

Review of the pathogeny of *Helicobacter pylori* infection

Muzeke PA<sup>1</sup>, Situakibanza HNT<sup>1</sup>, Lepira FB<sup>1</sup>, Lunguya OM<sup>3</sup>, Kabongo JM<sup>2</sup>, Mbendi SN<sup>1</sup>, Ahuka SM<sup>3</sup>, Muyembe JJT<sup>3</sup>.

Correspondance

Muyembe Tanfum Jean-Jacques  
Courriel : jjmuyembet@gmail.com

Summary

**Context.** Congolese papers on *H. pylori* focus mainly on clinical and epidemiological features. The current study deals with therapeutical aspects of the disease. Objective. To evaluate the efficacy and tolerance of different anti-*H. pylori* therapies in Congolese patients seen in some clinics at Kinshasa.

**Methods.** Three hundred and thirty patients with *H. pylori* were treated on an outpatient basis with 4 triple therapy regimens, each comprising two antibiotics (amoxicillin, clarithromycin or tinidazole) coupled to either a cytoprotector such as colloidal bismuth citrate (22 patients) or sucralfate Or an anti-secretory agent such as omeprazole (121 patients) and an inhibitor of histamine H2 receptors such as ranitidine (30 patients). The histology and respiratory test with <sup>13</sup>C-labeled urea served as diagnostic and post-therapeutic follow-up.

**Results.** Only 23.9% of the 330 patients treated had a second endoscopy, 4 weeks after treatment. Compliance with the 4 therapeutic regimens was very good (> 90%) and no adverse effects were noted. *H. pylori* eradication rates were 88.2% for PPI triple therapy, respectively; 70.4% for triple therapy with sucralfate; 40% for standard triple therapy and 25% for ranitidine-amoxicillin-clarithromycin.

**Conclusions.** The overall rate of eradication of the four therapeutic regimens was 67%. This is probably biased in view of the large number of people lost to follow-up (251/330). Indeed, many patients did not return to the hospital as soon as they feel better.

**Keywords:** *H. pylori* infection, Kinshasa, anti-*H. Pylori*, eradication rate

Article information

Received date: May 25, 2016

Accepted date: June 30, 2016

1 Département de Médecine Interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa

2 Service d'Anatomie pathologique, Cliniques Universitaires de Kinshasa

3 Service de Microbiologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa

Résumé

**Contexte.** Les quelques rares études congolaises sur *H. pylori* sont cliniques et épidémiologiques. Celle-ci porte sur le traitement des infections à *H. pylori* à Kinshasa.

**Objectif.** Evaluer l'efficacité et la tolérance de différentes trithérapies anti *H. pylori* chez les patients Congolais vus en consultation ambulatoire à Kinshasa.

**Méthodes.** Trois cent trente patients avec *H. pylori* ont été soumis en ambulatoire à 4 régimes de trithérapie comprenant chacun deux antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine ou tinidazole) couplés soit à un cytoprotecteur comme le citrate de bismuth colloïdal (22 patients) soit le sucralfate (141 patients) soit à un anti-sécrétoire comme l'oméprazole (121 patients) et soit à un inhibiteur des récepteurs H2 de l'histamine comme la ranitidine (30 patients).

L'histologie et le test respiratoire à l'urée marquée au <sup>13</sup>C ont servi de moyens diagnostique et de suivi post-thérapeutique.

**Résultats.** Seuls 23,9% des 330 patients traités avaient réalisé une seconde endoscopie, 4 semaines après le traitement. La compliance aux 4 régimes thérapeutiques était très bonne (>90%) et aucun effet indésirable nocif n'a été noté. Les taux d'éradication de *H. pylori* ont été respectivement de 88,2% pour la trithérapie aux IPP ; 70,4% pour la trithérapie au sucralfate ; 40% pour la trithérapie standard et 25% pour l'association ranitidine-amoxicilline-clarithromycine.

**Conclusions.** Le taux global d'éradication des quatre régimes thérapeutiques était de 67%. Celui-ci est probablement biaisé compte tenu du nombre important des perdus de vue (251/330). En effet, bien des patients ne rentrent pas à l'hôpital dès qu'ils se sentent mieux.

**Mots-clés :** Infection à *H. pylori*, Kinshasa, trithérapies anti-*H. pylori*, taux d'éradication

Historique de l'article

Reçu le 25 Mai 2016

Accepté le 30 Juin 2016

Introduction

La présente revue a pour objet de rassembler les connaissances scientifiques les plus récentes sur *H. pylori*, une bactérie ubiquitaire généralement considérée comme l'agent étiologique de diverses affections gastrointestinales y compris le cancer gastrique. La découverte par BJ Marshall et JR Warren (1) de cette bactérie spiralée dont l'écologie est constituée par la muqueuse gastrique, a totalement changé notre conception sur l'étiopathogénie de ces affections qui sont désormais considérées comme des infections, et donc traitables par les antibiotiques et probablement évitables par

| la vaccination.

Dans la présente revue, nous allons aborder les aspects microbiologiques, étiopathogéniques, cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques de l'infection à *H. pylori* dont le clinicien a besoin pour une meilleure prise en charge de ses patients.

### Infection à *Helicobacter pylori*

#### Définition de l'infection à *H. pylori*

L'infection à *H. pylori* peut être définie par l'établissement réussi et la persistance de la bactérie dans la muqueuse gastrique (2). Pour qu'il y ait infection, il faudrait qu'une fois ingéré, *H. pylori* puisse coloniser la muqueuse gastrique et s'y multiplier. Mais l'infection n'engendre pas nécessairement la maladie.

#### Caractéristiques microbiologiques de *H. pylori*

*H. pylori* est un bacille Gram négatif, microaérophile, catalase, oxydase et uréase positive. Il est spiralé et mobile grâce à des cils polaires.

*H. pylori* est l'une des 20 espèces du genre *Helicobacter*, famille d'*Helicobacteraceae*, Ordre de *Campylobacterales*.

L'espèce *H. pylori* se subdivise en deux principales lignées douées d'une spécificité d'organes :

- *Helicobacter enterohépatique* : il regroupe des espèces capables de coloniser l'intestin grêle, le colon et le foie de l'homme et des animaux, mais pas l'estomac. Une seule espèce a été bien étudiée : *Helicobacter hepaticus*, un pathogène des rongeurs chez qui il cause une hépatite chronique active et des tumeurs hépatiques (3-4). Selon Maurer *et al.* (5), 80% des souris soumises à un régime lithogène et coinfectedes par *H. hepaticus* et *H. rodentium*, développent des calculs biliaires à cholestérol, comme s'il y avait un lien entre l'infection par les *H. enterohepatiques* et la lithogénèse. Par contre cette association ne survient pas en cas de coinfection par *H. pylori* (6).

Le traitement de l'infection des souris par des antibiotiques entraîne la résolution des lésions dues à *H. hepaticus*.

- *Helicobacter gastrique* : capable de coloniser la muqueuse gastrique, mais incapable de coloniser l'intestin ou le foie. Toutes les espèces de cette lignée se caractérisent par leur capacité de produire de l'uréase et leur grande mobilité par des cils polaires. L'uréase est le premier mécanisme de survie dès l'atterrissage de la bactérie dans la lumière de l'estomac (pH1-2), tandis que la mobilité permet à la bactérie de vite se déplacer vers un pH plus neutre dans la muqueuse gastrique. La forme spiralée de la bactérie facilite sa pénétration dans la couche visqueuse du mucus où règnent des conditions de pH de plus en plus neutre et favorable à la multiplication bactérienne.

On distingue 5 espèces d'*Helicobacter* gastrique (voir tableau).

- *Helicobacter felis*. Doué d'un potentiel zoonotique, *H. felis* a été isolé pour la première fois dans l'estomac d'un chat (7), puis dans celui d'un chien. Il n'y a pas d'association entre la présence de cette bactérie et la pathologie gastrique chez le chat et le chien. Mais s'il est utilisé dans un modèle expérimental de l'infection murine, *H. felis* peut induire une gastrite, une inflammation des cellules épithéliales de l'estomac et l'apoptose (8, 9-10).
- *Helicobacter mustelae*. Gram négatif, relativement plus petit et porteurs de nombreux cils polaires et périphériques, il a été isolé chez le furet dont l'estomac ressemble à celui de l'homme sur le plan anatomique et physiologique (11). *H. mustelae* cause une gastrite, ulcère gastrique, adénocarcinome gastrique et lymphome MALT (12-14). A l'instar de *H. pylori*, *H. mustelae* possède des facteurs de virulence comme l'uréase (15) la motilité (16). Il est souvent utilisé comme un modèle de l'étude in vivo du rôle des facteurs de virulence de *H. pylori*.
- *Helicobacter acinonychis*. C'est un pathogène des tigres et le plus proche cousin de *H. pylori*. La présence de *H. acinonychis* est associée à une gastrite chronique et ulcération, principale cause de décès des tigres en captivité (17). Le traitement éradicateur de *H. acinonychis* entraîne la résolution des lésions gastriques chez le tigrès (18), à l'instar de l'effet du traitement antibiotique de l'infection à *H. pylori* (19). Cette bactérie partage plusieurs facteurs de virulence avec *H. pylori*, mais elle contient seulement des copies dégénérées du gène *vcA* et dépourvu d'ilot des gènes de pathogénicité *cag* (20).
- *Helicobacter heilmannii*. Il est porté par plusieurs animaux domestiques et sauvages tels que chiens, chats et primates non humains (21-22). L'infection humaine, sans doute d'origine zoonotique, se traduit par une gastrite et un syndrome dyspeptique.
- Dans le modèle d'infection murine, *H. heilmannii* induit un lymphome gastrique à base de cellules B du Malt (23).
- *Helicobacter pylori*. Isolé des patients présentant des lésions de gastrite et d'ulcère (24), *H. pylori* apparaît au microscope électronique, sous la forme d'un organisme unipolaire incurvé ou légèrement spiralé ou en « tire-bouchon ». *H. pylori* est une bactérie Gram négatif mesurant 0,5-1 µm de large sur 2-4 µm de long et porte quatre à six flagelles unipolaires engainées, de 30 nm d'épaisseur sur 2,5 µm de long, qui se terminent par un bulbe membraneux représentant

l'extension de la gaine flagellaire. Il se cultive dans une atmosphère très humide, faible en oxygène (5%) mais riche en CO<sub>2</sub> (10%), à 37°C et à un pH neutre. *H. pylori* peut passer de la

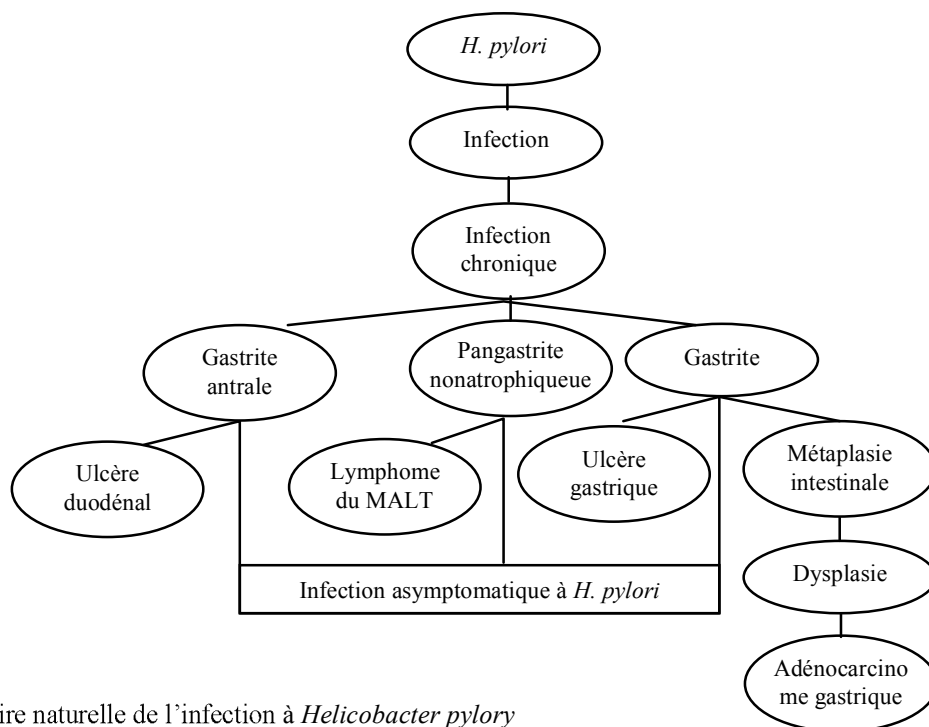
forme bacillaire hélicoïdale en forme coccoïdale non cultivable in vitro lorsqu'elle est placée dans des conditions défavorables de vie (en présence d'antibiotiques ou de basses températures).

