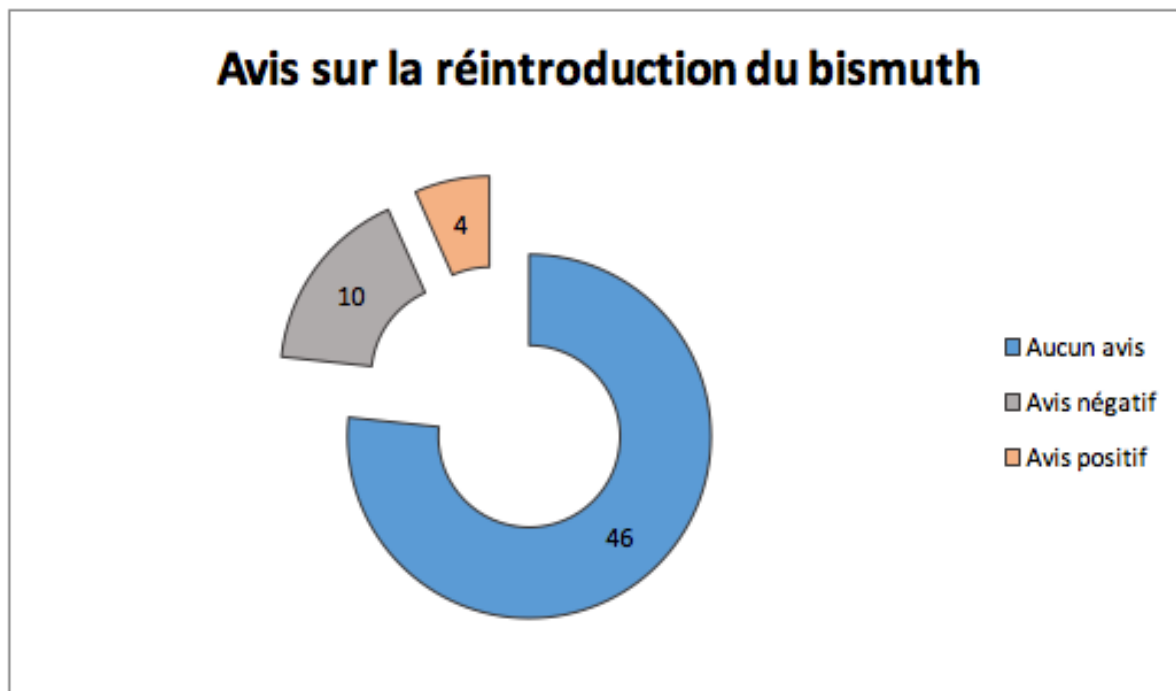
L'apparition des nombreux effets indésirables peut expliquer l'arrêt du traitement en cours pour ces patients, d'où l'importance de leur signaler lors de la dispensation par le pharmacien d'officine. Peu de prescripteurs prennent en compte l'observance de ce traitement dans leurs prescriptions, seulement 13%.

Pour les « autres » qui représentent 5% des réponses, la totalité des 4 prescripteurs mentionnent la mauvaise tolérance digestive du Pylera\*, particulièrement due à la tétracycline et au métronidazole. Les nombreux effets indésirables ne sont pas un frein à la prescription pour une grande majorité des médecins. Pour rappel, les effets secondaires de cette spécialité sont nombreux et détaillés dans le point II.3 (*Partie 3*).

Enfin, 9 prescripteurs ont peu de données sur le Pylera\*, sûrement en raison de sa mise sur le marché plutôt récente (Janvier 2012). On peut supposer que la prescription de la trithérapie séquentielle est faite par défaut par ces derniers.

### III.5 Avis de la réintroduction du bismuth sur le marché

Pour cette question, une seule réponse est possible.



