

Ministère des Enseignements
Secondaire, Supérieur et de la
Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple – Un But – Une Foi



FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE

Année universitaire 2009- 2010

Thèse N°...../M

TITRE

**INFECTION A HELICOBACTER PYLORI ET SON
ERADICATION PAR UNE TRITHERAPIE ASSOCIANT
L'OMEPRAZOLE, L'AMOXICILLINE ET LE
METRONIDAZOLE, AU COURS DE LA MALADIE
ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2010

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
Par

Hourouma SOW épouse COULIBALY

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine
(Diplôme d'Etat)

Président : Pr Hamar Alassane TRAORE

Membres: Dr Cheick B TRAORE

Co –directeur de thèse : Dr Anselme KONATE

Directeur : Pr Moussa Y. MAIGA

DEDICACES

*Au nom d'ALLAH le Tout Miséricordieux, le Très
Miséricordieux*

- *Louange à ALLAH, Seigneur de l'Univers.*
- *Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux,*
- *Maître du Jour de la Rétribution.*
- *C'est Toi « Seul » que nous adorons, et c'est Toi
« Seul » dont nous implorons secours.*
- *Guide nous dans le droit chemin,*
- *Le chemin de ceux que tu as comblé de faveurs, non
pas de ceux qui ont encouru ta colère, ni des égarés.*

***Au Prophète MOHAMED** (paix et salut sur lui). Que
la bénédiction et la paix de DIEU soit sur nous.*

A ma mère : Nènè SY

Les formulations me manquent pour t'exprimer mes sentiments. Tu t'es totalement investie pour notre réussite dans la vie. Ce travail est le fruit de tes nombreux sacrifices. Jamais, je ne saurai te rendre un hommage à la hauteur des efforts consentis. Toute ma reconnaissance et ma gratitude. Qu'Allah le tout puissant t'accorde une longue vie dans la santé, la prospérité et la joie de vivre.

A mon père : Diadié SOW

Tu as toujours su guidé nos pas avec rigueur et amour ; sans tes efforts nous ne serions pas devenus ce que nous sommes aujourd'hui. Ton soutien sans cesse, ta volonté de nous voir réussir, ton amour pour le travail bien fait font de toi un père exemplaire. Qu'Allah le miséricordieux t'accorde son paradis.

**A mes frères et sœurs : Nana SOW, Nouhoum SOW ,
Hawa SOW, Gouro SOW, Aïssata SOW, Tieido SOW,
Amadou SOW et Assa SOW.**

Restons unis et solidaires à jamais pour consolider nos liens de fraternité et d'amour.

Merci pour votre soutien et votre solidarité. Que le bon dieu vous donne longue vie et vous assiste tout au long de cette vie.

**A mes tantes, oncles, cousins et cousines, belles sœurs et
beaux frères, neveux et nièces :**

Merci pour votre soutien. Ce travail est le votre.

A mon cher époux : Dr Oumar COULIBALY

Ce travail est le tien. Merci beaucoup pour tes conseils et ton soutien qui m'ont été d'un apport capital. Que Dieu nous unisse pour toujours.

**A ma grande sœur de service : Mme SAMAKE Kadiatou
DOUMBIA**

Les mots me manquent pour te témoigner mon amour et ma reconnaissance. Tu as toujours su me conseiller avec sagesse. Je te remercie infiniment.

Remerciements

Au corps professoral, au personnel du décanat de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako. Merci pour l'encadrement.

Aux **Pr Moussa Y MAIGA, Dr KALLE Abdoulaye, Dr Diarra Moussa, Dr KONATE Anselme, Dr MAIGA Youssoufa**. Merci chers maîtres pour votre courtoisie, votre humanisme, votre disponibilité, votre soutien, vos conseils.

A tout le personnel du service d'anatomopathologie du CHU de POINT G: **Dr Cheick B TRAORE, Dr KAMATE Bakarou**, les internes **MALLE, BOURAMA, ADJA**, les techniciens **YACOUBA, DEMBELE**, la secrétaire **Mme DJIRE**. Merci pour votre bonne collaboration.

A mes aînés et cadets du service, au major **Mme SALL Aïssata TRAORE**, à la secrétaire **Mme DIAKITE Fatoumata FOFANA**, à **Mr Bourama COULIBALY**, au personnel infirmier, à tous les internes des hôpitaux du Mali. J'ai été très impressionnée de notre parfaite union et collaboration. Un grand merci.

A tout le personnel des services de Cardiologie, de Diabétologie et de Neurologie du CHU Gabriel TOURE. Merci.

A toute la **famille Coulibaly**. Toute ma reconnaissance.
A **Dr DIARRA Nazoum** chargé des maladies non transmissibles à la Direction Nationale de la Santé(DNS). Recevez ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

Hommage aux membres du jury.

A notre maître et président du jury

Professeur Hamar Alassane TRAORE

- **Professeur des universités**
- **Professeur titulaire en Médecine Interne**
- **Responsable des cours de thérapeutique et de sémiologie médicale à la FMPOS**
- **Chef de service de Médecine Interne au CHU du Point G**

Cher maître, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations est la preuve de votre générosité et de votre modestie. Vos qualités scientifiques, votre courtoisie, votre simplicité et votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple à suivre.

Veillez agréer cher maître l'expression de nos sentiments les plus distingués.

A notre maître et juge

Dr Cheick B TRAORE

- **Maître assistant à la FMPOS**
- **Chef de service du laboratoire d'anatomopathologie du CHU du Point G**

Cher maître nous sommes fière de vous choisir comme juge.

Nous avons été séduite par votre simplicité, votre gentillesse, votre grande amabilité et vos qualités scientifiques.

Recevez à travers ce travail l'expression de notre gratitude et respect.

A notre maître et co-directeur

Dr Anselme KONATE

- **Maître assistant à la FMPOS**
- **Spécialiste en Hepato-Gastro-Entérologie**

Cher maître, vous nous faites un privilège et un énorme plaisir en acceptant de codiriger ce travail.

Rigoureux et travailleur, vous exigez toujours le meilleur de vos élèves en faisant preuve d'une grande disponibilité.

Permettez-nous cher maître de vous exprimer ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Directeur de Thèse
Professeur Moussa Youssoufa MAIGA
Professeur d'Université
Chef de département de Médecine du CHU Gabriel Touré
Responsable des cours d'Hépto-Gastro-entérologie à la FMPOS

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en nous confiant ce travail. Nous sommes fière de vous avoir comme Maître. L'enseignement de haute qualité que nous avons reçu de vous restera pour nous un trésor.

Homme de principe, vos qualités humaines, votre rigueur scientifique, votre exigence pour le travail bien fait, font de vous un exemple que nous admirons beaucoup.

Si ce travail est une réussite, il le doit à votre compétence et votre savoir faire.

Trouvez ici cher Maître le témoignage de notre estime et de toute notre reconnaissance.

Liste des abréviations

Ag : Antigène

AVC : Accident vasculaire cérébrale

CD: Cellules dendritiques

CLO: Campylobacter Like Organism

CuZn: Cuivre zinc

EC-L: Entero-chromaphine Like

GC: Gastrite chronique

Hp: Helicobacter pylori

HP-NAP: Protéine activatrice des neutrophiles

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

IPP: Inhibiteur de la Pompe à Protons

KDa: Kilo Dalton

LPS: Lipopolysaccharide

MALT: Mucosa Associated Lymphome T

MI: Métaplasie Intestinale

Mn: Manganèse

NK: Natural Killer

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PAS : Periodique Acide Schiff

PCR: Polymerase Chain Reaction

PNN: Polynucléaire Neutrophile

RGO: Reflux Gastro-Oesophagien

TH: Thymus

TLR: Toll-Like Receptor

TNF: tumor Necrosis Factor

UGD: Ulcère Gastro-Duodéal

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	1
2. GENERALITES.....	4
2.1. Histoire Naturelle :	4
2.2. Epidémiologie.....	5
2.3. Bactériologie.....	6
2.4. Mécanisme d'altération de la muqueuse :	7
2.5. Pathologies associées :	15
2.6. Stratégies diagnostiques :	25
2.7. Traitement :	30
3. PATIENTS ET METHODES.....	33
3.1. Type d'étude et durée :	33
3.2. Lieu de l'étude :	33
3.3. Patients :	33
3.4. Méthodes :.....	34
4. RESULTATS.....	36
5. COMMENTAIRES-DISCUSSIONS.....	45
CONCLUSION.....	48
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	49
ANNEXES.....	

- Fiche d'enquête.....
- Abréviations.....
- Fiche signalétique.....

1. INTRODUCTION

L'infection à *Helicobacter pylori* (*Hp*) est largement répandue dans le monde et son rôle dans la genèse de la maladie ulcéreuse et ses complications est aussi prouvé. (1,2)

La prévalence de cette infection a une distribution géographique variable. Elle est estimée entre 70 et 96% dans les pays en développement le plus souvent chez des sujets symptomatiques contre 30 et 52 % dans les pays industrialisés. (3)

En Amérique du Nord, cette prévalence est comprise entre 30 et 40 % des adultes. (3)

En France, 50% des sujets de plus de 60 ans et 10 % des sujets de moins de 20 ans auraient une infection à *Hp*. (4)

L'infection à *Hp* était retrouvée chez 52% des patients en Belgique. (5)

La prévalence de l'infection est comparable au Brésil et en Colombie et superposable a celle des pays en développement. Elle est de 56 à 80% en Chine du Nord. (3)

En Afrique, l'infection à *Hp* à été rapportée par de nombreuses études en général chez des sujets symptomatiques. La fréquence de l'infection était respectivement de 90% en Cote d'Ivoire (6), 82% au Sénégal (7), 85% au Nigeria (8) et 88% au Zaïre (9). Au Mali, cette fréquence était de 89,4% au cours de la gastrite chronique (10) et de 95 % au cours des pathologies gastroduodénales (1).

L'intérêt de l'étude de l'infection à *Hp* réside dans son rôle pathogénique de la pathologie gastroduodénale. Il semblerait que 10 à 15% des

patients infectés auront un ulcère gastroduodéal et 1 à 2% développeront un cancer de l'estomac. (3)

La relation étroite entre maladie ulcéreuse et infection à *Hp* est rapportée par de nombreuses études, au cours desquelles cette infection est associée dans au moins 80% des cas à un ulcère gastroduodéal.

(4, 11, 12)

L'éradication de l'*Hp* associant classiquement un inhibiteur de la pompe à protons et deux antibiotiques favorise la cicatrisation des ulcères gastroduodénaux et prévient ses récurrences. (4,13)

Les écueils de ce traitement restent la survenue de résistance aux antibiotiques utilisés. Le taux d'échec de l'éradication se situe entre 10 et 30% dans les pays industrialisés (14). La résistance est de 10 à 15% pour la Clarythromycine et de 40% pour le Métronidazole. (14, 15, 16)

Au Mali, la fréquence de l'infection à *Hp* au cours de la pathologie gastroduodénale a été rapportée par certaines études (1,2,10). Cependant aucun travail n'a porté sur l'éradication de l'*Hp* et un traitement empirique d'éradication comportant l'Amoxicilline et le Métronidazole est très souvent proposé aux malades. Ces deux molécules sont couramment utilisées dans le traitement d'autres pathologies et le plus souvent même en automédication laissant ainsi suggérer l'émergence de résistance et donc d'échec de traitement d'éradication. Ces médicaments sont d'accès plus facile aux patients. Pour justifier le choix de ces antibiotiques systématiquement utilisés et vérifier leur efficacité dans l'éradication de *Hp*, nous avons entrepris cette étude et nos objectifs étaient :

Objectif général

- Etudier *Hp* et son éradication au cours de la maladie ulcéreuse gastroduodénale par l'association Oméprazole, Métronidazole et Amoxicilline.