**Tableau 1 : Caractéristiques biologiques et pathologiques de différentes espèces d'*Helicobacter***

Espèces	Hôte naturel	Modèle animal	Affections
<b>Helicobacter gastrique</b>			
<i>H. pylori</i>	Homme, primates non humains	Souris, cobaye	Gastrite, ulcère peptidique, adénocarcinome gastrique, lymphome du MALT
<i>H. mustelae</i>	Furet	Absent	Gastrite, ulcère peptidique, adénocarcinome gastrique, lymphome du MALT
<i>H. felis</i>	Chats, chiens, guépard, souris	Souris	Gastrite chez l'hôte naturel, ulcère peptidique, adénocarcinome gastrique chez la souris
<i>H. heilmannii</i>	Homme, chien, chat, singe, rat	Souris	Gastrite, syndrome dyspeptique, lymphome du MALT
<i>H. acinonychis</i>	Guépard, tigre,	Souris	Gastrite, ulcère peptidique
<b>Helicobacter enterohepatique</b>			
<i>H. hepaticus</i>	Souris, autres rongeurs	Absent	Typhlocolite proliférative, hépatite, carcinome hépatocellulaire

*Histoire naturelle de l'infection à H. pylori*

En pathologie humaine, l'infection à *H. pylori* est associée à de diverses affections gastro-duodénales, à l'adénocarcinome gastrique, au lymphome gastrique non Hodgkinien et diverses pathologies extragastriques.



**Figure 1.** Histoire naturelle de l'infection à *Helicobacter pylori*

La figure 1 décrit l'histoire naturelle de l'infection à *H. pylori*. L'infection à *H. pylori* est acquise habituellement dans l'enfance. La colonisation de la muqueuse gastrique par la bactérie (infection aiguë) aboutit à une infection chronique. Seuls 10 à 20% de personnes infectées vont développer une maladie dont l'issue dépend grandement des facteurs liés à la bactérie et à l'hôte. Les patients avec une importante

production d'acide vont développer une gastrite à prédominance antrale qui les prédispose à l'ulcère duodénal.

Les patients à faible production d'acide développent une gastrite atrophique à prédominance fundique qui les prédispose à l'ulcère gastrique et à des métaplasies intestinales. Celles-ci sont associées à un risque accru de cancer gastrique (25).

### Gastrite à *Helicobacter pylori*

Etiologie : dans la plupart des cas, l'infection à *H. pylori* qui se traduit par une gastrite chronique de type B de Strickland et Mackay (26) est souvent asymptomatique (27-28). La concordance entre l'infection à *H. pylori* et la gastrite histologique est de 100% (29). Les populations des pays industrialisés présentent une infection limitée à l'antrum qui reste asymptomatique durant toute la vie du sujet. Lorsque cette infection s'intensifie dans l'antrum elle s'associe à un risque élevé d'ulcère duodénal. Environ 10 à 20% des patients développent, au cours de leur vie, un ulcère duodénal (30). Par contre, chez les patients des pays en développement l'infection à *H. pylori* s'étend à toute la muqueuse gastrique entraînant une pangastrite.

La plupart des patients de ces pays sont asymptomatiques. Une faible portion des ces populations, cependant, présente des zones d'atrophie qui, en se fusionnant, réalisent la gastrite atrophique. Les patients symptomatiques ne représentent qu'une petite portion des personnes infectées par cette bactérie.

Symptomatologie : chez les patients symptomatiques l'infection à *H. pylori* se manifeste par une dyspepsie non ulcéreuse (D.N.U), ou le syndrome de reflux (31).

La D.N.U se caractérise par de douleurs épigastriques chroniques ou récurrentes à type de brûlures, de pesanteur épigastrique, de plénitude gastrique post-prandiale, de satiété précoce, de ballonnement abdominal ou d'inconfort de l'abdomen supérieur, accompagnées de nausées, d'éructions, d'anorexie et parfois de palpitations cardiaques.

Dans le syndrome de reflux, la douleur est rétro-sternale, à type de pyrosis, irradiant vers la bouche ou le thorax et s'accompagne parfois de dyspnée ou de palpitations cardiaques.

Cette douleur épigastrique peut évoquer un ulcère gastrique lorsqu'elle est post-prandiale semi-tardive. Elle peut être à type de crampe ou de faim douloureuse évoquant le diagnostic de l'ulcère duodénal.

### Maladie ulcéreuse gastro-duodénale

*H. pylori* représente le facteur étiologique le plus fréquent de l'ulcère peptique ou le dénominateur commun des ulcères gastro-duodénaux.

Le fait que l'éradication de *H. pylori* prévient les récurrences et les complications ulcéreuses indique

qu'il existe un lien entre l'infection à *H. pylori* et la maladie ulcéreuse.

Néanmoins, *H. pylori* est un facteur nécessaire au développement des lésions ulcéreuses, mais non suffisant car l'étiologie de la maladie ulcéreuse est multi-factorielle, comprenant des facteurs alimentaires et génétiques.

Sur le plan génétique, 13% des parents au premier degré d'ulcères duodénaux sont ulcères contre 3% chez les parents au premier degré de non ulcères (32).

### Ulcère duodénal

Etiologie : *H. pylori* joue un rôle déterminant dans le développement et l'entretien de l'ulcère duodénal et est à la base des rechutes ulcéreuses. L'éradication de la bactérie a pour effet la guérison de l'ulcère duodénal, lorsqu'une rechute survient, elle est habituellement précédée d'une recolonisation de la muqueuse antrale par *H. pylori*.

La colonisation de la muqueuse gastrique antrale par *H. pylori* représente le premier facteur-clé de la maladie.

Un second facteur intervenant dans l'apparition de l'ulcère duodénal est la présence de métaplasie gastrique au niveau du duodénum, c'est-à-dire l'existence d'îlots des cellules épithéliales intestinales différenciées en cellules gastriques (33). Ces métaplasies surviennent en réponse à l'hypersécrétion gastrique acide.

Dans plus de 90% des cas, *H. pylori* est la source principale d'ulcère duodénal (34). Si l'ulcère duodénal n'est pas dû à l'infection à *H. pylori*, les facteurs étiologiques tels que le syndrome de Zollinger-Ellison (35) ou l'usage d'AINS dans 5% des cas doivent être évoqués. La quasi-totalité des patients ayant un ulcère duodénal sont donc infectés par *H. pylori* (36, 37) alors que 30% des sujets témoins du même groupe d'âge le sont (38).

Bien que la plupart d'ulcères duodénaux guérissent rapidement grâce au traitement anti-sécrétoire, la majorité d'entre eux récidivent dans l'année suivante. Si l'infection à *H. pylori* est éradiquée par un traitement antibactérien efficace, les ulcères ne récidivent pas.

Symptomatologie : dans la forme typique, la douleur de l'ulcère duodénal est de siège épigastrique, à type de crampe ou de faim douloureuse. Elle irradie vers la région sous-costale droite et l'hypochondre droit. Elle est exacerbée par les épices et les boissons

alcoolisées et calmée par les repas ou la prise d'anti-acides. Elle est rythmée par les repas, c'est-à-dire qu'elle est post-prandiale tardive, survenant 3-5 heures de temps après les repas, réalisant le rythme classique à trois temps repas-confort-douleur et persiste jusqu'au repas suivant avec un intervalle libre de 1 à 3 heures.

Elle est périodique, c'est-à-dire qu'elle survient tous les jours à la même heure pendant 3-6 semaines et puis disparaît brusquement pour réapparaître avec les mêmes caractères quelques mois ou années plus tard.

Le syndrome ulcéreux peut être atypique par son siège, sous-costal droit, gauche ou postérieur, par ses irradiations à droite ou à gauche pouvant orienter le diagnostic vers une affection vésiculaire, pancréatique ou colique, ou par son intensité (hyperalgique pseudo-chirurgicale) ou fruste réduit à une simple gêne (39). Le rythme post-prandial peut manquer.

L'évolution spontanée est marquée par des poussées séparées par de périodes de rémissions de quelques mois ou années.

La maladie ulcéreuse est souvent asymptomatique. Elle est souvent diagnostiquée au cours d'une endoscopie digestive haute réalisée pour une autre cause ou révélée par une complication le plus souvent hémorragique, perforation, anémie. L'existence de vomissements incessants doit faire suspecter une sténose pyloro-bulbaire.

#### Ulcère gastrique

Deux causes principales dominent l'étiologie de l'ulcère gastrique : il s'agit de *H. pylori* et de l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens souvent prescrits pour traiter l'arthrite chronique (40, 41).

Il est à noter que plus de 80% des cas d'ulcère gastrique sont dus à *H. pylori*.

On estime, actuellement, qu'une infection à *H. pylori* associée à une gastrite chronique augmente de 3 à 12 fois le risque d'ulcère gastrique au cours de 10 à 20 ans qui suivent l'infection (42).

Toutes les personnes colonisées par *H. pylori* ne développent pas les ulcères. La susceptibilité de l'hôte, la virulence de différentes souches bactériennes (*vacA+*, *cagA+*) et les facteurs environnementaux influent sur la physiopathologie de l'infection à *H. pylori* et de l'ulcère gastrique.

L'éradication de *H. pylori* entraîne la cicatrisation rapide de l'ulcère indépendamment du traitement antisécrétoire et s'associe à une régénération des

tissus en souffrance prévenant les rechutes ulcéreuses.

Plus que le duodénum, l'estomac est directement exposé à l'action agressive de certains médicaments tels que les AINS.

Aux Etats-Unis, par exemple 25% environ des cas d'ulcère gastrique ne sont pas associés à l'infection à *H. pylori*, mais sont dus aux AINS (43).

La symptomatologie : classiquement l'ulcère gastrique se caractérise par une douleur de siège épigastrique, à type de crampe ou de torsion, souvent de forte intensité.

Cette douleur irradie vers le rachis, le sternum ou la partie basse de l'abdomen.

Elle est post-prandiale semi-tardive, c'est-à-dire qu'elle survient 1-2 heures de temps après le repas réalisant le rythme classique à quatre temps repas-confort-douleur-confort. Elle est exacerbée par les épices et les boissons alcoolisées et souvent calmée par les ingesta et la prise d'anti-acides.

Elle réveille le patient souvent la nuit 1 à 3 heures de temps après le coucher.

La douleur ulcéreuse évolue par des poussées de plusieurs jours ou semaines, entrecoupées de périodes de rémission de quelques mois à plusieurs années.

Elle s'accompagne d'éructions, de régurgitations, d'anorexie, de nausées et de vomissements qui soulagent parfois la douleur. Un amaigrissement contemporain de la crise douloureuse peut être observé.

L'ulcère gastrique peut se manifester par un syndrome dyspeptique avec pesanteur épigastrique ou plénitude gastrique post-prandiale, ballonnement abdominal dénaturant la crampe. La symptomatologie de l'ulcère gastrique peut être trompeuse par atypie de siège ou d'irradiation orientant le diagnostic vers une affection œsophagienne, vésiculaire, pancréatique ou coronarienne.

L'ulcère gastrique peut également se révéler par une complication inaugurale le plus souvent hémorragique ou perforation. L'hémorragie relève d'un double mécanisme :

- par ulcération artérielle gastro-duodénale, splénique, coronaire stomacal ou de l'une des ses branches nécessitant bien souvent un geste d'hémostase.
- par hémorragies muqueuses péri-ulcéreuses véritables "orages vaso-moteurs" d'apparition et de fin souvent brutale.

La perforation peut survenir en péritoine libre (péritonite) ou bien dans les organes de voisinage (pancréas, foie, vésicule biliaire) c'est l'ulcère perforé bouché.

#### *Adénocarcinome gastrique*

Etiologie : l'infection à *H. pylori* qui se traduit par une gastrite chronique de type B constitue la première étape de la séquence de Correa de carcinogénèse gastrique (44). La gastrite à *H. pylori* peut évoluer, selon certaines circonstances vers l'atrophie gastrique, la métaplasie intestinale, la dysplasie et finalement l'adénocarcinome gastrique de type intestinal (45). Si cette séquence de Correa est connue, les mécanismes impliqués dans la filiation restent à déterminer.

Le remaniement de la muqueuse gastrique associé aux facteurs alimentaires telle que la baisse de la concentration en vitamine C du liquide gastrique rendent la muqueuse plus fragile et plus susceptible aux carcinogènes avec comme conséquence l'apparition de l'adénocarcinome gastrique.

L'atrophie de la muqueuse fundique entraîne une hypochlorhydrie qui favorise la prolifération des bactéries commensales transformant les nitrates en nitrites et en nitrosamines cancérigènes (46).

Une autre hypothèse est la formation de superoxyde et de monoxide d'azote qui sont transformés en nitrosamines.

La vitamine C, anti-oxydant naturel, prévient la formation des nitrosamines cancérigènes pouvant résulter de l'inflammation et de la colonisation bactériennes (47). Il apparaît, en fait, que le développement du cancer gastrique résulte d'une série d'événements dont l'atrophie gastrique est la modification essentielle de ce processus.