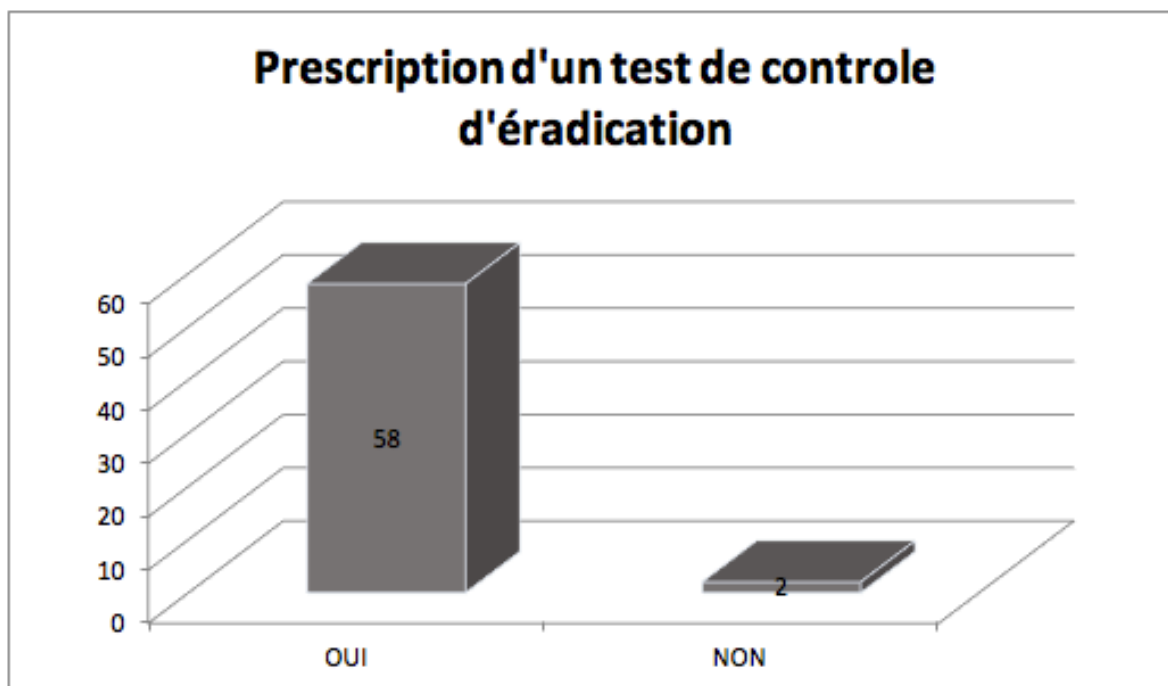
Sur les 60 prescripteurs interrogés, 46 n'ont pas d'avis sur la réintroduction d'une spécialité à base de sels de bismuth.

Mais 4 médecins ont des avis positifs ; ils ont donné un avis positif sur l'efficacité et le bénéfice de la quadrithérapie bismuthée. Effectivement, selon les études HPST99-CUS01 et PYLHp07-01 le Pylera\* a montré une efficacité supérieure au traitement séquentiel (128).

Sur les 10 avis négatifs, diverses réponses intéressantes m'ont été communiquées comme :

- ➔ 4 médecins suggèrent que cette réintroduction du bismuth est dangereuse et effrayante en raison des nombreux effets indésirables qu'elle peut engendrer.
- ➔ 2 médecins redoutent les effets néfastes que le Pylera\* peut avoir sur le foie, avec présence de cytolyse hépatique et une tolérance diminuée, comparé à la trithérapie séquentielle. Effectivement, les cyclines sont contre-indiquées chez les insuffisants hépatiques (94).

### III.6 Prescription d'un test de contrôle d'éradication de type Helikit\*



Une seule réponse était possible pour cette question. Environ 97% des prescripteurs ont répondu positivement à la prescription d'un test de contrôle d'éradication. Dans les recommandations actuelles, il est fortement conseillé de prescrire ce type de test pour mettre en évidence l'éradication d'*Helicobacter Pylori*. Le test le plus utilisé reste le test respiratoire marquée au  $^{13}\text{C}$  type Helikit\* ; il possède une très grande spécificité et sensibilité. De plus, chez la personne âgée et chez des patients ayant des troubles cognitifs, c'est le test non invasif le plus performant. Dans l'ensemble, les prescripteurs suivent à la lettre les recommandations, ce qui paraît logique car sans ce test, il n'est pas possible de mettre en évidence l'éradication d'*H.pylori*.

Cependant, il faut préciser au patient que le test respiratoire non invasif doit être systématiquement pratiqué au minimum 4 semaines après l'arrêt du traitement antibiotique et au minimum 2 semaines après arrêt des IPP sous peine de fausser le test. Le rôle du médecin mais surtout celui du pharmacien d'officine est extrêmement important lors des dispensations du traitement d'éradication et du test de contrôle d'éradication (54)(100).