Objectifs spécifiques

- Evaluer la prévalence de *Hp* au cours de l'ulcère gastroduodéal.
- Déterminer le taux d'éradication de l'*Hp*.
- Apprécier le parallélisme entre l'éradication de l'*Hp* et l'évolution de la maladie ulcéreuse.

2. GENERALITES

Introduction : (2,17)

L'infection à l'*Helicobacter pylori* (*Hp*) est une infection bactérienne largement répandue dans le monde et surtout dans les régions à bas niveau d'hygiène. Elle favorise certaines pathologies gastroduodénales telles que la gastrite chronique, l'ulcère gastroduodéal et le cancer de l'estomac. Ceci a conduit non seulement à réviser le traitement des ulcères, mais à chercher et à éradiquer cette bactérie qui infecte plus de 50% de la population mondiale.

2.1. Histoire Naturelle (18)

La découverte de l'*Hp* représente un grand tournant physiopathologique et thérapeutique dans la pathologie gastroduodénale.

Contrairement à ce qu'il paraît, l'histoire des bactéries et de la muqueuse gastrique est ancienne; des bactéries spiralées avaient déjà en effet été reconnues dans la muqueuse gastrique de chat et chien à la fin du XIX^{ème} siècle et retrouvées chez l'homme en 1910. Ces résultats furent ensuite oubliés ou contredits par la notion d'une muqueuse gastrique bactériologiquement stérile du fait de la sécrétion acide. La grande « découverte » fut faite par Warren et Marshall avec la mise en évidence en 1979 de la bactérie dans la muqueuse gastrique et de son association étroite avec la gastrite. Le prix nobel de médecine leur a été décerné en 2005 pour cette découverte. Ces bactéries primitivement dénommées *Campylobacter – like organisms* ou CLO, furent ensuite cultivées et isolées chez les patients « dyspeptiques », et quelques tentatives de traitement par les antibiotiques s'avèrent particulièrement

prometteuses. L'étude en microscopie électronique permet alors de différencier les CLO et de distinguer les *Campylobacter* entériques de l'*Hp* en raison de la présence de plusieurs flagelles. La découverte d'une corrélation exceptionnellement étroite avec l'ulcère duodénal, la gastrite et à un moindre degré avec l'ulcère gastrique permet alors à Warren et Marshall de proposer de nouvelles bases physiopathologiques au milieu d'un scepticisme général.

Dix ans seront cependant nécessaires pour faire accepter le rôle important de l'*Hp* dans la pathologie gastroduodénale. Les conférences de consensus Américaines de 1995 et Française de 1996 ont consacré officiellement ces nouvelles données physiopathologiques et remis en cause l'exclusivité de l'agression acide : « Pas d'acide, pas d'ulcère ! ».

2-2. Epidémiologie : (3, 4, 7, 17, 19, 20)

L'infection à l'*Hp* est l'une des infections chroniques les plus répandues dans le monde. Elle touche entre 20 et 90 % de la population mondiale. La répartition géographique de l'infection n'est pas uniforme. Partout sur le globe, l'*Hp* se contracte par voie orale, la plupart du temps par contact direct, la salive par exemple ou par contact indirect avec un porteur. Les conditions sanitaires, la promiscuité, la pauvreté, une exposition professionnelle (gastro-entérologue, infirmière d'endoscopie digestive, laborantins) auront donc une influence directe sur la fréquence des transmissions.

Ainsi, dans les pays industrialisés d'Amérique et d'Europe, de 30% à 40% des adultes sont infectés, tandis que certaines études rapportent de 70 % à 90 % d'infection au Brésil et en Colombie, de 56 % jusqu'à 96 % en Afrique du Sud Equatoriale et en Chine du Nord.

En France, l'infection touche 50 % des plus de 60 ans et moins de 10 % des moins de 20 ans. En Belgique, la fréquence de cette infection est de 52 %.

En Afrique cette fréquence est de 90 % en Côte d'Ivoire, 82 % au Sénégal, 85 % au Nigeria, 88 % au Zaïre.

Selon une étude réalisée en Algérie en 2004 portant sur 217 enfants et 438 adultes il a été retrouvée une prévalence moyenne de 38% chez l'enfant et de 87% chez l'adulte. Dans ces régions du monde où l'*Hp* sévit particulièrement, de 10 % à 15 % des personnes infectées auront un jour un ulcère d'estomac et 1% à 2 % un cancer d'estomac. L'*Hp* est trouvé chez 90 % des personnes souffrant d'un ulcère duodéal 80 % de celles qui ont un ulcère gastrique.

2-3 .Bactériologie : (18)

L'*Hp* est une bactérie hélicoïdale spiralée à Gram négatif, sécrétant une uréase. Cette activité enzymatique lui permet de neutraliser l'acide gastrique dans son microenvironnement, et ainsi de rester viable dans des conditions très particulières. L'*Hp* est mobile grâce à des flagelles et cette mobilité est un facteur indispensable à la colonisation de la muqueuse gastrique. L'*Hp*, grâce à ses 5 à 7 flagelles engainés et à sa morphologie spiralée, peut dès son ingestion abrégé son séjour dans le suc gastrique et pénétrer dans la couche de mucus en s'y mouvant mais aussi adhérer aux cellules à mucus de l'antra, ce pouvoir d'adhérence jouant un rôle majeur dans la pathogénie des lésions infectieuses.

Le réservoir exclusif de l'*Hp* est l'estomac de l'homme. Les sources de contamination potentielles sont, à des degrés différents, les vomissures, la salive et les selles. Chez les sujets infectés, *Hp* est toujours présent dans les vomissures, y survivant quelques heures alors que les selles ne

renferment des formes viables qu'en cas de transit accéléré et de manière inconstante et que la salive est parfois positive du fait de régurgitations. La transmission survient essentiellement dans l'enfance et est le plus souvent intrafamiliale par voie oro-orale.

2-4. Mécanisme d'altération de la muqueuse :(4,17, 21)

Après ingestion, l'*Hp* qui n'est pas une bactérie invasive, colonise le mucus de type gastrique (mais pas de type duodéna) déterminant une gastrite aiguë. On distingue les facteurs de colonisation bactérienne et les mécanismes des lésions de la muqueuse gastrique :

2-4-1. Les facteurs de colonisation bactérienne :

Ils permettent à *Hp*, contrairement aux autres bactéries entériques, de s'établir durablement malgré l'environnement acide hostile de l'estomac.

- Mobilité :

La configuration d'*Hp* lui permet de se mouvoir rapidement dans la lumière gastrique, où le PH est bas et hostile, à travers la couche de mucus vers une zone de PH presque neutre propice à une croissance bactérienne optimale.

- Activités lipase et protéase :

Toutes ces activités sont impliquées dans la digestion du mucus gastrique. L'activité protéase aboutit à la désintégration de la structure polymérique de la mucine, alors que l'activité lipasique et essentiellement celle de la phospholipase A2, lèse l'intégrité de la structure phospholipidique de l'épithélium de surface. L'altération du gel de mucus entraîne la perte de l'hydrophobicité de surface. La bactérie peut même altérer la synthèse du mucus et métaboliser des

lysophospholipides en lipides pro inflammatoires ulcérogènes. L'altération de la cytoprotection gastrique est la première phase physiopathogénique des lésions induites par *Hp* au niveau de l'estomac.

- **Activité uréase** :

L'*Hp* est un des producteurs bactériens les plus puissants d'uréase ; celle – ci est formée de l'association de 2 sous unités : A et B. Elle est sécrétée et peut agir à distance. Elle est essentielle à la colonisation de la muqueuse gastrique car des souches mutantes d'*Hp* sans activité uréase ne colonisent pas le porcelet gnotoxenique. Cette activité semble protéger la bactérie contre les ions H^+ en produisant de l'ammoniaque, maintenant le PH de l'environnement bactérien au dessus de 4.

Cependant, d'autres études ont montré qu'*Hp* peut survivre au dessous de PH 2,5 même en l'absence d'urée, et la bactérie a la capacité intrinsèque de maintenir un PH intracellulaire neutre pour un PH extracellulaire inférieur à 3. Que l'action sur le PH ne soit pas le mécanisme par lequel l'uréase favorise la colonisation par *Hp* est illustré par l'incapacité de souches sans activité uréase des porcelets rendus achlorhydriques par l'Oméprazole. L'uréase, enfin, n'est pas indispensable à l'adhérence d'*Hp*. L'ammoniaque produit pourrait être délétère pour l'épithélium gastrique en inhibant le renouvellement cellulaire et en altérant ainsi la phase de réparation indispensable au mécanisme de cytoprotection gastrique.

- **Hypochlorhydrie** :

L'hypochlorhydrie transitoire qui a été observée à la phase aiguë de l'infection par *Hp* favorise une implantation durable. Le mécanisme de cette baisse de la sécrétion acide pourrait être la sécrétion de protéines inhibant la cellule pariétale, le LPS ou des cytokines.

Un travail récent a montré que l'*Hp* inhibait directement la sécrétion acide par la production de toxines inhibitrices de la pompe à protons et par son activité uréase. C'est la réaction inflammatoire ultérieure qui restaure cette sécrétion.

Par ailleurs, la sécrétion bactérienne à partir de l'histamine de l'alpha-méthylhistamine entraîne une diminution de la synthèse d'histamine par les cellules EC-L.

- **ATPase de type P** :

L'*Hp* survit difficilement à des PH bas ou supérieurs à 7. Il possède cependant une ATPase de type P qui peut catalyser un échange NH_4^+/H^+ pouvant protéger la bactérie contre l'alcalinisation excessive due à l'uréase.

- **Adhérence bactérienne** :

L'*Hp* ne peut contaminer qu'une muqueuse de type gastrique. Il adhère à la surface épithéliale mais reste extracellulaire. *Hp* possède une hémagglutinine fibrillaire liant le N-acetylneuraminyllactose pour laquelle existe un récepteur glycolipidique spécifique sur les cellules épithéliales gastriques, avec polymérisation de l'actine et rupture membranaire. D'autres types d'interaction ont été décrits, dont celle entre une adhésine bactérienne et l'antigène Lewis b. Cette capacité d'adhérence permet à la bactérie de résister aux mouvements du péristaltisme gastrique et à la mobilité de l'extrémité apicale des cellules épithéliales. Elle n'est pas entraînée par la desquamation cellulaire, ce qui la cantonne à l'estomac. L'attachement à la paroi est également indispensable pour initier la réponse inflammatoire.

2-4-2. Facteurs de lésions tissulaires :

- Toxine vacuolisante Vac A :

Capable de créer des vacuoles dans les cellules eucaryotes en culture, elle est sécrétée par 50 % des souches d'*Hp*. Un gène codant pour une protéine de 140 kDa est présent dans toutes les souches de la bactérie, mais l'élaboration d'une toxine mature ne se produit que dans la moitié de celle-ci. Le gène Vac A a 2 familles d'allèles de la région médiane (m1, m2) et 3 familles d'allèles de la séquence signal (s1a, s1b et s2). L'expression de ces séquences détermine la nature des isoformes de la protéine Vac A. Les souches s2m2 (il n'y a pas de souches s2m1) ne sont pas productrices de toxine et sont dépourvues de (agA). Plus de 80% des souches s1m1, contre 30% des souches s1m2, sont productrices de toxine. Les souches s1m1 semblent plus souvent associées à l'ulcère duodéal.

