



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Tissemsilt



Faculté des Sciences et de la Technologie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme

De Master académique en

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie appliquée

Présentée par :

NACHEF Farida

MAHREZ Khadra

BENCHEBIRA Embarka

Thème

**Étude épidémiologique des maladies
gastroduodénales liées à *Helicobacter pylori*
dans la région de Tissemsilt**

Soutenu le, 13 /Juin /2023

Devant le Jury :

Dr LAABAS Saadia	Président	M.C.A.	Univ-Tissemsilt
Dr BEKADA Ahmed Med Ali	Encadrant	Prof.	Univ-Tissemsilt
Dr BOUHENNI Hassna	Co-encadrant	Doctore	Univ-Tissemsilt
Dr DRIS Ibrahim	Examineur	M.C.B	Univ-Tissemsilt

Année universitaire : 2022/2023

Remerciements

En premier lieu, nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir aidé à réaliser et terminer ce travail.

*Nous tiens à remercier chaleureusement nos encadreur, Monsieur **BEKADA** Ahmed, pour nous avoir encadré, nous lui exprimons nos reconnaissances pour ses précieux conseils qui nous ont guidé dans la réalisation de ce travail.*

*Nous tiens particulièrement à remercier Mme. **BOUHENNI** Hassna, qui s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer.*

*Nous ne saurions oublier de remercier les honorables membres du jury Dr. **LAABAS** Saadia qui a bien voulu accepter d'être président de jury, Dr. **DRIS** Ibrahim qui a accepté la lourde tâche d'être examinateurs de notre travail. Et qui nous ont fait l'immense honneur de présider et d'examiner ce travail.*

*Nous tenons également à exprimer notre gratitude à hépato-gastro-entérologie Dr. **CHABI** .S qui nous ont donné une main forte afin de pouvoir terminer notre phase expérimentale.*

Nous remercions aussi :

Nos parents et nos familles pour leur appui surtout durant nos études ;

Je souhaite associer à ceux-ci des remerciements pour le personnel (enseignants et travailleurs) du département des sciences de la nature et de la vie de l'Université Tissemsilt ;

Nous remercions aussi tous ceux qui nous ont aidés durant la période de la réalisation de ce mémoire, et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce mémoire

DEDICACE

Au terme de ce travail, nous tenons avant tout à remercier ALLAH le Tout Puissant, le miséricordieux qui, grâce à sa protection et sa bienveillance, nous a permis d'acquérir le savoir et d'arriver à ce niveau ;

*Je dédie ce travail à la mémoire de mon père **ABDELKADER** que Dieu le Miséricordieux l'accueille en son vaste paradis.*

A ma très chère mère : Quoi que je fasse ou que je dis, je ne serais pas remercier comme il se doit. Ton affection me couvre ; ta bienveillance me guide ET ta présence à mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mes très chers frères : Mohamed, Youcef et Mourad,

A mes chères sœurs : Saida, Salima, Sabrina, Mounia et Chaimaa.

Dédicace spécialement : ACHACHE Kheira, RAKIK Abdelkader et Ms. BEKADA A

A toute la famille NACHEF et GEURNOUG

A mes proches amis : Khadidja, Samira, Khadidja, Hind, Sabah, Houda et mes chères binôme Khadra et Embarka.

Enfin, je le dédie à tous mes amis que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent. A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

Farida

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail qui n'aura pas été réalisé sans l'aide de Dieu le Tout Puissant

À mes chers parents

Pour tous ses sacrifices, encouragement et leur amour, Je souhaite que ce travail soit le fruit

De vos durs labeurs, Qu'Allah les protèges et prolonge leur vie.

À mes chers frères

*Rien n'est plus beau dans la vie que d'avoir des frères comme vous. Puisse dieu vous garder,
Éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers. Je vous aime!*

À mes chères sœurs

La fraternité est un faible mot pour décrire ce qui nous uni .Vous êtes ce merveilleux cadeau

De notre Dieu et je vous souhaite beaucoup de bénédictions.

Merci de m'avoir supporté durant toutes ces années. Je vous aime !

À mes amis les plus proches

Farida. Y, Houda, Mina, Khadijda

Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage, de générosité et

Surtout d'amitié.

À mes chers binômes

Farida & Embarka

Nous avons partagé de très bons moments, vous souhaite une longue et heureuse vie.

À

la personne la plus chère qui occupe une place spéciale dans ma vie et mon cœur, Dieu te

Garde pour moi.

Mes amis et mes collègues à l'université de Tissemsilt.

Mes professeurs dans tous les cycles qui m'ont éclairé la voie de savoir.

Khadija

DEDICACE

Je dédie Ce mémoire

Âmes chers parents ma mère et mon père

Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs

Encouragements.

Ames frères.

Âmes amies et mes camarades.

Sans oublier tout les professeurs que soit

Du primaire, du moyen, du secondaire ou de

L'enseignement supérieur.

Embaraka

Sommaire

Remerciements.	
Dédicace	
Liste des abréviations.	
Liste des figures.	
Résumé.	
Introduction.....	01

Première partie : La revue bibliographique

CHAPITRE I : *Helicobacter pylori*

I.1. Historique.....	04
I.2. Taxonomie.....	04
I.3. Génétique.....	05
I.4. Les caractères bactériologiques.....	05
I.4.1. Caractères morphologiques.....	05
I.4.2. Caractères génétiques.....	05
I.4.3. Caractères biochimiques.....	06
I.4.4. Caractères culturels.....	06
I.5. Habitat et transmission.....	06
I.5.1. Niche écologique	06
I.5.2. Transmission de l'infection.....	07
I.5.2.1. Transmission interhumaine	07
I.5.2.2. Transmission oro-orale et gastro-orale.....	07
I.5.2.3. Transmission féco-orale.....	08
I.5.2.4. Transmission par les sources d'eau et les aliments.....	08
I.5.2.5. Transmission iatrogène.....	08
I.6. Aspects cliniques des pathologies associées à <i>H. pylori</i>	08

I.6.1. Pathologies digestives.....	08
I.6.1.1. Gastrite aiguë et chronique.....	08
a. Gastrite aiguë.....	09
b. Gastrite chronique	09
I.6.1.2 Gastrite atrophique et métaplasie intestinale.....	09
I.6.1.3 ulcère gastro duodénaux.....	10
I.6.1.4. Lymphome du MALT.....	10
I.6.1.5. Cancer gastrique.....	10
I.7. Facteurs de virulence majeurs.....	10
I.7.1. L'îlot de pathogénicité cag (cag PAI).....	11
I.7.2. La protéine CagA.....	11
I.7.3. Le Peptidoglycane.....	12
I.7.4. La toxine vacuolisante VacA.....	12
I.7.5. Les Adhésines et protéines de la membrane externe (OMP, Outer membrane proteins).....	13
I.7.5.1. BabA (Blood group antigen binding adhesin).....	13
I.7.5.2. SabA (Sialicacid binding adhesion).....	13
I.7.5.3. OipA (Outer inflammatory protein).....	13
I.7.5.4. DupA (Duodenal ulcer promoting gene).....	14
I.7.5.5. FlaA (Flagelline).....	14
I.8. Méthodes de diagnostic.....	14
I.8.1. Méthodes invasives.....	14
I.8.1.1. Examen bactériologiques des biopsies.....	15
I.8.1.2. Examen anatomopathologique des biopsies.....	15

I.8.1.3. Test rapide à luréase.....	15
I.8.1.4. Amplification génique (PCR).....	16
I.8.2. Méthodes non invasives.....	16
I.8.2.1. Test sérologique.....	16
I.8.2.2. Test respiratoire à lurée marquée.....	16
I.8.2.3. Recherche d'antigènes bactériens dans les selles.....	17
I.9. Sensibilité aux antibiotiques.....	17
I.9.1. Techniques de biologie moléculaire.....	18
I.10. Le traitement.....	18
I.10.1. Le traitement séquentiel.....	18
I.10.2. Le traitement bithérapie.....	18
I.10.3. Le traitement trithérapie.....	19
I.10.4. Le traitement quadrithérapie.....	19
I.11. Epidémiologie.....	19
I.11.1. Prévalence.....	19
I.11.1.1. Prévalence dans le monde	19
I.11.1.2. Prévalence dans le statut socio-économique.....	20
I.11.1.3. Prévalence dans les pays développés.....	20
I.11.1.4. Prévalence dans les pays en voie de développement	20
I.11.1.5. Prévalence selon l'âge.....	21
I.11.1.6. Prévalence selon le sexe.....	21
I.11.1.7. Prévalence en Afrique	21

Deuxième partie: Partie Expérimentale

Chapitre I : Matériel et méthodes

I.1. Etude épidémiologique.....	24
I.1.1. Objectif de l'étude.....	24
I.1.2. Lieu et période d'étude.....	24
I.1.3. Population étudiée.....	24
I.1.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	24
A. Critères d'inclusion.....	24
B. Critères d'exclusion.....	25
I.1.3.2. Recueil des données.....	25
I.1.3.3. Fiche exploitation.....	25
I.1.3.4. Analyse des données.....	25

Chapitre II: Résultats et Discussion

II.1.1. Répartition des cas selon l'infection	27
II.1.2. Selon l'Age.....	28
II.1.3. Selon le sexe.....	29
II.1.4. Selon le diagnostic	30
II.1.5. Selon la région	31
Conclusion.....	34

Référencés bibliographiques

Liste des Abréviations

ADN : Acide desoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

API : Appareils procédés d'Identification

ARN: Acide ribonucléique

ARNr : Acide ribonucléique ribosomal

BabA: Blood group antigen binding adhesion

CagA : Cytotoxin-associated gene A

DupA : Duodenal ulcer promoting gène

ELISA : Enzyme-Linked immuno Assay

Fla A: Flagelline majeur A

H. pylori : Helicobacter pylori

IL : Interleukine

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

ITT : incapacité Totale de travail

Kb : kilo base

LPS: Lipopolysaccharide

MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue

PB : Paire de base

PCR : Polymerase Chain Réaction

PH: force d'Hydrogène

S: Svedberg

TNF: Tumor necrosis factor

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de l'appareil de sécrétion de type IV de <i>H. pylori</i> avec les différentes protéines le constituant.....	11
Figure 2 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au ¹³ C.....	17
Figure 3 : Séroprévalence de l'infection à <i>H. pylori</i>	27
Figure 4 : Répartition de l'infection par <i>H. pylori</i> selon l'âge.....	28
Figure 5 : Répartition de l'infection par <i>H. pylori</i> selon le sexe.....	29
Figure 6 : Répartition de l'infection par <i>H. pylori</i> selon le diagnostic.....	30
Figure 7 : Répartition de l'infection par <i>H. pylori</i> selon la région.....	32

Résumé

Helicobacter pylori des Epsilon Proteobacterie, est une bactérie micro aerophiles Gram négative qui colonisent des sites alternatifs du système digestif chez les animaux et les humains à été isolée pour la première fois par Warren et Marshall en 1982. Il était judicieux d'estimer la prévalence de l'infection par *Helicobacter pylori* responsable de plusieurs pathologies gastroduodénales dans la région Tissemsilt, ciblant une cohorte rétrospective de 1214 patients présentant des symptômes des maladies gastroduodénales recueillies sur un période de 3 ans (2021-2023) ou niveau cabinet privé Dr CHABI hépato-gastro-entérologie endoscopie digestive et échographie. Après une étude analytique, il s'avère que notre population étudiée présente un taux de prévalence de l'infection considérablement élevés soit 77.84% et sous l'incidence de trois facteurs prépondérante : le sexe féminin, l'âge (40-59) et la région où la prévalence est considérablement grande dans la ville de Tissemsilt.

D'autre part, les maladies associées à *Helicobacter pylori* telle que l'ulcère, la gastrite et le cancer gastrique ont une grande influence sur cette prévalence.

Mots clés: *Helicobacter pylori*, infection, épidémiologie, Tissemsilt.

Abstract

Helicobacter pylori of Epsilon Proteobacteria, is a Gram-negative micro aerophile bacterium that colonizes alternate sites of the digestive system in animals and humans was first isolated by Warren and Marshall in 1982. It was wise to estimate the prevalence of *Helicobacter pylori* infection responsible for several gastroduodenal pathologies in the tissemsilt region, targeting a retrospective cohort of 1214 patients with symptoms of gastroduodenal patients collected over a period of 3 years (2021-2023) or private practice level Dr CHABI hepato-gastro-enterology digestive endoscopy and ultrasound. After an analytical study, it turns out that our studied population has a considerably high prevalence rate of infection, i.e. 77.84% and under the influence of three preponderant factors: female sex, age (40_59) and the region where the prevalence is considerably high in the town of Tissemsilt. In addition, diseases associated with *Helicobacter pylori* such as ulcers, gastritis and gastric cancer have a great influence on this prevalence.

Key Words: *Helicobacter pylori*, infection, epidemiology, Tissemsilt.

ملخص

البكتيريا الحلزونية هي ببكتيريا سلبية الجرام تستوطن مواضع مختلفة من الجهاز الهضمي عند الحيوانات والبشر تم عزلها لأول مرة من قبل وراڤ ومارشال في 1982.

انه من المفيد تقدير مدى انتشار العدوى بالبكتيريا الحلزونية البوابية المسؤولة عن العديد من الامراض المعدية الوبائية في منطقة تيسمسيلت، التي استهدفت مجموعة بأثر رجعي من 1214 مريضاً، مع أمراض معدية وبائية، التي جمعها على مدى 3 سنوات (2021_2023) في قسم أمراض الجهاز الهضمي الهضمي في العيادة الخاصة للطبيبة شابي في تيسمسيلت، ومن خلال دراسة تحليلية، تبين أن العينات المدروسة لديهم معدل انتشار مرتفع إلى حد كبير العدوى (78%)، وذلك تحت تأثير الجنس (الإناث)، العمر (40_59 سنة)، المنطقة، بحيث كانت منطقة تيسمسيلت الأكثر انتشاراً بهذا المرض مقارنة بالمناطق الريفية ومن ناحية أخرى، فإن الأمراض المرتبطة بالبكتيريا الحلزونية مثل القرحة والتهاب المعدة وسرطان المعدة لها تأثير كبير على هذا الانتشار.