## Conclusion

La découverte d'*Helicobacter Pylori* par B.Marshall et R.Warren en 1982 a totalement bouleversée la conception de la maladie ulcéreuse, de son diagnostic et de sa prise en charge. Aujourd'hui, l'éradication de cette bactérie reste une préoccupation majeure au niveau mondial, plus particulièrement dans les pays en voies de développement. L'implication de *Helicobacter Pylori* dans les maladies digestives et extra-digestives est révélée, même si elle reste encore à confirmer pour certaines pathologies extra-digestives comme la maladie d'Alzheimer, les maladies dermatologiques ou encore les maladies cardiovasculaires.

L'accroissement des taux de résistances aux différents antibiotiques de la quadrithérapie concomitante et de la quadrithérapie bismuthée devient un vrai problème concernant l'éradication de la bactérie. Or, des méthodes rapides de détection des mutations liées aux résistances des antibiotiques sont disponibles en France et pourront permettre une thérapie ciblée comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

Après son retrait du marché en 1975, du fait de sa toxicité neurologique, avec l'apparition de quelques cas d'encéphalopathies, le retour du bismuth avec la spécialité Pylera\* est un enjeu majeur dans la stratégie thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne. En effet, il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dont le service médical rendu est important. Il faut souligner les différences entre l'utilisation du bismuth des années 1970 et celle d'aujourd'hui, avec l'utilisation de sels différents, une durée d'exposition plus courte et une quantité de bismuth plus faible qu'auparavant. Depuis le début de sa commercialisation en 2012, la quadrithérapie bismuthée fait partie d'un plan de gestion des risques avec surveillance renforcée ; jusque-là, aucun cas d'encéphalopathies n'a été déclaré.

L'enquête réalisée auprès de 60 professionnels de santé concernant les traitements d'éradication, montre que le Pylera\* n'est pas prescrit en 1<sup>ère</sup> intention comme les recommandations officielles de Maastricht le préconisent mais que la quadrithérapie concomitante reste en pratique le traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

Les recommandations thérapeutiques sont en pleine évolution, du fait de l'émergence de résistances fréquentes aux antibiotiques. Cette nouveauté thérapeutique permet d'obtenir près de 80% de taux d'éradication avec une bonne

acceptabilité, une bonne tolérance du traitement tout en réévaluant le bénéfice-risque du médicament.



## Bibliographie

1. Bommelaer G, Stef A. Ulcère gastroduodéal : avant et après *Helicobacter pylori*. Datarevues03998320v33i8-9S0399832009002449 [Internet]. 21 sept 2009 [cité 20 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/226454>
2. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. Clin Microbiol Rev. avr 2007;20(2):280-322.
3. Solnick JV, Vandamme P. Taxonomy of the *Helicobacter* Genus [Internet]. ASM Press; 2001 [cité 27 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2463/>
4. Masson E. *Helicobacter pylori*: notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/245751/-notions-fondamentales-epidemiologie-methodes-diag>
5. Raymond J. Infection à *Helicobacter pylori*. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 13 nov 2000;3(5):367-75.
6. File:Hpylori Ig.jpg - microbewiki [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: [https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/File:Hpylori\\_Ig.jpg](https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/File:Hpylori_Ig.jpg)
7. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Clin Microbiol Rev. juill 2006;19(3):449-90.
8. SITE DE MICROBIOLOGIE MEDICALE [Internet]. [cité 11 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/>
9. Mobley HLT. Urease. In: Mobley HL, Mendz GL, Hazell SL, éditeurs. *Helicobacter pylori*: Physiology and Genetics [Internet]. Washington (DC): ASM Press; 2001 [cité 13 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2417/>
10. Tomb J-F, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature. 7 août 1997;388(6642):539-47.
11. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Clin Microbiol Rev. juill 2006;19(3):449-90.

12. Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *J Adv Res.* 1 juill 2015;6(4):539-47.
13. MÉGRAUD F. Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori* ? *Datarevues0399832000273-C2374* [Internet]. 29 févr 2008 [cité 13 juin 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99468>
14. Duynhoven YTHP van, Jonge R de. Transmission of *Helicobacter pylori*: a role for food? *Bull World Health Organ.* janv 2001;79(5):455-60.
15. Herrera A. *Helicobacter pylori* and Food Products. In: Spencer JT, Ragout de Spencer A, éditeurs. *Public Health Microbiology* [Internet]. Humana Press; 2004 [cité 15 juin 2017]. p. 297-301. (Methods in Molecular Biology). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1385/1-59259-766-1%3A297>
16. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection [Internet]. [cité 15 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734945/>
17. Dowsett SA, Kowolik MJ. Oral *Helicobacter pylori*: Can We Stomach It? *Crit Rev Oral Biol Med.* 1 mai 2003;14(3):226-33.
18. Bommelaer G, Stef A. Ulcère gastroduodéal : avant et après *Helicobacter pylori*. *Datarevues03998320v33i8-9S0399832009002449* [Internet]. 21 sept 2009 [cité 20 juin 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/226454>
19. Mitchell HM. Epidemiology of Infection. In: Mobley HL, Mendz GL, Hazell SL, éditeurs. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics* [Internet]. Washington (DC): ASM Press; 2001 [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2421/>
20. Samir Haffar. *Helicobacter pylori* & Nobel Prize in medicine & physiology [Internet]. Health & Medicine présenté à; 18:14:21 UTC [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/shaffar75/helicobacter-pylori-nobel-prize-for-medicine>
21. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter.* 1 sept 2014;19:1-5.
22. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter.* 1 sept 2014;19:1-5.
23. 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.* 2 janv 1997;35(2):468-70.

24. Infection à *Helicobacter pylori*, place de l'interniste. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues02488663v36sS2S024886631500675X](http://www.em-premium.com/Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues02488663v36sS2S024886631500675X) [Internet]. 22 nov 2015 [cité 24 juin 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com>.
25. MÉGRAUD F. Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*? [Datarevues0399832000273-C2374](http://www.em-consulte.com/en/article/99468) [Internet]. 29 févr 2008 [cité 25 juin 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99468>
26. Masson E. *Helicobacter pylori*: notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/245751/-notions-fondamentales-epidemiologie-methodes-diag>
27. Lin SK, Lambert JR, Schembri MA, Nicholson L, Korman MG. *Helicobacter pylori* prevalence in endoscopy and medical staff. *J Gastroenterol Hepatol*. 1 août 1994;9(4):319-24.
28. Yáñez M a., Barberá V m., Soria E, Catalán V. Quantitative detection of *Helicobacter pylori* in water samples by real-time PCR amplification of the *cag* pathogenicity island gene, *cagE*. *J Appl Microbiol*. 1 août 2009;107(2):416-24.
29. Peyrin-Biroulet L, Bigard M-A. Dyspepsie. *EMC - Hépatogastroentérologie*. 1 avr 2005;2(2):105-23.
30. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop C, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10(2):112-7.
31. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. juin 2007;56(6):772-81.
32. Masson E. Gastrites chroniques [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/20052/gastrites-chroniques>
33. Park YH, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev*. mars 2015;20(1):25-40.
34. Slama SB, Ghachem DB, Dhaoui A, Jomni MT, Dougui MH, Bellil K. Gastrites chroniques à *helicobacter pylori*: évaluation des systèmes OLGA et OLGIM. *Pan Afr Med J* [Internet]. 4 févr 2016 [cité 28 juin 2017];23. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4856514/>
35. Ulcère gastro-duodénal : diagnostic des ulcères [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: [http://hepatoweb.com/ulcere\\_diagnostic.php](http://hepatoweb.com/ulcere_diagnostic.php)