Le mécanisme d'action de Vac A est mal connu. Elle semble favoriser l'apoptose des cellules cibles en altérant le compartiment mitochondrial des cellules épithéliales : la partie amino-terminale de Vac A est capable d'agir sélectivement sur les mitochondries et le relargage du cytochrome C hors de ces organelles.

- Protéine Cag A :

Le produit du gène Cag A est une protéine cytotoxique de 128 kDa, identifiée comme une protéine associée à la protéine vacuolisante. Le gène Cag A est présent dans la majorité des souches d'*Hp* toutes de type s1. La protéine est hautement antigénique. Elle a été associée à la survenue d'ulcères duodénaux, de gastrite atrophique et d'adénocarcinome gastrique ainsi qu'à une plus grande prolifération bactérienne, à une

inflammation muqueuse plus marquée et une forte production d'interleukine 8 (IL-8). Par contre la reconnaissance des épitopes d'*Hp* par les cellules immunocompétentes est diminuée. Cependant il se pourrait que Cag A ne soit qu'un marqueur d'autres facteurs pathogènes, dont les gènes sont présents dans l'îlot de pathogénicité, de Cag A et qui pourraient être les vrais responsables des effets observés.

- **Facteurs antiprolifératifs** :

Des travaux récents viennent de démontrer l'effet inhibiteur de protéines extraites d'*Hp* sur la prolifération cellulaire épithéliale gastrique. Cet effet n'est pas lié à un effet cytolytique sur la cellule épithéliale. Il s'agit de protéines indépendantes de la molécule d'uréase de Cag A ou de Vac A. De plus ces protéines sont un stimulant de la prolifération bactérienne in vivo. *Hp* colonise d'autant plus facilement la muqueuse gastrique qu'il exprime une activité CuZn superoxyde dismutase ou Mn superoxyde dismutase ; il s'agit d'enzymes piègeurs de radicaux libres qui semblent favoriser l'implantation bactérienne au niveau de la muqueuse gastrique, mais également accélérer l'apoptose.

- **Liposaccharide (LPS)** :

Il s'agit d'une famille de glycolipides, dont surtout le lipide A présent dans l'enveloppe cellulaire des bactéries Gram négatif, dont l'*Hp*.

Il stimule la libération de cytokines et possède des activités endotoxiques. Il interfère dans l'interaction cellule épithéliale-laminine, pouvant ainsi contribuer à la perte de l'intégrité muqueuse ; Il inhibe la synthèse de mucine et stimule la sécrétion de pepsinogène. Il joue un rôle important dans la réponse inflammatoire. Le lipide A d'*Hp* est

nettement moins puissant que celui d'*Escherichia coli*, ce qui pourrait expliquer la chronicité de l'infection à *Hp*.

2-4-3. Autres facteurs de recrutement et d'activation des leucocytes :

L'*Hp* élabore de nombreuses protéines de surface solubles LPS indépendantes à propriétés chémotactique, recrutant les monocytes et les polynucléaires neutrophiles dans la lamina propria et les activant. Elles comprennent notamment la protéine activatrice des neutrophiles (HP-NAP), produit du gène *nap A*, ainsi que des porines immunologiquement réactives.

2-4-4. Réaction inflammatoire de l'hôte :

- Réaction initiale :

Elle semble liée à un afflux et une activation des PNN directement induite par *Hp*, notamment par l'HP-NAP, les porines, le LPS et indirectement via l'IL-8, facteur chémotactique et activateur des PNN (polynucléaires neutrophiles) et d'autres cytokines sécrétées par les cellules épithéliales en interaction avec les bactéries. Il semble que seules les souches exprimant *Vac A* et *Cag A* et porteuses de l'îlot de pathogénicité soient capables de provoquer cette réponse cytokinique et que les souches *Cag A (+)* induisent une réponse inflammatoire plus importante que les souches *Cag A (-)*. L'exposition des PNN aux bactéries et extraits de pureté variable et au PLS conduit à la libération indépendante de *Cag A* de radicaux libres oxygénés et de myéloperoxydase. Les extraits solubles d'*Hp* augmentent l'expression des molécules CD 11b/DC 18 au niveau des PNN, ce qui facilite leur adhésion par les molécules ICAM-1 aux cellules endothéliales, adhésion qui modifie la perméabilité des petits vaisseaux, entraîne la

dégranulation des polynucléaires basophiles et l'agrégation des plaquettes.

Pendant l'infection initiale, il est probable qu'à la fois l'infiltration neutrophilique et les lésions épithéliales induites par les toxines bactériennes conduisent à une augmentation de la fixation des produits bactériens par la muqueuse et à l'induction de la sécrétion d'interleukines par les macrophages (IL-1, TNFalpha) et les PNN (IL-1, TNFalpha, IL-8) de la lamina propria qui contribuent à amplifier la réponse à l'infection. Les cellules NK jouent également probablement un rôle important dans l'activation des phagocytes indépendante de l'antigène, et dans la promotion d'une réaction cellulaire T spécifique de l'antigène. L'IL-12, produite par des PNN et des monocytes en réponse à l'infection bactérienne, est un puissant stimulant de l'activité NK. Les lipides bioactifs telle PAF, jouent aussi un rôle important dans l'inflammation.

- **Réponse immunitaire spécifique d'*Helicobacter pylori*** :

L'infection à l'*Hp* est associée au développement du tissu lymphoïde gastrique, follicules lymphoïdes absents de la muqueuse normale et cellules lymphoïdes diffuses de l'épithélium et du chorion. Le mécanisme du passage initial des antigènes d'*Hp* en l'absence de plaques de Peyer et de cellules M n'est pas bien compris, mais ce passage a bien lieu. L'*Hp* provoque une réponse IgA spécifique, et des anticorps IgG spécifiques surtout IgG1, sont aussi présents dans la gastrite chronique. L'infection provoque aussi une réponse anticorps contre des auto-antigènes, telles des IgA spécifiques de l'IL-8 avec formation de complexes immuns.

De façon intéressante, l'idiotype des immunoglobulines des cellules du lymphome gastrique de type MALT est le même que celui des

lymphocytes B de la gastrite associée. Des anticorps monoclonaux dirigés contre la bactérie réagissent avec la muqueuse antrale et des anticorps monoclonaux spécifiques de Lewis X ou Y ont une réaction croisée avec LPS d'*Hp*, ce qui pourrait conduire à des lésions gastriques de type auto-immun.

L'infection à l'*Hp* est associée à une infiltration muqueuse par des cellules T et une augmentation de l'expression des récepteurs du CMH de classe II sur les cellules épithéliales gastriques. Dans la gastrite chronique, les cellules T isolées montrent toujours une production forte d'interféron gamma, mais pas d'IL-4, suggérant une réponse de type TH1. Les cellules T sont spécifiques d'*Hp*. Le LPS bactérien active le récepteur TLR (Toll-like receptor) des cellules épithéliales. Cette activation est un préalable à l'activation du gène NF-kappaB dans les cellules macrophagiques indiquant la mise en route des processus inflammatoires, immunitaires et cytoprolifératifs dès le stade initial de liaison bactérie cellule hôte. Après la mise en route d'une réponse de type TH1 induite préférentiellement par *Hp*, la spécificité d'un groupe de marqueurs bactériens (S1a/m1/ CagA/ Lewis+) est déterminante dans l'évolution préférentielle vers l'atrophie gastrique, la métaplasie intestinale et la dégénérescence éventuelle vers le cancer. Finalement, le mystère non éclairci est que malgré cette réponse immunitaire humorale et cellulaire, l'infection demeure chronique. D'autant plus qu'une vaccination orale associant des antigènes d'*Hp* à des adjuvants appropriés permet de produire une réponse immunitaire protectrice.

2- 5 - Pathologies associées :(4,13, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27)

2- 5-1. Gastrites chroniques :

- **Définition** : inflammation de la muqueuse gastrique, non obligatoirement visible à l'examen endoscopique et de toute façon sans corrélation entre l'aspect macroscopique et les observations anatomopathologiques.

Les Gastrites chroniques associées à l'*Hp* sont les gastrites chroniques les plus fréquentes et peut aussi considérer comme le principal agent responsable de la gastrite chronique est l'*Hp*, dont la prévalence est comprise entre 70 et 100%. La phase aiguë de l'infection provoque une symptomatologie digestive haute et une achlorhydrie de quelques jours. L'absence de guérison spontanée conduit à la chronicité de l'infection et de la gastrite qui, une fois installée associe des signes d'activité (infiltrat à polynucléaires neutrophiles) et des signes de chronicité (infiltrat lymphoplasmocytaire).

Les gastrites à l'*Hp* sont pratiquement toutes actives. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont absents lorsque l'*Hp* a disparu du fait de l'atrophie sévère et des zones de métaplasies intestinales. La chronicité de l'inflammation s'expliquerait par des réactions immunitaires croisées entre certains antigènes de la bactérie et des antigènes des cellules épithéliales gastriques du collet des glandes et des cellules pariétales.

Le diagnostic repose sur l'examen par l'anatomopathologiste de biopsies endoscopique. Les biopsies sont réalisées comme suit : 5 au totale dont 2 antrales, 2 fundiques et 1 au niveau de l'angle de la petite courbure. La gastrite est diagnostiquée et classée selon **la classification de Sydney** :

Paramètres histologiques du Sydney System :

Dans le Sydney System, six critères pour chacun des sites sont étudiés et quantifiés :

- La densité cellulaire pour la chronicité des lésions.
- Les polynucléaires neutrophiles (PNN) pour l'activité.
- La quantité des glandes pour l'atrophie.
- La métaplasie intestinale (MI)
- Les *Helicobacter pylori*.
- Les follicules lymphoïdes.

Chaque critère sera gradé en intensité légère, moyenne ou sévère (ou marquée : terme exprimant mieux une notion quantitative).

→ Inflammation chronique

A l'état normal, le chorion de la muqueuse gastrique contient de rares cellules mononuclées. Leur augmentation signe la gastrite chronique. Au cours de l'infection à *Hp*, il s'agit de lymphocytes essentiellement de type T, plasmocytes, macrophages, mastocytes et Polynucléaires éosinophiles. Les plasmocytes sont les meilleurs indicateurs de la chronicité de l'inflammation et la présence de quelques plasmocytes suffit pour le diagnostic de gastrite chronique. L'intensité de l'inflammation chronique sera déterminée par la densité cellulaire :

1 = légère : quelques cellules inflammatoires à la partie haute de la muqueuse,

2 = moyenne : infiltrat dense, prédominant en surface,

3 = sévère : infiltrat dense, diffus.

→ Activité

Elle sera appréciée par la quantité des PNN recherchés dans le chorion inter cryptique et inter glandulaire, dans l'épithélium en particulier au

niveau du collet des cryptes dans la lumière des glandes pouvant parfois réaliser de micro-abcès.

Les GC à *Hp* sont pratiquement toutes actives et la densité des PNN est corrélée à la densité des *Hp*. Les PNN disparaissent quelques jours après le traitement éradicateur. Donc, s'il persiste des PNN sur des biopsies post-thérapeutiques, sans bactéries évidentes, le pathologiste devra effectuer des recoupes avec colorations spéciales, voire une étude immunohistochimique pour confirmer l'absence de bactéries.