الكلمات المفتاحية: بكتيريا حلزونية بوابية، عدوى، علم الأوبئة، تيسمسيلت

Introduction

Introduction

L'*Helicobacter pylori* est une bactérie Gram négative en forme de spirochète, découverte il y a plusieurs années dans les estomacs de cadavres humains et de mammifères (**Talyor et Blaser., 1991 ; Marshall et al., 1986**).

Bien que l'on n'ait réussi à cultiver ce micro-organismes qu'en 1982, ses manifestations ont été rapportées dans la littérature scientifique depuis plus de 100 ans (**Marshall et al., 1986**).

En 1982, des études moléculaires distinguent la bactérie de la famille des *campylobacteraceae* et *Helicobacter pylori* reçoit son nom définitif, au sein d'une nouvelle famille: les *Helicobacteraceae*. Cette bactérie nouvellement identifiée est depuis l'objet de large études épidémiologique qui corrélerent sa présence à la survenue des pathologies gastriques: Gastrite chronique, ulcère gastroduodéal, cancer de l'estomac, lymphome MALT (**Atherton., 2006**).

Le diagnostic d'*Helicobacter pylori* repose sur de nombreuses techniques aux performance variés dont il faut bien connaître l'intérêt et les limites, il se base sur des méthodes différentes : l'examen histologique, les techniques non invasives, le test respiratoire à l'urée la recherche de l'antigène dans les selles et la sérologie, les techniques de biologie moléculaire (**Hafidi et al .,2013**).

Le traitement de l'infection *Helicobacter pylori* à subi diverses modifications ces dernières années. Au fil des ans, à mesure que les bactéries deviennent plus résistantes aux médicaments utilisés, principalement des antibiotiques et des inhibiteurs de la pompe de protons (**Robinsont et Atherton 2021**).

Helicobacter pylori infecté généralement la région inférieure de l'estomac, appelée le pylore ou elle se développe au contact des cellules de la paroi gastrique, la survie et la persistance de la bactérie sont liées à l'expression de plusieurs facteurs de colonisation et virulence (**Arnion., 2011**)

L'objectif de ce travail, déterminer la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* des patients ou niveau de cabinet Hépatogastroentérologie endoscopie digestive et échographie de la wilaya de Tissemsilt souffrants de pathologie gastriques sur un période de 3 ans (2021_2023) et d'étudier l'impact des différents facteurs épidémiologiques ainsi que les principales maladies gastriques.

Première partie

REVUE

BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I

HELICOBACTER

PYLORI

I.1. Historique

Au 19^{ème} siècle la présence de bactéries en spirale dans l'estomac a été signalé par le pathologiste, mais *H. pylori* a été identifié pour la première fois par deux chercheurs australiens en 1982. Robin Warren et Barry Marshall, qui ont isolé et cultivé des microorganismes de l'estomac humain, et ont reçu le prix Nobel de médecine 2005 pour cette découverte (**Hafidi et al., 2013**).

Après séquençage codon- ADN de la sous unité d'ARN 16s et examen de diverses caractéristiques morphologique et structurelles indiquant que cette bactérie n'appartient pas au genre campylobacter, elle a été transférée à un nouveau genre Helicobacter (**Marshall et Goodwin., 1987; Goodwin al., 1989**).

En 1994, *H.pylori* a été classé comme cancérogène de type 1 par l'organisation mondiale de la santé et est maintenant considéré comme la principale cause de cancer associé aux infections bactériennes (**Parking et al., 2005**).

I.2. Taxonomie

H.pylori est une bactérie en forme de spirale trouvée dans la région de l'estomac près du pylore .D'où son nom, on pense qu'elle est le leader d'un nouveau groupe de bactéries appelée le super famille Gram négatif.le groupe d'individualisation comprend quatre genre: *Helicobacter*, *Arcobacter*, *wolinella*, *campylobacter*.

Helicobacter pylori est différencié des autres groupes essentiellement par la structure de son ARN ribosomal (**Mégraud., 1994**).

Classification: (**Djouadi., 2011**)

Domaine: Bacteria.

Phylum: proteobacteria.

Classe: Epsilon Proteobacteria.

Ordre: campylobacterales.

Famille: *Helicobacteraceae*.

Genre: *Helicobacter*

Espèce: *pylori*.

La méthode de référence pour la détection et l'identification des espèces du genre *Helicobacter* et apporté par des technique de la biologie moléculaire en particulier par l'étude de la séquence de ARN 16 s (Okoliet., 2009).

I.3. Génétique

H.pylori possède deux génomes qui n'ont pas le même nombre de gènes : 1587 il existe 1491 gènes d'un côté et de l'autre, et ces génomes possèdent les gènes ARNr 16S, 23S et 5S, ce dernier n'ayant pas de gènes de résistance aux antibiotiques ou de résistance toxicité. Le génome de *H.pylori* est constitué de chromosomes circulaires d'une taille de 1,66 pB. Ce génome a été séquencé en 1999 (Raymond., 2003).

Le genome d'*H. pylori* se compose de trois parties. L'uniformité des espèces, la part variable de l'adaptation bactérienne l'environnement et la partie finale ont été récemment décrits, Toxicité (Basso et al., 2008). De nombreux éléments de ce génome suggèrent que c'est le cas II est souvent altéré par des réarrangements intragéniques ou l'acquisition d'ADN exogène. Cette diversité peut affecter la virulence de certaines souches Rôle dans la viabilité bactérienne au niveau de l'hôte (De Reuse et Bereswill., 2007) .

I.4. Les caractères bactériologiques

I.4.1. Caractères morphologiques

Helicobacter pylori à été découvert pour la première fois dans une biopsie de l'estomac par Marshall et Warren en 1982. *H. pylori* sont classés comme toutes les souches de Proteobactéries Epsilon avec 200 à 400 gènes localisés principalement dans des zones de plasticité ou des îlots de virulence (Varon et Mégraud., 2013 ; Takahashi Kahemistu et al., 2020).

L'aspect ou gram peut être varié avec des formes bacillaires en U, en C, en S, ou en virgule. sur les cultures vieillissantes, les formes bacillaires donnent des formes coccoïdes rondes ces coccoïdes sont incapables de se diviser en culture mais elles maintenant un certain métabolisme et conserent des structures fonctionnelles compatibles avec la viabilité (Broutet et Mégraud, 1996).

I.4.2. Caractères génétiques

Helicobacter est une des espèces bactériennes présentant le plus grand polymorphisme génétique (Jiang et al., 1996; Linz et al., 2007). Le génome *H. pylori* est séquencé depuis 1997 et compte 1667, 867 paire de bases codant pour 1590 protéines essentielles sur 400. les gènes varient d'une souche à l'autre zones de plasticité et îlots de virulence (cag PAI). *H. pylori* peut

également hébergement des plasmides ou des systèmes d'importation d'ADN qui lui permettent d'augmenter son adaptabilité. En analyse silicio, des gènes ont été transférés non seulement d'autres espèces du genre *Helicobacter*, mais aussi d'autres genres bactériennes (**Ferrand., 2009**).

Les séquences génomique de diverses souches de *H. pylori* varient selon la région géographique (**Falush et al., 2003; Linz et al., 2007**).

I.4.3. Caractères biochimiques

La bactérie *H. pylori* a un potentiel enzymatique qui lui permet de coloniser la muqueuse gastrique, elle possède une catalase, une oxydase, une nitrate réductase, et une uréase très active (**Ferrand., 2009; Gueneau et al., 2002**). Cette bactérie possède également les phosphatases alcalines. En revanche, elle est incapable de fermenter le sucres elle dite asoccharolytique (**Bessde, 2012**). Ainsi cette espèce est dite chimioorganotrophe car, elle tire son énergie d'acide aminés et d'acide organiques (**Cherkaoui, 2018**). Certaines activités enzymatiques telles que l'uréase, catalase et phospholipase peuvent expliquer la capacité d'*Helicobacter pylori* à résister à l'acidité gastrique, à la réponse inflammatoire et la modification de la composition du mucus et des phospholipides qui ont un rôle protecteur pour la muqueuse (**Fauchere., 1999**).

I.4.4. Caractères culturaux

In Vivo, la croissance de *H. pylori* est difficile et lente 2 à 7 j en atmosphère microaérophile à 37 degré et nécessite des milieux riche additionné de sang, de sérum ou de suppléments d'enrichissement (**Owen, 1995**). La bactérie sensible la composition gazeuse de l'environnement et ne pousse que dans une atmosphère microaérobie, typiquement composée de 5% d'oxygène, 5% de dioxyde de carbone, 2% d'hydrogène et 88% d'azote, et une température comprise entre 33 et 40 degré (**Mégraud et al., 1985**).

Les formes hélicoïdales d'*H. pylori* peuvent parfois vers des formes coccoïdes non cultivables (**Kuster et al., 1997 ; Skouloubris et al., 2000**)

I.5. Habitat et transmission

I.5.1. Niche écologique

Le liquide gastrique, très acide, possède un pouvoir bactéricide majeur. De ce fait, l'estomac était classiquement considéré comme stérile jusqu'à la découverte de *H. pylori*, la seule bactérie pouvant survivre dans un tel environnement. Cette bactérie présente un bon exemple d'adaptation à une niche écologique spécifique car certaines caractéristiques lui permettent de survivre dans l'estomac et de coloniser la muqueuse (**CA-SFM., 2014**).

- *H. pylori* produit une uréase qui hydrolyse l'urée du liquide gastrique en ammoniaque, permettant l'alcalinisation du milieu et la survie de la bactérie dans l'estomac acide.
- *H. pylori* échappe à l'acidité gastrique grâce à ses flagelles qui lui confèrent une grande mobilité au niveau du mucus.
- L'existence d'un système d'adhésines permet à la bactérie de se fixer sur des récepteurs de la cellule épithéliale gastrique (**Krajden et al., 1989**).

L'estomac apparaît comme un refuge essentiel pour *H. pylori* présent dans l'antré, fond d'il et suc gastrique. Cependant, d'autres sites potentiels ont été explorés : fèces, cavité buccale et la salive. Il est donc rare qu'un chercheur puisse y détecter des traces d'ADN en Amplification génique (PCR) (**Mapstone et al., 1993**).

I.5.2. Transmission de l'infection

Les caractéristiques exactes de contamination sont encore mal comprises. Toutefois; les études épidémiologiques reconnaissent certains modes de transmission, le principal étant la contamination interhumaine par contact direct selon des modalités variables: oro-orale, féco-orale (**Vincent., 1996**). La contamination indirecte par des sources d'eau et les aliments est aussi évoquée ainsi que plus rarement une voie iatrogénique durant les endoscopies.

I.5.2.1. Transmission interhumaine

S'il paraît maintenant certain que le mode de transmission de *H.pylori* est interhumain, la voie de transmission reste toujours hypothétique. Contrairement aux autres maladies infectieuses, l'étude de la voie de transmission de l'infection à *H.pylori* est quelque peu délicate à cause de son caractère asymptomatique dans la plupart des cas si bien qu'identifier, déterminer les expositions importantes et préciser le parcours de l'infection à partir de ses sources jusqu'à ses hôtes devient un exercice difficile (**Mendall., 1997**).

I.5.2.2. Transmission oro-orale et gastro-orale

Helicobacter pylori a été retrouvé dans la bouche. Une transmission par voie orale à partir de la bouche est possible. La prémastication d'aliments par la maman a été avancée comme source de contamination de leurs enfants dans différentes populations (**Azevedo et al., 2009**). L'utilisation de baguettes et le partage d'un même plat au sein de communautés chinoises ont été identifiés comme facteurs de risque de transmission (**Chowetal., 1995**). On peut certainement contaminer un sujet au cours d'une endoscopie digestive haute, ce risque de transmission de

H.pylori est un des motifs de désinfection du matériel endoscopique entre deux examens (Vincent., 1993).

I.5.2.3. Transmission féco-orale

La transmission à un autre hôte à partir des selles pourrait se faire directement, en cas d'hygiène déficiente notamment, par les mains ou indirectement via l'eau et les aliments. Certaines diarrhées en diminuant le transit intestinal vont permettre l'élimination de formes viables de *H.pylori* et donc augmenter le risque de transmission. C'est la principale voie de transmission dans les pays en développement où les conditions d'hygiène sont déficientes (MÉGRAUD., 2003).

I.5.2.4. Transmission par les sources d'eau et les aliments

Cette transmission concerne les pays en développement où la prévalence de l'infection est élevée et l'accès à l'eau potable est limité. La consommation de légumes crus a aussi été incriminée en raison d'une probable pollution par de l'eau contaminée (Lu et al., 2002). Dans les zones rurales des études ont montré que les enfants nageant dans les rivières et consommant l'eau ont un risque plus élevé d'infection (Shi et al., 2008 ; Lu et al., 2002) toutefois ces données sur la relation entre l'eau et l'infection par *H.pylori* nécessitent d'être confirmées.

I.5.2.5. Transmission iatrogène

La contamination de ces bactéries se fait à partir des appareils médicaux (endoscopes) contaminés qui ne sont pas désinfectés entre deux patients (Cherkaoui., 2018).

I.6. Aspects cliniques des pathologies associées à *H. pylori*

I.6.1. Pathologie digestive

I.6.1.1. Gastrite aiguë et chronique

L'infection *H. pylori* provoque une réponse inflammatoire de la muqueuse gastrique induisant une infiltration massive de neutrophiles ou niveaux de la muqueuse gastrique. la phagocytose bactériennes des provoque la libération de substances toxiques, induit des lésions et réduit le nombre de glandes gastriques (De Vries et kuipers., 2007; Graham et al., 2004). L'inflammation et la persistance de *H. pylori* permettant le passage à ce stade, il existe une forte corrélation entre le niveau de sécrétion d'acide, la propagation de la gastrite et progression vers l'ulcère ou un cancer (Kusters et al., 2006). Ils se développent des ulcères à

l'estomac et son ensuite affaiblie, ce qui les expose à un risque de cancer de l'estomac (Atherton., 2006).

a. **Gastrite aiguë**

La muqueuse gastrique est le siège d'un infiltrat inflammatoire plutôt de type polynucléé sans raréfaction des glandes gastriques.

b. **Gastrite chronique**

Il s'agit de la lésion histologique la plus commune associée à *H. pylori*, elle est caractérisée par l'existence d'un infiltrat mono et polynucléé dans la muqueuse gastrique et d'une diminution de la hauteur des glandes gastriques (Sobhani., 2004).