36. Ferec M, Bronstein J-A, Massoure M-P, Richecoeur M, Lipovac A-S. Clinique et endoscopie des ulcères gastroduodénaux. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraiteses09-43316](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/151678/resultatrecherche/2) [Internet]. 25 avr 2008 [cité 3 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/151678/resultatrecherche/2>
37. Helicobacter [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/index.php/informations-sur-helicobacter-pylori/quelles-sont-les-maladies-associees-a-h-pylori>
38. Ulcère de l'estomac et ulcère du duodénum | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 8 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/ulcere-de-lestomac-et-ulcere-du-duodenum>
39. Le traitement naturel contre les ulcères gastriques [Internet]. Améliore ta Santé. 2014 [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <http://amelioretasante.com/le-traitement-naturel-les-ulceres-gastriques/>
40. DELCHIER J-C. Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de Helicobacter pylori. [Datarevues0399832000273-C2453](http://www.em-consulte.com/en/article/99477) [Internet]. 29 févr 2008 [cité 8 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99477>
41. RICHY F, MÉGRAUD F. L'infection par Helicobacter pylori responsable d'affection extra-digestives : mythe ou réalité ? [Datarevues0399832000273-C2459](http://www.em-consulte.com/en/article/99478) [Internet]. 29 févr 2008 [cité 8 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99478>
42. Audia S, Lorcerie B, Godeau B, Bonnotte B. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2011;32(6):350-7.
43. Loukili NH, Andrès\* E. Vitamine B12 chez l'adulte : du métabolisme aux carences. [Datarevues0003426600645-C1376](http://www.em-consulte.com/en/article/75906) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 11 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/75906>
44. Zulfiqar A-A, Martin-Kleisch A, Andres E, Novella J-L. Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé : bien penser à rechercher une infection à Helicobacter pylori. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 sept 2015;29(3):163-5.
45. Baudron CR, Varon C, Mégraud F, Salles N. Sur la piste infectieuse de la maladie d'Alzheimer... *Helicobacter pylori* ? *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 mars 2016;14(1):86-94.

46. Kusters JG, Vliet AHM van, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev.* 7 janv 2006;19(3):449-90.
47. Y\_tambe. Diagram of gastric ulceration by *H. pylori*, with minimal annotation [Internet]. 2006 [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:H\\_pylori\\_ulcer\\_diagram.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:H_pylori_ulcer_diagram.png)
48. Chaput C, Boneca IG. Bases moléculaires de l'interaction de *Helicobacter pylori* avec les cellules épithéliales gastriques. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 sept 2006;13(5):379-88.
49. Functional Dyspepsia and *Helicobacter pylori* Infection | InTechOpen [Internet]. [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/dyspepsia-advances-in-understanding-and-management/functional-dyspepsia-and-helicobacter-pylori-infection>
50. Quels sont les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori*? *Datarevues0399832000273-C2401* [Internet]. 29 févr 2008 [cité 15 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99471>
51. DNA methylation in gastric cancer, related to *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i14/3916.htm>
52. Structure bactérienne [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.microbiologie-medicale.fr/microbiologie-generale/structure-bacterienne.html>
53. 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.* 20 juin 2000;97(13):7533-8.
54. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, Korwin J-D de, Delchier J-C, Fauchère J-L, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 sept 2012;19(7):475-94.
55. Masson E. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori* [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/903094/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-en-c>
56. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* juin 2007;56(6):772-81.

57. KORWIN J-D de. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. Datarevues0399832000273-C2380 [Internet]. 29 févr 2008 [cité 25 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99469>
58. Helicobacter - Fiche pertinence Traitement [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_2774281](https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2774281)
59. Helicobacter [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/test-rapide-a-lurease>
60. Estomac [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.anat-jg.com/PeritoineIntra/SusMesocolique/Estomac/estomac.cadre.html>
61. Korwin JD de, Kalach N, Raymond J, Buruoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraiteses09-62585 [Internet]. 18 juin 2014 [cité 31 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/903094/resultatrecherche/16>
62. Les autotests MyTest - *H.pylori*-Ulcère [Internet]. [cité 31 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.gamme-mylanmytest.fr/produits/h-pylori-ulcere.html>
63. Site title [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.gamme-mylanmytest.fr/produits/h-pylori-ulcere.html>
64. Helikit 75mg [Internet]. Illicopharma. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.illicopharma.com/tests-diagnostiques/13586-helikit-75mg-3400934313219.html>
65. Résumé des caractéristiques du produit - HELIKIT 75 mg, poudre pour solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 août 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69494455&typedoc=R>
66. Helicobacter - Fiche pertinence Traitement [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_2774281](https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2774281)
67. Lamarque D, Buruoa C, Courillon-Mallet A, Korwin J-D de, Delchier J-C, Heluwaert F, et al. Recommandations sur le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Hépatogastro Oncol Dig. 1 févr 2017;24(2):157-70.