L'activité peut être :

- Légère : quelques PNN dans le chorion ;
- Moyenne : foyers de PNN dans le chorion et ans l'épithélium ;
- Sévère : impression de gastrite aiguë.

→ **Atrophie**

L'atrophie est définie comme une diminution du volume glandulaire et se traduit par un amincissement de la muqueuse. C'est la conséquence d'une érosion ou d'une ulcération de la muqueuse ou d'une inflammation chronique. Les glandes sont remplacées par de la fibrose.

L'atrophie peut être :

- 1 = légère : diminution des glandes inférieures à 30%
- 2 = moyenne : entre 30 et 70%
- 3 = sévère : disparition de plus de 71% des glandes

→ **Métaplasie intestinale (MI)**

La MI est habituelle dans les gastrites chroniques qui évoluent depuis longtemps. Elle est reconnue morphologiquement par la présence de cellules caliciformes et de cellules absorbantes, et histochimiquement par la présence de mucines acides détectées par des colorations spéciales (PAS-Bleu alcalin, Bleu alician aldéhyde fushine).

La MI est gradée en :

1=légère : moins de 30% de l'épithélium.

2=moyenne : 30 à 70%.

3=sévère : plus de 70%

→ ***Helicobacter pylori***

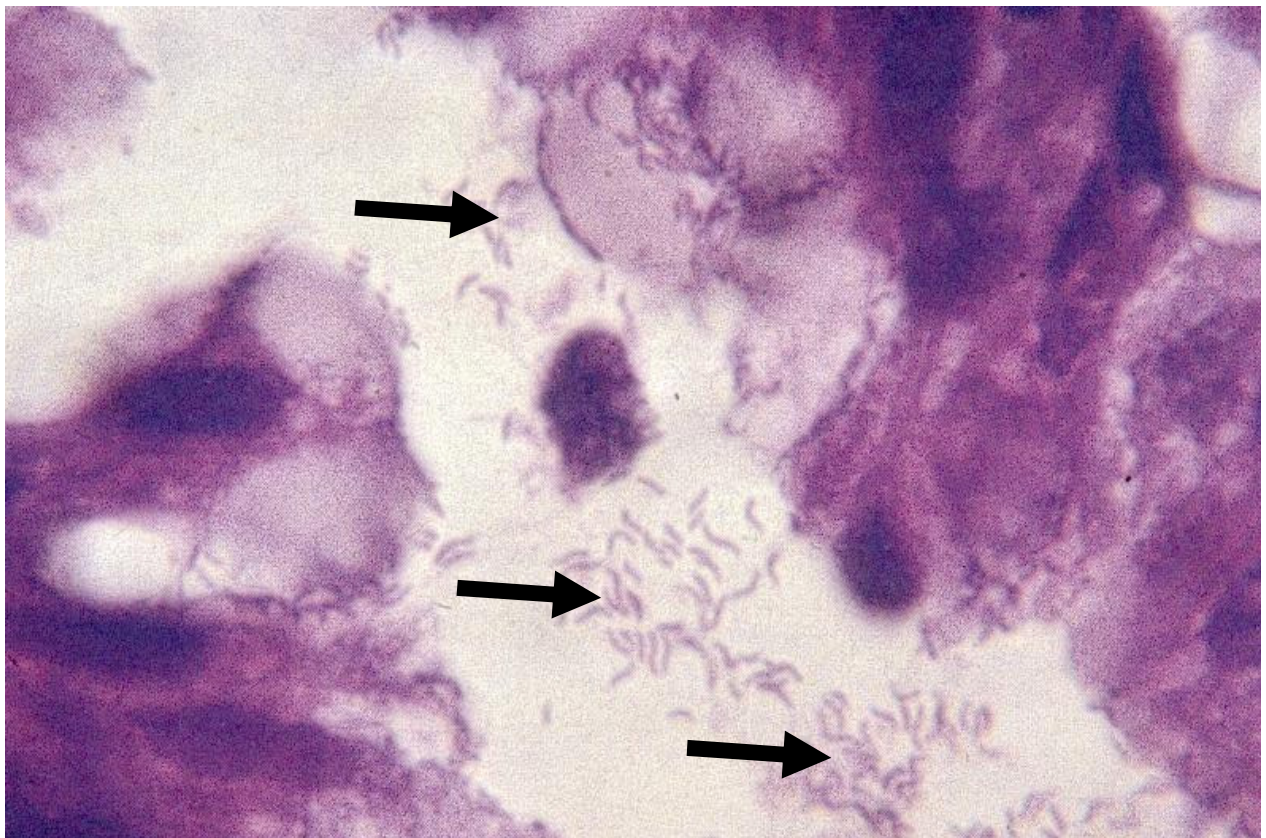
Ils seront retrouvés dans le mucus superficiel, le long de l'épithélium, en particulier au fond des cryptes. Ils ne sont jamais intra muqueux.

Leur quantification est beaucoup plus facile avec les colorations type Giemsa modifié ou crésyl violet :

1=légère : quelques *Hp* difficile à trouver.

2=moyenne : *Hp* facile à voir.

3=sévère : *Hp* en colonie dans tout le mucus.



Lumière d'une glande gastrique avec présence d'amas d'*Helicobacter pylori* (→). Source : Fléjou J. F. 8^{ème} congrès de l'A.I.P. Bamako 2005.



Lumière d'une glande gastrique avec présence d'amas d'*Helicobacter pylori* (→). Source : Fléjou J. F. 8^{ème} congrès de l'A.I.P. Bamako 2005.

→ Follicules lymphoïdes

La gastrite folliculaire est définie par des follicules lymphoïdes ayant un centre germinatif qui ne peut apparaître que sur des recoupes. Cependant, de petits follicules sans cellules activées permettent de porter le diagnostic de gastrite folliculaire.

1=légère : inférieur à 2 follicules sur l'ensemble des biopsies.

2=moyenne : 2 à 4 follicules.

3=sévère : supérieur à 4 follicules.

- Formes topographiques :

- **Gastrite antrale non atrophique** :

Environ 1/3 des patients ayant une gastrite chronique à l'*Hp* présente une gastrite antrale non atrophique, persistante le plus souvent asymptomatique, s'accompagnant d'une stimulation de la sécrétion de gastrine, ce type de gastrite est retrouvé au cours de la maladie ulcéreuse.

- **Gastrite atrophique multifocale** :

Chez d'autres patients à *Hp* positif, la gastrite s'étend à toute la muqueuse gastrique, antrale fundique et cardiale. Cette gastrite multifocale représente un facteur de risque pour le développement d'un adénocarcinome ou d'un lymphome gastrique.

2-5-2. Ulcères gastroduodénaux :

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale est une affection plurifactorielle chronique évoluant spontanément par poussées caractérisées par la présence d'un cratère ulcéreux, lésions anatomopathologiques symptomatique ou asymptomatique, susceptible de se compliquer d'hémorragie, de sténose ou de perforation.

Suite à l'infection à l'*Hp*, l'ulcère duodéal résulterait d'une hyper sécrétion acide induite par la gastrite antrale prédominante et du développement d'une métaplasie gastrique duodénale, alors que l'ulcère gastrique serait provoqué par la diminution de la résistance à l'acide secondaire à une gastrite diffuse et intense.

Au cours de l'ulcère duodéal, la place de la métaplasie gastrique au niveau du bulbe est capitale. Son apparition s'expliquerait par les effets de l'infection à l'*Hp*. Ce dernier est en effet retrouvé dans plus de 90 % des ulcères duodénaux qui se développent en association avec une gastrite à *Hp* agit sur la masse pariétale fundique et provoque une hyperchlorhydrie. Cette charge acide arrivant au niveau du bulbe induit le développement d'une métaplasie gastrique intrabulbaire éventuellement colonisée secondairement par *Hp*, créant alors une zone inflammatoire, véritable duodénite active. La métaplasie gastrique intrabulbaire est un phénomène constant au cours de l'ulcérogenèse des ulcères duodénaux et, associée à des modifications chimiques des mucines, elle représente une zone de faiblesse de la muqueuse duodénale favorisant l'apparition de l'ulcère.

Au cours de l'ulcère gastrique, la fragilité de la muqueuse semble être le facteur essentiel. La gastrite provoquée par *Hp* est souvent diffuse car associée à une atrophie fundique. L'ulcère siège à la frontière histochimique musculaire et vasculaire entre le fundus et l'antra. La gastrite chronique autour de l'ulcère peut être aggravée par divers agents agressifs en particulier les sels biliaires. Elle précède l'ulcère et représente un facteur important dans l'apparition de la perte de substance gastrique favorisée par la diminution de résistance de la muqueuse.

2-5-3. Lymphome de MALT :

C'est une tumeur gastrique maligne qui représente 5 % des cancers gastriques. C'est la localisation la plus fréquente des lymphomes non Hodgkiniens du tube digestif. Il se développe à partir de 2 populations lymphoïdes B :

- les petites cellules à l'origine des lymphomes gastriques de faible degré de malignité du MALT, souvent localisées avec une localisation lente.
- les grandes cellules à l'origine des lymphomes gastriques du MALT de haut degré de malignité, plus agressives.

Le tissu lymphoïde du tube digestif a une organisation particulière et appartient au groupe de tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (Mucosa –Associated Lymphoïd Tissue ou MALT).

Le lymphome de MALT est une des rares tumeurs malignes qui peut guérir après traitement anti-infectieux. En effet, l'infection à l'*Hp* joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de ce lymphome, probablement en favorisant le développement de clones de lymphocytes B en cas de gastrite folliculaire chronique. 90 % des patients ayant un lymphome gastrique de MALT sont infectés par l'*Hp*. Au stade précoce de faible grade de malignité, les lymphomes régressent après l'éradication d'*Hp*.

Le lymphome de MALT est classé en 4 stades selon la classification d'ANN-ARBOR, modifiée par Musshoff pour le tube digestif :

- Stades I E et II 1 E : lymphomes régionaux avec au plus une atteinte de ganglions paratumoraux.
- Stades II 2 E et III E et IV : Formes plus disséminées.

2-5-4. Adénocarcinome gastrique :

L'adénocarcinome gastrique est un épithélioma glandulaire, développé à partir de l'épithélium gastrique.

L'infection à l'*Hp* est responsable de la majorité des cancers gastriques. Cette bactérie est classée par l'OMS comme cancérigène de classe 1 depuis 1994. Ce rôle pronéoplasique peut se manifester chez un même patient sous ces 2 formes : adénocarcinome ou lymphome de MALT de façon synchrone ou métachrone, soulignant la nécessité d'une surveillance gastrique au long cours par endoscopie et biopsies gastriques. Les études seroépidémiologiques ont montré un risque significativement élevé de cancer gastrique distal de type intestinal ou diffus (cancer du cardia exclu) chez les sujets infectés par *Hp*.

L'éradication de *Hp* prévient le cancer gastrique chez les modèles animaux (2) et chez l'homme et diminue la récurrence de cancer en cas de résection gastrique partielle pour cancer superficiel. Le rôle majeur de *Hp* dans la physiopathologie multifactorielle du cancer gastrique est étayé par de nombreux travaux expérimentaux et cliniques. Cette infection est un facteur indépendant de développement des lésions prénéoplasiques (atrophie et métaplasie intestinale) et de progression de la métaplasie intestinale vers la dysplasie et le cancer gastrique selon la séquence classique gastrite chronique – cancer. Une méta analyse récente montre une régression significative de l'atrophie gastrique après éradication de *Hp*.