I.6.1.2. Gastrite atrophique et métaplasie intestinales

La métaplasie intestinale est considérée comme un stade avancé de l'atrophie, elle se caractérise par la conversion phénotypique des cellules de la muqueuse gastrique en entérocytes (Correa et Piazzuelo., 2012).

Ce changement survient après un long processus d'inflammation chronique de la muqueuse gastrique, foyers de métaplasie intestinales s'agrandissent avec le temps et augmentent fortement le risque de cancer gastrique selon la sévérité de l'atrophie elle se divise en deux types : métaplasie intestinales brute et incomplète (El_Omar., 1997).

Les lésions atrophiques proviennent de la muqueuse des sinus du corps gastrique et leur élargissement progresse avec le temps, il résulte généralement d'un processus inflammatoire de longue durée qui a tendance à être multifocale et provoque la soi-disant gastrite atrophique multiple (Correa et Piazzuelo., 2012).

Conduisant à la formation de l'épithélium intestinal, cette condition de gastrite, d'atrophie intestinale et de métaplasie qui survient chez 50% des patients infectés par *H. pylori* survient ou l'inflammation est la plus grave (Kuipers et al., 1995). Le risque de développer une gastrite atrophique dépend de la distribution de l'inflammation active chronique, les patients présentant une diminution de la production d'acide montrent une progression plus rapide vers l'atrophie (Kuipers., 1996). Les zones de métaplasie intestinale s'étendent avec le temps et augmentent considérablement le risque de cancer gastrique en fonction de la gravité de l'atrophie (Omar et al., 1997).

I.6.1.3. ulcères gastro duodénaux

Un ulcère gastrique ou duodéal se caractérise par des lésions d'où moins 0.5 de diamètre pénétrant jusqu'à la couche musculuse .ces deux ulcère sont associés à helicobacter pylori et de développement dans les sites où l'inflammation est la plus severe (**Kusters et al., 2006**).

Le symptôme prédominant de la maladie ulcéreuse est la douleur épigastrique qui peut être accompagné de plénitude de ballonnements, d'un sensation de satiété précoce et de nousées (**Malfertheiner et al., 2009**) cinq à 10% des maladie infectés par *H. pylori* développement une maladie gastroduodéal (**Mégraud et Lamouliatte., 1992**).

I.6.1.4. lymphome MALT

Lymphome du MALT la très forte prévalence de l'infection à *H.pylori* chez les maladies attients de lymphome du MALT (90%) est un très fort argument.le traitement de l'infection à *H.pylori* permet la régression du lymphome du MALT de bas grade chez 60 à 90 % des patients avec maintien d'une rémission à 5 ans chez 87% à 97% des patients initialement répondeurs selon plusieurs études prospectives (**Natakeyama .,2009**).

La muqueuse gastrique est quasiment déporvue de lymphoplasmocyte.l'infection h.pylori à pour conséquence une afflux de lymphoplasmocyte de type B qui ont les caractéristiques des lymphoplasmocyte normalement présents ou niveau de la plaque de Peyer, la particularité de ces lymphocytes est de posséder une protéine d'adhésion qui va assurer leur "homing" ou niveau de la muqueuse digestive (**Delchier., 2008**).

I.6.1.5. Cancer gastrique

L'existence d'un lien entre l'infection *l'helicobacter pylori* el la survenue d'un cancer de l'estomac est possible comme témoigne l'existence d'une association significative entre la présence des anticorps anti *H. pylori* (**Dobrilag., 1995**). L'apparition d'un cancer cancer gastrique.Ansi, le risque relatif de survenue d'un cancer gastrique dans les populations infectées par *l'H.pylori* est de 6, et le risque de développer un cancer gastrique est élevé d'outant plus que l'infection à *H. pylori* est ancienne (**Parsnnet., 1991**).

I.7. Facteurs de virulence majeurs

H. pylori possède une variété de facteurs de virulence codés par des gènes. Le polymorphisme est à la base de conditions médicales plus ou moins sévères. Ces facteurs la pathogenèse peut initier, moduler et modifier la nature de la réponse inflammatoire L'intégrité de la muqueuse gastrique qui confère à cette bactérie son caractère cancérigène

et pro-inflammatoire. *H. pylori* se caractérise par sa motilité, sa chimiotaxie, résistance à l'acide gastrique et adhésion aux cellules épithéliales. Persistance de l'infection par *H. pylori* est rendue possible par des stratégies de défense Immunité par des mécanismes enzymatiques, la capacité de changer de schéma libération d'antigènes présents à sa surface et d'antigènes immunodominants appât anticorps (covacci et al., 1993).

I.7.1. L'îlot de pathogénicité cag (cag PAI)

L'îlot de virulence Cag (Cag PAI) est constitué d'un fragment d'ADN de 37 kb. Environ 29 gènes présents dans environ 60 % des souches de *H. pylori*. Rarement, Il peut exister, mais il peut ne pas être fonctionnel (Covacci et al., 1999). Un code génétique Protéines constituant le système de sécrétion de type IV (SST4) et gènes les codant Protéine CagA. SST4 est un complexe multiprotéique qui se localise sur la membrane de *H. pylori* permet l'injection directe de divers effecteurs bactériens Cytoplasme des cellules hôtes (Backert et Selbach., 2008). L'appareil se compose d'une douzaine Les protéines (VirB 1-11 et VirD4) s'assemblent pour former trois sous-parties interconnectées. Complexes cytoplasmiques/intracellulaires, doubles canaux transmembranaires et pili Externe. Les protéines constitutives du SSIV sont homozygotes ou ectopique (Busler et al., 2006) (fig.1).

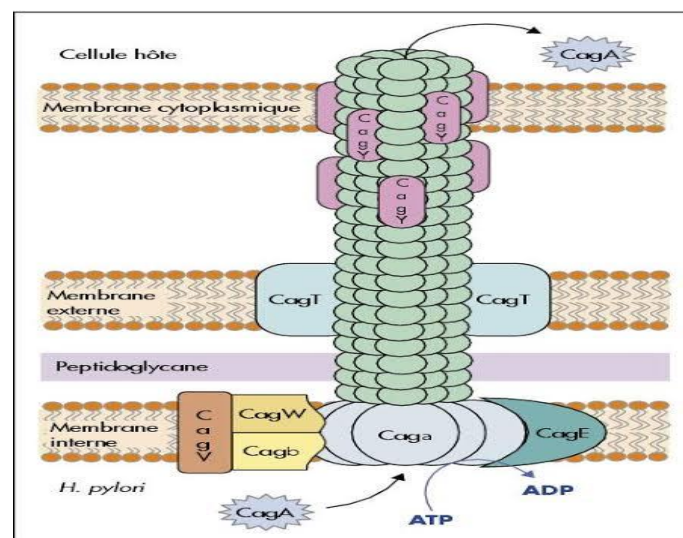


Figure 01: Schéma de l'appareil de sécrétion de type IV de *H. pylori* avec les différentes protéines le constituant (Chaput et Gomperts., 2006).

I.7.2. La protéine CagA

Un gène lié à la cytotoxine CagA est le facteur de virulence le plus *H. pylori* qui a été étudiée. Il est codé par l'îlot de pathogénicité cag. Il s'agit d'un 40-kb segment d'ADN acquis horizontalement qui code pour un système de sécrétion de type IV et est la seule protéine effectrice connue délivrée dans les cellules hôtes via cette seringue pilus structure. Le gène cagA, qui est le dernier gène sur la pathogénicité cag island, est responsable du codage de la protéine

CagA. Il contient environ 30 gènes (Ahn et Lee, 2015 ; Tegtmeyer et al., 2017). Il a été démontré que CagA a un impact sur la maladie depuis sa découverte. Il joue un rôle critique dans la pathogenèse des maladies gastriques associées à *H. pylori*, en particulier dans les états pathologiques comme le cancer gastrique. La CagA est produite par la majorité des souches de cette espèce (environ 70% des souches mondiales), mais le taux est très variable, allant de 90 à 95 % dans les pays d'Asie de l'Est à seulement environ 40 % dans les pays de l'Ouest (Marie et al., 2012).

De plus, CagA agit comme un prompteur qui active de nombreuses cellules hôtes voies de signalisation par des influences directes ou indirectes sur les protéines de signalisation vitales, conduisant ainsi à une régulation à la hausse de la voie de signalisation dépendante de l'oncogène. De plus, Cag A agit comme un répresseur qui inactive également les voies suppresseurs de tumeurs. Par conséquent, CagA initie la prolifération cellulaire, la transdifférenciation et réduit l'apoptose, qui est bénéfique à la genèse tumorale. De plus, CagA stimule les cellules la polarité et les changements morphogéniques, tels que la motilité cellulaire et la propagation et transition épithéliale-mésenchymateuse, favorisant le développement de l'estomac cancer (Yong et coll., 2015).

I.7.3. Le Peptidoglycane

Le PG a de multiples fonctions biologiques et ses dérivés sont constitués de petites les fragments de PG (muropeptides) sont impliqués dans plusieurs mécanismes cellulaires dont : Activation des macrophages (Pabst et al., 1980) et induction de cytokines (Gold et al., 1985 ; Dokter et al., 1994 ; Girardin et al., 2002) et de peptides Antibiotiques(Dunn et al .,1985) . Au cours de l'infection à *H. pylori*, les PG jouent un rôle important dans l'induction Réponse immunitaire innée et inflammation.

I.7.4. La toxine vacuolisante VacA

Ce facteur est à l'origine de plusieurs activités cellulaires implique la formation de canaux membranaires qui déclenchent la libération de cytochrome c du cytoplasme Apoptose et liaison aux récepteurs membranaires. De provoque une réponse inflammatoire. VacA peut également inhiber l'activation des lymphocytes T, prolifération cellulaire. Il existe différents types d'activité VacA selon le génotype. Cette différence d'activité est due à la variation présente Gène structurel de VacA. Différence il peut contenir des régions s (s1 ou s2) ou m (m1 ou m2). Ainsi, les souches les plus virulentes appartiennent au génotype s1/m1, suivi du génotype s1/m2. Déformation s2/m2 souche s2m1 sans activité cytotoxique Rare (Yamaoka., 2010).

I.7.5. Les Adhésines et protéines de la membrane externe (OMP, Outer membrane proteins)

Adhésion d'*Helicobacter pylori* à l'épithélium gastrique favorise la colonisation et la persistance. Infection et délivrance de facteurs de virulence aux cellules épithéliales. Environ 4 % du génome d'*H. pylori* code pour des protéines de la membrane externe. L'expression est fortement associée à la pathologie gastroduodénale, ce qui augmente le risque Canc uner (**Dossumbekova et al., 2006**).

I.7.5.1. BabA (Blood group antigen binding adhesin)

BabA est une adhésine codée par le gène babA2 qui se lie aux antigènes des groupes sanguins. Luisb Un fucosylate présent à la surface des cellules épithégastrique (**Boren et al., 1993 ; Ilver et al., 1998**). La présence de BabA2 Associé à l'ulcère duodéal et au cancer gastrique (**Gerhard et al., 1999**).

I.7.5.2. SabA (Sialicacidbindingadhesion)

SabA est une adhésine qui se lie aux structures sialylées des antigènes Lewisx exprimés. à la surface des cellules épithéliales. associé au risque de développer Cancer gastrique, mais pas ulcère duodéal (**Yamaoka et al., 2006**). L'expression de l'antigène Lewis x sialylé est induite au cours de l'inflammation gastrique Cela indique que *H. pylori* peut moduler les schémas de glycosylation. Cellules hôtes pour améliorer l'attachement et la colonisation (**Mahdavi et al., 2002**). Parce que SabA est contrôlé en phase, son expression est rapide Induit ou désactivé pour s'adapter aux modifications de la niche gastrique (**Yamaoka et al., 2006**).

I.7.5.3. OipA (Outer inflammatory protein)

OipA est une protéine membranaire inflammatoire de la famille des OMP (**Yamaoka et al., 2000**). Présence Chez *H. pylori*, un gène oipA fonctionnel est fortement associé à l'ulcère duodéal. Augmentation du cancer gastrique et de l'infiltration des neutrophiles (**Yamaoka et al., 2006; Franco et al., 2008**). L'expression d'OipA est associée à une production accrue d'IL-8 in vitro (**Yamaoka et al., 2004**). OipA est Rôle dans l'induction de l'inflammation gastrique et la production de cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-17 et TNF- α chez les gerbilles de Mongolie (**Sugimoto et al., 2009**). cela contribue aussi Induction puissante de la métalloprotéase matricielle MMP-1 (métalloprotéase matricielle 1) Associé au cancer gastrique (**Wu et al., 2006**).

I.7.5.4. DupA (Duodenal ulcer promoting gene)

DupA est un facteur de virulence récemment découvert qui localise le gène dupA. Zones de plasticité dans le génome de *H. pylori*. In vitro, DupA augmente la production d'IL-8 (Lu et al., 2005). Relation entre la présence de DupA et un risque élevé d'apparition L'ulcère duodénal et/ou le cancer gastrique varient considérablement d'une population à l'autre (Wroblewski et al., 2010).

I.7.5.5. FlaA (Flagelline)

Helicobacter pylori possède 3 à 5 flagelles unipolaires recouverts d'une double couche. Phospholipide. La rotation des flagelles assure la propulsion des bactéries. mucus gastrique très visqueux qui permet de se déplacer facilement dans les muqueuses. La rotation flagellaire est médiée par les protéines motrices flagellaires MotB codé par le gène motB (Ottemann et al., 2002). Les filaments flagellaires sont Il est composé d'un copolymère de flagelline FlaA (sous-unité majeure) et FlaB (sous-unité mineure) (Leying et al., 1992 ; Suerbaum et al., 1993). Présence de forme tronquée la mutation du gène flaA réduit la motilité de *H. pylori* in vitro par FlaA (Josenhans et al., 1995). In vivo, la présence de FlaA est essentielle à la persistance infection chez les rongeurs et porcelets nobiotiques (Eaton et al., 1996 ; Kavermann et al., 2003). Contrairement à la flagelline de Salmonella et d'autres bactéries Gram-négatives, FlaA de *Helicobacter pylori* est très faiblement capable d'activer les récepteurs de type Toll. 5 (TLR5), provoquant *H. pylori* échappe à la réponse immunitaire et survit muqueuse gastrique (Lee et al., 2003; Gewirtz et al., 2004; Andersen-Nissen et al., 2005). La motilité d'*H.pylori* est essentielle pour assurer une meilleure colonisation Contribue à la pathogénèse associée à l'estomac et aux bactéries.