Les polynucléaires qui s'accumulent autour de cryptes glandulaires détruisent, par libération des radicaux libres, à la fois les cellules épithéliales différenciées et les cellules souches qui constituent le potentiel de régénération de l'épithélium gastrique (48). La destruction de la membrane basale et des cellules avoisinantes empêche une régénération harmonieuse.

La gastrite atrophique représente donc une lésion préneoplasique du cancer gastrique. Le potentiel carcinogène de l'infection à *H. pylori* est reconnu par le fait que la gastrite induite par *H. pylori* entraîne une atrophie gastrique qui constitue le point de non-retour à un parenchyme glandulaire fonctionnel.

C'est ainsi que, depuis 1994, *H. pylori* a été classé par l'OMS parmi les carcinogènes de la classe I. *H. pylori* est associé au développement de l'adénocarcinome gastrique. Le risque de développer un cancer gastrique augmente de 3 à 6 fois chez les patients infectés par *H. pylori* (49-51).

La dysplasie intestinale qui est une lésion préneoplasique limitée par la membrane basale a une valeur prédictive élevée de l'adénocarcinome gastrique. Elle évolue selon un processus lié au temps et réalise la séquence dysplasie-carcinome gastrique. La dysplasie sévère évolue vers le carcinome dans 25 à 80% des cas chez la moitié des patients dans les trois mois et chez tous les patients dans les deux ans. Symptomatologie : les cancers gastriques restent longtemps asymptomatiques. Le malade se plaint d'indigestion, d'anorexie, de perte de poids, de douleurs épigastriques vagues, de vomissements et masse abdominale (52).

#### *Lymphome gastrique non'Hodgkinien*

Une forme rare de cancer gastrique qui paraît être plus fréquent dans certains pays (Sud de la Suisse, Nord de l'Italie) est le lymphome gastrique non'Hodgkinien, appelé également Maltome (53, 54) ou lymphome du "MALT" et associé à l'infection à *H. pylori*.

Le lymphome gastrique du MALT est caractérisé par le développement dans la muqueuse gastrique d'une structure voisine de celle d'une plaque de Peyer avec présence d'un infiltrat à petits lymphocytes.

Le lymphome gastrique du MALT correspond à une tumeur de faible grade de malignité constitué de lymphocytes monoclonaux ayant conservé les caractéristiques immuno-phénotypiques des lymphocytes du MALT, comme ceux habituellement rencontrés au niveau de plaques de Peyer (55). Il n'existe pas, sur le plan histologique, des lymphocytes dans la muqueuse gastrique des patients non infectés, alors qu'en cas d'infection on note une structure lymphoïde proche d'une plaque de Peyer (follicules lymphoïdes, infiltrat de lymphocytes B et présence de lymphocytes B intra-épithéliaux).

Les éléments suivants ont permis d'établir le rôle physio-pathologique de l'infection à *H. pylori* dans l'apparition de lymphome :

- corrélation entre l'infection à *H. pylori* et la présence dans la muqueuse gastrique des lymphocytes de type MALT,

- relation entre la présence de l'infection et l'existence d'une gastrite folliculaire;
- la présence de l'infection dans plus de 90% des cas de lymphome gastrique de type MALT;
- surtout l'éradication de l'infection à *H. pylori* conduit à la régression histologique du lymphome (56, 57).

Le lymphome à petites cellules de MALT correspondrait à une prolifération d'un clone de petits lymphocytes ayant les caractéristiques de MALT.

Sur le plan épidémiologique, il existe un risque relatif élevé de lymphome gastrique dans la population infectée que non infectée.

Sans être spécifique, la symptomatologie du lymphome gastrique est marquée par des douleurs épigastriques quasi-constantes, une anémie et parfois une hémorragie digestive. L'état général est conservé.

Dans une étude portant sur 33 patients, Bayerdorffer *et al.* (58) ont obtenu une régression complète de lymphome de MALT chez 23 de 33 patients (70%) et une rémission incomplète dans 4 cas (12%), après le traitement éradicateur de *H. pylori*.

#### *Affections extragastriques*

Parmi les diverses affections extragastriques attribuées à *H. pylori*, nous citons : la maladie coronarienne, maladie thyroïdienne auto-immune, purpura thrombocytopénique, l'anémie ferriprive, la sclérodermie, la migraine, le syndrome de Guillain Barré. Pour plusieurs d'entre elles, il s'agit de spéculations sans preuves scientifiques irréfutables. Certaines maladies auto-immunes peuvent s'expliquer par le mimétisme des antigènes O de la paroi de *H. pylori* avec les antigènes des groupes sanguins Lewis (59) et ABO (60). Les personnes atteintes de purpura thrombocytopénique idiopathique et colonisées par *H. pylori* qui sont soumises à un traitement éradicateur, voient le nombre de leurs plaquettes s'améliorer par rapport au groupe de malades ayant reçu un placebo (61, 62).

2. Rôle des facteurs de pathogénicité de *H. pylori* et de la réponse immunitaire de l'hôte.

*H. pylori* infecte plus de la moitié de la population mondiale. Malgré cette prévalence élevée de l'infection, la maladie symptomatique, au-delà de la gastrite chronique active ou de l'ulcère gastro-duodénal, ne s'observe que chez une infime fraction de la population (63).

Le fait que toutes les personnes infectées ne présentent pas la maladie suscite une double réflexion :

- la première est que toutes les souches de *H. pylori* ne sont pas d'égale virulence ;
- la seconde réflexion est que la réponse de l'hôte est variable permettant ou non le développement de l'affection symptomatique.

En effet, si toutes les souches de *H. pylori* possèdent des structures et des caractéristiques microbiologiques identiques, elles ne sont pas toutes aussi virulentes (64).

*H. pylori* possède plusieurs facteurs de pathogénicité qui peuvent être divisés en deux grands groupes : les facteurs de colonisation qui permettent à la bactérie de se maintenir dans l'estomac et de coloniser la muqueuse gastrique et les facteurs de virulence qui contribuent aux lésions tissulaires de l'hôte.

#### *Facteurs de colonisation de H. pylori*

La colonisation de la muqueuse gastrique représente l'étape initiale de l'infection à *H. pylori*. Elle dure plus ou moins une semaine et exige, une fois arrivé dans l'estomac après ingestion, que *H. pylori* survive dans cet environnement hostile de l'hôte.

Les facteurs permettant le maintien de *H. pylori* dans l'estomac comprennent la motilité, la production des substances tels que l'uréase, les adhésines, la catalase, la dismutase superoxyde, le lipopolysaccharide et les protéases.

La motilité bactérienne contribue à la colonisation de la muqueuse gastrique grâce à la forme spiralée et aux flagelles de *H. pylori* qui lui permettent de se mouvoir dans le liquide gastrique (rendu fluide par les protéases bactériennes), de résister aux contractions musculaires et de se loger sous l'épaisse couche de mucus qui tapisse la muqueuse gastrique.

Ainsi *H. pylori* s'attache aux récepteurs des cellules épithéliales grâce à ses adhésines et adapte sa physiologie à l'environnement hostile de l'hôte pour y établir sa niche écologique (65).

En effet, les mutants de *H. pylori* flagelle-négatifs sont incapables de coloniser la muqueuse gastrique du porcelet gnotobiotique (66).

L'uréase représente plus de 10% de toutes les protéines de *H. pylori*. Elle hydrolyse l'urée du suc gastrique en ammoniac et en bicarbonate, générant un environnement alcalin qui permet à la bactérie de survivre et de passer aisément à travers la barrière



acide de l'estomac. C'est donc le facteur clé de la colonisation.

L'activité uréasique de *H. pylori* n'est possible que s'il y a une disponibilité de son substrat : l'urée. Celle-ci provient de l'estomac et transportée dans la cellule bactérienne par un canal situé sur la membrane cytoplasmique bactérienne. Ce passage est facilité par les ions H<sup>+</sup>. L'ammoniac généré par l'hydrolyse de l'urée va créer une niche écologique favorable à la survie de la bactérie et servir à la biosynthèse des acides aminés nécessaires à sa croissance.

L'uréase a comme cofacteur métallique « le Nickel » qui est apporté par divers aliments consommés. Le nickel est transporté dans le cytoplasme de *H. pylori* par une protéine « nixA » localisée sur la membrane cytoplasmique, sous le contrôle d'un gène de régulation « NiR ».

Une mutation du gène nixA entraîne une importante réduction du transport du Nickel et par conséquent une baisse sensible de l'activité uréasique de la bactérie (67).

De même les mutants isogéniques uréase-négatifs, sont incapables de coloniser la muqueuse gastrique démontrant, par ce fait, que l'uréase est nécessaire au processus de colonisation.

Une autre voie de production de l'ammoniac (en cas d'un environnement pauvre en urée) est la dégradation de divers amides par les enzymes « amidases » bactériennes. L'amidase a comme cofacteur le Fer qui se trouve dans la muqueuse gastrique.

#### **Facteurs de virulence de *Helicobacter pylori*.**

Ces dernières années, plusieurs gènes liés à la pathogénicité des souches de *H. pylori* ont été découverts. Les mieux documentés et qui contribuent aux lésions tissulaires de l'hôte sont :

- une protéine de 95 kDa appelée vacA (vacuolating cytotoxine A) ;
- une protéine de 140 kDa appelée cagA (cytotoxine associated gene A).

Cytotoxine vacuolisante (vacA).

Le premier gène produit par *H. pylori* code une toxine, désignée sous le vocable de "cytotoxine vacuolisante (vacA)".

Cette cytotoxine vacuolisante, dérivée d'un gène polypeptidique de 139kDa, induit des vacuoles dans les cellules épithéliales (68). Le gène de cette toxine

appelé "vacA" a été cloné par Tummuru *et al.* (69). Bien que toutes les souches de *H. pylori* possèdent le gène vacA, seulement 65% des souches sécrètent une toxine active (70, 71). Le gène codant la cytotoxine vacuolisante est présent chez tous les *H. pylori*, mais le gène vacA présent chez les souches toxine-productrices et non-productrices représente une famille d'allèles différentes les unes des autres.

Les régions de diversité allélique dans le vacA sont localisées à la séquence signale (séquence acide animé N-Terminal requise pour la sécrétion de la protéine par la voie de sécrétion) et la région moyenne du gène où existe une grande hétérogénéité (72).

Ces différences n'expliquent pas directement la variation dans les phénotypes de la toxine.

Les souches de *H. pylori* sont de virulence variable et différent pour chaque affection : presque tous les patients porteurs d'un ulcère duodéal associé à l'infection à *H. pylori* ont une souche productrice de la cytotoxine vacuolisante (73).

Selon Atherton *et al.* (74), les souches de *H. pylori* possédant l'allèle S1 séquence signale sont hautement ulcérogènes, induisant une inflammation gastrique sévère et la production d'une toxine fonctionnelle par rapport aux souches de *H. pylori* ayant l'allèle S2.

En outre, les souches de *H. pylori* ayant l'allèle S1 sont associées à des niveaux significativement élevés d'IL-8 que les souches avec l'allèle S2. L'infection par les souches de *H. pylori* exprimant l'activité de la cytotoxine vacuolisante est plus fréquente chez les patients ayant un ulcère peptique que chez ceux présentant une gastrite superficielle seulement (75).

Cette variabilité de virulence est liée non seulement à la cytotoxine vacuolisante, mais également à la présence de la protéine cagA codée par le gène "cagA".

Cytotoxin associated gene A (cagA)

Le second gène code une grosse protéine, immunodominante de l'extérieur de la membrane de *H. pylori*, de 128 kDa, appelé gène A associé à la cytotoxine "cagA".

Identifié et cloné par Cover *et al.* (76), en 1993, le cagA exprimé approximativement par 60% de toutes les souches de *H. pylori* est le second phénotype qui est une partie d'un îlot d'ADN du chromosome, appelé îlot de pathogénicité cag.

Cet îlot de pathogénicité *cag* contient 15 gènes et est absent de souches *cagA*.

Le gène *cagA* est présent dans les souches de *H. pylori* ayant une grande capacité à induire des affections sévères tels que l'ulcère duodéal ou gastrique et l'adénocarcinome gastrique.

Les souches de *H. pylori* toxine+ *cagA*+ sont ulcérogènes et induisent des niveaux élevés d'IL-8 par les cellules épithéliales gastriques que les souches toxine- *cagA*-.