68. File:Amoxicillin-2D-skeletal.png - Wikimedia Commons [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amoxicillin-2D-skeletal.png>
69. Masson E. Bêtalactamines [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 août 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/26380/betalactamines>
70. AMOXICILLINE BIOGARAN - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf310006-AMOXICILLINE-BIOGARAN.html>
71. Helicobacter [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/index.php/traitements-de-linfection-a-helicobacter-pylori/quel-est-le-traitement-de-linfection-a-h-pylori>
72. Noritate Cream, 1% (Dermik), Drug Reference Encyclopedia [Internet].. Disponible sur: [https://theodora.com/drugs/noritate\\_cream\\_1\\_dermik.html](https://theodora.com/drugs/noritate_cream_1_dermik.html)
73. Masson E. Métronidazole [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 août 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/153563/metronidazole>
74. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 7 août 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240905.htm>
75. Helicobacter [Internet]. [cité 7 août 2017]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/index.php/traitements-de-linfection-a-helicobacter-pylori/quel-est-le-traitement-de-linfection-a-h-pylori>
76. Clarithromycine. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Clarithromycine&oldid=143623219>
77. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 7 août 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224236.htm>
78. Lévofloxacine. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=L%C3%A9vofloxacine&oldid=144274343>
79. 2015-DUTAI-Gre\_Fluoroquinolones\_CDentan.pdf [Internet]. [cité 12 août 2017]. Disponible sur: [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015-DUTAI-Gre\\_Fluoroquinolones\\_CDentan.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015-DUTAI-Gre_Fluoroquinolones_CDentan.pdf)
80. Rifabutin. In: Wikipedia [Internet]. 2018 [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Rifabutin&oldid=823029721>

81. VIDAL - Rifabutine [Internet]. [cité 12 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/3059/rifabutine/>
82. Résistance de Helicobacter pylori : chez qui s'acharner et comment ? – FMC-HGE [Internet]. [cité 12 août 2017]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org>
83. Ranitidine - Paramètre chimique [Internet]. <http://www.sandre.eaufrance.fr/>. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.sandre.eaufrance.fr/?urn=urn:sandre:donnees:PAR::CdParametre:6529::referentiel:2:html>
84. Anti-histaminiques H2 [Internet]. [cité 14 août 2017]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h2>
85. NHI C. Dossier du CNHIM. [cité 14 août 2017]; Disponible sur: <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%202002%20n%C2%B01.pdf>
86. VIDAL - INEXIUM 20 mg cp gastrorésis - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/inexium-11724-pharmacodynamie.htm>
87. Haute Autorité de Santé - Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte - Fiche BUM [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte-fiche-bum](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte-fiche-bum)
88. Les inhibiteurs de la pompe à protons exposent-ils à des risques... [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/lettre-oto-rhino-laryngologie/inhibiteurs-pompe-a-protons-exposent-ils-a-risques-allergiques>
89. Notice patient - PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 août 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63941426&typedoc=N>
90. Netgen. Allergie aux  $\beta$ -lactamines [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 24 août 2017]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-337/Allergie-aux-v-lactamines>
91. SITE DE MICROBIOLOGIE MEDICALE [Internet]. [cité 26 août 2017]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/>



92. Résistance de *Helicobacter pylori* : chez qui s'acharner et comment ? – FMC-HGE [Internet]. [cité 26 août 2017]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/resistance-de-helicobacter-pylori-chez-qui-s%e2%80%99acharner-et-comment/>
93. Ampicillin h pylori / Tétracycline antibiotique posologie [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <http://adamwc.me/vyxuv/ampicillin-h-pylori-1874.php>
94. Etest [Internet]. bioMérieux France. [cité 26 août 2017]. Disponible sur: <http://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/etest>
95. Bouyssou C. Évolution des stratégies thérapeutiques pour *Helicobacter pylori*. Actual Pharm. 1 mai 2014;53(536):25-30.
96. GenoType HelicoDR | Detection of *Helicobacter pylori* and its resistance [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://www.hainlifescience.de/en/products/microbiology/helicobacter/genotype-helicodr.html>
97. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, Korwin J-D de, Delchier J-C, Fauchère J-L, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori* (sans références bibliographiques). Hépatogastro Oncol Dig. 1 sept 2012;19(7):475-94.
98. Bouyssou C. *Helicobacter pylori* : l'essentiel pour comprendre. Actual Pharm. 1 mai 2014;53(536):20-4.
99. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <http://lecrat.fr/sommaireFR.php>
100. COURILLON-MALLET A. Quand et comment contrôler l'éradication de *Helicobacter pylori* après un traitement de première ligne ? Datarevues0399832000273-C2473 [Internet]. 29 févr 2008 [cité 11 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99480>
101. La résistance en ville, mythe ou réalité ? La menace des entérobactéries productrices de BLSE - ScienceDirect [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221142381730086X>
102. Mégraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut. 1 sept 2004;53(9):1374-84.
103. INFOGRAPHIE - Résistance aux antibiotiques: les mauvais chiffres de la France [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://fr.news.yahoo.com/r%C3%A9sistance-antibiotiques-mauvaises-performances-france-183056523.html>

104. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? - ScienceDirect [Internet]. [cité 7 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866311012847>
105. La vaccination anti- H. pylori , une utopie ? Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0399832000273-C2488 [Internet]. 29 févr 2008 [cité 16 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/99483/resultatrecherche/2>
106. Zhu XY, Du J, Wu J, Zhao LW, Meng X, Liu GF. [Influence of Saccharomyces boulardii Sachets combined with bismuth quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 8 août 2017;97(30):2353-6.
107. Lv Z, Lv Z, Wang B, Wang B, Zhou X, Zhou X, et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. Exp Ther Med. 1 mars 2015;9(3):707-16.
108. Acide Glycyrrhizique [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <http://fr.academic.ru/dic.nsf/frwiki/48627>
109. Bielenberg J, Krausse R. Action bactéricide de l'acide glycyrrhétinique sur Helicobacter pylori. Phytothérapie. 1 mars 2004;2(2):37-9.
110. Goetz P. Aromathérapie en pathologie digestive. Phytothérapie. 1 févr 2007;5(1):21-4.
111. Futura. Bismuth [Internet]. Futura. [cité 30 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-bismuth-15375/>
112. bismuth tableau - Recherche Google [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search?client=firefox-b-ab&dcr=0&biw=1115&bih=637&tbn=isch&sa=1&q=bismuth+tableau+&oq=bismuth+tableau>
113. Bismuth, pharmacologie [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 30 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/divers/bismuth-pharmacologie/>
114. Encéphalopathies liées aux métaux. [Internet]. [cité 30 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/inrsbiblioweb/inrsbiblioweb.nsf/>
115. Loiseau P, Henry P, Jallon P, Legroux M. Encéphalopathies myocloniques iatrogènes aux sels de bismuth. J Neurol Sci. 1 févr 1976;27(2):133-43.

116. OLIGOSOL BISMUTH - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 30 sept 2017]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bosbis01-OLIGOSOL-BISMUTH.html>
117. Pylera : mise sur le marché et informations importantes de pharmacovigilance - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 oct 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pylera-mise-sur-le-marche-et-informations-importantes-de-pharmacovigilance-Point-d-information>
118. Pylera® | Espace-Infirmier [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.espaceinfirmier.fr/actualites/produits/pylerar.html>
119. Chopra I, Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* juin 2001;65(2):232-60.
120. Tétracycline. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=T%C3%A9tracycline&oldid=144102431>
121. John Libbey Eurotext - HÃ©pato-Gastro & Oncologie Digestive - Eradication de *Helicobacter pylori* : comment surmonter les difficultÃ©s ? [Internet]. [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/revues/hpg/edocs/eradication\\_de\\_helicobacter\\_pylori\\_comment\\_surmonter\\_les\\_difficultes\\_\\_290778/article.phtml](http://www.jle.com/fr/revues/hpg/edocs/eradication_de_helicobacter_pylori_comment_surmonter_les_difficultes__290778/article.phtml)
122. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223690.htm>
123. PYLERA\_03102012\_AVIS\_CT12234 - pylera\_03102012\_avis\_ct12234.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/pylera\\_03102012\\_avis\\_ct12234.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/pylera_03102012_avis_ct12234.pdf)
124. Haute Autorité de Santé - PYLERA [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1323107/fr/pylera](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1323107/fr/pylera)
125. chasseur immobilier Lille, Paris [Internet]. Cibles et biens Lille Paris. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.cibles-et-biens.com//>
126. Haute Autorité de Santé - PYLERA [Internet]. [cité 11 nov 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1323107/fr/pylera](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1323107/fr/pylera)
127. Helicobacter [Internet]. [cité 13 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/index.php/acces-professionnel-de-sante>