I.8. Méthodes de diagnostic

I.8.1. Méthodes invasives

Les méthodes invasives sont utilisables uniquement par le spécialiste, car elles nécessitent une endoscopie à la faveur de laquelle on réalise le prélèvement de biopsies de muqueuse gastrique antrale (à environ 2 cm du pylore) et éventuellement fundique. Il est souhaitable d'obtenir une biopsie pour chaque test à effectuer. Ceux sont actuellement les méthodes de diagnostic les plus habituelles (Rochard., 2000).

I.8.1.1. Examen bactériologique des biopsies

Le prélèvement biopsique se fait sous endoscopie dans la région antrale ou après brossage à la biopsie, celui-ci permet l'étude d'une plus grande surface gastrique.

Les biopsies sont immédiatement fixées dans le liquide de Bouin ou du formol. Les bactéries sont recherchées après coloration à l'hémat oxyde éosine ou Giemsa modifiée ou Wartin Stary. Cette dernière donne un meilleur contraste mais est plus longue et plus délicate à réaliser.

Selon Marshall, l'examen histopathologique de 2 biopsies après coloration de Giemsa a une sensibilité et une spécificité de 98 %. En outre, il permet de rechercher les lésions gastriques engendrées par l'*H.P.*

L'examen bactériologique nécessite des biopsies conservées dans le sérum physiologique à 4°C. Il faut utiliser un milieu de transport si le délai entre le prélèvement et la réalisation de l'examen dépasse 4 heures, au delà de 24 heures, la congélation à -70°C permet de retarder l'étude.

Après coloration de Gram, les bacilles Gram négatifs sont recherchés sur l'ensemble du frottis. La culture de la biopsie broyée puisensemencée dans deux milieux, l'un sélectif, l'autre non, incubé à 37°C en atmosphère (**Delchier., Sarfati., 1994**)

I.8.1.2. Examen anatomopathologique des biopsies

C'est une méthode classique qui a l'avantage de diagnostiquer l'infection et d'étudier les lésions muqueuses associées. Cet examen nécessite cinq biopsies (une des fragments gastriques, deux du striatum et deux des biopsies) (**Lamarque et al., 2012**). Plusieurs méthodes de coloration (hématoxyline et éosine) et l'immunohistochimie peuvent aider à détecter les bactéries.

I.8.1.3. Test rapide à l'uréase

Le test à l'uréase est simple et surtout rapide. Il consiste à déposer un prélèvement gastrique dans un milieu riche en urée. La présence de l'uréase de la bactérie entraîne une libération d'ammoniac, donc une élévation du pH, qui peut être mise en évidence par le virage coloré d'un indicateur de pH. Ce test a une sensibilité de 79 à 100 % et une spécificité de 92 à 100 % selon les études. Des résultats faussement négatifs peuvent être observés chez les patients qui ont une hémorragie ulcéreuse ou qui prennent des antibiotiques ou des anti-ulcéreux (**Mégraud et Lamouliatte ., 1996 ; Suerbaum et Michetti., 2002**) .

I.8.1.4. Amplification génique (PCR)

La détection de séquences d'ADN spécifiques de *H. pylori* dans des prélèvements gastriques (biopsies ; suc ; mucus) ou autres (salive ; plaque dentaire ; selles) se fait facilement par l'amplification génique par la Polymerase Chain Reaction (PCR) (Korwin et Lozniewski., 2000). Cette méthode est connue pour sa rapidité et sa possibilité de mettre en évidence toutes les formes de *H. pylori* y compris les formes cocoïdes non cultivables ou les bactéries mortes (Razafimehefa et al., 2012).

I.8.2. Méthodes non invasive

Ces méthodes globales ont relativement l'avantage qu'ils ne soient pas limités par l'échantillonnage des biopsies.

I.8.2.1. Test sérologique

Les analyses du sang, de la salive, des urines ou des selles identifiant l'infection à

H. Pylori en détectant la présence des anticorps spécifiques. Si les anticorps sont présents, les bactéries sont actuellement présentes, ou étaient présentes dans le passé (dans les trois ans passés) (Rambaud., 2000). Parmi les tests sérologiques pour la détection de *H. Pylori*, la méthode immunoenzymatique (ELISA) qui est la plus couramment utilisée pour détecter les anticorps anti- *H. Pylori* dans le sérum (Korwin., 2003 ; Spalinger., 2012), dans la salive et l'urine (Spalinger., 2012) et même dans les selles (Burri et Meier., 2011 ; Spalinger., 2012; Lamarque et al., 2014)

I.8.2.2. Test respiratoire à l'urée marquée

Test performant pour le diagnostic et le contrôle après traitement de l'infection à *H. pylori* et validé chez l'adulte et chez l'enfant (Lamarque et al., 2012). Il permet le diagnostic d'une infection active indirectement par la mise en évidence d'une activité uréasique. Il doit être réalisé au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et deux semaines après l'arrêt des antiscrétines. Ce test est particulièrement intéressant pour le contrôle de l'éradication de l'*H. pylori* chaque fois que la gastroscopie n'est pas nécessaire.

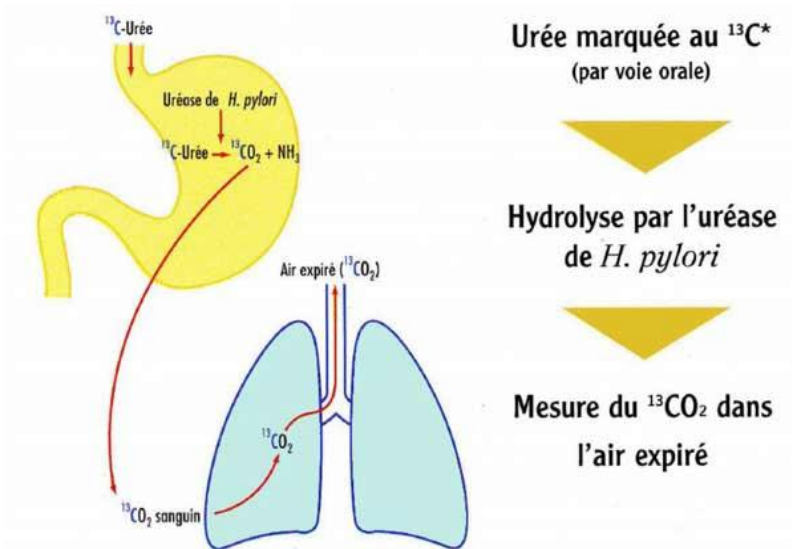


Figure 02 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C

(http://www.vidal.fr/Medicament/helicobacter_test_infai-69959.htm)

I.8.2.3. Recherche d'antigènes bactériens dans les selles

Il s'agit d'un test performant, avant et après traitement, mais qui nécessite un recueil des selles et leur conservation au frais. Aussi, il est à réaliser après un arrêt du traitement antibiotique et antisecretoire. Il peut être utile à défaut du test respiratoire et chez le jeune enfant (**Lamarque et al., 2012**).

Par ailleurs, la visualisation directe de l'*H. pylori* colonisant la muqueuse gastrique par l'endoscopie microscopique confocale est l'un des progrès récents et marquants de l'endoscopie digestive. Ceci permet l'examen de la muqueuse gastrique et la détection de l'*H. pylori* au fort grossissement avec des résultats qui semblent corrélés à ceux de l'examen anatomopathologique (**Kiesslich et al., 2005**).

I.8.1.1. Sensibilité aux antibiotiques

L'isolement d'*H.pylori* n'est pas facile du fait, de sa culture lente et de sa propension à se transformer en forme coccoïde lorsque les conditions ne sont pas optimales. Les méthodes classiques de détermination de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques sont : la méthode de dilution agar et la méthode en diffusion (Epsilometer-test (E-test), disques d'antibiotiques). D'autre part, l'émergence, depuis plusieurs années, de résistances aux antibiotiques de cette bactérie, justifie la réalisation d'un antibiogramme lorsque c'est possible, a fortiori, après un échec thérapeutique. Aussi, des techniques ont émergé reposant sur la biologie moléculaire et visant à dépister les résistances notamment à la clarithromycine et aux fluoroquinolones. Celles-ci

permettent de s'affranchir de la culture fastidieuse, de raccourcir le délai de rendu des résultats et d'avoir une bonne fiabilité (Megraud et al., 2001)

I.9.1. Techniques de biologie moléculaire

Les techniques moléculaires ont principalement été développées pour détecter : mutations de résistance à la clarithromycine et aux fluoroquinolones, elles permettent une détection en quelques heures de la résistance au lieu de quelques jours pour l'antibiogramme classique. Après une extraction de l'ADN, un fragment du gène dans lequel la mutation est présente est amplifié par PCR. La détection de la mutation est ensuite détectée réalisée par restriction enzymatique (RFLP) ou à l'aide de sondes spécifiques. Différentes techniques de PCR en temps réel ont été proposées recourant encore le délai de réponse. Utilisées directement sur les biopsies gastro-duodénales, elles fournissent un résultat deux heures après la réception de la biopsie au laboratoire (Burucoa et al., 2008 ; Megraud et al., 2007).

I.10. Le traitement

I.10.1. Le traitement séquentiel

Le traitement séquentiel habituellement en l'administration d'un IPP, de la clarithromycine et du métronidazole ou du tinidazole pendant 5-7 j. Les données d'efficacité américaines sur le traitement séquentiel sont limitées, une petite étude n'a pas rapporté de différences significatives entre le traitement séquentiel et la trithérapie avec la clarithromycine. Dans une grande méta-analyse d'études non américaines, une analyse de sous-groupe a montré qu'un traitement séquentiel de 10 j était équivalent à une trithérapie de 14 j (Nyssen et al., 2016). Deux études non américaines ont rapporté des taux d'éradication avec le traitement séquentiel qui étaient inférieurs (différence significative dans une étude et non significative dans l'autre) à ceux observés avec la quadrithérapie concomitante (McNicholl et al., 2014 ; Geogopoulos et al., 2016).

I.10.2. Le traitement bithérapie

Le traitement bithérapie elle consiste à l'association d'un IPP et de l'amoxicilline. Des études récentes reviennent sur cette association thérapeutique. Une étude chinoise avait montré l'efficacité (95.3% en ITT) de la bithérapie par rabéprasole 20 mg associé à l'amoxicilline 3g/j pour une durée totale du traitement de 14 j. Et ceci chez les patients naïfs mais aussi ceux qui ont déjà reçu un traitement antérieur (Yang et al., 2015).

I.10.3. Le traitement trithérapie

Le traitement trithérapie consistent à associés un IPP à dose standard deux fois par jour à la clarithromycine (500 mg deux fois par jours), et à l'amoxicilline (1g deux fois par jour) pendant 7 à 14 j en fonction des résultats des études épidémiologiques des résistances locales (**Malfertheiner et al 2007**).

I.10.4. Le traitement quadrithérapies

Les quadrithérapies séquentielles utilise de façon séquentielle les trois antibiotiques des trithérapies classiques (amoxicilline _clarithromycine_ métronidazole). En association à un IPP à dose simple deux fois par jour pendant 10 jours, l'amoxicilline (1g *2/j) est prise pendant 5 jours, suivie du clarithromycine (500mg *2/j) et du métronidazole (500 mg*2/j) (**Gattal et al ., 2013**).

I.11. Epidemiologie

Helicobacter pylori est une bactérie ubiquitaire puis qu'elle colonise plus de 50 % de la population mondiale mais il existe des différences entre la prévalence de *H. pylori* dans les pays développés et ceux en voie de développement ou elle plus fréquente et plus précoce puis que plus des deux tiers des enfants sont infectés avant l'âge 2 ans (**Mégraud., 2008**). A l'inverse dans les pays développés, seulement 10% des enfants sont infectés à l'âge de 10 ans. Actuellement la prévalence dans les pays industrialisés diminue (**Sobhani., 2004**). En raison de l'amélioration constante des conditions de vie, d'une part, et d'un accès plus large aux antibiotiques durant l'enfance d'autre part. *H. pylori* responsable d'une infection durable contractée le plus souvent pendant l'enfance et il est possible que la réponse immunitaire de l'enfant déterminé l'évolution de l'infection ou cours du temps (**Kusters et al., 1997**).

I.11.1. Prévalence

I.11.1.1. Prévalence dans le monde

L'infection *Helicobacter pylori* est l'un des infections chronique répandues dans le monde, elle touche environ 40% de la population mondiale (**Thomson et al., 1998**).

Ainsi, dans les pays industrialisés d'Amérique et d'Europe, 30% à 40% des adultes sont infectés, tandis que certaines études rapportent entre 70% et 90% d'infection au Brésil en Colombie de 56% jusqu'à 96% en Afrique du Sud, Équatoriale et en Chine du nord (**Ballian et al., 2008**).

En Afrique cette fréquence est 90% en Côte d'Ivoire (Mbengue et Boye, 1999), 82% ou Sénégal (Mbengue et al., 1997), 85% ou Nigeria.

I.11.1.2. Prévalence dans le statut socio économique

Le plus important facteur, à part l'âge, en ce qui concerne l'infection à *H. pylori* est le statut socio économique, plus pauvre est la population, plus tôt elle sera infectée dès le jeune âge et plus élevée sera le taux cumulé de l'infection (Brown., 2000).

L'association entre la situation socio économique et l'infection *H.pylori* a été documentée à plusieurs reprises (Deltenne et al., 2000). L'étude de Glasgow sur les facteurs associés à l'infection à *H. pylori* estime la prévalence à 66% chez les hommes et les femmes âgés de 25 à 64 ans ou niveau typiquement observé dans les pays en voie de développement (Woodward et al., 2000). Une étude effectuée en Allemagne (Secher et al., 2000) a montré que le niveau socio économique était peut-être une des raisons qui expliqueraient que la prévalence est significativement plus élevée dans la partie Est que dans la partie Ouest.