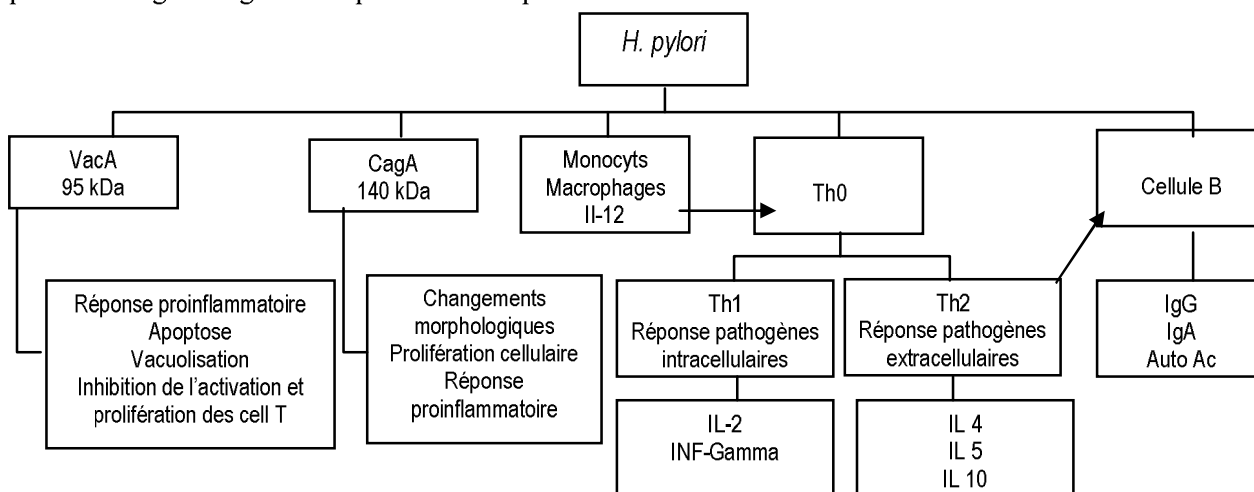
Un grand nombre de patients porteurs d'un ulcère ou d'un cancer gastrique sont *cagA*+ alors que les souches *cagA*- peuvent également provoquer ce genre d'affection (77).

Le *cagA* est le marqueur de l'effet de la cytotoxine vacuolisante et il n'est présent que lorsque l'effet cytotoxinique du *vacA* est présent. Le gène codant cette protéine est distinct et se situe à une certaine distance du *vacA* sur le chromosome (78). La présence du gène *cagA* et l'expression de la protéine

*cagA* servent de marqueurs de virulence et sont détectés le plus souvent chez les souches de *H. pylori* isolées chez les patients ayant des lésions tels que l'ulcère duodéal ou gastrique que chez les souches isolées chez les patients atteints de gastrite seulement (79).

Si donc les souches de *H. pylori* *cagA*+ touchent seulement un patient atteint de gastrite chronique sur deux, elles infectent la quasi-totalité de ceux présentant un ulcère duodéal (80). Les souches *vacA*+ et *cagA*+ de *H. pylori* sont ulcérogènes et provoquent une altération importante de la muqueuse gastrique avec comme conséquence la survenue des lésions pré-néoplasiques (81- 83).

Une infection par une souche portant le gène *cagA* multiplie par deux le risque d'adénocarcinome gastrique (84).



**Figure 2.** Rôle des facteurs de virulence de *H. pylori* et de la réponse immunitaire de l'hôte

### Réaction inflammatoire de l'hôte

L'infection à *H. pylori* se caractérise par une réaction inflammatoire (infiltration des lymphocytes, des cellules plasmiques, des monocytes, des neutrophiles et production en cascades des cytokines) signant l'activité de la gastrite chronique. *H. pylori* sécrète plusieurs substances qui entretiennent cette inflammation qui, si elle est bénéfique à la bactérie, est ultérieurement néfaste à l'hôte.

Les polynucléaires neutrophiles peuvent sécréter des enzymes protéolytiques et des dérivés actifs de l'oxygène contribuant à la bactéricidie.

Ces produits provoquent des lésions tissulaires et participent à la pathogénie de diverses affections gastro-intestinales associées à *H. pylori*.

*H. pylori* induit des facteurs pouvant activer directement les neutrophiles ou avoir des effets chimiotactiques. Cette activité chimiotactique est due à des protéines de surface dont l'uréase, qui sont absorbées par la muqueuse gastrique.

A la suite de la réaction inflammatoire, *H. pylori* libère plusieurs produits dont le "platelet activating factor" (PAF) qui provoque l'obstruction thrombotique de petits vaisseaux et affecte l'intégrité des cellules épithéliales par la souffrance ischémique (85).

Au cours de la gastrite à *H. pylori*, la réaction inflammatoire est à l'origine de la production locale des cytokines. Les cytokines, médiateurs gluco ou poly-peptidiques, biologiquement actifs, constituent

le "langage" à l'aide duquel les lymphocytes communiquent avec les autres cellules et délivrent des signes d'activation, de prolifération et de différenciation à eux-mêmes et aux autres cellules de la muqueuse digestive (86).

Un grand nombre des cytokines a été découvert : il s'agit essentiellement du facteur de nécrose tumorale "tumor necrosis factor" (TNF $\alpha$ ), d'interleukines (IL) IL-1 et IL-6 et de l'interféron (IFN)  $\gamma$ .

L'IL-8 est un puissant agent chimiotactique des neutrophiles, capable également de les activer et de renforcer leurs effets destructeurs sur les tissus. Les cellules épithéliales gastriques représentent la principale source d'IL-8. Sa sécrétion est augmentée en cas de gastrite, surtout lorsque celle-ci présente des signes d'activité.

*H. pylori* est également capable d'induire une sécrétion rapide d'IL-8 à partir de culture des cellules de l'épithélium gastrique. La production d'IL-8 déclenchée à la suite de l'infection à *H. pylori* soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire du TNF $\alpha$  ou de l'IL-1 contribue à l'infiltration et à l'activation des polynucléaires neutrophiles (87).

L'évolution de l'infection chronique par *H. pylori*, responsable d'une augmentation de la libération d'IL-8 serait un facteur essentiel d'activation des neutrophiles et d'altération de la muqueuse gastrique. L'élévation des concentrations d'IL-6 et d'IL-8 déterminées par ELISA est plus importante chez les patients *H. pylori*+ que chez les patients *H. pylori*- et en cas de gastrite active qu'inactive.

L'expression d'IL-8 étant plus importante en cas d'infection par une souche cytotoxique exprimant le gène *cagA* qu'avec une souche non cytotoxique, il apparaît un facteur supplémentaire d'entretien et d'aggravation des lésions pouvant aboutir à l'ulcérogénèse.

Des cytokines tels que le TNF $\alpha$ , l'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  sont produits localement par les macrophages de la muqueuse gastrique stimulée par un mécanisme dépendant ou indépendant du lipopolysaccharide (LPS).

Les lymphocytes, les macrophages, les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles de la muqueuse gastrique produisent non seulement des cytokines pour communiquer entre eux, mais aussi avec les cellules épithéliales.

Associés à d'autres médiateurs pro-inflammatoires produits au niveau de la muqueuse (prostaglandines, PAF), les cytokines jouent un rôle-clé dans

l'induction d'une réponse inflammatoire aiguë et chronique au niveau de la muqueuse gastrique (88).

Deux gènes produits par *H. pylori* et appelés *picA*, *picB* favorisent l'induction de cytokines (picA, picB) favorisent la libération des cytokines.

Le TNF $\alpha$  favorise l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales et entraîne le recrutement des leucocytes au site de l'infection.

Les interleukines IL-1 et IL-6 stimulent les cellules T helper et celles-ci produisent une variété des cytokines comprenant les interleukines 4, 5, 6, 7 et l'IFN $\gamma$ .

Réponse immunitaire de l'hôte.

L'infection à *H. pylori* induit une réponse immunitaire humorale, systémique (production des IgG) et locale (production des IgA). Mais ces anticorps ne sont pas protecteurs et n'entraînent pas l'éradication de l'infection. Ils contribuent au contraire à la destruction de la muqueuse gastrique. Certaines souches de *H. pylori* peuvent même induire une réponse immunitaire par autoanticorps dirigés contre la muqueuse gastrique ; ce qui aboutit à l'atrophie du corps de l'estomac (89). *H. pylori* induit également l'immunité à médiation cellulaire en stimulant les lymphocytes T helper immatures (Th0) qui peuvent se différencier en deux sous types fonctionnels Th1 et Th2 sous l'influence de l'IL 12 secrétées par les monocytes et les macrophages.

- Th1 sécrète IL 2 et IFN $\gamma$  et induit une réponse immunitaire habituellement dirigée contre les pathogènes intracellulaires.

- Th2 sécrète l'IL4, 5, 10 et induit une réponse immunitaire habituellement dirigée contre les pathogènes extracellulaires en stimulant les cellules B.

Or *H. pylori* est un pathogène extracellulaire non invasif. On s'attendrait à une réponse immunitaire de type Th2 qui stimule les cellules B. Mais en réalité, c'est le phénotype Th1 qui prédomine avec production d'IL 2 et IFN $\gamma$  (90). Chez la souris, les cytokines de type Th1 favorise l'apparition de gastrite, tandis que les cytokines de Th2 protègent contre l'inflammation gastrique (91).

## **Epidémiologie et modes de transmission**

### ***Epidémiologie de l'infection à H. pylori***

Germe ubiquitaire, *H. pylori* infecte plus de la moitié de la population mondiale, plus particulièrement les habitants des pays en développement (92-96).

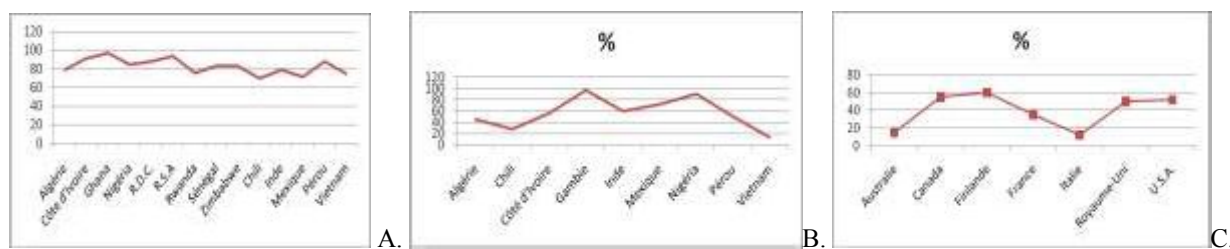
Dans les pays industrialisés, la séroprévalence de l'infection à *H. pylori* est basse (<50%), mais la prévalence du cancer gastrique est relativement élevée (97-100).

Dans les pays en développement, l'infection à *H. pylori* est relativement fréquente aussi bien chez les adultes (70% à 90%) que chez les enfants (40% à 80%) (101-105). Par contre la prévalence du cancer gastrique est très basse.

Le réservoir de la bactérie reste inconnu jusqu'à ce jour.

Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* des pays en développement

Dans les pays en développement, l'infection à *H. pylori* est l'infection bactérienne la plus répandue.



**Figure 3.** Courbes de séroprévalence de l'infection à *H. pylori* dans les pays en développement (A) chez les adultes ; (B) chez les enfants <10 ans et (C) les pays développés

Sa prévalence varie selon l'âge, le sexe, la race et les conditions socio économiques. Il se dégage deux faits majeurs : la précocité de l'infection à *H. pylori* dès l'enfance (106) et l'importance des conditions socio-économiques défavorables (107).

A Maiduguri au nord du Nigéria, zone de faible incidence d'ulcère, plus de 90% d'enfants de 10 à 20 ans possèdent des anticorps IgG anti-*H. pylori* et 80% d'adultes (108).

Ces données sont similaires à celles obtenues par l'équipe de Glupczynski (109) en République Démocratique du Congo 79 (104/132)%, tandis que Megraud *et al.* (110) trouvent des anticorps IgG anti-*H. pylori* chez 71(265/374)% des sujets choisis en Côte d'Ivoire et chez 79% (218/277) en Algérie.

Dans ces deux derniers pays, en effet, 80 à 90% des personnes sont infectées à l'âge adulte, le premier contact avec la bactérie survenant assez tôt dans la première enfance : 45,2% et 55,5% d'enfants respectivement en Algérie et en Côte-d'Ivoire possèdent des anticorps IgG anti-*H. pylori* dans la première décennie de la vie (Figure 4B).

#### Prévalence selon la race

Dans le Kwazulu Natal en Afrique du Sud, il existe une différence significative de prévalence de l'infection à *H. pylori* entre les différentes races (111).

La prévalence de l'infection à *H. pylori* est de 70% chez les Noirs avec une séro-positivité anti-*H. pylori* de 50% chez les enfants de 10 ans et 94% de la

population de 30 ans. Il existe dans cette étude une nette différence. La séro-positivité chez les donneurs de sang de race blanche était de 42% contre 93% pour les Noirs, 83% pour les indiens et 81% pour les Métis. Malgré la prévalence élevée de l'infection à *H. pylori*, l'incidence de l'ulcère duodénal dans cette étude était faible.

Les études séro-épidémiologiques réalisées en Asie du sud-est révèlent qu'au Vietnam peu d'enfants sont infectés par *H. pylori* (13,1%) alors que les personnes âgées de 10 à 30 ans présentent un taux de séro-prévalence de l'ordre de 75% (Figure 4).