128. PYLERA - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 oct 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PYLERA>



**Dépôt du sujet**

**Thèse d'Exercice**  **Internat**

Ces renseignements **dactylographiés** sont à fournir au bureau des thèses, **minimum 2 mois avant la date prévue de soutenance.**

**Nom :** Boeyaert **Prénom :** Timothée

**Année d'étude :** 5<sup>ème</sup> Année 2016-2017.

**Adresse :** 59A Rue du Moulin - d'Ascq  
Villeneuve - D'Ascq. 59453

**SUJET**

**Thèmes abordés et mots clés :**  
Helicobacter Pylori - Physiopathologie - Traitement  
- Diagnostique - Bismuth

**Titre prévu :**  
Helicobacter Pylori : Physiopathologie et Stratégies  
Thérapeutiques. Intérêt du Bismuth dans la Quadrithérapie.

**DESIGNATION ET AVIS DU CONSEILLER OU DIRECTEUR DE THESE**

**Nom :** DINE **Prénom :** Thierry

**Fonctions** (si extérieur à la Faculté) : PU - PH

**Remarque :** FAVORABLE

L'étudiant	Le Conseiller ou directeur de thèse	Avis et signature du Doyen
Date : <u>07/11/2016</u> Signature :	Date : <u>7/11/2016</u> Signature :	<input checked="" type="checkbox"/> Avis Favorable <input type="checkbox"/> Avis défavorable Date :  Le Doyen <b>D. CUNY</b>



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : BOEYAERT Timothée DINE OCPESLOZIG

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 25 | 06 | 2018 à 18 h.15. Amphithéâtre ou salle : Amphitheatre

REÇU  
27 MARS 2018  
Réception

**Avis du conseiller (directeur) de thèse**

Nom : DINE Prénom : Thierry

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : /

Date : 19/3/2018  
Signature: [Signature]

**Avis du Président de Jury**

Nom : DINE Prénom : Thierry

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : /

Date : 19/3/18  
Signature: [Signature]

**Décision de Monsieur le Doyen**

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen  
D. DÉCAUDIN  
[Signature and Stamp]

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

**Nom : BOEYAERT**  
**Prénom : Timothée**

**Titre de la thèse : *Helicobacter Pylori* : Physiopathologie et stratégies thérapeutiques. Intérêt de la quadrithérapie bismuthée.**

**Mots-clés : *Helicobacter Pylori* - Ulcère gastroduodéal - Bismuth - Gastrite chronique - Antibiotiques**

---

**Résumé : Pendant des années seuls la cuisine épicée et le stress étaient mis en cause dans l'ulcère gastroduodéal, dans les maladies extra-digestives ainsi que dans le cancer gastrique. Ils ont pour principale cause une bactérie nommée *Helicobacter Pylori* découverte en 1982 par Robin Warren et Barry Marshall, internes en médecine à l'époque. Cette bactérie a pour réservoir principal l'estomac humain. Plus de 50% de la population mondiale est porteuse de la bactérie avec un mode de transmission principalement interhumain ; elle est donc rapidement devenue un problème de santé publique. La trithérapie recommandée a engendré un grand nombre de résistances, notamment à la clarithromycine et celles-ci n'ont cessé d'augmenter depuis les années 2000. Aujourd'hui, de nouveaux schémas thérapeutiques sont recommandés afin de contrer les résistances aux antibiotiques comme la quadrithérapie concomitante et la quadrithérapie bismuthée. Cette dernière, une nouvelle formulation galénique, réunissant dans une même gélule deux antibiotiques et du bismuth, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France en 2012. Nous détaillerons dans cette thèse la place de la thérapie bismuthée dans la stratégie thérapeutique malgré sa neurotoxicité mise en cause dans les années 1970.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Thierry DINE, professeur de pharmacie clinique, Faculté des sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille, Praticien Hospitalier, Groupe hospitalier Loos-Haubourdin

**Directeur, Conseiller de thèse :** Madame Marie-Françoise ODOU, Maître de conférences en bactériologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Praticien Hospitalier, CHR Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Monsieur Jean-Paul RAJAN, Docteur en pharmacie, Neuville-en-Ferrain