Outre l'âge, le facteur le plus important en ce qui concerne l'infection *H. pylori* est le statut socio économique plus la population est petite, plus elle est jeune rapidement infectée, et plus le taux d'infection cumulé est élevé. Des associations entre le statut socio économique et l'infection à *H. pylori* ont été signalées à plusieurs reprises.

I.11.1.3. Prévalence dans les pays développés

La prévalence de l'infection à *H.pylori* d'approximativement 30% parmi les régions développées (Graham., 1991). Il est étonnant de constater de opposer la prévalence observée parmi les pays développés à celle observée dans les pays en voie de développement. Cette différence est due à la dissimilitude des méthodes diagnostiques utilisées simplement élément de référence parmi les populations ciblées. La situation paraît comparable dans la plupart des pays développés à quelques exceptions près (Graham et Malaty., 1991 ; Mégraud et al., 1993).

I.11.1.4. Prévalence dans les pays en voie de développement

La prévalence de l'infection dans les pays en voie de développement est beaucoup plus élevée. Les données venant des pays africains et asiatiques semblent concordantes (Mégraud., 1989). En contraste avec les pays développés, la prévalence chez adultes est beaucoup plus élevée et se situe entre 60 à 90 %.

I.11.1.5. Prévalence selon l'âge

De nombreuses études démontrent la relation entre l'infection *H.pylori* et l'âge (**Deltenne et Koster., 2000 ; Nafig et al., 2000**). La contamination se fait dans la plupart des cas en bas âge (**Nabwera et al., 2000 ; Webb et al., 1994**). Dans les pays non industrialisés cette prévalence monte rapidement tôt après la naissance et peut atteindre 80 à 90% à l'âge de 20 ans. La prévalence reste à ce niveau pour la reste de la vie adulte, dans les pays industrialisés, l'infection est relativement moins fréquente (Moins de 20%) avant l'âge de 25 à 30 ans. La prévalence s'élève ensuite graduellement avec une augmentation estimée entre de 1% par année (**Graham et Malaty., 1991**). Au delà de 70 ans la prévalence semble augmenter lentement pour atteindre 60 à 70 % dans certaines cas (**Forman et al., 1990**).

L'augmentation en fonction de l'âge de la population de *H. pylori* pourrait être expliquée par un effet de cohorte (**Taylor et Blaser., 1991**).

I.11.1.6. Prévalence selon le sexe

Généralement que les hommes et les femmes courent le même risque d'infection quel que soit leur âge (**Mégraud., 1993**).

Cependant certains risques autres ont observé que la prévalence de l'infection *H. pylori* est légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (**Woodward et al., 2000**). Par exemple en Californie, parmi 556 sujets âgés de 20 à 39 ans, *H.pylori* était légèrement plus fréquent chez l'homme que chez les femmes, et cette augmentation s'est maintenue même après ajustements en fonction de la race, de l'éducation et du revenu (**Replogle et al., 1995**).

I.11.1.7. Prévalence en Afrique:

Au niveau épidémiologique, la majorité (60%) Cancer de l'estomac diagnostiqué dans les pays en développement ((**CIRC**), **IARC Press, Lyon; 2005**). En Afrique sub-saharienne, on dit Chaque année, il y a 22659 nouveaux cas et 21393 décès dans cancer de l'estomac, statistiques épidémiologiques devrait doubler la morbidité et la mortalité jusqu'en 2030 (**<http://globocan.iarc.fr>**). Faible niveau socio-économique de population et l'infection précoce, qui a commencé très La petite enfance sont des facteurs aggravants (**KiviM et al., 2005**).

Deuxième partie

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre I

MATERIEL

ET

MÉTHODES

I.1. Etude épidémiologique

I.1.1. Objectif de l'étude

Helicobacter pylori est responsable de plusieurs maladies gastroduodénales telles que l'ulcère, les gastrites, l'adénocarcinome gastrique et le lymphome de MALT. Dans notre pays, l'infection à *H. pylori* constitue un problème de santé publique. Depuis l'avènement de cette bactérie, la maladie ulcéreuse gastroduodénale a connu une révolution dans le développement de la bactérie ainsi que son traitement et pour cela l'approche épidémiologique est d'une grande valeur dans ce domaine.

Dans ce contexte, le but de notre travail est de déterminer les facteurs de risques des personnes atteintes de l'infection à *H. pylori* et les maladies gastroduodénales liées à cette bactérie pathogène dans la région de Tissemsilt.

I.1.2. Lieu et période d'étude

Cette étude a été effectuée au niveau de la wilaya de Tissemsilt elle s'étend sur une superficie de 3151,37 km² et une population de 323101 habitants, située au Nord-ouest d'Algérie sur les hauts plateaux, Délimitée au nord, par les wilayas chlef et de Ain Defla; au sud par les wilayas de Tiaret et Djelfa ; à l'ouest, par la wilaya de Relizane ; à l'est, par la wilaya de Médéa (**Site officiel de la wilaya de Tissemsilt 2022**).

I.1.3. Population étudiée

C'est une étude rétrospective et descriptive effectuée dans la région de Tissemsilt sur 945 profils médicaux hospitalisés entre janvier 2021 et Avril 2023 (431 hommes et 514 femmes) de 20 ans à 79 ans qui présentent des symptômes digestifs tels que les épigastralgies, des vomissements, des nausées, et des brûlures gastriques. Les registres médicaux mentionnent les critères suivants : l'infection, l'âge, le sexe, diagnostic, la région.

I.1.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

a. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus des patients de plus 20 ans des deux sexes ayant subi une endoscopie gastro-intestinale supérieure et une biopsie des sinus au service de gastrohépatologie, mais n'avait jamais été traitée pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

b. Critères d'exclusion

L'exclusion de notre étude concerne les patients âgés de moins de 20 ans ainsi que ceux qui ont pris une antibiothérapie pour l'éradication de *H. pylori*, les malades ayant la notion de prise chronique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les patients ayant des antécédents pathologiques.

I.1.3.2. Recueil des données

Les données de cette étude sont recueillies à partir du registre, des comptes rendus de l'endoscopie digestive, ainsi que les dossiers médicaux. Pour l'étude de ces différents renseignements, une fiche d'exploitation a été établie, comportant des données d'ordre épidémiologique, clinique, endoscopique et anatomopathologique.

I.1.3.3. Fiche d'exploitation

Notre fiche établie répondant à notre objectif et comporte plusieurs données démographiques.

Dans cette rubrique, plusieurs éléments ont été précisés tels que l'âge des patients, le sexe, l'infection, la région, le type de pathologie.

Nous avons également procédé à une stratification selon les tranches d'âge (20-39 ans, 40-59 ans, 60-79 ans).

I.1.3.4. Analyse des données

Les données collectées ont été classé sur des tableaux (format Excel 2019).

Chapitre II

RESULTATS

ET

DISCUSSION

II.1.1. Répartition des cas selon l'infection

La figure 03 citée ci-dessous représente la prévalence de l'infection à *H. pylori* dans la population étudiée.

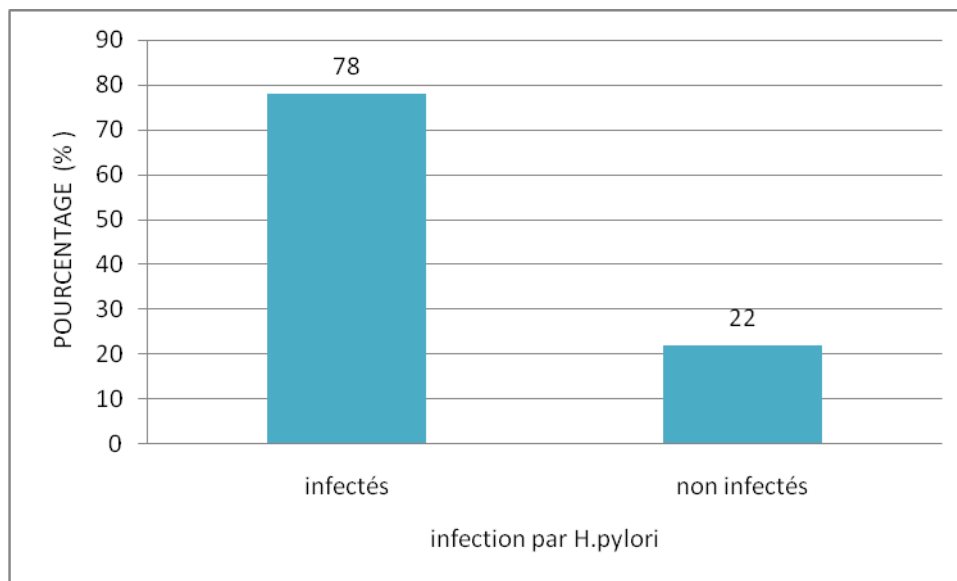


Figure 03 : Séroprévalence de l'infection à *H. pylori*.

Les résultats obtenus dans notre travail montrent une fréquence très élevée de l'infection à *Helicobacter pylori* pendant la période d'étude ou 945 patients étaient diagnostiqués positifs à *H. pylori* avec une prévalence de 78%, contrairement aux patients non infectés qui avaient une prévalence de 22%.

Les résultats de cette enquête épidémiologique montrent une très grande fréquence de l'infection à *H. pylori* dans la population concernée 71.03%. Peu d'enquêtes ont été menées essentiellement dans la population adulte, toutefois, l'infection associée à *H. pylori* se produit dans le monde entier, mais la prédominance varie considérablement parmi les pays et parmi les groupes de population dans le même pays (**Suberbaum et Michetti., 2002**). En effet, l'infection est plus élevée dans les pays en voie développement (96%) en Algérie, (69%) au Maroc (**Essadik et al., 2013**), 69% en côte d'ivoire (**Joutei et al., 2010**) et 90% en Iran (**Hosseini et al., 2012**).

La prévalence de l'infection *H. pylori* dans les 755 dossiers étudiés, ont montré que la recherche de *H. pylori* et l'examen anatomopathologique étaient positifs chez 598 patients, ainsi le pourcentage de patients infectés dans le cas de notre étude s'élève à 79%, ces résultats se situent dans les limites des valeurs rapportées par plusieurs études africaines qui varient de 57% à 92%, bien supérieures aux données européennes ou cette fréquence ne dépasse pas 45% (**Joutei et al., 2010 ; Daouda et al., 2017**). L'infection par *Helicobacter pylori* est devenue le facteur étiologique incontournable de nombreuses pathologies gastriques (**Joutei et al., 2010**).

La prévalence de l'infection à *H. pylori* diminue en Europe pour se situer entre 20 et 30%. En revanche, elle reste élevée dans les pays en voie de développement soit des taux allant de 70 à 90 % (Hafidi et al., 2013).

Le siège de prolifération de *H. pylori* est l'antré gastrique pas excellence. En effet, l'antré est colonisé par *H. pylori* chez 73% de notre population. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans une étude menée dans la région Garb charda par Béni Hassen (Attaf et al., 2004) qui attribue 70.9% des lésions a ce siège, par contre ces valeurs restent supérieures à celles rapportées par Binan et al., (2006) et Seoane et al., (2005) qui attribuent respectivement 40.0% et 48.1% des lésions à *H.pylori* au siège antral.

La prévalence de l'infection à *H.pylori* est estimée à 63.15% dans une étude effectuée à Tlemcen (Merad et Boudia, 2013). Par ailleurs, Les travaux de Dirouche et Rabahi., (2017) ont montré que l'espèce *Helicobacter pylori* a été identifiée chez 8 patients présentant des pathologies gastroduodénales soit un taux de 87%.

II.1.2. Répartition selon l'âge

D'après la figure 04, on note la prédominance de la tranche d'âge 40-59 ans avec un pourcentage de 46% suivi par la tranche d'âge de 20-39 ans soit un pourcentage de 34%. Ce nombre diminue chez les cas de 60-79 ans (Figure 4).

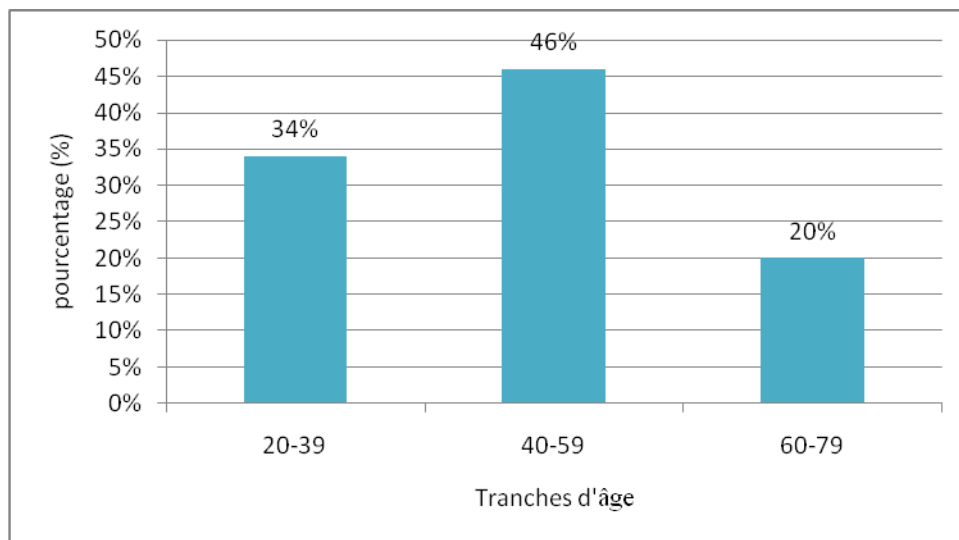


Figure 04 : Répartition de l'infection par *H. pylori* selon l'âge

Toutes les tranches d'âge sont touchés par cette infection, elle est fortement associée de façon positive avec l'âge, la plus forte prévalence a été notée chez les sujets appartenant à la tranche d'âge située entre 40 et 59 ans avec un taux de 46% , suivie d'une fréquence de 34% des

patients positifs à *H.pylori* chez la classe d'âge située entre 20-39 ans, tandis que la prévalence de la vieille population 60-79 n'était que de 20% .