Un exemple frappant est celui des réfugiés Vietnamiens en Australie qui ont un taux de séro-prévalence significativement bas (18%), avoisinant celui des Australiens blancs (15%), par rapport aux donneurs de sang (85%) restés au Vietnam (112).

Un autre fait saillant est celui d'Aborigènes du sud de l'Australie qui ont un taux élevé d'anticorps anti-*H. pylori* que les Australiens blancs, comme cela est observé dans une population de bas niveau socio-économique. A l'opposé, ceux du nord du pays, vivant dans une communauté fermée dans laquelle *H. pylori* n'a pas été introduit ont un taux de séro-prévalence extrêmement faible (< 1%), par rapport à celui des donneurs de sang (15%) et aux patients ulcéreux (68%).

L'étude séro-épidémiologique réalisée à Hyderabad en Inde par Graham *et al.* (113), portant sur 238 personnes âgées de 3 à 7 ans, indique un taux de

séro-prévalence d'anticorps IgG anti-*H. pylori* de 79% de la population étudiée Cette séro-prévalence s'accroît avec l'âge : elle est de 60% chez les enfants de 0 à 9 ans et de plus de 80% à l'âge de 20 ans.

Dans les pays telle que la Thaïlande où les conditions socio-économiques et sanitaires s'améliorent, les taux d'infection sont faibles : autour de 17,5% à l'âge de 10 ans et de 75% à 40 ans (114, 115).

Dans une large étude péruvienne portant sur une population de 1120 patients classés en deux catégories selon l'âge, le sexe et les conditions socio-économiques, Ramirez-Ramos *et al.* (116), rapportent que les femmes de niveau socio-économique élevé ont un faible risque d'infection à *H. pylori* (67%) par rapport aux femmes de bas niveau socio-économique (83%) et aux hommes de deux catégories (80-88%).

Les hommes de niveau socio-économique élevé, appelés à se déplacer pour leur travail, sont plus exposés à l'infection à *H. pylori* que les femmes.

Chez les enfants des couches défavorisées, plus de la moitié possède des titres élevés d'anticorps IgG anti-*H. pylori* avant l'âge de 5 ans. Le taux d'infection est de 50% les 12-18 premiers mois de la vie.

Une seconde étude péruvienne effectuée par Klein *et al.* (117) laisse supposer la contamination de l'eau de la réserve municipale par les matières fécales comme la source d'infection à *H. pylori*.

L'étude de Ramirez-Mayans *et al.* (118) menée chez 100 enfants âgés de 3 mois à 5 ans dans un orphelinat de Mexico-city, révèle une séro-prévalence d'anticorps IgG anti-*H. pylori* de 72% à l'âge de 5 ans (Figure 4,B).

Comme dans d'autres études de ce genre, la prévalence de l'infection augmente avec l'âge (119, 120, 121). La promiscuité représentée par l'orphelinat constitue un facteur de risque de l'infection, comme dans celle de Perez-Perez *et al.* (122) en Thaïlande.

L'infection semble acquise dans la première enfance, comme c'est le cas en Gambie (123, 124).

Au Pérou, au Mexique et au Nord du Chili, les enfants sont infectés au cours de leur première décennie de la vie (Figure 4B).

Une clairance temporaire peut survenir, mais la réinfection reste possible et à l'âge de 3 ans environ, la prévalence se stabilise autour de 90% comme c'est le cas en Gambie (125).

Epidémiologie de l'infection à *H. pylori* des pays industrialisés

La prévalence de l'infection à *H. pylori* dans les pays industrialisés est faible. Elle varie entre 25 et 50% chez les adultes asymptomatiques (126-132) (Fig.4). La prévalence chez les enfants est estimée à 3,5% en France (133), 5% au Royaume-Uni (134) et 8% en Hollande (135).

Dans la quasi-totalité de pays industrialisés, le changement concomitant au développement fait que la prévalence de l'infection dans l'enfance soit basse (136, 137). Aux Etats-Unis, la prévalence de l'infection à *H. pylori* tourne autour de 45% (138). Cependant, certains groupes ethniques, malgré le développement industriel, présentent des taux élevés de l'infection à *H. pylori*. C'est le cas notamment de la population de Louisiane qui a un taux de prévalence proche de celui des pays en développement (139). Inversement, la prévalence de *H. pylori* chez les Péruviens riches possédant leur propre approvisionnement en eau est proche de celle des USA (140). Un autre exemple est celui de Belfast, ville d'un pays développé où plus de 30% d'enfants sont infectés par *H. pylori*.

#### ***Modes de transmission de l'infection à Helicobacter pylori***

Bien que les modes de transmission de *H. pylori* ne soient pas formellement établis, il ressort de différentes études épidémiologiques que la diffusion se ferait essentiellement soit par la voie oro-orale où la plaque dentaire représenterait le réservoir secondaire et la salive un vecteur de transmission (141, 142), soit par la voie oro-fécale où les aliments et l'eau contaminés seraient les vecteurs (143-145).

Les facteurs de risque sont représentés par la promiscuité, le bas niveau socioéconomique et les conditions d'hygiène défavorables.

L'homme demeure le seul réservoir connu d'*H. pylori*. Comment donc le germe peut-il passer de l'estomac d'un individu infecté à celui d'un individu sain ?

#### **Transmission oro-fécale**

C'est la transmission liée à la consommation d'eau ou d'aliments contaminés par les matières fécales d'individus infectés par *H. pylori*.

En effet cette bactérie a été cultivée à partir de selles diarrhéiques d'enfants infectés en Gambie (146) et chez les adultes infectés au Royaume-Uni (147).

Des études effectuées par PCR ont également révélé la présence des acides nucléiques d'*H. pylori* dans l'eau et dans les selles corroborant ainsi les données sur cette voie de diffusion de l'infection.

La forme coccoïdale de *H. pylori* dérivée de la forme bacillaire serait incriminée, car elle peut survivre dans l'eau au-delà d'une semaine et représente, de ce fait, une candidate potentielle "spore" de la diffusion de *H. pylori*. Celui-ci, dans sa forme végétative ne peut ni se multiplier dans l'intestin ni faire face à la compétition de flore commensale abondante et diversifiée.

La transmission intrafamiliale de *H. pylori* est également possible (148). Outre la promiscuité et le manque d'hygiène, il existe des facteurs de risque de l'infection à *H. pylori* qui sont représentés par : la vie en communauté comme dans les orphelinats, crèches et les écoles (149, 150) et le bas niveau socio-économique (les familles nombreuses, le partage de lits dans l'enfance ou d'un point d'adduction d'eau) (151-153).

#### Transmission oro-orale

*H. pylori* a été isolé dans les sécrétions digestives et les vomissements.

Dans les pays en développement, les contacts oraux entre les mères infectées et leurs enfants représentent un facteur de risque de diffusion de l'infection à *H. pylori* pour les enfants. C'est le cas de femmes qui nourrissent leurs enfants avec de la nourriture prémâchée. La pratique de la prémastication fréquente dans les familles au Burkina Faso, constitue un facteur de risque non seulement pour *H. pylori*, mais également pour d'autres infections comme le VIH (154).

Dans les pays industrialisés, ce mode de transmission est quasi-inexistant.

Des séquences d'ADN de *H. pylori* ont été détectées dans la salive des sujets infectés. Cependant, en raison de la présence d'IgA, la bouche ou le pharynx ne représente pas un réservoir d'infection à *H. pylori*. La plaque dentaire comme source de contamination est admise par certains auteurs (155, 156) et contestée par d'autres (157).

Les dentistes ne semblent donc pas accroître le risque d'infection à *H. pylori* contrairement aux gastro-entérologues chez qui le risque d'infection est bien réel par auto-contamination par le port de la biopsie à la bouche (158).

#### Transmission nosocomiale

Ce mode de transmission iatrogène survient lorsque le tube d'endoscope en contact avec la muqueuse gastrique d'un malade est introduit sans stérilisation préalable, chez une autre personne.

La transmission de *H. pylori* entre les patients ayant subi une endoscopie digestive a été également rapportée (159). Ce genre de diffusion de l'infection ne s'observe que dans 1 à 3% d'examen avec du matériel d'endoscopie entretenu manuellement.

Grâce au progrès technique, les nouvelles unités d'endoscopie sont équipées de moyens permettant le nettoyage et la désinfection des appareils empêchant tout risque d'infection (160).

Pour prévenir le risque de réinfection lors de la surveillance post-thérapeutique des patients, il est recommandé d'assurer le suivi du traitement éradicateur par des techniques non invasives notamment le test respiratoire à l'urée marquée au <sup>14</sup>C.

Si par contre l'endoscopie s'avère indispensable, elle doit être précédée par l'administration d'un antibactérien ou d'un sel de bismuth.

Le personnel infirmier est plus exposé au risque d'infection à *H. pylori* par les selles des malades, les sondes naso-gastriques et les endoscopes.

Les infections accidentelles transmises par les sécrétions gastriques infectées sont également possibles, mais évitables par le port d'équipement de protection individuelle (gants, blouse, masque).

#### Diagnostic de l'infection à *H. pylori*

De nos jours plusieurs tests de laboratoire permettent de confirmer en quelques heures la présence ou l'absence (après éradication) de l'infection à *H. pylori*. Les tests invasifs (histopathologie et culture) accompagnent souvent l'examen endoscopique. Les tests non invasifs sont mieux indiqués pour le suivi post thérapeutique (test respiratoire à l'urée marquée au <sup>14</sup>C) et les enquêtes épidémiologiques (sérologie). La recherche de l'infection gastrique à *H. pylori* repose sur deux types de tests biologiques : les tests invasifs et noninvasifs.

Les tests invasifs sont basés sur la mise en évidence de la bactérie soit par des techniques bactériologiques classiques (coloration de Gram et culture), soit par l'histologie, le test rapide à l'uréase ou la PCR. Ces tests impliquent pour leur réalisation des biopsies gastriques sous endoscopie. Il s'agit de :

- Clo Test : c'est un test rapide à l'uréase réalisé par le gastro-entérologue lui-même dans la salle d'endoscopie. La biopsie est mise immédiatement en contact avec un milieu contenant de l'urée et un indicateur de pH (rouge phénol). *H. pylori* présent dans la biopsie, produit de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ammoniac qui entraîne une augmentation du pH. L'indicateur vire au rouge bordeaux. Mais en cas de charge bactérienne faible, le test donne de faux négatifs. Le test a une sensibilité (Se) de 80% à 90% et une spécificité de (Sp) de 95%. Ce test doit être réalisé immédiatement et ne convient pas pour affirmer une éradication.
- Examen anatomopathologique : il nécessite un minimum de 48h. C'est le test diagnostique le plus couramment pratiqué sur les prélèvements gastriques. Il permet d'une part l'identification de la bactérie et d'autre part de rechercher les lésions de gastrite chronique active et les lésions pré-malignes associées. Il se base sur la morphologie caractéristique de *H. pylori* : forme spiralée ou incurvée dans la couche de mucus, à la surface de l'épithélium superficiel et des cryptes. Les colorations d'hématoxyline éosine et la coloration de Giemsa sont utilisées. Sa Se est de 90 à 95%, et sa Sp de plus de 95%. Mais l'histologie n'explore que quelques mm<sup>2</sup> de surface prélevée par rapport aux 800 cm<sup>2</sup> que représente la surface interne totale de l'estomac.
- Culture bactérienne : la biopsie est de préférence conservée et transportée dans le milieu de transport « Portagerm pylori (bioMérieux). Au laboratoire, les biopsies sont broyées dans un tube contenant de l'eau physiologique. La suspension ainsi obtenue estensemencée sur un milieu non sélectif (gélose au sang ou gélose chocolat) et sur un milieu sélectif (gélose de Wilkins Chalgren enrichie de 10% de sang humain. Ce milieu est rendu sélectif en ajoutant la vancomycine, la cefsulodine et le cycloheximide. La culture est le test de référence avec une Se et une Sp de 100%. Elle est indiquée en cas d'essais cliniques et de suspicion clinique de résistance au traitement antibiotique. L'antibiogramme sera alors réalisé sur milieu de Mueller Hinton
- PCR : la PCR se fera sur le broyat de biopsie à l'aide des amorces spécifiques soit par la technique conventionnelle soit par la technique en temps réel. Elle est aussi sensible et spécifique que la culture.