2-5-5. Dyspepsie chronique et *Helicobacter pylori*

L'infection à *Hp* représente une des causes de la dyspepsie, symptôme fréquent dans la population générale, d'étiologies multiples en rapport avec des affections digestives ou extradigestives. Lorsqu'il n'y a pas de cause organique identifiée à la suite d'un bilan comportant au minimum une endoscopie digestive haute sans lésion macroscopique, on parle de dyspepsie fonctionnelle ou non ulcéreuse qui concerne la majorité des cas. Cette entité est souvent associée à une gastrite chronique à *Hp*,

dont le diagnostic formel repose sur les biopsies gastriques. Cependant la réalisation systématique de ces biopsies n'avait pas été recommandée par la conférence de consensus française (1995 et révision de 1999), en l'absence de lésion endoscopique significative. Depuis lors, plusieurs méta-analyses des essais contrôlés publiés ont démontré un gain faible mais significatif de l'éradication de *Hp* par rapport au placebo. La dernière, en 2003, a évalué ce gain à 8% avec un nombre de patients à traiter de 15 pour faire disparaître les symptômes dyspeptiques chez un patient. Il a été également démontré que cette stratégie est coût/efficace [3,17]. Elle offre l'avantage supplémentaire de pouvoir prévenir ou de guérir un ulcère gastroduodéal futur ou inconnu lié à *Hp*.

2-5-6. Anémie ferriprive (23) :

Cette anémie est retrouvée chez 2% des hommes et chez 5% des femmes. Elle peut s'expliquer par soit l'utilisation du fer par la bactérie pour son métabolisme, soit un trouble de l'absorption du fer par hypochlorhydrie, soit un saignement occulte chronique par des lésions (ulcère, érosion).

2-5-7. Purpura thrombopénique idiopathique et infection à *Hp* (23) :

Certaines études ont montré une prévalence plus élevée de l'infection à *Hp* chez les patients ayant un purpura thrombopénique idiopathique comparativement à un groupe contrôlé. De plus l'éradication d'*Hp* induit chez certains de ces patients une augmentation significative du taux des plaquettes. Ainsi on peut proposer la recherche d'*Hp* et son éradication en cas de positivité chez les patients ayant un purpura thrombopénique idiopathique.

2-5-8. Autres pathologies :

Des études ont été publiées concernant le rôle hypothétique de *Hp* dans l'urticaire chronique.

Une gastrite atrophique diffuse à *Hp* pourrait diminuer l'absorption de la vitamine B12 par l'hypochlorydrie et le déficit en facteur intrinsèque induit et provoquer une anémie parabiermerienne éventuellement rare.

De nombreuses études ont précisé l'impact de *Hp* dans l'athérosclérose en montrant une association faible avec la cardiopathie ischémique et les accidents vasculaires cérébraux(AVC) et un rôle potentiel des souches d'*Hp* *cagA* positives dans l'histoire naturelle des AVC d'origine athéromateuse.

Ces résultats sont intéressants, mais n'ont pas actuellement d'impact en pratique clinique.

Des publications récentes suggèrent une interaction entre l'infection à *Hp* et le traitement de la maladie de Parkinson par L-dopa.

Des résultats préliminaires sont en faveur d'une diminution de la production gastrique de ghréline par l'infection à *Hp*, corrélée au degré d'atrophie muqueuse, qui pourrait agir sur le statut nutritionnel, notamment chez le sujet âgé.

2-6- Stratégies diagnostiques :(18, 21, 22, 26, 27, 28)

La recherche de l'infection à *Hp* est en pratique justifiée en cas d'indication d'un traitement d'éradication. Le choix d'un test parmi les nombreuses techniques validées « invasives » ou « non invasives » repose sur la nécessité ou non d'une exploration endoscopique du malade et la prise en compte des avantages et des inconvénients de chaque technique ainsi que leurs couts respectifs.

2-6-1. Méthodes invasives

- Examen anatomopathologique :

Il s'agit de la technique la plus courante et l'une des plus fiables si elle est bien réalisée.

La fiabilité des résultats notamment la sensibilité dépend de plusieurs facteurs : le nombre et le site des biopsies, le type de coloration, l'expérience du pathologiste et les circonstances de prélèvements (hémorragie, prise d'antibiotique etc.)

En effet, les bactéries ne sont pas également réparties sur la surface muqueuse et c'est au niveau de l'angulus et de la région sous cardiale que leur concentration est la plus importante. Il est nécessaire d'obtenir au moins 2 biopsies antrales et fundiques pour éviter des biais d'échantillonnage, et si possible une biopsie supplémentaire au niveau de l'angulus comme recommandé par le « Sydney System ». Cette répartition des biopsies a également comme intérêt de permettre une analyse du type de gastrite en fonction de la répartition et de la nature des lésions.

La recherche histologique repose sur l'identification de la bactérie à l'aide de colorations simples (coloration de Giemsa modifiée, cresyl violet) ou plus complexes mais plus précises (coloration de Warthin – Starry, coloration trichrome de Genta ou d'El Zimaity). Ces colorations permettant d'identifier *Hp* par sa morphologie incurvée et spiralée, présent dans le mucus ou les espaces intercellulaires, mais quasi jamais intracellulaires. La sensibilité et la spécificité sont de 95 %.

- **Test rapide à l'uréase :**

Ce test permet de détecter l'activité uréase d'*Hp* dans des prélèvements antraux. L'intérêt principal de ce test est la rapidité de la réponse en cas de test positif car permet un diagnostic dans l'heure qui suit la réalisation des biopsies perendoscopique. Sa sensibilité est d'environ 80 % et sa spécificité près de 100%. Les biopsies sont déposées sur une petite plaque (gélose ou membrane), comportant une cupule contenant une solution d'urée associée à du rouge phénol, indicateur coloré de PH. L'ammoniaque libérée par l'hydrolyse de l'urée entraîne une alcalinisation du PH et un changement de couleur, qui vire du jaune au violet ou au rouge, indiquant alors indirectement la présence d'*Hp*.

La lecture est effectuée après un délai de 1 à 2 heures, pendant lequel le kit doit être maintenu à 37°C pour augmenter la sensibilité du test qui est réduite si la densité bactérienne est faible, la spécificité atteignant 95 %

- **Culture des biopsies :**

La culture est la méthode diagnostique la plus spécifique. Elle permet d'identifier la bactérie, de tester *in vitro* sa résistance aux antibiotiques de caractériser des facteurs de virulence et de faire un typage génétique pour étude épidémiologique. Elle est difficile en raison de la fragilité de la bactérie, et de sa croissance lente (nécessitant parfois jusqu'à 12 jours). Sa sensibilité est variable, très dépendante des conditions de transport et de culture. Le prélèvement doit être maintenu dans une atmosphère micro aérobie réfrigérée à 4°C pendant son acheminement au laboratoire de bactériologie en moins de 4 heures.

- **Amplification génique de l'ADN de *Helicobacter Pylori* (PCR) :**

Une amplification génique par polymérase chain réaction (PCR) peut être réalisée sur différents supports : biopsies fraîches, matériel fixé et

inclus en bloc de paraffine, liquide gastrique, selles urines, salives, plaque dentaire.

Sa sensibilité est de plus de 90 %, sa limite étant de 10 à 100 bactéries en raison de la présence fréquente d'inhibiteur de l'ADN polymérase dans les prélèvements. Sa spécificité, proche de 100 % permet la recherche de mutation de résistance à la clarythromycine, ou à la tétracycline, ou de rechercher les gènes de virulences tels que CagA ou Vac A. La PCR est partie intégrante de plusieurs techniques de typage moléculaire dont le but est la comparaison de différentes souches de bactéries entre elles. Des techniques de PCR quantitative sont également en développement.

2-6-2. Méthodes non invasives :

- Sérologie :

Elle recherche la présence d'anticorps de type IgG, qui apparaissent 2 à 3 semaines après le début de l'infection par différentes techniques : Elisa, Western Blot, immunofluorescence. La méthode immuno-enzymatique Elisa est la plus couramment employée pour détecter les anticorps anti *Hp* dans le sérum. Le taux des anticorps reste élevé tant que persiste l'infection mais la sérologie est déconseillée pour le contrôle précoce de l'éradication de *Hp* en raison d'une diminution lente et inconstante des anticorps. Elle permet de connaître immédiatement le statut *Hp* avec une sensibilité et une spécificité de 80-95 %.

L'utilisation diagnostique de la sérologie est intéressante pour les études épidémiologiques et pour le suivi thérapeutique sur le plan individuel. Il est alors nécessaire de comparer le taux d'anticorps avant et après traitement. Une diminution de plus de 50 % du taux d'anticorps 6 à 9

mois après le traitement antibiotique suffit comme témoin d'éradication bactérienne.

En revanche, en cas d'éradication bactérienne contrôlée, la séronégativité peut n'être jamais obtenue, même plusieurs années après le traitement un réascension du taux d'anticorps témoigne d'une réinfection.

- **Test respiratoire à l'urée marquée au 13 C (Breath – test) :**

Ce test utilise la propriété uréase d'*Hp*. Après un jeun de 12 heures un repas – test est donné contenant de l'urée marquée au carbone 13 ou au carbone 14, associé à de l'acide citrique. Si la bactérie est présente, l'urée est métabolisée en $\text{CO}_2 + \text{NH}_3$, le CO_2 marqué est absorbé au niveau sanguin et transporté sous forme de bicarbonate jusqu'aux poumons puis expiré et détecté dans l'air expiré par spectrométrie de masse, ou spectrométrie laser ou infra rouge pour le carbone 13, ou par détection de la radioactivité pour le carbone 14.

Avant puis 30mns après ce repas, un recueil de l'air expiré est réalisé, afin d'en mesurer la teneur en CO_2 marqué. Le seuil de positivité se situe entre 4 et 5%. Plus la charge bactérienne est importante, plus la quantité de CO_2 expirée est grande, permettant en théorie une évaluation semi quantitative.

Il s'agit essentiellement de la recherche d'antigène d'*Hp* dans les selles pour une technique de type Elisa. L'arrivée de nouvelles techniques avec des anticorps monoclonaux (test HP Star) a permis d'améliorer nettement ces résultats. Un test rapide réalisable en 10 minutes, au cabinet médical a également été développé (Immunocard Stat). L'intérêt principal est la faisabilité chez un patient compliant, car il suffit d'un recueil de selles.

La recherche d'antigène dans les selles est indiquée essentiellement en contrôle d'éradication. Elle offre une alternative séduisante de dépistage de masse. Sa sensibilité est de 82% et sa spécificité de 98%, la valeur prédictive positive est de 94% et la valeur prédictive négative est de 75%.

- **Tests urinaires :**

Les deux tests principaux existant : Rapirum^R et Urinelsa^R.

- **Tests salivaires :**

Les tests antigéniques de type Elisa sur la salive (Helisal^R, Orasure^R) sont très simples à réaliser, mais les résultats ne sont pas encore suffisants pour une utilisation pratique.

- **Détection antigénique dans les selles :**

Cette méthode identifie l'infection active avec d'excellentes valeurs prédictives négatives et positives avant et après traitement d'éradication.

2-7- Traitement : (21, 27, 29)

2-7-1. Indications

- **Indications recommandées :**

- Antécédents ulcéreux personnels prouvés, sans éradication d'*Hp* préalable.
- Patient porteur d'UGD simple ou compliqué.
- Lymphome gastrique de MALT.
- Patient gastrectomisé pour cancer.
- Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré.
- Dyspepsie chronique.