Au cours de notre étude, la fréquence de l'infection *H. pylori* était légèrement plus élevée chez les hommes (50.30%) comparée à celle de femmes (49.69%). L'infection est plus importante (19.36%) dans le groupe d'âge 21-30 ans chez les femmes, est le plus infecté, alors que chez les hommes c'est le groupe 31-40ans.

La prévalence de l'infection à *H. pylori* varie en fonction de l'âge, l'hygiène et les conditions socio-économiques. Dans les séries statistiques, la prévalence est plus élevée chez les femmes et varie selon les classes d'âge, avec prédominance de tranche d'âge 40-59 ans, par contre d'autres auteurs rapportent que la tranche d'âge la plus touchée par l'infection *H. pylori* est celle située entre 55 et 74 ans (Sokpon et al., 2016).

De nombreuses études démontrent la relation positive entre l'infection à *H. pylori* et l'âge. L'acquisition de *Helicobacter pylori* a lieu principalement durant l'enfance dans les cinq premières années de vie. Dans les pays en voie développement, la prévalence s'accroît rapidement durant l'enfance et peut atteindre jusqu'à 80% à l'âge de 20 ans. Cette prévalence reste ensuite stable à l'âge adulte entre 70 et 80% (Maltay, 2007).

II.1.3. Répartition selon le sexe

La figure 05 représente le taux de l'infection par *H. pylori* en fonction du sexe, on observe que sur 945 patients, 54% sont des femmes contre 46% d'hommes.

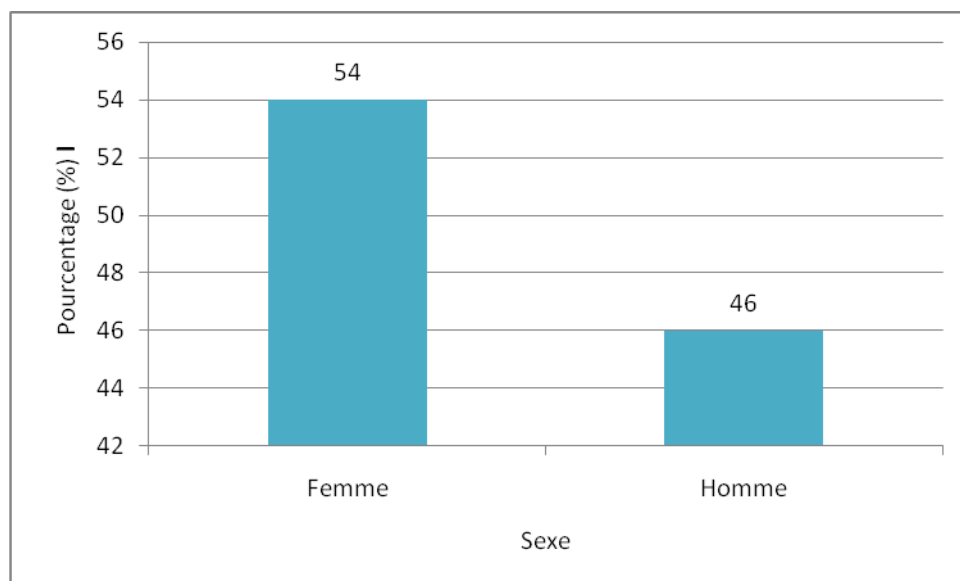


Figure 05 : Répartition de l'infection par *H. pylori* selon le sexe

Nos résultats montrent une prédominance masculine dans la prévalence de *H. pylori*, ce qui explique que la répartition femmes, hommes est déséquilibrée, 514 patients femmes avec une prévalence de 54% pour 431 patients hommes avec une prévalence de 46% correspondant à un F/H =1.17 en faveur des hommes.

Si certains auteurs ont montré une association entre le sexe féminin et l'infection à *H. pylori* avançant des hypothèses très spéculatives et incertaines, la plupart des études mettent en évidence une plus forte prévalence chez les hommes (Zhu et al., 2014).

La prédominance féminine dans notre travail est également rapportée dans de nombreux travaux durant l'année 2014 et 2017 (Joutei et al., 2010). En revanche, dans l'étude de Diamondé et al., (1991), les hommes étaient prédominants, tandis que Glupzynski et al., ne trouvaient pas de relation entre l'*H. pylori* est le sexe (Hafidi et al., 2013).

II.1.4. Selon le diagnostic

D'après la figure 06 qui représente le taux des différents types de diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*, on observe que sur les 945 patients, 72% sont atteints de gastrite, 6% de cancer gastrique et 24% d'ulcère.

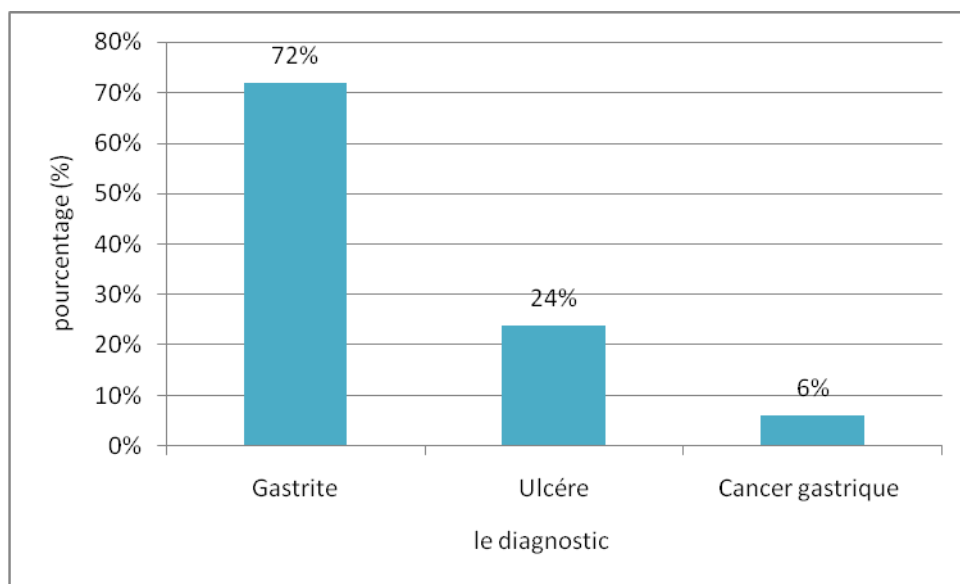


Figure 06 : Répartition de l'infection par *H.pylori* selon le diagnostic

L'infection à *H. pylori* est devenue le facteur étiologique inéluctable de nombreuses maladies gastriques. Les données obtenues dans notre étude sur une population de 1214 patients accueillie au service gastro-hépto-entérologie sur une période de 3 ans (2021-2023) ont présenté des symptômes digestifs tels que les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements démontrent que sur les 945 cas (77.84%) de la population positifs à l'infection, 269 cas

(22.15%) présentent des gastrites, 673 (72%) avaient des ulcères et 222 (24%) ont développé un cancer gastrique 50 (6%).

Le type histologique le plus rencontré était la gastrite chronique dans près de 88.66% des cas. Comparable, mais à une proportion légèrement inférieure aux travaux de **Konaté et al., (2007)** qui le retrouvait avec 93.1% et assez proches des travaux de **Nyamsi et al., (2022)** qui la mettait en évidence avec 83.3% .

Helicobacter pylori était mise en évidence dans 79 et 63.5% des cas dans l'antrale et le fundus respectivement, la muqueuse antrale était normale dans 18% des cas et la muqueuse fundique dans 28% des cas, Par ailleurs, parmi les lésions histologiques la gastrite chronique atrophique légère était observée chez des enfants d'âge moyen 11 ans (extrêmes : 7-15 ans), de siège antral et fundique dans 36 et 38% des cas respectivement, suivi par la gastrite folliculaire chez des enfants d'âge moyen 9,6 ans (extrêmes: 3-14 ans) qui était plus fréquente dans l'antrale 45% que dans le fundus 34%.

L'infection par *H. pylori* est devenue le facteur étiologique incontournable de nombreuses pathologies gastriques. Nous avons par conséquent, étudié sa responsabilité dans le cadre de chacune de ces affections. L'analyse de nos résultats a démontré que 92% de la population infectée par *H.pylori* était atteinte de gastrite chronique souvent atrophique, concernant l'ulcère gastrique, sa fréquence était de 5% alors que le cancer n'a été observée que chez 3 % de cette population.

II.1.5. Selon la région

La figure 07 citée ci dessous représente le taux d'infection par *Helicobacter pylori* en fonction de la région, on observe que sur 945 patients, 73% sont originaires de la ville de Tissemsilt (région urbaine) contre 27% ceux issus des régions rurales.

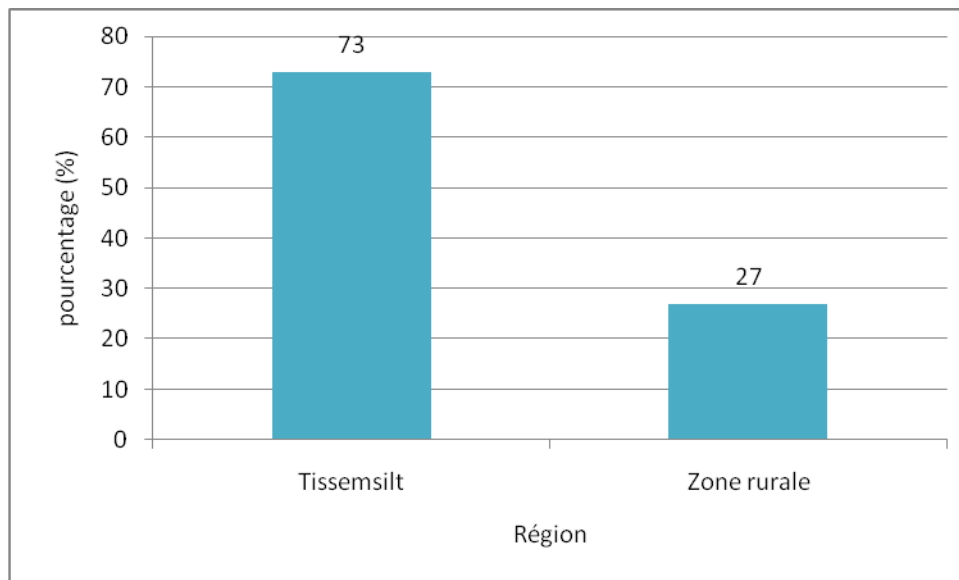


Figure 07 : Répartition de l'infection par *H. pylori* selon la région

Les résultats de notre étude démontrent que la ville de Tissemsilt a enregistré une prévalence de 73% contrairement aux zones rurales qui ont enregistré 27% de prévalence.

Notre résultats est en accord avec d'autres études menées dans les pays développés et en voie de développement, c'est le cas d'une étude menée en Palestine où la région pendant l'enfance était considérée comme un facteur de risque (**Parsonnet et al., 1998**).

Conclusion

Conclusion

L'infection par *Helicobacter pylori* la maladie infectieuse chronique la plus répandue dans le monde, affectant plus de la moitié de la population mondiale. La prévalence d'*Helicobacter pylori* diffère d'une manière significative entre les pays, *H. pylori* joue un rôle direct dans l'apparition d'une Gastrite qui peut évoluer à des pathologies bien plus graves tel que le cancer gastrique, cette infection a attiré l'attention des chercheurs et des cliniciens, pour mieux comprendre son épidémiologie et améliorer la prise en charge des patients infectés.

L'objectif de cette recherche est de mener une étude rétrospective descriptive sur des cas atteints par *H. pylori* dans cabinet privé du service hépato gastro enterologie Dr CHABI de Tissemsilt depuis 2021 jusqu'à 2023.

Au terme de notre étude, nous pouvons conclure que l'enquête rétrospective descriptive réalisée sur 1214 cas dont 78% étaient infectés par *Helicobacter pylori* , nous permis d'identifier plusieurs facteurs de risques. En particulier, la tranche d'âge de 40_59 ans est la plus touché (46%). Le sexe féminin est le plus prédominant 54 % et que les habitants de la ville de Tissemsilt sont les plus infectés. La connaissance de ces facteurs peut mieux définir les patients infectés par *H. pylori* qui sont exposés au risque élevé et permettre ainsi une approche plus ciblée pour prévenir cette infection mais ces résultats ne sont pas universels.

Dans ce contexte, nous recommandons de réaliser d'autres études sur des échantillons plus représentatifs en Algérie, d'approfondir les recherches sur l'incidence de l'infection afin de comprendre les facteurs favorisant sa transmission et de s'intéresser aux recherches sur la phytothérapie traditionnelle et de traduire ce savoir afin d'en valoriser les vertus thérapeutiques.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- **Ahn H. J; Lee D S. (2015).** *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. World Journal of gastrointestinal oncology, 7(12), 455.
- **Andersen-Nissen E; Smith K D; Strobe K L; Rassoulia Barrett S L; Cookson B T; Logan S M; Aderem A; (2005).** "Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria." Proc Natl Acad Sci U S A 102(26): 9247-9252.
- **Arnion H. (2011).** étude de petites ARNs chez une bactérie : *Helicobacter pylori*. mémoire pour l'obtention du diplôme de l'école Pratique des Hautes études. Association between and *Helicobacter pylori*. Nature ,445:915_918.
- **Attaf N ; Cherkaoui M K ; Choulli L ;Ghazali A ;Mokhtari A ;Soulaymani A. (2004).** Profil épidémiologique de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la région Garb chrarda beni Hssen. Biologie & Santé, 4(1) :25-34.
- **Atherton J c. (2006).** The pathogènes of *Helicobacter pylori* _induced gastro _ duodéal diseases Annu Rev Pathol 1: 63_96.
- **Azevedo N F; Huntington J; Goodman K J. (2009).** The Epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter*, , 14 Suppl 1: 1- 7
- **Backert, S; Selbach M. (2008).** Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis Cell Microbiol, 10 (8) pp. 1573–1581.
- **Ballian A; Ballian C; Sorensen B; Barry _Ova N; Struk V.(2008).** Hépatogastro enterologie.Paris ellépaes ;,477p.
- **Basso D; Zambon CF; Letley DP; Stranges A; Marchet A; Rhea JL. (2008).** Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and VacA polymorphism. Gastro enterology, 135: 90-91.
- **Bessède E. (2012).** Étude des mécanismes de la carcinogénèse gastrique induite par *Helicobacter pylori*. impliquant la transition épithélio _mésenchymateuse {PhD thesis} Bordeaux 2.
- **Binan Y ; Adom H ; Tanon A ; Yao H ; Toutou T. (2006).** Cancer gastrique et *Helicobacter pylori* résultats d'un centre d'endoscopie à Abidjan. Revue internationale des sciences médicales, 8(1) : 23-27.