**Tableau 2 : Tests pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori***

Méthodes	Sensibilité & spécificité	Avantages	Désavantages
<b>Méthodes invasives : réalisées sur des biopsies gastriques après endoscopie et destinées à l'examen histologique, à la culture bactérienne, au test rapide à l'urée (Clo test)..</b>			
Histologie	>95%	Associée à l'endoscopie	Mais pas recommandées pour le suivi du traitement.
Culture biopsie	>95%	Associée à l'endoscopie et permet d'isoler la bactérie et d'en déterminer la sensibilité aux antibiotiques.	Pas indiqué pour le suivi du traitement
Clo Test	>90%	Diagnostic par contact de la biopsie avec un milieu contenant de l'urée.	Mais faux négatif si peu de bactérie dans la biopsie.
PCR	>95%	Associée à l'endoscopie	Coûteux, personnel qualifié.
<b>Méthodes non invasives : réalisées sur des échantillons prélevés en périphérie comme le sang (sérologie), les selles (antigènes bactériens), l'air expulsé (activité uréasique)</b>			
Test respiratoire à l'urée marquée au <sup>13</sup> C ou <sup>14</sup> C (UBT).	>95%	Recommandé pour le diagnostic et le suivi du traitement éradicateur de l'infection à <i>H. pylori</i> .	Coût relativement élevé par rapport au HpSA
Stool antigen test (HpSA)	>90%	Alternative au UBT et principalement indiqué pour le diagnostic et le suivi de traitement chez l'enfant. Bon marché.	Test idéal pour les pays en développement.
Sérologie	>80%	Analyse d'un grand nombre d'échantillons à visée épidémiologique.	Ne constitue pas un test diagnostique à cause de sa faible capacité de discrimination entre les infections antérieures et les infections récentes.

### **Les tests non invasifs : les plus utilisés en routine clinique sont :**

Sérologie : comme il s'agit d'une infection chronique, la réponse immunitaire systémique se traduira par la présence des IgG et des IgA, détectables notamment par la technique ELISA. La Se et la Sp de la sérologie sont estimées entre 80 et 90%. La sérologie est indiquée pour les enquêtes épidémiologiques. Ce n'est ni un test diagnostique (car la diminution du titre des anticorps n'est significative qu'au bout de 6 semaines) ni un test pour le suivi du traitement éradicateur, car ce test ne se négative jamais dès que la bactérie a été éradiquée.

Test respiratoire à l'urée marquée : il existe deux variantes de tests respiratoires.

- Le test respiratoire au carbone  $^{13}\text{C}$  non radioactif. L'urée enrichie en  $^{13}\text{C}$  est absorbée par le patient. Elle est hydrolysée par l'uréase de *H. pylori* dans l'estomac en ammoniac et en gaz carbonique marqué ( $^{13}\text{CO}_2$ ). L'air expiré contenant le  $^{13}\text{CO}_2$  est collecté et mesuré à l'aide d'un spectromètre de masse.

- Le test respiratoire au carbone  $^{14}\text{C}$  non radioactif. Le PyTest se présente sous forme de kit comprenant la gellule d'urée marquée, le ballon dans lequel on souffle l'air à l'aide d'une paille.

La sensibilité du PYTEST (Se) est de 98,1%, sa spécificité (Sp) est de 93,6%. Sa valeur prédictive positive (VPP) est de 86,4% et sa valeur prédictive négative (VPN) est de 99,2%. En outre ce test détecte des taux de faible densité de *H. pylori*, l'éradication de la bactérie peut être analysée avec une exactitude deux semaines seulement après la fin du traitement.

Le Pytest est un test idéal pour le diagnostic et pour le suivi post thérapeutique, car le test donne des résultats quantitatifs et se négative dès que la bactérie a été éradiquée.

Détection des antigènes (Ag) de *H. pylori* dans les selles : elle se réalise par la technique ELISA ou par la technique immunochromatographique (test rapide) grâce à des anticorps (AC) monoclonaux fixés sur un support solide.

Ce test est vivement recommandé pour le diagnostic et le suivi post thérapeutique de l'infection à *H. pylori* chez les enfants car ce test est non invasif et se négative dès que la bactérie a été éradiquée.

### **Traitement**

Il est actuellement établi que toute personne infectée par *H. pylori* souffre de gastrite chronique et que l'administration d'antibiotiques, en éliminant la bactérie, soulage l'irritation de l'estomac.

Lorsque la bactérie est éradiquée, l'inflammation disparaît mais si l'infection réapparaît la gastrite réapparaît également (161).

En l'absence de tout traitement, l'infection et l'inflammation persistent pendant des mois, des années, voire toute la vie.

Le but du traitement de l'infection à *H. pylori* est l'éradication de cette bactérie c'est-à-dire sa disparition un mois au moins après l'arrêt du traitement. Le traitement consiste en une association d'antibiotiques combinée à un adjuvant (un antisécrétoire). Celui-ci en inhibant les sécrétions gastriques, élève le pH de l'estomac et favorise l'action des antibiotiques. Les antibiotiques recommandés sont : amoxicilline, clarithromycine, metronidazole, tétracycline et le bismuth (qui a une activité anti *H. pylori* in vitro et in vivo). La résistance primaire de *H. pylori* vis à vis d'amoxicilline et tétracycline, n'est pas connue, mais elle est estimée à 10% contre la clarithromycine en Europe et Etats-Unis (162). La résistance contre le metronidazole est la plus élevée (20 à 30%) surtout en Afrique où cet antibiotique est souvent utilisé pour traiter diverses affections).

#### **Traitement de première intention**

Les trois régimes thérapeutiques ci-dessous sont recommandés pour le traitement de première intention de l'infection à *H. pylori*.

a) La bithérapie basée sur Ranitidine Bismuth Citrate associé à la clarithromycine a été approuvée par FDA (163), mais pas la trithérapie associée à amoxicilline et clarithromycine.

b) La trithérapie basée sur le bismuth colloïdal en association avec deux antibiotiques (metronidazole et tétracycline ou furazolidone et amoxicilline) est un régime thérapeutique efficace, mais bon marché.

c) La trithérapie basée sur un inhibiteur de la pompe à protons (omeprazole) et deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine ou metronidazole et clarithromycine).

En moyenne le taux d'éradications au cours des différents régimes de traitement est estimé entre 70% et 80%. Il existe encore de controverses autour de la



durée idéal de traitement : 7 jours en Europe (164) contre 14 jours aux Etats Unis (165).

### Traitement de seconde intention

Il s'agit d'un retraitement qui s'adresse à un cas d'échec de traitement avec des antibiotiques de première intention. L'échec est dû entre autres à l'apparition de la résistance aux antibiotiques utilisés ou au défaut d'observance des malades au traitement prescrit suite à des effets secondaires.

L'idéal pour traiter les cas de rechutes, serait d'isoler la souche bactérienne en cause et de réaliser son antibiogramme. Mais dans la plupart des cas, le traitement des rechutes est réalisé de façon empirique. A cet effet, les approches thérapeutiques suivantes sont proposées :

a) La combinaison optimale est une quadrithérapie par l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons, le bismuth colloïdal et deux antibiotiques à doses plus élevées (métronidazole et clarithromycine).

b) Une autre alternative est de prescrire une deuxième dose de trithérapie avec un IPP, mais en évitant toute combinaison d'antibiotiques non efficaces comme l'amoxicilline et tétracycline et la prescription de l'antibiotique de la première intention

qui serait à l'origine de la résistance induite. Pour ce faire, si par exemple la clarithromycine était utilisée comme antibiotique de première intention, elle sera remplacée par le metronidazole et vice versa.

c) La 3<sup>ème</sup> approche est d'ajouter à un IPP, la combinaison suivante : rifabutine, amoxicilline et pantaprazole pendant dix jours.

### Modèle expérimental animal

Pour répondre aux postulats de Koch, Marshall et Warren (166) avaient dû ingérer une suspension de *H. pylori*. Le développement d'un modèle animal s'était donc avéré urgent pour élucider la pathogénèse de l'infection à *H. pylori* et les effets du traitement antibiotique et de la vaccination éventuelle.

Le tableau 4 donne les caractéristiques des animaux qui sont recommandés actuellement dans les études expérimentales sur les infections à *H. pylori*.

Tableau 4 : Modèle expérimental de l'infection à *H. pylori*

Animal	Coût élevage	Similarité anatomique et physiologique	Gastrite	Ulcère gastrique	Cancer gastrique	Malt
Souris	Peu élevé	Peu/nulle*	Oui	Non	Non	Non
Gerbil de Mongolie	Peu élevé	Peu/nulle	Oui	Oui	Oui	?
Cobaye	Peu élevé	Elevée	Oui	Non	Non	Non
Porcelet	modérément élevé	Très élevée	Oui	Oui	Oui	Oui
Primate non humain	Très élevé	Très élevée	Oui	?	?	?

\* L'estomac de la souris n'est pas stérile

La souris est le modèle utilisé seulement pour étudier les propriétés de colonisation de différents mutants de *H. pylori*. Le gerbi de Mongolie est idéal pour tester la capacité de colonisation des mutants de *H. pylori*, étude des facteurs de virulence, de l'efficacité des médicaments et des vaccins. Le cobaye est bon pour tester les effets de vaccination et de supplémentation en vitamines. Le porcelet est le modèle idéal pour l'étude du rôle des facteurs de virulence de *H. pylori*. Le primate non humain, malgré son coût élevé d'élevage, se prête bien pour les essais thérapeutiques et vaccinaux.

### Conclusion et perspectives

La découverte de *H. pylori* par Marshall et Warren en 1983 (167) a révolutionné notre conception actuelle sur la pathogénie des maladies ulcéreuses gastro duodénales. L'étiologie bactérienne a ouvert les voies d'un traitement antibiotique spécifique et semé l'espoir d'une prévention primaire et voire secondaire (vaccination). Mais l'histoire naturelle de l'infection à *H. pylori* des pays développés semble être différente de celle des pays en développement où il existerait une discordance entre la haute prévalence de *H. pylori* et la faible incidence des pathologies gastro duodénales graves.

Il est vivement recommandé de mener des études pluridisciplinaires (gastrologues, microbiologistes, anatomopathologistes et épidémiologistes) et prospectives sur l'infection à *H. pylori* et ses relations avec les maladies gastrointestinales en RDC.

### Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré par les auteurs.