- **Indications discutables**

- Traitement continu par inhibiteur de la pompe à protons(RGO).
- Traitement chronique par AINS ou aspirine faible dose.

- Lésions pré néoplasiques gastriques : atrophie et /ou métaplasie intestinale.
- Anémie ferriprive inexplicée.
- Purpura thrombopénique idiopathique ou auto-immun..

2-7-2. Eradication de *l'Helicobacter pylori* :

- Trithérapie avec IPP de 7 à 14 jours.

- **1^{ère} ligne** (IPP double dose/jour en 2 prises + Amoxicilline 1g 2 fois/jour + Clarythromycine 500 mg 2 fois/ jour pendant 7 jours).

En cas d'échec du schéma précédent ou en cas d'allergie à l'Amoxicilline le schéma utilisé est : (I.P.P double dose en 2 prises + Métronidazole 500 mg 2 fois / jour + clarythromycine 500 mg 2 fois / jour) pendant 7 jours).

- **2^e ligne** en cas d'intolérance ou de forte prévalence de résistance à la clarythromycine on peut utiliser le schéma (IPP + Amoxicilline + Métronidazole).
- **Traitement de recours (3^e ligne) :**
 - IPP-Lévofoxacine-Amoxicilline.
 - IPP-Rifabutine-Amoxicilline.
 - IPP-Lévofoxacine-Rifabutine.

- Quadrithérapie avec bismuth de 7 à 14 jours.

- Bismuth-IPP-Tétracycline-Métronidazole.

- Traitement séquentiel de 10 jours (5j+5j)

IPP-Amoxicilline.

IPP-Clarythromycine-Tinidazole.

2-7-3.Vaccination anti *Helicobacter pylori* (37) :

La recherche d'un vaccin anti *Hp* a commencé dès 1990. La mise au point d'un vaccin a progressé, tant dans la sélection antigénique que

dans celle d'adjuvants dans le choix des voies d'immunisation. Plusieurs antigènes, tels que uréase, HspA, VacA, ont été identifiés comme des composants potentiels de vaccins et leur valeur a été confirmée sur différents modèles d'animaux. Des agents non toxiques développant l'immunité de la muqueuse sont maintenant disponibles et utilisables chez l'homme.

3. PATIENTS ET METHODES

3-1. Type d'étude et durée

L'étude a été prospective avec une comparaison des résultats selon le statut *Hp* et s'est déroulée d'Avril 2008 à Mars 2009.

3-2. Lieu de l'étude

L'étude était réalisée dans les formations sanitaires suivantes :

- Centre Hospitalo-universitaire Gabriel Touré
- Cabinet médical " les ETOILES"
- Cabinet médical " Promenade des Angevins"
- Clinique "FARAKO"

3-3. Patients

L'étude a porté sur des patients présentant un ulcère gastroduodéal.

3-3-1. Critères d'inclusion ont été :

- Ulcère gastroduodéal endoscopiquement prouvé.
- Biopsies gastriques à la recherche d'*Hp*.
- Patients naïfs de traitement anti sécrétoire et /ou antibiotique depuis au moins quatre semaines.
- Patients ayant suivi correctement le traitement d'éradication d'*Hp*.
- Patients revus pour contrôle endoscopique de l'ulcère avec biopsies à la recherche d'*Hp*.

3-3-2. Critères de non inclusion :

- Ulcère gastroduodéal sans biopsies pour la recherche d'*Hp*.
- Traitement anti sécrétoire et/ou antibiotique dans les quatre semaines précédant l'endoscopie digestive.
- Biopsies non interprétables ou égarées.
- Patients non revus à l'endoscopie de contrôle

3-4. Méthodes

3-4-1. Examen clinique

- Interrogatoire a précisé les caractéristiques de la douleur ulcéreuse et les signes associés comme les vomissements la notion d'hémorragie digestive, les nausées, le syndrome dyspeptique. L'interrogatoire a précisé également une prise de médicaments anti sécrétoires ou antibiotiques dans les quatre semaines précédant l'endoscopie. Les caractéristiques sociodémographiques ont été également répertoriées.

- L'examen physique avait pour but de rechercher une complication de la maladie ulcéreuse ou d'autres pathologies.

3-4-2. Examens para cliniques

- L'endoscopie digestive haute a été réalisée à la recherche d'un ulcère gastroduodéal. En cas d'ulcère visualisé, des biopsies ont été réalisées dans l'antra (deux prélèvements), le fundus (deux prélèvements) et sur l'angle de la petite courbure (un prélèvement). Les biopsies ont été fixées au formol à 10%.

- L'examen anatomopathologique

Les fragments biopsiques ont été examinés macroscopiquement puis soumis à des techniques de déshydratation et d'inclusion dans la paraffine. Nous avons ensuite procédé à la coupe des blocs obtenus avec un microtome rotatif. Les lames ont été colorées à l'hématéine éosine. La lecture a été faite à l'aide du microscope optique au faible puis au fort grossissement. L'*Hp* a été recherché à l'aide de la classification de **Sidney** qui étudie et quantifie six critères :

- La densité cellulaire pour la chronicité des lésions.
- Les polynucléaires pour l'activité.
- La quantité de glandes pour l'atrophie.

- La métaplasie intestinale.
- *Helicobacter pylori*.
- Follicule lymphoïde.

Chaque critère était gradué en intensité légère, moyenne ou sévère.

3-4-3. Traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*

Il associait pendant sept jours l'Oméprazole à 40mg /jour en deux prises au Métronidazole à 1g/jour en deux prises et à l'Amoxicilline à 2g/jour en deux prises. A partir du 8 jour, l'Oméprazole était poursuivi pendant trois à cinq semaines selon le siège de l'ulcère à raison de 20mg en une prise. En cas d'échec à ce premier schéma la Clarythromycine à raison de 1g/jour en deux prises était substituée au Métronidazole.

3-4-4. Suivi des patients

Les patients *Hp* positif étaient contactés soit par téléphone, soit par des personnes « contact ». Les malades étaient interrogés pour évaluer une modification de la symptomatologie. Une endoscopie était faite au moins quatre semaines après le traitement. L'évolution endoscopique de l'ulcère était appréciée et les biopsies étaient systématiques qu'il y ait ou non une lésion de la muqueuse en vue d'une recherche d'*Hp*.les malades étaient revus 6mois après le traitement d'éradication pour réévaluation.

3-4-5. Support des données

Les données ont été colligées sur une fiche individuelle d'enquête.

Les données ont été saisies et analysées sur Epi-info 6.0. Nous avons utilisé le test Khi2 pour comparer les résultats qui étaient significatifs pour une probabilité $p < 0,05$

4. RESULTATS

Durant la période de l'enquête nous avons colligé 65 patients présentant un UGD dont 36 étaient *Hp* + soit 55,4% et 29 *Hp* \ominus soit 44,6 %.

4-1- Données sociodémographiques

Tableau I : Répartition des patients selon les tranches d'âges et le statut *Hp*

Statut <i>HP</i> Tranches d'âge (ans)	<i>Hp</i> + n (%)	<i>Hp</i>- n (%)	<i>p</i>
15-20 (N=3)	2 (67%)	1 (33%)	0,4142
21-30 (N=14)	9 (64%)	5 (36%)	0,1305
31-40 (N =6)	2 (33%)	4 (67%)	0,2482
41-50 (N=19)	12 (63%)	7 (37%)	0,1047
51-60 (N=14)	5 (36%)	9 (64%)	0,1305
61 et plus (N=9)	6 (67%)	3 (33%)	0,1572

L'âge moyen des patients *Hp* était de $44,83 \pm 16,43$ ans.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la prévalence de *Hp* selon les tranches d'âge.

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe et le statut *HP*

Statut <i>HP</i>	Hp + n(%)	Hp – n(%)
Sexe		
Masculin (N=42)	23 (55%)	19 (45%)
Féminin (N =23)	13 (56%)	10 (44%)

P=0,8914

Le sex- ratio de l'échantillon des patients ulcéreux était de 1,83.

La prévalence de *Hp* n'était pas significativement associée au sexe.

Tableau III : Répartition des patients selon la profession et le statut *Hp*

Statut <i>HP</i>	Hp + n(%)	Hp – n'%)	p
Profession			
Ménagère (N=17)	9 (53%)	8 (74%)	0,7316
Elève/étudiant (N=15)	7 (47%)	8 (53%)	0,7150
Ouvrier (N=8)	6 (75%)	2 (25%)	0,0455
Commerçant (N=9)	6 (67%)	3 (33%)	0,1572
Cultivateur (N=7)	5 (71%)	2 (29%)	0,1088
Fonctionnaire (N=5)	2 (40%)	3 (60%)	0,5266
Tailleur (N=1)	1 (100%)	00 (0%)	-
Chauffeur (N=2)	0 (0%)	2 (100%)	-
Retraité (N=1)	0 (0%)	1 (100%)	-

L'infection à *Hp* était significativement associée à l'UGD chez les ouvriers.

4-2. Signes cliniques

Tableau IV : Répartition des patients selon les signes cliniques et le statut *Hp*

Statut <i>HP</i> Signes cliniques	Hp + n(%)	Hp – n(%)	<i>p</i>
Epigastralgie (N=63)	34 (54%)	29 (46%)	0,3729
Nausées (N=24)	15 (62%)	9 (38%)	0,0832
Vomissements (N=27)	15 (55%)	12 (45%)	0,4142
Diarrhée (N=1)	00 (0%)	1 (100%)	0,1572
Constipation (N=15)	8 (53%)	7 (47%)	0,7150
Hémorragie digestive (N=25)	15 (60%)	10 (40%)	0,1572
Amaigrissement (N=33)	15 (45%)	18 (55%)	0,4601
Pâleur conjonctivale (N=5)	2 (40%)	3 (60%)	0,5270
Syndrome dyspepsique (N=1)	1 (100%)	00 (0%)	0,1572

Aucun signe clinique n'était significativement associé à la présence de *Hp*.

4-3. Les données endoscopiques

Tableau V : Répartition des patients selon le siège de l'ulcère et le statut *Hp*.

Statut <i>HP</i> Siège de l'ulcère	Hp + n(%)	Hp – n(%)	<i>p</i>
Duodénum (N=36)	18 (50%)	18 (50%)	1
Estomac (N=26)	17 (65%)	9 (35%)	0,0265
Estomac + duodénum (N=3)	1 (33%)	2 (67%)	0,4142

La localisation gastrique était significativement associée à la présence de *Hp* ($p=0,0265$).

Tableau VI : Répartition des patients selon la taille de l'ulcère et le statut *Hp*.

Statut <i>HP</i> Taille de l'ulcère en mm	Hp + n(%)	Hp – n(%)	<i>p</i>
≤ 10 (N=36)	13 (36%)	23 (64%)	0,0184
11-20 (N=8)	1 (12%)	7 (88%)	0,0026
21-30 (N=7)	5 (71%)	2 (29%)	0,1088
31-40 (N=5)	2 (40%)	3 (60%)	0,5270
41-50 (N=5)	1 (20%)	4 (80%)	0,0577
> 50 (N=7)	2 (29%)	5 (71%)	0,1088

La présence de *Hp* ne semblait pas influencer significativement la taille de l'ulcère.

4-4. Les données histologiques

Tableau VII : Répartition des patients selon la classification de la gastrite et le statut de l'*Hp+*.