- **Boren T; Falk P; Kevin A R; Goran L; Staffan N. (1993).** "Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens." *Science*. 262(5141): 1892-1895.
- **Broutet N ; Mégraud F. (1996).** Epidemiologie de l'infection à *Helicobacter*.in *Helicobacter pylori*,vol 1 (Ed; F.Megraud et H, Lamouliatte). Elsevier Paris: 79_100.
- **Brown L M. (2000).** *Helicobacter pylori*: Epidemiology and routes of transmission.*Epidemiol Rev* 22(2):283_97.
- **Burri E ; Meier R. (2011):** Ulcères peptiques. *Forum Med Suisse* ,11(49): 897–906.
- **Burucoa C; Garnier M; Silvain C; and Fauchere J L. (2008).** Quadruplex real-time PCR assay using allele-specific scorpion primers for detection of mutations conferring clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol*. 46: 2320-6.
- **Busler V J; Torres V J; Mark S M ; Oscar T ; David B F ; Timothy L C. (2006).** "Protéine-protéine interactions among *Helicobacter pylori* cag proteins." *J Bacteriol* 188(13): 4787-4800.
- **Caluet X, Ramirez Lazaro M J ; Lehours P ;Mégraud F.(2013).** diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection.*helicobacter* , sept; 18 Suppl 1:5_11.
- **CA-SFM 2014. Recommendations 2014** [http://www.sfu-microbiologie . Org/ User Files / files/ casfm / CASFM EUCAST V1 0 2014\(1\).pdf](http://www.sfu-microbiologie . Org/ User Files / files/ casfm / CASFM EUCAST V1 0 2014(1).pdf)
- **Chaput C ; Gomperts-Boneca I. (2006).** Bases moléculaires de l'interaction de *Helicobacter pylori* avec les cellules épithéliales gastriques. *Hépto-Gastro*. 13:379-388.
- **Cherkaoui malki M. (2018).** Y a-t-il une corrélation entre la densité bactérienne et l'apparition des lésions préneoplasiques chez les patients infectés par l'*Helicobacter pylori* [PhD Thesis].
- **Chow T K ; Lambert J R ; Wahlqvist M L ; Hsu-Hage BH. (1995).** *Helicobacter pylori* in Melbourne Chinese immigrants : evidence for oral-oral transmission via chopsticks. *J Gastroenterol Hepatol*,, 10: 562-569.
- **Correa D ; M B Piazuella. (2012).** Thé gastric précancéreus cascade.*J big_dis* 13(1) 9_2.

- **Covacci, A; S. Censini; Massimo B; Roberto P ;Daniela B. (1993).** "Molecular characterization of the 128-kDa Immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer." Proc Natl.
- **Covacci A; Telford J L; Del Giudice G; Parsonnet J; Rappuoli R.(1999).**
Helicobacter pylori virulence and genetic geography. Science. 284:1328-1333.
- **D Pospai ;I Sobhani ; M Mignon. (2005).** maladie ulcéreuse duodénale et gastrique non compliquée, in : Rambaud JC traité de gastro-entérologie, Paris : FLammarion, p, 340.
- **De Korwin J D. (2003).** Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. Gastroenterol Clin Biol, 27: 380-390.
- **De Korwin J D. (2014).** Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique: infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastriques.Rev Prat;64(2):189_93.
- **De Reuse H; Berswill S. (2007).** Ten years after the first *Helicobacter pylori* genome: comparative and functional genomics provide new insights in the variability and adaptability of a persistent pathogen. FEMS Immunol Med Microbiol. 50 :165-176.
- **DELCHIER J C; SARFATI P. (1994).** Comparison of PCR in tissue specimens and in gastric liquid for detection of *Helicobacter pylori* in the stomach. Am. J. Gastro. Enterol. 89 : 35.
- **Delchier JC. (2008).** Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique.Presse Med, 37:519_243.
- **Deltenne M; E de Koster. (2000).** How Come I Ce gotit ? (Review of *Helicobacter pylori* transmission)EUR J gastroenterol Hépatol 12(5):479-82.
- **Dirouche et Rabahi. (2017).** Exploration de la maladie ulcéreuse en Algérie.
- **DOBRILAG. (1995).** Benvuttis.*Helicobacter pylori*, Gastrite chronique, métaplasie intestinale, dysplasie et cancer gastrique.Hepato gastro,2(2):151_158.
- **Dokter W H; Dijkstra A J;Sicco B K; Stulp B K;Wolfgang K ;Halie M R; Vellenga E. (1994).** A natural bacterial cell wall breakdown product, induces interleukin-1beta and interleukin-6 expression in human monocytes. A study of the molecular mechanisms involved in inflammatory cytokine expression J Biol Chem 269(6):4201-4206.

- **Dossumbekova, A ; Prinz C ; Gerhard M ; Brenner L ; Backert S ; Kusters JG ; Schmid RM ; Rad R. (2006):**"*Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastric inflammation." Gut 55(9): 1360-1361; author reply 1361.
- **Dunn P E; Dai W; Michael R K; Geng C. (1985):** Soluble peptidoglycan fragments stimulate antibacterial protein synthesis by fat body from larvae of *Manduca sexta*. Dev Comp Immunol 9(3):559-568.
- **El _Omar E M ; Oien k.(1997) .** *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion,gastroentérologue ,113(1):15_24.
- **Essadik A ; Ben Omar H ;Rafik I ;Hamza M ; Guemouri L ;Kettani A ; Maachi F. (2013).** Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* travers une étude marocaine, Hegel, 3(3).
- **Falush D;wirth T;Linz B; Pritchard J K; Stephens M; Mark K; Martin J B ; David Y G ; Sylrie V; Guillermo P P; Yamoka Y; Mégraud F; Kristin O; Ulrike R;Elena K; Wang X; Mark A;Sebastion S.(2003).** Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. Science; 299:1582_1585.
- **Faucher J L. (1999).** Caractères bactériologique et diagnostic de l'*Helicobacter pylori*.la Borama Rev d'information Médicale ,35:4_8.
- **Ferrand J. (2009).** *Helicobacter pylori* dans un modèle de carcinogènèse gastrique impliquant les cellules souches mésenchymateux {PHD thesis } Bordeaux 2.
- **Eaton K A; S Suerbaum; Josenhans C; Krakowka S. (1996):** "Colonization of gnotobiotic piglets by *H. pylori* deficient in two flagellin genes." Infect Immun 64(7): 2445-2448. 117.
- **Forman D; F Sitas; Newell DG; Stacey AR; Boreham J; Peto R; Campbell TC; Li J; Chen J. (1990).** Géographic association of *Helicobacter pylori* antibody Prévalence and gastric cancer mortalité en rural china .int J cancer 46(4):.608_611
- **Franco A T; Johnston E;Krishna U; Yamaoka Y; Israel D; Nagy T; Wroblewski L E; Piazuolo M B; Correa P; Richard M Peek. (2008).** Regulation of gastric carcinogenesis by *Helicobacter pylori* virulence factors. Cancer Res 68(2): 379-387.

- **Gallal vakln ; vaira D; Scarpignato C. (2013).** Global éradication rates for *Helicobacter pylori* infection :systematic reviewand metannalysis of séquentiel therapy ,BMJ.;348:(4587).
- **Gastrite G Bell M; Lilburn JA. (2005)**_Helicobacteraceae from.nov .in :Bergey's Manuel of detetminative Bacterology New York,NV Pub.springer;pp.1168_1194.
- **Geogopoulos sd;Elias X; Beatrice M G; Evanthia Z; Elias G; Chrikleia S; Maria S; Kalliopi P; Zografos K; Fotini L; Sgouras D; Andreas M; Panagiotis K; Spyros M. (2016):** ,Randomised clinicol trial comparing then day concomitant znd séquentiel thérapies for *Helicobacter pylori* éradication in a high clarithromycin résistance area .EUR J intern Med;32:84.
- **Gewirtz A T ;Y Yu ;Krishna U S ;Dawn AI ; Lyons SL ; Richard M P. (2004).** " *Helicobacter pylori* flagellin evades toll-like receptor 5-mediated innate immunity." J Infect Dis 189(10): 1914-1920.
- **Gerhard M; N Lehn;Neumayer N; Thomas B; Roland R; Wolfgang S; Stzphan M; Classen M; Prinz C. (1999):** "Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene ,for blood-group antigen-binding adhesin. "Proc Natl Acad Sci U S A.96(22): 12778-12783.
- **Gold R;C L Miller.(1985):** Soluble non-cross-linked peptidoglycan Polymers stimulate monocyte-macrophage inflammatory functions." Infect Immun 49(3) 731-741.
- **Girardin S E; I G Boneca. (2003):** Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. J Biol Chem 278(11) : 8869-8872. .
- **Graham D Y; E Malatay;Dolores G ; Doyle K Jn; Peter D K; Ervin A. (1991).** Epidemiology of *Helicobacter pylori* in on Asystematic population in the United states.effect of âge .race , and socioéconomique status.gastroenterology 100(6):1495_501.
- **Gueneou P; Fuenmayor J; Aristimuno O C; Cedeno S; Baez E; Reyes N; Michelangelo F; Dominguez_Bello M_G.(2002).** Are gaats naturally résistant to gastric *Helicobacter* infection?veterinary mricrobiology,84(1_2),115_121.
- **Hafidi R ;Oubha S ; EL Gamrani Y ; Diffaa A ; Samlani Z ; Kramti K.(2013).** infection à *Helicobacter pylori* : Aspects épidémiologiques, cliniques et endoscopiques, journal Africain d'hépto gastro-entérologie 7(2),74_77.

- **Holocom E C; Omotara BA; Eldridge DJ ; et Jones DM.(1992):** *Helicobacter pylori* the most common bacterial infection in Africa : a random serological study .Am J gastroenterol.;87(1):28_30.
- **Hossein F.Poursina F.van de wile T,Safaei HG,Adibi P., (2012):** *Helicobacter pylori* in Iran: A systematic review on the association of genotypes and gastroduodenal AI diseases.J Res Med Sci ,17:280_292.
- **Ilver D;A Arnqvist; Ogren J; Frick IM; Kersulyte D; Engin TI;Berg DE; Covacci A; Engstrand L; Borén T. (1998):** "*Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging." Science. 279(5349): 373-377.
- **Jiang Q; Hiratsuka K;Talyor D E. (1996)** :variability of gene order in different *Helicobacter pylori* strains contributes to genome diversity Molecular microbiology,20(4):833_42.
- **Josenhans C ; A Labigne. (1995):** "Comparative ultrastructural and functional studies of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flagellin mutants: both flagellin subunits, FlaA and FlaB, are necessary for full motility in *Helicobacter* species." J Bacteriol 177(11): 3010-3020.
- **Joutei H,Hilaire A,Fechtali T,Rhallabi N, Benomar H.,(2010):** l'infection à *helicobacter pylori* chez 756 patients présentant des symptômes digestifs : institut Pasteur du Maroc,1998_2007.la Revue de santé e3 la Méditerranée orientale,16:778_781..
- **Kavermann H; BP Burns; Angermuller K; Odenbreit S; Fischer W. (2003).** "Identification and characterization of *Helicobacter pylori* genes essential for gastric colonization." J Exp Med 197(7): 813-822.
- **Kiesslich R; Goetz M; Burg J; Stolte M; Siegel E; Maeurer MJ; Thomas S; Strand D; Gall PR; Neurath MF. (2005).** Diagnosing *Helicobacter pylori* in vivo by confocal laser endoscopy. Gastroenterology;128(7):2119-2123.
- **Konaté A ; Diarra M ; Soucko ; Diarra A ; Dembélé M ; Bah N ; kalle A ; HA Traoré ; M'y Maiga. (2007).** gastrites chroniques à l'ère d'*helicobacter pylori* ou Mali, Acta Endoscopica (3):315_320.