### Références

1. Warren JR, and Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; **1**: 1273-1275.
2. Mobley HTL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain; heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; **100**: 2S-11S.
3. Ward JM, MR Anver, DC Haines, and RE Benveniste. Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus*. *Am. J. Pathol.* 1994; **145**: 959- 968.,
4. Ward, J.M.,J.G. Fox, M.R. Anver, D.C. Haines, C.V.George, M.J.Collins, Jr., P.L.Gorelick, K.Nagashima, M.A.Gonda, R.V.Gilden, *et al.* Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacter* species. *J.Natl.Cancer Inst.* 1994; **86**: 1222 - 1227.
5. Maurer, K.J., M.M.Ihrig, A.B.Rogers, V.Ng, G.Bouchard,M.R.Léonard, M.C.Carey,and J.G.Fox.2005. Identification of cholelithogenic enterohepatic *Helicobacter* species and their role in murine cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology*.128:1023-1033.
6. Maurer, K.J.,A.B.Rogers,Z.Ge, A.J.Wese, M.C.Carey,and J.G.Fox.2006.*Helicobacter pylori* and cholesterol gallstone formation in C57L/J mice:a prospective study.*Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.*290:G175- G182.
7. Lee, A., S.L. Hazell, f.O'Rourke, ands. Kouprach, 1988. Isolation of a spiral-shaped bacteria from the catstomach. *Infect.Imm.*56:2843-2850.
- 8.Chen, M., A. Lee, and S.L. Hazell, 1992. Immunisation against *Helicobacter* infection in a mouse/ *Helicobacter felis* model. *Sancet* 339; 1120- 1127.
9. Court, M., Robinson P.A., Dixon M.F., and CrabtreeJ.F.2002.Gastric *Helicobacter* species infection in murine and gerbil models: comparative analysis of effects of *H. pylori* and *H. felis* on gastric epithelial cell proliferation.*J.Infect.Dis.*1348-1352.
10. Mellgard, B., Arvidsson S., Lee A., Sundell G., and Larsson H.1994.*Helicobacter felis* infected rat as a model for *Helicobacter pylori* infection, colonization pattern and inflammatory response.*Am.J.Gastroenterol* 89: 1320.
11. Fox, J. G. 1998. Anatomy of the ferret, p. 19-60. In J. G Fox (ed), *Biology and diseases of the ferret*. The Williams et Wilkins Co., Baltimore, Md.
12. Edman, S. E., P. Correa, L.A. Coleman, M. D. Schrenzel, X. Li, and J. G. Fox. 1997. *Helicobacter mustelae*-associated gastric MALT lymphoma in ferrets. *Am. J. Pathol.* 151: 273-280.
13. Fox, J. G., T. Chilvers, C.S. Goodwin, An animal model of *Helicobacter pylori* gastritis in humans. *Gastroenterology* 99: 352-361.
14. Fox, J. G., C. A. Dangler, W. Sager, R. Borkowski, and J. M. Giliatto. 1997. *Helicobacter mustelae*-associated gastric adenocarcinoma in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.* 34:225-229.
15. Dunn, B.E., C.C. Sung, N. S. Taylor, and J. G. Fox. 1991. Purification and characterization of *Helicobacter mustelae* urease. *Infect. Immun.* 59: 3343-3345.
16. Suerbaum, S., C. Josenhans, and A. Labigne. 1993. Cloning and genetic characterization of the *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* fla B flagellin genes and construction of II. *Pylori* fla A-and fla B-negative mutants by electroporation-mediated allelic exchange. *J. Bacteriol.* 175:3278-3280.
17. Munson, L., J. W. Nesbit, D. G. Meltzer, L. P. Colly, L. Bolton, and N. P. Kriek. 1999. Diseases of captive cheetahs (*Acinonyx jubatus jubatus*) in South Africa: a 206 year retrospective survey. *J. Zoo Wild. Med.* 30:342-347.
- 18 Cattoli, G., A.. Bart, P. S. Klaver, R. J. Robijn, H. J. Beumer, R. van Vugt, R. G. pot, I. van der Gaag, C. M. Vandembroucke-Grauls, E. J. Kuipers, and J. G. Kusters. 2000. *Helicobacter acinonychis* eradication leading to the resolution of gastric lesions in tigers. *Vet. Rec.* 147:164-165.
19. Gisbert, J. P., and J. M. Pajares. 2005. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 21:795-804.
20. Gressmann, H., B. Linz, R. Ghai, K. P. Pleisner, R. Schlabach, Y. Yamaoka, C. Kraft, S. Suerbaum, T. F. Meyer, and M. Achtman. 2005. Gain and loss of multiple genes during the evolution of *Helicobacter pylori*. *PLoS Genet.* 1:e43.
21. Solnick, J. V. 2003. Clinical significance of *Helicobacter* species other than *Helicobacter pylori*. *Clin. Infect. Dis.* 36: 349-354.
- 22 . Solnick, J. V., J. O'Rourke, A. Lee, B. J. Paster, F. E. Dewhirst, and L. S. Tompkins. 1993. An uncultured gastric spiral organism is newly identified *Helicobacter* in humans. *J. Infect. Dis.* 168: 379-385.
23. O'Rourke, J. L., M. F. Dixon, A. Jack, A. Enno, and A. Lee. 2004. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in an animal model of 'Helicobacter heilanni' infection. *J. Pathol.* 203:896-903.
24. Eaton, K. A., and S. Krakowka. 1992. Chronic active gastritis due to *Helicobacter pylori* in immunized gnotobiotic piglets. *Gastroenterology* 103:1580-1586.
25. Belzer, G., and R. J. Maier. 2003. Dependence of *Helicobacter pylori* urease activity on the nickel-sequestering ability of the UreE accessory protein. *J. Bacteriol.* 185:4787-4795.
26. Doigt, P., and T. J. Trust. 1994. Identification of surface-exposed outer membrane antigens of *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.* 62:4526-4533.
27. Howden C.W. Clinical expressions of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996; **100**:27S-30S.
28. Mobley H.T.L. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain; heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; **100**: 2S-11S.
29. Howden C.W. Clinical expressions of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996; **100**:27S-30S.
30. Genta R.M. Facteurs géographiques dans la variabilité de la gastrite. *La lettre de l'infectiologue* 1998, Tome XIII (suppl 3), 24-27.
31. Diomande M.I., Fléjou J.F., Potet F., Dago-Akribi A. et coll. Gastrite chronique à *Helicobacter pylori* en Côte d'Ivoire. *Gastroenterol Clin Biol* 1991, **15**, 711-716.
32. Guisset M., Coton T., Key P., Debonne J.M. L'infection à *Helicobacter pylori* dans les pays en développement *Med. Trop.* 1997; **57**: 77-82.
33. Labigne A. Existe-t-il des souches ulcérogènes de *Helicobacter pylori*? *La lettre de l'infectiologue* 1994, Tome XI (suppl. 4), 21-27.
34. Rouvroy O., Bogaert J., Nsengiumwa O., Omar M., Versailles L., Haot J. *Campylobacter pylori*, gastritis, and peptic ulcer disease in central Africa. *BMJ* 1987; **295**: 1174.
35. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; **89**: S116-S128.
36. Mbengue M., Diouf M.L., Dangon J.M., Ka M.M. et coll. Fréquence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les sujets symptomatiques au Sénégal. *Med. Trop.* 1997; **57**:256-258.
37. Peura D.A. *Helicobacter pylori* and ulcerogenesis. *Am J Med*, 1996; **100**: 19S-26S.
38. Blaser M.J. L'origine bactérienne des ulcères. *Pour la science* 1996, **222**: 86-91.

39. Thiéfin G. Ulcères gastrique et duodéal. Gastrite. Rev. Prat. 2002, 52, 781-790.
40. Blaser M.J. L'origine bactérienne des ulcères. Pour la science 1996, 222: 86-91.
41. Marshall B.J. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89: S116-S128
42. Blaser M.J. L'origine bactérienne des ulcères. Pour la science 1996, 222: 86-91.
43. Marshall B.J. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89: S116-S128
44. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 1995; 19 (suppl.1): S37 -S43.
45. Ectors N. La séquence "gastrite à *Helicobacter pylori*-adénocarcinome gastrique". La lettre de l'infectiologue 1998, Tome XIII (suppl. 3), 28-32.
46. Marshall B.J. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89: S116-S128
47. Marshall B.J. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89: S116-S128
48. Ectors N. La séquence "gastrite à *Helicobacter pylori*-adénocarcinome gastrique". La lettre de l'infectiologue 1998, Tome XIII (suppl. 3), 28-32.
49. Ables A.Z., Simon I., Melton E.K. Update on *Helicobacter pylori* treatment. Am Fam Physician 2007; 75: 351-358.
50. Blaser M.J. L'origine bactérienne des ulcères. Pour la science 1996, 222: 86-91.
51. The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Lancet 1993 b; 341: 1359-1362.
52. Porth C.M (2002). Alteration in gastrointestinal function. In pathophysiology concepts of altered health states. Porth, CM, Kunert MP (eds), Lippincott Williams and Wilkins; 6th Ed. pp831-856.
53. Delchier J.C. Lymphome gastrique du MALT: place du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. La lettre de l'infectiologue 1994, Tome XII (suppl 3), 32-36.
54. Marshall B.J. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89: S116-S128
55. Delchier J.C. Lymphome gastrique du MALT: place du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. La lettre de l'infectiologue 1994, Tome XII (suppl 3), 32-36.
56. Bayerdorffer E., Hanganer A., Rudolph B" Thiede C. *et al.* Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995; 345: 1591-1594.
57. Wotherspoon A.C., Doglioni C., Diss J.C., Pan L. *et al.* Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993; 342: 575-577.
58. Bayerdorffer E., Hanganer A., Rudolph B" Thiede C. *et al.* Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995; 345: 1591-1594.
59. Appelsmelk, B.J., R. Negrini, A.P. Moran, and F.J. Kuipers. 1997. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* and the host. Trends Microbiol. 5:70-73.
60. Monteiro, M.A., K.H. Chan, D.A. Rasko, D.E. Taylor, P.Y. Zheng, B.J. Appelsmelk, H.P. Wirth, M. Yang, M.J. Blaser, S.O. Hynes, A.P. Moran, and M.B. Perry. 1998. Simultaneous expression of type 1 and type 2 Lewis blood group antigens by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides. Molecular mimicry between *H. pylori* lipopolysaccharides and human gastric epithelial cell surface glycoform. J. Biol. Chem. 273:11533-11543.
61. Jackson S., P.L. Beck, G.F. Pineo, and M.C. Poon. 2005. *H. pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. Am. J. Hematol. 78:142-150.
62. Suzuki, T., M. Matsushima, A. Masul, K. Watanabe, A. Takagi, Y. Ogawa, T. Shirai, and T. Mine. 2005. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura- A randomized controlled trial. Am. J. Gastroenterol. 100:1265-1270.
63. Howden C.W. Clinicals expressions of *Helicobacter pylori* infection. Am J Med 1996; 100:27S-30S.
64. Labigne A. Existe-t-il des souches ulcérogènes de *Helicobacter pylori*? La lettre de l'infectiologue 1994, Tome XI (suppl. 4), 21-27.
65. Mobley H.T.L. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain; heterogeneity and virulence. Am J Med 1996; 100: 2S-11S.
66. Eaton K.A., Morgan D.R., Krakowka S. Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. J Med Microbiol 1992; 37: 123-127.
67. Bauerfeind, P., R.M. Garner, and H.L.T. Mobley. 1996. Allelic exchange mutagenesis of *nixA* in *Helicobacter pylori* results in reduced nickel transport and urease activity. Infect. Immun. 64:2877-2880.
68. Marshall B.J. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89: S116-S128.
69. Tummuru M.K.R., Cover T., Blaser M.J. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. Infect Immun. 1993; 61: 1799-1809.
70. Blaser M.J. L'origine bactérienne des ulcères. Pour la science 1996, 222: 86-91.
71. Cover T.L., Cao P., Und C.D., Tham K.T., Blaser M.J. Correlation between vacuolating cytotoxin production by *Helicobacter pylori* isolates in vitro and in vivo. Infect Immun 1993; 61: 5008-5012.
72. Atherton J.C., Peek R.C., Graham K.T., Cover T.L., Blaser M.J. Chemical and pathological importance of heterogeneity in *VaCa*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*, Gastroenterology 1997; 112:92-99.
73. Labigne A. Existe-t-il des souches ulcérogènes de *Helicobacter pylori*? La lettre de l'infectiologue 1994, Tome XI (suppl. 4), 21-27.
74. Atherton J.C., Peek R.C., Graham K.T., Cover T.L., Blaser M.J. Chemical and pathological importance of heterogeneity in *VaCa*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*, Gastroenterology 1997; 112:92-99.
75. Peek R.M., Blaser M.J. Pathophysiology of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and peptic ulcer disease. Am J Med 102: 200-207.
76. Cover T.L., Cao P., Und C.D., Tham K.T., Blaser M.J. Correlation between vacuolating cytotoxin production by *Helicobacter pylori* isolates in vitro and in vivo. Infect Immun 1993; 61: 5008-5012.
77. Labigne A. Existe-t-il des souches ulcérogènes de *Helicobacter pylori*? La lettre de l'infectiologue 1994, Tome XI (suppl. 4), 21-27.
78. Blaser M.J. L'origine bactérienne des ulcères. Pour la science 1996, 222: 86-91.
79. Labigne A. Existe-t-il des souches ulcérogènes de *Helicobacter pylori*? La lettre de l'infectiologue 1994, Tome XI (suppl. 4), 21-27.
80. Bretagne J.F., Pagenault M, Bourienne A. Complications ulcéreuses et infection à *Helicobacter pylori*. La lettre de l'infectiologue 1997, Tome XII (suppl. 3), 26-31.
81. Labigne A. Existe-t-il des souches ulcérogènes de *Helicobacter pylori*? La lettre de l'infectiologue 1994, Tome XI (suppl. 4), 21-27.
82. Peek R.M., Blaser M.J. Pathophysiology of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and peptic ulcer disease. Am J Med 1997; 102(2): 200-207.
83. Peura D.A. *Helicobacter pylori* and ulcerogenesis. Am J Med, 1996; 100: 19S-26S.
84. Blaser M.J. L'origine bactérienne des ulcères. Pour la science 1996, 222: 86-91.
85. Dixon M.F. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1994; 29 Suppl 201: 7-10.
86. de Korwin J.D. Réponse immunitaire locale, cytokines et *Helicobacter pylori*. La lettre de l'infectiologue 1994, Tome XI (suppl 4), 14-20.

87. de Korwin J.D. Réponse immunitaire locale, cytokines et *Helicobacter pylori*. La lettre de l'infectiologue 1994, Tome XI (suppl 4), 14-20.
88. de Korwin J.D. Réponse immunitaire locale, cytokines et *Helicobacter pylori*. La lettre de l'infectiologue 1994, Tome XI (suppl 4), 14-20.
89. Negrini R., Savio A., and Appelmek BJ. Autoantibodies to gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1997;2; Suppl 1:S13-S16.
90. Harris PR., Smythics I.E., Smith P.D., Dubois A. Inflammatory cytokine mRNA expression during early and persistent *Helicobacter pylori* infection in nonhuman primates. *J Infect Dis* 2000; 181: 783-786.
91. Smythics I.E., Waires K.B., Lindsey J.R., Harris P.R., GHIARA P., Smith P.D. *Helicobacter pylori* induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN- gamma, gene -deficient mice. *J Immunol* 2000; 163:1022-9.
92. Graham D.Y., Adam E., Reddy G.T., Agarwal J.P., Agarwal R. *et al.* Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1084-1088.
93. Megraud F., Brassens-Rabbé M.P., Denis F., Belbourni A, Hoa D.Q. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989 b; 27: 1870-1873.
94. Perez-Perez G.I., Taylor D.N., Bodhidatta L., Wongsrichanalai J.J., Baze W.B. *et al.* Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. *J Infect Dis* 1990; 161:1237-1241.
95. Ramirez-Mayans J.A, Garcia I.O., Bustamante R.C., Rivera N.M. *et al.* IgG antibodies to *Helicobacter pylori* in a Mexican orphanage. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 907-908.
96. Russell R.G., Wasserman S.S., O'Donnoghue J.M., Taylor D.N., Boslego J. *et al.* Serologie response to *Helicobacter pylori* among children and teenagers in Northern Chile. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 189-193.
97. Megraud F., Brassens-Rabbé M.P., Denis F., Belbourni A, Hoa D.Q. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989 b; 27: 1870-1873.
98. Graham D.Y., Malaty H.M., Evans D.G., Evans D.J., Klein P.D., Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1992; 100: 1495-1501.
99. Al-Moagel M.A, Evans D.G., Abdulghani ME., Adam E., Evans D.J., Malaty H.M., Graham D.Y. Prevalence of *Helicobacter* (formerly *Campylobacter*) *pylori* infection in Saudia Arabia, and comparison of those with and without upper gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 944-948.
100. Perez-Perez G.I., Taylor D.N., Bodhidatta L., Wongsrichanalai J.J., Baze W.B. *et al.* Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. *J Infect Dis* 1990; 161:1237-1241.
101. de Boer M.A Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 suppl 223: 35-42.
102. Glupczynski Y, Bourdeaux L., De Prez C., De Vos D. *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* in rural Kivu, eastern Zaïre: a prospective endoscopic study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 449-455.
103. Mbengue M., Diouf M.L., Dangan J.M., Ka M.M. *et coll.* Fréquence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les sujets symptomatiques au Sénégal. *Med. Trop.* 1997; 57:256-258.
104. Megraud F., Brassens-Rabbé M.P., Denis F., Belbourni A, Hoa D.Q. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989 b; 27: 1870-1873.
105. Wyatt J.I. De Caestecker J.S., Rathbone B.J., Heatley R.V. *Campylobacter pylori* in tropical Africa. *Gut* 1987; 28: 1409-1410.
106. Megraud F., Brassens-Rabbé M.P., Denis F., Belbourni A, Hoa D.Q. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989 b; 27: 1870-1873.
107. Sathar M.A., Simjee A.E., Wittenberg D.F., Fernandes-Costa F.J.T.D., Soni P.M. *et al.* Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Natal/KwaZulu, South Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994, 6: 37-41.
108. Holcombe C. Tsimiri S., Eldridge J., Jones D.M. Prevalence of antibody to *Helicobacter pylori* in children in northern Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87:19-21.
109. Glupczynski Y, Bourdeaux L., De Prez C., De Vos D. *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* in rural Kivu, eastern Zaïre: a prospective endoscopic study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 449-455.
110. Megraud F., Brassens-Rabbé M.P., Denis F., Belbourni A, Hoa D.Q. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989 b; 27: 1870-1873.
111. Sathar M.A., Simjee A.E., Wittenberg D.F., Fernandes-Costa F.J.T.D., Soni P.M. *et al.* Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Natal/KwaZulu, South Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994, 6: 37-41.
112. Dwyer B., Kaldor J., Tee W., Marakowski E., Raios K. Antibody response to *Campylobacter pylori* in diverse ethnic groups. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 349-350.
113. Graham D.Y., Adam E., Reddy G.T., Agarwal J.P., Agarwal R. *et al.* Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1084-1088.
114. Perez-Perez G.I., Taylor D.N., Bodhidatta L., Wongsrichanalai J.J., Baze W.B. *et al.* Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. *J Infect Dis* 1990; 161:1237-1241.
115. Sack R. B., Gyr K. *Helicobacter pylori* infection in developing world. *Lancet* 1993; 341 : 1274-1275.
116. Ramirez-Ramos. A, Leon-Barua K., Gilman R.H. *et al.* The gastrointestinal physiology working group. *Helicobacter pylori* and gastritis in Peruvian patients: Relationship to socioeconomic level, age, and sex. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 819-823.
117. Klein P.D., Graham D.Y., Gaillour A, Opekun AR., Smith E.O. G.Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337: 1503-1506.
118. Ramirez-Mayans J.A, Garcia I.O., Bustamante R.C., Rivera N.M. *et al.* IgG antibodies to *Helicobacter pylori* in a Mexican orphanage. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 907-908.
119. Graham D.Y., Adam E., Reddy G.T., Agarwal J.P., Agarwal R. *et al.* Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1084-1088.
120. Holcombe C. Tsimiri S., Eldridge J., Jones D.M. Prevalence of antibody to *Helicobacter pylori* in children in northern Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87:19-21.
121. Thomas J.E., Downes R.B., Lunn P.G., Northrop-Clewes C.A., Weaver L.T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in early childhood. *Gut* 1991; 32: A 1231.
122. Perez-Perez G.I., Taylor D.N., Bodhidatta L., Wongsrichanalai J.J., Baze W.B. *et al.* Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. *J Infect Dis* 1990; 161:1237-1241.
123. Thomas J.E., Downes R.B., Lunn P.G., Northrop-Clewes C.A., Weaver L.T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in early childhood. *Gut* 1991; 32: A 1231.
124. Weaver L.T. Aspects of *Helicobacter pylori* infection in the developing and developed world. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 347-350.
125. Weaver L.T. Aspects of *Helicobacter pylori* infection in the developing and developed world. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 347-350.
126. Dwyer B., Kaldor J., Tee W., Marakowski E., Raios K. Antibody response to *Campylobacter pylori* in diverse ethnic groups. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 349-350.
127. Gregson D.B., Low' D.E., Cohen M.M., Cooter N.B. *et al.* The prevalence of *Campylobacter pylori* gastric among asymptomatic adults. *CMAJ* 1989; 140: 1449-1453.
128. Kosunen T.H., Hook K.J., Rautelin H.I., Myllyla G. Age-dependent increase of *Campylobacter pylori* antibodies in blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 110-114.

129. Megraud F., Brassens-Rabbé M.P., Denis F., Belbouri A, Hoa D.Q. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989 b; 27: 1870-1873.
130. Vaira D., Holton J.; Cairns S.R., Falzon M., Polydorou A., Dowsett J.F., Salmon P.R. Antibody titres to *campylobacter pylori* after treatment for gastritis. *BMJ* 1988; 297: 397.
131. Jones D.M., Eldridge J., Fox A.J., Sethi P., Whorwell P.J. Antibody to the gastric *campylobacter*-like organism ("*Campylobacter pyloridis*")-clinical correlations and distribution in the normal population. *J Med Microbiol* 1986; 22: 57-62.
132. Graham D.Y., Malaty H.M., Evans D.G., Evans D.J., Klein P.D., Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1992; 100: 1495-1501.
133. Megraud F., Brassens-Rabbé M.P., Denis F., Belbouri A, Hoa D.Q. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989 b; 27: 1870-1873.
134. Jones D.M., Eldridge J., Fox A.J., Sethi P., Whorwell P.J. Antibody to the gastric *campylobacter*-like organism ("*Campylobacter pyloridis*")-clinical correlations and distribution in the normal population. *J Med Microbiol* 1986; 22: 57-62.
135. Van der Meer S.B., Forget P.P. Loffeld R.J.L.F., Stobberingh E., Kuijten R.H., Arends J.W. The prevalence of *Helicobacter pylori* serum antibodies in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 799-801.
136. Jones D.M., Eldridge J., Fox A.J., Sethi P., Whorwell P.J. Antibody to the gastric *campylobacter*-like organism ("*Campylobacter pyloridis*")-clinical correlations and distribution in the normal population. *J Med Microbiol* 1986; 22: 57-62.
137. Megraud F., Brassens-Rabbé M.P., Denis F., Belbouri A, Hoa D.Q. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989 b; 27: 1870-1873.
138. Vandenas Y., Blecker N., Devreker T., Keppens E. *et al.* Contribution of the <sup>13</sup>C-urea breath test to the detection of *Helicobacter pylori* gastritis in children *Pediatrics* 1992; 90: 608-610.
139. Graham D.Y., Malaty H.M., Evans D.G., Evans D.J., Klein P.D., Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1992; 100: 1495-1501.
140. Ramirez-Ramos. A, Leon-Barua K., Gilman R.H. *et al.* The gastrointestinal physiology working group. *Helicobacter pylori* and gastritis in Peruvian patients: Relationship to socioeconomic level, age, and sex. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 819-823.
141. Guisset M., Coton T., Key P., Debonne J.M. L'infection à *Helicobacter pylori* dans les pays en développement *Med. Trop.* 1997; 57: 77-82.
142. Shames B., Kraijden S., Fuksa M., Babida C., Penner J.L. Evidence for the occurrence of the same strain of *Campylobacter pylori* in stomach and dental plaque. *J Clin Microbiol.* 1989; 27: 2849-2850.
143. Klein P.D., Graham D.Y., Gaillour A, Opekun A.R., Smith E.O. G.Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337: 1503-1506.
144. Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl. 2): 85-91.
145. Russell R.G., Wasserman S.S., O'Donnoghue J.M., Taylor D.N., Boslego J. *et al.* Serologie response to *Helicobacter pylori* among children and teenagers in Northern Chile. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 189-193.
146. Thomas J.E., Downes R.B., Lunn P.G., Northrop-Clewes C.A., Weaver L.T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in early childhood. *Gut* 1991; 32: A 1231.
147. Thomas J.E., Gibson G.R., Darboe M.K., Dale A., Weaver L.T. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 340: 1194-1195.
148. Bazzoli F., Zagari R.M., Fossi S., Pozzato P. *et al.* Short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6 : 773-777.
149. Perez-Perez G.I., Taylor D.N., Bodhidatta L., Wongsrichanalai J.J., Baze W.B. *et al.* Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. *J Infect Dis* 1990; 161:1237-1241.
150. Ramirez-Mayans J.A, Garcia I.O., Bustamante R.C., Rivera N.M. *et al.* IgG antibodies to *Helicobacter pylori* in a Mexican orphanage. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 907-908.
151. Fiedorek S.C., Malaty H.M., Evans D.L., Pumphrey C.L., Casteel H.B., Evans Jr. D.J. *et al.* Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 1991; 88: 578-582.
152. Klein P.D., Graham D.Y., Gaillour A, Opekun A.R., Smith E.O. G.Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337: 1503-1506.
153. Webb P.M., Knight T., Greaves S., Wilson A., Newell D.G. *et al.* Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *Br Med J* 1994; 308: 750-753.
154. Aditya HG, Ominguez KL, Kalish M, Rivera-Hernandez D, Donohoe M, Brooks J, Mitchell D. Practice of feeding remasticated food to infants: Apotential risk factor for HIV transmission. *Pediatr* 2009; 124 (2):658-666.
155. Majmudar P, Shah SM, Dhunjibhoy KR, Desai HG (1990). Isolation of *Helicobacter pylori* from dental plaque in healthy volunteers. *Indian J.Gastroenterol*; 4:271-272.
156. Desai HG, Gill HH, Shankaran K, Mehta PR, Prabhu SR(1991).Dental plaque : a permanent reservoir of *Helicobacter pylori*. *Scan.J.Gastroenterol.*26:1205-1208.
157. Bernander S, Dalen J, Gastrin B, Hedenberg L, Lamke LO, Ohm R.(1993).Absence of *Helicobacter pylori* in dental plques in *Helicobacter pylori* positive dyspeptic patients. *Eur. J.CLIN.Microbiol.Infect.Dis.*12:282-285.
158. Tytgat G.N.T Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl.2): 105-110.
159. Langenberg W., Hauws E.A.J., Oudbier J.H., Tytgat G.N. J. Patient-to-patient transmission of *Campylobater pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. *J Infect Dis* 1990; 161: 507-511.
160. Akamatsu T., Tabata K., Hironga M., Kawakami H., Uyeda M. Transmission of *Helicobacter pylori* infection via flexible fiberoptic endoscopy. *AJIC Am. J Infect Control* 1996; 24:396-401.
161. Blaser M.J. L'origine bactérienne des ulcères. *Pour la science* 1996, 222: 86-91.
162. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, *et al.* Risk factors for *Helicobacter pylori* reistance in the United States: The surveillance of *H. pylori* Antimicrobial resistance Partnership (SHARP) study.1993-1999.*Ann.Intern Med*, 2002; 136: 13-24.
163. Peterson W.L., Ciociola A.A., Sykes D.L., McSorley B.J., Webb D.D., Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcer, eradicating *H. pylori* and inducing ulcer recurrence.*Aliment Pharmacol Ther* 1996; 16: 251-61.
164. Bazzoli F.Key points from the revised Maastricht Consensus Report: the impact on general practice.*Eur J Gastroenterology Hepatol* 2001; 13: Suppl 2:S3-S7.
165. Calvet X., Garcia N., Lopez T.Gisbert J.P., Gene E., Roque M. Meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either nitronidazole or amoxycillinfor treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.*2000; 14: 603-609.
166. Marshall BJ, JA Armstrong, D.B.McGeachie, and R.J.Glancy.1985.Attempt to fulfil Koch's postulates for pylori *Campylobacter*.*Med.J.Austr.*142:436-439.
167. Marshall BJ, and JRWarren.1984. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet I:* 1311-1315.