Statut <i>HP+</i> Histologie	Effectif	Pourcentage
Gastrite chronique (N=65)	36	55 %
Gastrite active (N=65)	36	55 %
Gastrite atrophique (N=5)	4	80 %
Follicule lymphoïde (N=4)	4	100 %
Métaplasie intestinale (N=2)	1	50 %

P=0,000039

Les lésions histologiques étaient significativement associées à la présence de *Hp*.

Tableau VIII : Répartition des patients selon la sévérité des lésions histologiques et le statut *Hp+*.

Sévérité des lésions histologiques \ Statut <i>Hp+</i>	Légère	Modéré	Sévère
Densité cellulaire	2 (5,5%)	34 (94,4%)	0 (0%)
Activité de la gastrite	5 (13,9%)	29 (80,6%)	2 (5,6%)
Atrophie gastrique	4 (11,1%)	0 (0%)	00 (00%)
Métaplasie intestinale	1 (2,8%)	0 (0%)	00 (00%)
Follicule lymphoïde	4 (11,1%)	0 (0%)	00 (00%)
<i>Helicobacter pylori</i>	30 (83,3%)	6 (16,7%)	00 (00%)

$p=0,10^{-7}$

$p=0,00053$

$p=0,4694$

Les lésions histologiques légères et modérées étaient significativement associées à la présence de *Hp*.

4-5. Résultats après traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* chez les patients *Hp+* :

Sur 36 patients *Hp+*, 30 ont bénéficié d'une endoscopie avec biopsies de contrôle sur lesquels :

- 23 avaient cicatrisé leur ulcère soit un taux de cicatrisation de 76,7%.
- 22 patients avaient une éradication de *Hp* soit un taux d'éradication de 73,3%.
- 7 patients avaient toujours un ulcère *Hp+* soit 23,33 %.
- 1 patient ayant un ulcère cicatrisé était toujours porteur de *Hp* soit 4,34%.

Tableau IX : Répartition des patients selon l'évolution clinique après éradication de l'Hp.

Période Evolution clinique	Avant n(%)	Après n(%)	p
Epigastralgie (N= 22)	21 (95,4%)	1 (4,5%)	0,0000003
Nausées (N= 22)	9 (41%)	0 (0 %)	0,0037
Vomissements (N= 22)	9 (41%)	0 (0 %)	0,0037
Constipation (N= 22)	3 (13,6%)	0 (0 %)	0,1114
Hémorragie digestive (N= 22)	10 (45,4%)	0 (0 %)	0,0020
Amaigrissement (N= 22)	9 (41%)	0 (0 %)	0,0037
Pâleur conjonctivale (N= 22)	2 (9,1%)	0 (0 %)	0,1972
Syndrome dyspeptique (N= 22)	1 (4,5%)	0 (0 %)	0,3657

Le taux de régression des signes était significativement associé à l'éradication de *Hp* dans la plupart des cas.

Tableau X : Répartition des patients selon l'évolution histologique après éradication de l'*Hp*.

Evolution histologique	Période	Avant n(%)	Après n(%)	p
Gastrite chronique (N= 22)		22 (100 %)	22 (100%)	0,2061
Gastrique active (N= 22)		22 (100%)	18 (81,8%)	0,9371
Gastrite atrophique (N= 22)		3 (13,6%)	0 (0%)	0,1114
Follicule lymphoïde (N= 22)		2 (9,1%)	0 (0%)	0,1972
Métaplasie intestinale (N= 22)		1 (4,5%)	1 (4,5%)	0,8763

Il n'a pas été constaté de différence significative entre les lésions histologiques après éradication de *Hp*.

Tableau XI : Répartition des patients selon la sévérité des lésions histologiques après de l'Hp.

Période Sévérité des lésions histologiques	Avant éradication			Après éradication		
	Légère	Modéré	Sévère	Légère	Modéré	Sévère
Densité cellulaire	1 (4,5%)	21 (95,4%)	0 (0%)	7 (31,8%)	15 (68,1%)	0 (0%)
Activité de la gastrite	1 (4,5%)	20 (90,9%)	1 (4,5%)	12 (54,5%)	6 (27,2%)	0 (0%)
Atrophie gastrique	3 (13,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Follicule lymphoïde	2 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Métaplasie intestinale	1 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Helicobacter pylori</i>	19 (86,3%)	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

La sévérité des lésions histologiques régressait dans l'ensemble après éradication de *Hp*.

5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Nous avons mené une étude prospective sur l'infection par *Hp* et son éradication au cours de l'ulcère gastroduodéal. Au cours de cette étude 65 patients ont répondu à nos critères d'inclusion. La taille de notre échantillon a été limitée par :

- le cout élevé et le caractère invasif de l'endoscopie.
- la qualité de certains prélèvements biopsiques ininterprétables.
- Antibiogramme non fait.

Malgré ces limites notre étude est originale au Mali. Elle a permis d'apprécier le taux d'éradication de *Hp* au cours de la maladie ulcéreuse gastroduodénale.

Notre étude a porté sur 65 cas d'ulcère gastroduodéal dont 36 étaient *Hp* positif, soit une fréquence de 55,4 %. Cette fréquence est inférieure à celles rapportées par TRAN et al (30) et par LUTGEN et al (31) qui ont trouvé des fréquences respectivement de 96 % et de 76,3 %. Notre résultat est comparable à celui de MATCHI (32) qui a rapporté 52,5%. Cette faible fréquence peut s'expliquer par la taille limitée de notre échantillon, et aussi par une clairance éventuelle au cours d'une automédication antérieure en particulier prise de fluoroquinolone. Un biais de sélection n'est pas exclu.

L'âge moyen des patients était de 43,1+-15,85 avec pour extrêmes 15 ans et 99 ans.

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative de la prévalence de *Hp* selon l'âge (tableau I). COLIN et al (33) ont rapporté une diminution de cette prévalence avec l'âge. Dans notre cadre d'étude, l'infection pourrait être acquise dès l'enfance et être observée à tout âge selon un effet cohorte.

Le sex-ratio dans notre étude était de 1,83 en faveur des hommes. La prédominance masculine a été rapportée par MATCHI (32) avec un sex ratio de 3,06 et par LUTGEN et al pour qui les hommes étaient plus touchés que les femmes ($p=0,03$) (31). La représentation plus importante des hommes dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que les hommes ont plus accès aux soins que les femmes. Un biais de sélection n'est pas exclu car le recrutement a été consécutif sans appariement.

L'infection à *Hp* était significativement associée à l'UGD chez les ouvriers. Dans l'étude de KONATE et al (10), les femmes au foyer ont représenté 38,10% de l'échantillon. Cette constatation pose le problème classique de la relation entre infection à *Hp* et le bas niveau d'hygiène.

L'épigastrie a été plus rapportée par les malades (tableau IV). Cependant aucun signe clinique n'était significativement associé à la présence de *Hp*. IBRAH (1) et NONO (34) ont rapporté des résultats similaires. La présence d'*Hp* n'interfère pas sur la fréquence des manifestations cliniques de la maladie ulcéreuse. Cependant classiquement le statut *Hp* positif peut entraîner des complications et des récurrences.

Sur le plan endoscopique la localisation gastrique était significativement associée à la présence d'*Hp* ($p=0,0265$). MATCHI (32) et COLIN et al (33) ont rapporté une fréquente localisation duodénale.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative quant à la taille de l'ulcère (tableau VI).

Sur le plan histologique, un même patient pouvait avoir plusieurs lésions histologiques. Dans notre étude toutes les lésions histologiques étaient significativement associées à la présence de *Helicobacter pylori*

($p= 0,000039$) :(tableau VII). Ces résultats sont comparables à ceux de KONATE et al (10). KENGNE (35) a rapporté 45,6% d'atrophie, 4,3% de métaplasie intestinale, 14,6% de follicule lymphoïde.

Les lésions histologiques légères et modérées étaient significativement associées à la présence de *Helicobacter pylori* dans notre étude (tableau VIII). KONATE et al (10) avaient trouvé des résultats superposables.

Notre taux d'éradication de 73,3% était superposable à ceux de DUPAS et al (12), de WERMEILLE et al (36) et de LUTGEN (31) qui avaient trouvé respectivement 69% avec Ranitidine, Clarythromycine et Amoxicilline, 65,4% avec Lansoprazole, Amoxicilline et Clarythromycine et 68,4% avec Oméprazole, Amoxicilline et Clarythromycine. Notre résultat est inférieur à celui de TRAN et al (30) qui était de 95% et supérieur à celui de M'BAYE et al (37) qui était de 48,6% avec Amoxicilline, Métronidazole et Oméprazole. Dans une méta analyse, VILLORIA et al (38) rapportent qu'un gain maximum d'efficacité pour l'éradication est obtenu lorsqu'on passe de l'Oméprazole 20mg à l'Esoméprazole 40mg.

Une cicatrisation de l'ulcère a été observée chez 76,7% des patients. DUPAS et al (35) et TRAN et al (30) ont rapporté respectivement 86% et 93% de taux de cicatrisation après éradication.

L'échec de l'éradication pourrait s'expliquer par une inobservance au traitement ou une résistance aux antibiotiques utilisés eu égard à la large consommation de ces substances.

CONCLUSION

L'ulcère gastroduodéal est une pathologie fréquente et son association avec *Hp* reste encore intangible. Ce travail confirme cette assertion. Néanmoins l'éradication de l'infection est possible. Dans notre contexte où une résistance aux molécules utilisées était redoutée, un taux d'éradication de 73,3% a été obtenu. Ce taux pourrait être meilleur si les antibiotiques utilisés ne l'étaient pas à grande échelle par notre population et dans d'autres situations.

L'effet de ce traitement sur la cicatrisation de l'ulcère est aussi significatif. Nous avons constaté un taux de cicatrisation constant lorsque *Hp* était éradiqué et la persistance de l'ulcère était toujours associée à la présence de la bactérie. Ces constatations démontrent encore le rôle de *Hp* dans la maladie ulcéreuse et la nécessité de son éradication pour espérer la cicatrisation de l'ulcère et la prévention de ses complications.

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude nous recommandons :

- La formation des praticiens aux différentes techniques de diagnostic de *Hp*.
- L'amélioration et l'accès aux différentes techniques de diagnostic de *Hp*.
- La multiplication des centres d'endoscopie digestive et en amont la formation des spécialistes.
- La recherche et l'éradication de *Hp* en présence de tout ulcère.
- L'amélioration de l'hygiène en général permettant une diminution du taux d'infection.

REFERENCES

1. IBRAH M.

Infection à *Helicobacter pylori* et les pathologies gastroduodénales dans les centres d'endoscopie de l'hôpital du Point G.

These, Med, Bamako, 2000 ; 23.

2. DICKO S B épouse DICKO.

Infection à *Helicobacter pylori* et pathologies gastroduodénales chez l'enfant de 5 à 15 ans dans le centre d'endoscopie digestive de l'hôpital du Point G.

These, Med, Bamako, 2000; 74.

3. L'*Helicobacter pylori*: une hélice à deux faces.

http://www.meanomadio.com/content/show_articles.asp?ID167.

4. BALLIAN A, BALLIAN C, SORENSSEN B, BARRI-OVA N, SITRUK V, ASNACIOS A et al.

Hépatogastro-entérologie. Nouvelle édition. Paris: ellipses. 2008; 478p.

5. DELTENRE M, NYST J.F, JONAS C, GLUPCZYNSKI Y, DE PREZ C, BURETTE A.

Données cliniques, endoscopiques et histologiques chez 1100 patients dont 574 colonisés par *Campylobacter pylori*.