- **Korwin Jd ; Lozniewski A. (2000).** *Helicobacter pylori* ; notions fondamentales et perspectives. Encyclopédie Médicale ; Gastroentérologie. 8p
- **Krajden S ; Fuksa M ; Anderson J ; Kempston J ; Boccia A ; Petrea C ; Babida C ; Karmali M ; Penner J L. (1989).** Examination of human stomach biopsies, saliva and dental plaque for *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol;27, 1397.
- **Kuipers EJ ; Lundell K(1996):** Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med .334(16):1018_1022.
- **Kuipers EJ ; Perez PE Rez GI. (1995).** *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis : importance of the café A status J natl cancer, 87(23):1777_1780.
- **Kusters G ; van Vleet M ; Kuipers J. (2006).** Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev ,19(3):449_490.
- **Kusters JC; Gernits MM; Van Strip Jab JP; CM Van Denbroucke; Grauls. (1997).** Cocoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. Infect Immun; 9:3672_9.
- **Lamarque D ; Buruoa C ; Courillon-Mallet A ; de Korwin JD ; Delchier JC ; Fauchère JL ; Kalach N ; Lavigne A ; Lehours P ; Mégraud F ; Raymond J. (2012).** Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. Hépatogastro 19:475–502.
- **Lamarque D ; Buruoa C ; Courillon-Mallet A ; De Korwin J D ; Delchier J C ; Fauchère J L ; Kalach N ; Labigne A ; Lehours P ; Mégraud F. & Raymond J. (2014):** Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. Hepato Gastro, 19: 475-502 .
- **Lee S K; A Stack; E Katzowitsch; SI Aizawa ; S Suerbaum; C Josenhans. (2003)** "*Helicobacter pylori* flagellins have very low intrinsic activity to stimulate human gastric epithelial cells via TLR5. " Microb Infect 5(15): 1345-1356.
- **Leying H; S Suerbaum; G Geis; R Haas. (1992):** "Cloning and genetic characterization of a *Helicobacter pylori* flagellin gene." Mol Microbiol 6(19): 2863-2874.
- **Linz B; Balloux F; Moodely Y; Manica ; Lu H ; Roumagnac P; Falush D; Stamer C; Prugnolle F; Vandet Merwe Sw Yamoka Y; Graham DY; Perez-Teallero**

- E;wadstrom T; Suberbaum S;Achtman M. (2007).** An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* .22,445(7130):915_918.
- **Lu H; Hsu PI; Graham DY; Yamaoka Y; (2005):** Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 128:833-848.
 - **Lu Y; Redlinger E; Avitia R; Galindo A; Goodman K. (2002).** Isolation and genotyping of *Helicobacter pylori* from untreated municipal wastewater. *Appl Environ Microbiol.* 68(3): p. 1436-9.
 - **Mahdavi J; B Sonden; M Hurting ;F Olfat ;L Forsberg ; N Roche ; J Angstrom ; T Larsson; S Teneberg; K A Karlsson; S Altraja; TWadstrom ;D K ersylyte; D Berg; A Dubois; C Petersson; K E Magnusson; T Norberg ; F Lindh; B B Lundskog; A Arnqvist; L Hammarstrom; T Borén. (2002):** "*Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation." *Science* 297(5581): 573-578.
 - **Malaty HM Hafidi;R Obaha; S El Gammrani y; Diffaa A; Samlani Z; Krati K. (2013).**infection à *Helicobacter pylori* : Aspects épidémiologiques, cliniques et endoscopiques. *journal Africain d'hépatogastro-entérologie*,7(2),74_77.
 - **Malaty HM. (2007).** Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin gastroenterol*, 21(2).205_14.
 - **Malfertheiner P; Mégraud F O; Morain C; Bazzoli F; EL_ Omar E ;Graham D;Richard H; Théodore R; Nimish V;Ernst J K. (2007).** Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht 3 consensus Report, *Gut*, juin; 56(6):772_781.
 - **Malfertheiner P; Chan F K; and McColl K E. (2009).**peptic ulcère diseases. *Lancet*, 374,1449_1461.
 - **Mapstone N P; Lynch D A F; Lewis F A; Axon A T R; Tompkins D S; Dixon M F; Quirke P. (1993).** PCR identification of *Helicobacter pylori* in faeces from gastritis patients. *Lancet*;341, 447.
 - **Marie M A M; Marie M A M; Ph D. (2012).** Relationship between *Helicobacter pylori* Virulence Genes and Clinical Outcomes in Saudi Patients. 190–193.
 - **Marshall B J. (1986).** campylobacter pyloridus and gastrites . *J infect Dis* 153(4):650_7.

- **Mbengue M ;Diouf ML ;Dangou JM ;KA MM ;NDIAye MF ;B_ Seck A ;T Moreira-D ; PD Ndiaye ; O Bao. (1997).** fréquence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez des sujets symptomatique ou Sénégal,Med trop,;57(3): 256_258.
- **Mbengue M,et Boye CS.,(1999):** *Helicobacter pylori* en Afrique,Acta Endoscopica.29(4):525 526
- **Mc Nicholls AG. (2014).** Randomised clinical trial comparing séquentiel and concomitant thérapies for *Helicobacter pylori* éradication in routine clinical practice Gut 63:244.
- **Mégraud F. (1993):** Epidemiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol clin North Am 23(1):73_88
- **Mégraud F.(2008):** *Helicobacter pylori*. caractère bactériologique, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques.Presse Med;37:507_12.
- **Mégraud F.,Bonnet F.,Garnier M.,LamouliatteH.(1985).**charactetization of campylobacter pyloridis by culture, enzymatic Profile,and Protein content .J clin Microbiol .22:1007_1010.
- **Megraud, F; and P. Lehours. (2007):** *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial Susceptibility testing. Clin Microbiol Rev, 20(2): p. 280-322.
- **MÉGRAUD F., (2003):** Quand et comment s' infecte-t-on par *Helicobacter pylori* ? Gastroentérologie Clin. Biol. 27, 374–379.
- **Megraud F; S.Hazell,and Y.Glupczynski.,(2001):**Antibiotic Susceptibility and Resistance.*Helicobacter pylori: Physiology and Genetics.* Washington (DC);ASM Press.Chapter 42.
- **Mégraud F. (1998).** Epidemiology and mechanism of antibiotic résistance in *Helicobacter pylori*. gastroenterology 115(5):1278_82.
- **Mégraud F. (1994).** Difficultés pratiques de l'éradication de *Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse duodénale .Mes ethy 52:1813_1816.
- **Mégraud F. (1996):** Stratégie d'utilisation des tests diagnostiques dans l'infection à *Helicobacter pylori*. Lamouliatte H. Vol 1 : épidémiologie, pathogénie, diagnostic. P. 367-81. Collection Bio Elsevier .

- **Mendall M A. (1997):** Serology for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2(1): 54-5.
- **Nabwera H M ;J S Nguyen _Van _Tam;RF Logan;RP Logan. (2000).** Prévalence of *Helicobacter pylori* infection in Kenyan School children aged 3_15 years and Risk factors for infection. *Eur J gastroenterol Hépatol* 12(5):483_7.
- **Natakeyama M. (2009):** *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis *J gastroenterol* 2009 44:239._248;
- **NYAMSI AD. (2022):** Gastrites chronique ou CHU point G: Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques, thèse, Med ,BAMAkO FMOS/USTTB;22M216:90.p.61_90.
- **Nyssem Op ; A G McNicholl ; F Megraud ; V Savarino ; G Oderda ; CA Fallone ; L Fischbach ; F Bazzolo ; JP Gisbert. (2016):** séquentiel versus standard triple first Line therapy for *Helicobacter pylori* éradication, *cochrane data base syst Rev*;6 :cdoo 9034.
- **Okoli A S; Ménard A; Mendez G.L.(2009).** *Helicobacter*, Spp. other than *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*.14 suppl,69_74.
- **Ottemann, K. M. and A. C. Lowenthal (2002):** "*Helicobacter pylori* uses motility for initial colonization and to attain robust infection." *Infect Immun* 70(4): 1984-1990.
- **Owen R J.(1995):** Bacterology of *Helicobacter pylori*. *Bailliers clin gastroenterol*,9,415_446.
- **Pabst M J ; Cummings N P ;T Shiba ; S Kusumoto ;S Kotani. (1980):** Lipophilic derivative of muramyl dipeptide is more active than muramyl dipeptide in priming macrophages to release superoxide anion." *Infect Immun* 29(2) : 617-622.
- **Parking D M; F Bray; Ferlay J ; Paola P.(2005).** global cancer statistics,2002. *C A cancer J clin* 55(2):108_74
- **Parsonnet J. (1998).** *Helicobacter pylori*: the size of the Problem, *Fut* ,43(1):6_9.
- **Parsonnet J; Friedmang D.(1991):** *Helicobacter pylori* infection and the Risk of gastric carcinoma. *N,Engel ,J .Med* ,325:1127_1131.
- **Rambaud J. C. (2000):** *Traité de gastro-entérologie. LAVOISIER MSP*, 302-303 .

- **Raymond J. (2000):** Infection à *Helicobacter pylori*. Médecine Thérapeutique / Pédiatrie, 3 (5) : 367-375.
- **Razafimehefa S H ; Rabenjanahary T H ;Rakotoarivelo R A ;Rakotozafindrabe R A L ; Zerbib F ; Ramanampamonjy R M ; Rajana R.H.(2012):** infection à helicobacter pylori ; reveu de la littérature et réalités Madagascar . Reveu médicale de Madagascar . 2(2) :1256131
- **Korwin JD. (2003):** Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à H. pylori. Gastroenterol Clin Biol ; 27,380-390..
- **Replogle M L; S L Glaser;R A Hiatt; J Parsonnet. (1995).** Biologic qsex ado Risk factor for Helicobacter pylori infection in Healthy young adultes.AMJ Epidemiol 142(8):856_63.
- **ROCHARD E. (2000):** Contribution à l'étude de l'infection de l'estomac par les bactéries du genre Helicobacter chez les carnivores domestiques. Thèse pour le diplôme de docteur vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire de Nantes. France 140 p.
- **Seher C ; W Thierfelder ; R Dortschy. (2000).** Helicobacter pylori _Prevalence in thé German population.gesundheits wesen 62(11):598_603.
- **Shi R., Xu S., Zhang H., Ding Y., Sun G., Huang X.(2008):** Prevalence and risk factors for Helicobacter pylori infection in Chinese populations.Helicobacter.. 13: 157-165.
- **Skoulobris S,De Reuse H,Labigne A(2000):** Bacterology et Pathogénicité d'helicobacter pylori.Rev du Prat;50:1409_13.
- **Sobhani I. (2004):** Helicobacter et cancer, sciences,4(20) ,431_6.
- **Spalinger M J. (2012):** Diagnostic et traitement de l'infection à Helicobacter pylori chez l'enfant. Paediatrica, 3: 23pp.
- **Suberbaum S, Michetti P,(2002):** Helicobacter pylori infection.N Engl J Med ,347(15):1275_86
- **SUERBAUM S ; MICHETTI P (2002):** Helicobacter pylori infection N Engl J Med,347, 1175-84.
- **Suerbaum S ; C Josenhans ; A Labigne. (1993):** "Cloning and genetic characterization of the Helicobacter pylori and Helicobacter mustelae flaB flagellin genes and

construction of *H. pylori* flaA- and flaB-negative mutants by electroporation-mediated allelic exchange." *J Bacteriol* 175(11): 3278-3288

- **Sugimoto, M., T. Ohno; D Y Graham; Y Yamaoka. (2009):** Gastric mucosal interleukin-17 and -18 mRNA expression in *Helicobacter pylori*-induced Mongolian gerbils." *Cancer Sci* 100(11): 2152-2159.
- **Takahashi.kanemitsu ,A.,Knight ,C.T., Hatakeyama,M,(2020):** Moléculaire Anatomy And pathogenic actions of *Helicobacter pylori* cagA that un derpin gastric carcinogènes.cellular &Molecular immunology ,vol.17,pp .50_63.
- **Talyor .D.N.and M.J.Blaser(1991):** the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection.*Epidemiol Rev* 13;42_59.
- **Tegtmeyer, N., Neddermann, M., Asche, C. I., & Backert, S. (2017):** Subversion of host kinases: a key network in cellular signaling hijacked by *Helicobacter pylori* CagA. *Molecular microbiology*, 105(3), 358-372
- **Thomson ABR ,Chiba N, Sinclair P.,(1998):** From bench to bé dside and back_ report on thé European *Helicobacter pylori* study groupe x th international workshop à gastro duodéal Pathology and *Helicobacter pylori*,*Can J gastroenterol*.1998;12(6):437_446.
- **Varon,c., Mégraud,F.(2013):** infection à helicobacter pylori et cancer gastrique.*Revue francophone des laboratoires*,vol.2013(456)..pp 67_76.
- **Vincent P. (1996):** Acquisition et transmission de l'infection à helicobacter pylori. In *Helicobacter pylori*, vol ;1 (ed. F. Mégraud et H. Lamouliatte), Elsevier, Paris : 101-117.
- **Vincent P., (1993):** Epidémiologie de l'infection à H. Pylori : quand et comment risque-t-on de s'infecter ? *Lettre de l'infectiologue* ; vol. 8, 5 : 184-189.
- **Webb P M;T Knight; S Greaves;A Wilson; DG Newell; J Elder; D Forman. (1994):** Relation between infection wrth *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: Évidence for Preson to Preson transmisson in earl6 life .*BmJ* 308(6932):750_3.
- **Woodward M; C Morrison; K McColl. (2000).**An investigation into factors association wrth *Helicobacter pylori* infection.*J clin Epidemiol* 53(2):175_81.
- **Wroblewski L E; Peek R.M; J r; (2010):** "*Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk." *Clin Microbiol Rev* 23(4): 713-739.

- **Wu, J. Y; Lu H; Y Sun; D Y Graham; H S Cheung; Y Yamaoka. (2006):** Balance between polyoma enhancing activator 3 and activator protein 1 regulates Helicobacter pylori-stimulated matrix metalloproteinase 1 expression. *Cancer Res* 66(10): 5111-5120.
- **Yamaoka, Y., Kudo T ;H Lu ; A Casola ; A R Brasier ; D Y Graham. (2004):** Role of interferon-stimulated responsive elementlike element in interleukin-8 promoter in Helicobacter pylori infection." *Gastroenterology* 126(4): 1030-1043.
- **Yamaoka, Y., Kwon D. H;D Y Graham. (2000):** A M(r) 34,000 proinflammatory outer Membrane protein (oipA) of Helicobacter pylori." *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(13): 7533-7538.
Yamaoka, Y., Ojo O; S Fujimoto; S Odenbreit; R Haas ; O Gutierrez; H MT El-Zimaity; R Reddy; A Arnqvist; D Y Graham. (2006): "Helicobacter pylori outer membrane proteins and gastroduodenal disease." *Gut* 55(6): 775-781.
- **Yamaoka Y. (2010):** Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 7:629-41.
- **Yang JC; Li CJ; Wang HL; Chen JD; Kano J y; Shun CT; Wei C . Juim; Yew L; Min Wang ; C Tung .(2015):** high dose dual therapy IS superior to standard first Line rescue therapy for Helicobacter pylori infection,clin gastroenterol hépatol; 13 (5): 895_905.
- **Yong, X., Tang, B., Li, B., Xie, R., Hu, C., Luo, G., Qin, Y., Dong, H., & Yang, S. (2015):** Helicobacter pylori virulence factor CagA promotes tumorigenesis of gastric cancer via multiple signaling pathways. *Cell Communication and Signaling*, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12964-015-0111-0>.
- **Zhu,y .zhou,x .wu J .Su J . Zhang G (2014):** Risk factors and Prévalence of Helicobacter pylori infection in Persistent high incidence area of gastric carcinoma on yangazhang city gastroenterol Res Pract ,481_365.
- (http://www.vidal.fr/Medicament/helicobacter_test_infai-69959.htm).