Gastroenterol Clin Biol 1989 ; 13 : B89-95.

6. MBENGUE M, BOYE C S.

Helicobacter pylori en Afrique.

Acta Endoscopica 1999 ; 29(4) : 525-526.

**7. MBENGUE M, DIOUF M L, DANGOU J M, KA M M, BA-SECK A,
NDIAYE M F, MOREIRA-DIOP T, NDIAYE P D, BAO O.**

Fréquence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez des sujets symptomatiques au Sénégal.

Med Trop 1997 ; 57 : 256-258.

8. HOLCOMBE C, OMOTARA B A, ELDRIDGE J, JONES D M.

Helicobacter pylori the most common bacterial infection in Africa: a random serological study.

Am J Gastroenterol 1992; 87: 28-30.

**9. GLUPCZYNSKI Y, BOURDEAUX L, VERHAS M, DE PREZ C,
DE VOS D, DEVREKER T.**

Use of a urea breath test versus invasive method to determine the prevalence of *Helicobacter pylori* in Zaire.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992 ; 11 : 322-327.

**10. KONATE A, DIARRA M, SOUCKO-DIARRA A, DEMBELE M,
BAH N, KALLE A, TRAORE H A, MAIGA M Y.**

Gastrites chroniques à l'ère d' *Helicobacter pylori* au Mali.

Acta Endoscopica 2007 ; 37 (3): 315-320.

11. KANONI N, BELABBES F, CHAOUI Z, NYA M, MANSOURI T, DAKKA T et al.

Les gastrites chroniques de l'adulte. Etude endoscopique et anatomopathologique. Relation avec *Helicobacter pylori*.
Acta Endoscopica 1998 ; 28 (3) : 285.

12. DUPAS J.P, CORALLO J, HELBERT T, ZAIM M.

La poursuite du traitement anti sécrétoire après trithérapie d'éradication de *Helicobacter pylori* n'est pas nécessaire pour obtenir la cicatrisation des ulcères duodénaux.
Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 638-643.

13. DOMINIQUE DE KERVIN J.

Recommandations d'éradication de *Helicobacter pylori* en 2008.
Hépto-Gastro 2008;15(5) : 363-370.

14. DUPAS J.L.

Comment éradiquer *Helicobacter pylori* en première intention en France ?
Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 467-472.

15. GLUPCZYNSKY Y, MEGRAUD F, LOPEZ-BREAT M, ANDERSEN LP.

European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 820-823.

16. MEGRAUD F.

Helicobacter pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing.

Gut 2004; 53: 1374-1384.

17. *Helicobacter pylori*.

<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no6/jalava.htm>

18. FREXINOS J, BUSCAIL L, STAUMONT G, SUDUCA J.M, OTAL PH, FOURTANIER G et al.

Hépatogastro-entérologie Proctologie. 5^{ème} édition. Paris : Masson. 2003 ; 713p.

19. Santemagreb.com. Le guide de la médecine et de la santé au Maghreb.

20. *Helicobacter pylori*.

<http://www.helico.com/info>.

21. SOBHANI I, POSPAI D, MIGNON M, FLEJOU J F.

Helicobacter pylori : épidémiologie, mécanismes d'altération de la muqueuse gastrique et diagnostic bactériologique.

In : RAMBAUD J.C. Traité de gastroentérologie. 2^{ème} édition.

Paris : Flammarion. 2005 ; 301-309.

22. De KORWIN J D.

Helicobacter pylori.

Gastroentérol Clin et Biol 2007 ; 31(12) : 1110-1117.

23. ANTOINE MASCAREL.

Mise à jour du système de Sydney / Gastrite chronique à *Helicobacter pylori*. CHU de Bordeaux.

Ann Path 1994; 14: 311-314.

24. DIXON M F, GENTA R M, YARDLEY J H, CORREA P.

And the participants in the international workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. Classification and grading of gastritis The updated Sydney system.

Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-1181.

25. PRICE A B.

The Sydney system: Histological division. J

Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 209-222.

26. NAHON S, JOUANNAUD V, POUPARDIN C, LAHMEK P. prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection à *Helicobacter pylori*.

EMC Gastro-entérologie 2008 ; E-10 : 9-021.

27. DE KORWIN J D, LEHOURS P.

Helicobacter pylori: notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques.

EMC, Gastro-entérologie 2010 ; B-60 : 9-000.

28. Malferttheiner 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 consensus Report.

Gut 2007; 56: 772-781.

29. Pospai D, Sobhani I, Mignon M.

Maladie ulcéreuse duodénale et gastrique non compliquée. In : RAMBAUD J.C. Traité de gastroentérologie. Paris : Flammarion, 2005 : 340.

30. Tran T T et Quandalle P.

Traitement des perforations d'ulcère gastroduodéal par suture simple suivie de l'éradication de *Helicobacter pylori*.

Ann Chir 2002 ; 127 : 32-34.

31. Lutgen N, Delforge M, Bastens B, Demoilin J C, Fontaine F, Gillard V.

Prévalence et traitement de l'*Helicobacter pylori* dans les ulcères gastroduodénaux. Une expérience liégeoise.

Rev med Liege 2001; 56 (1) : 25-30.

32. Matchi D S.

Etude comparative de la gastrite de l'ulcère gastrique à la gastrite de l'ulcère duodéal à Bamako.

These, Med , Bamako, 2004 ; 70.

33. COLIN R, CZERNICHOW P, BATY V, TOUZE I, BRAZIER F, BRETAGNE J F et al.

Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter Pylori* infection in patients with bleeding ulcer.

Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 31-35.

34. NONO J J (Yaoundé).

Prévalence de l'infection a *Helicobacter pylori* dans un groupe de patients présentant une symptomatologie digestive haute.

These, Med, Yaoundé, 1998; 31(2).

35. KENGNE T C S.

Etude épidémiologique et histologique des gastrites chroniques au mali à propos de 1089 cas.

These, Med, Bamako, 2006 ; 190.

36. WERMEILLE J, CUNNINGHAM M, DEDERDING J P, GIRARD L, BAUMANN R, ZELGER G et al.

Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause?

Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 216-219.

37. M'BAYE P S, FALL F, MICHEL G, KLOTZ F.

Etude de l'éradication de d'*Helicobacter pylori* chez des maladies sénégalais atteints d'ulcère duodéal.

Acta Endoscopica 1998 ; 28(3) : 285.

38. VILLORIA A et al.

Meta-analysis : high-dose proton pump inhibitor vs. Standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication.

Alimentary Pharmacology et Therapeutics 2008; 28 : 868-877.

FICHE D'ENQUETE N°.....

I - Identification du malade :

Nom :Prénom :Age :

Sexe :Ethnie :

Résidence :

Contact :

Profession :

II – Antécédents :

1. Epigastralgie UG UD

2. Notion de prise de médicament 1 = Oui 2 = Non

Si oui préciser :

.....

III – Symptomatologie :

1. Douleur : 1 = Oui 2 = Non

Type.....Siège.....

Intensité.....

IrradiationDurée.....

Facteurs calmants :.....

Facteur déclenchant :.....

Périodicité : 1 = Oui 2 = Non

2. **Nausées** 1 = Oui 2 = Non

3. **Vomissements** : 1 = Oui 2 = Non

* PPP a = Oui b = Non

* PPT a = Oui b = Non

* Alimentaires a = Oui b = Non

* Biliaux a = Oui b = Non

* Fécaloïdes a = Oui b = Non

4. Hémorragie Digestive

- Méléna 1 = Oui 2 = Non

- Hématémèse 1 = Oui 2 = Non

- Méléna + Hématémèse 1 = Oui 2 = Non

- Syndrome anémique 1 = Oui 2 = Non

5. **Diarrhée** : 1 = Oui 2 = Non

Diarrhée glaireuse Diarrhée sanglant Diarrhée liquidienne

6. **Constipation** : 1 = Oui 2 = Non

7. **Examen physique** :

Normal :

Amaigrissement :

Signes de complication :

Perforation 1 = Oui 2 = Non

Hémorragie 1 = Oui 2 = Non

Sténose 1 = Oui 2 = Non

Cancérisation 1 = Oui 2 = Non

IV – Endoscopie :

- UG Taille : Siège :

- UD Taille.....Siège :

- Lésions associées : 1 = Oui 2 = Non

- Si oui préciser :

V – Biopsies

▪ *HP* 1 = Oui 2 = Non

Examen historique :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

VI – Traitement :

- Oméprazole : 20 mg x 2 /j
- Amoxicilline : 1g x 2/j
- Métronidazole : 1g x 2/j
- Puis oméprazole 20 mg : 1 comp/j pendant 3 semaines pour UD
- Puis oméprazole 20 mg : 1 comp/j pendant 5 semaines pour UG

VII – Contrôle 1 mois après traitement :

1. Evolution clinique :

- La douleur
- Les autres signes.....
.....
.....

2. Evolution endoscopique :

Ulcère : Cicatrisé

Ulcère persistant 1 = avec diminution de la taille 2 = sans diminution de la
 taille

Lésions associées 1 = absentes 2 = persistantes

3. Evolution histologique :

- *Hp* 1= oui 2= non
- Evolution de lésions histologiques associées
- Absentes Persistantes

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SOW

Prénom : Hourouma

Date et lieu de naissance : 28/01/1981

Titre de la thèse : INFECTION A HELICOBACTER PYLORI ET SON ERADICATION PAR UNE TRITHERAPIE ASSOCIANT L'OMEPRAZOLE, L'AMOXICILLINE ET LE METRONIDAZOLE, AU COURS DE LA MALADIE ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE.

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

RESUME

But : Le but principal de notre étude était d'étudier *Hp* et son éradication au cours de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale par l'association Oméprazole, Métronidazole et Amoxicilline.

Méthodologie :

Il s'agissait d'une étude prospective qui s'est déroulée d'Avril 2008 à Mars 2009 dans les centres d'endoscopie digestive du CHU Gabriel Touré, de la clinique « Farako », du cabinet médical « Promenade des Angevins » et du cabinet médical « les Etoile ». Les malades ont bénéficié d'une endoscopie digestive haute avec biopsies gastriques avant et après traitement d'éradication. L'association Oméprazole, Métronidazole et Amoxicilline a été utilisée pour l'éradication de *Hp*

Résultats :

Nous avons colligé 65 patients ayant répondu à nos critères d'inclusion dont 36 étaient *Hp* positif soit 55,4%. L'âge moyen des patients était de 44,83±16,43 ans avec un sex-ratio de 1,83 en faveur des hommes.

L'infection à *Hp* était significativement associée à l'UGD chez les ouvriers.

L'épigastrie était le signe le plus rapporté par les patients mais sans différence statistiquement significative selon le statut *Hp*.

A l'endoscopie la localisation gastrique était significativement associée à la présence de *Hp* ($p=0,0265$) sans influence statistiquement significative sur la taille de l'ulcère.

Sur le plan histologique, toutes les lésions histologiques étaient significativement associées à la présence de *Hp* ($p=0,000039$).

Après traitement d'éradication, nous avons noté un taux d'éradication de 73,3% et un taux de cicatrisation de 76,7% avec une régression de la sévérité des lésions histologiques.

L'ulcère gastro-duodéal associé à *Hp* n'a pas de profil symptomatique et endoscopique particuliers. Néanmoins la recherche et l'éradication d'*Hp* ont un effet bénéfique sur l'évolution clinique et endoscopique de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

Mots clés : *Helicobacter pylori*, éradication, ulcère gastro-duodéal.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de nos chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE