

L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*

* JACQUELINE NKONDI NSENGA,

* E. BOMBA DI MANSUANGI,

** A ITOUA NGAPORO, ** JR IBARA,

*** B. LONGO MBENZA



RESUME

SUMMARY

Helicobacter pylori (*H.pylori*), discovered in 1983 by Marshall and Warren (Nobel Prize of Medicine 2005) is the aetiological agent of one of the most common chronic infection in the world and particularly in African tropical areas. This bacterium has modified the physiopathology and the approach of gastroduodenal ulcer, chronic gastritis and some gastric cancers. *H.pylori* may cause digestive and extra digestive diseases like the cardiovascular diseases by atherosclerosis. Various methods of diagnosis, invasive or not invasive and the treatments of the infection with *H.pylori* having been the subject of Consensus Conferences in Occident are related.

Key words: *H.pylori*, physiopathology, diagnostic, treatment

Helicobacter pylori (*H.pylori*), bactérie découverte en 1983 par Marshall et Warren (prix Nobel de médecine 2005) est l'agent étiologique d'une des infections chroniques les plus communes dans le monde et particulièrement en milieu tropical africain.

Elle a modifié la physiopathologie et la prise en charge de la maladie ulcéreuse gastroduodénale, de la gastrite chronique et de certains cancers gastriques. L'infection à *H.pylori* serait incriminée dans des maladies extra digestives comme les maladies cardiovasculaires par athérosclérose.

Les diverses méthodes de diagnostic, invasives ou non invasives sont répertoriées et les traitements de l'infection à *H.pylori* ayant fait l'objet de conférences de consensus en Occident sont relevés.

Mots-clés: *H.pylori*, physiopathologie, diagnostic, traitement

INTRODUCTION

Le milieu acide gastrique a pendant longtemps été considéré comme n'était pas propice au développement de bactéries dans l'estomac. En 1983, une équipe australienne, composée d'un gastro-entérologue, Marshall B, d'un microbiologiste, Goodwin CS et d'un pathologiste, Warren JR, découvrait un nouveau microorganisme dans la muqueuse gastrique, le *Campylobacter pylori*, appelé ultérieurement en 1989 *Helicobacter pylori* - *H.pylori* (1,2,3). Cette découverte a valu à Marshall et Warren d'obtenir le prix Nobel de Médecine en 2005.

* Service d'Hépatogastroentérologie/Département de Médecine Interne, Cliniques universitaires de Kinshasa et LOMO Médical, Kinshasa-Limete, RD Congo

** Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier Universitaire de Brazzaville, Rép. Congo

*** Service de cardiologie/ Département de Médecine Interne, Cliniques universitaires de Kinshasa, RD Congo et LOMO Médical, Kinshasa-Limete, RD Congo

L'infection à *H.pylori* est cosmopolite et reste une des infections chroniques les plus communes en milieu tropical africain (4, 5,6).

La découverte de *H.pylori* a considérablement modifié l'approche physiopathologique, clinique et thérapeutique des maladies du tube digestif (l'ulcère duodénal, l'ulcère gastrique, la gastrite chronique, certains cancers gastriques), des maladies cardiovasculaires par athérosclérose (cardiopathies ischémiques ou coronaires, accident vasculaire cérébral). L'infection chronique à *H.pylori*, comme d'autres infections chroniques (*Chlamydia pneumoniae*), augmenterait le risque de maladies coronaires et cérébrovasculaires et celui du diabète sucré (7,8,9).

HELICOBACTER PYLORI ET SON ENVIRONNEMENT

Le genre *Helicobacter* comporte actuellement plus de 25 espèces. Il est divisé en 2 grands groupes d'espèces : les *Helicobacters* gastriques et les *Helicobacters* entérohépatiques. Les *Helicobacters* gastriques rencontrés chez l'homme sont *H.pylori* et *H. Heilmanni*. Vivant habituellement dans l'estomac des chiens, des chats et des primates *H. Heilmanni* peut également contaminer l'homme.

Les souches sont multiples du point de vue génomique mais possèdent un monomorphisme phénotypique. L'espèce *H.pylori* est une bactérie gram négatif, spiralée, micro aérophile et possédant 4 à 6 flagelles lui permettant de se déplacer aisément. *H.pylori* appartient au groupe E des protéobactéries, bactéries adaptées à la vie dans le mucus digestif et comprenant les genres *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Wolinella* et *Arcobacter*. Une des caractéristiques la plus frappante de *H.pylori*

réside dans sa diversité génétique (3).

H. pylori se loge habituellement dans les cellules à mucus de l'épithélium gastrique, principalement au niveau de l'antrum, mais également dans le fundus, le bulbe duodénal en présence d'une métaplasie gastrique, dans les tissus gastriques ectopiques comme le diverticule de Meckel et l'épithélium gastrique recouvrant l'œsophage en cas d'œsophage de Barrett. Il résiste à l'acidité ambiante en produisant de l'ion ammonium (NH_4^+) grâce à une uréase qu'il sécrète en abondance et qui est indispensable à l'expression de son pouvoir pathogène. *H.pylori* n'est pas présent dans une muqueuse gastrique normale, mais apparaît en présence d'une gastrite. Cette bactérie n'est pas encore trouvée dans l'épithélium intestinal, ni en dehors de l'estomac, ni dans une métaplasie intestinale de l'estomac. L'estomac humain semble être le seul réservoir de *H.pylori*. Il n'y a pas de réservoir animal connu.

H. pylori a été trouvé par certaines équipes dans les selles, mais le profil de l'infection n'est pas celui d'une infection à transmission fécale, sauf dans certains pays à faible niveau socio-économique (10, 11,12). Sa présence dans le suc gastrique peut être à l'origine de sa transmission à partir de la plaque dentaire contaminée lors de régurgitations (13).

EPIDEMIOLOGIE

L'infection à *H. pylori* est répandue dans le monde entier, mais sa prévalence est plus élevée dans les pays en voie de développement où elle est influencée par des facteurs socio-économiques (la pauvreté et ses corollaires, la transmission des maladies par voie oro fécale). Environ 75% des adolescents sont touchés dans ces pays (6,14).

✓

L'INFECTION

En Europe, sa fréquence, nettement plus basse dans les tranches d'âge inférieures, atteint environ 50% chez les adultes de 50 ans. La contamination serait plus souvent oro-orale dans les pays développés (15,16).

L'acquisition de l'infection à *H.pylori* se réalise essentiellement dans l'enfance au sein du foyer familial, auprès d'un sujet infecté, jouant probablement un rôle important. La promiscuité en est le facteur essentiel et l'incidence semble maximale au cours des premières années de la vie (10, 17,12). L'endoscopie oesogastroduodénale est un facteur potentiel de contamination si le matériel (pinces à biopsies) n'est pas bien désinfecté; les endoscopistes sont peut être plus exposés avec la projection accidentelle de liquide gastrique contenant *H.pylori* (12).

Par contre, dans l'immunodépression acquise de l'infection à VIH, au stade SIDA, le portage d'*H.pylori* est inférieur à celui de la population générale. Des facteurs associés à la maladie virale favoriseraient l'éradication d'*H.pylori*: la polymédication antibiotique serait potentialisée par l'hyposécrétion acide gastrique (18).

PHYSIOPATHOLOGIE

En dépit des réactions immunitaires qu'il induit, sans traitement, *H.pylori* n'est pas éliminé de l'estomac et la gastrite qui prédomine à l'antrum va s'étendre au corps de l'estomac et présenter une évolution chronique. Diverses affections du tube digestif sont liées à l'infection à *H.pylori*: il s'agit de gastrite, d'ulcère gastrique et duodénal, de cancer gastrique.

Lorsque la gastrite est confirmée histologiquement, *H.pylori* est trouvé dans 70 à 90% des cas. La gastrite est d'abord aiguë (infiltrat à polynucléaires) puis chronique avec un infiltrat à polynucléaires et à cellules lymphoplasmocytaires avec follicules lymphoïdes (19,20).

H.pylori est capable d'altérer la muqueuse gastrique et plusieurs mécanismes peuvent contribuer à cet effet. Parmi les facteurs bactériens, les plus importants sont l'adhérence, les lipopolysaccharides, la production d'ammoniac et l'activité enzymatique de la bactérie, ainsi que les facteurs de virulence, présents chez certaines souches seulement, comme la toxine vacuolisante VacA et l'îlot de pathogénicité CagA. Les facteurs indirects impliquent une réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection locale et systémique. Cette réponse est humorale et cellulaire. Les facteurs bactériens ainsi que les médiateurs de l'inflammation peuvent contribuer à l'action délétère de l'infection sur la muqueuse gastrique et conduire à l'altération de la fonction de la barrière gastrique (21). La cytotoxine vacuolisante (Vac A) et la présence d'un antigène Cag A sont des facteurs de pathogénicité et de virulence (3,22).

L'uréase est un déterminant essentiel à la virulence de la bactérie. *H.pylori* exprime une uréase produite en quantité abondante qui hydrolyse l'urée présente dans l'environnement gastrique, permettant une production d'ammoniac et de carbonate. Cette hydrolyse entraîne une augmentation de pH et la survie de la bactérie (23).

La gastrite chronique à *H.pylori* est généralement asymptomatique, mais elle peut être à l'origine d'autres affections gastroduodénales. Elle favoriserait l'apparition d'un lymphome gastrique de type MALT (Mucosa Associated lymphoid Tissue) et augmenterait le risque d'adénocarcinome gastrique selon la séquence reprise à la figure 1 (24,25).

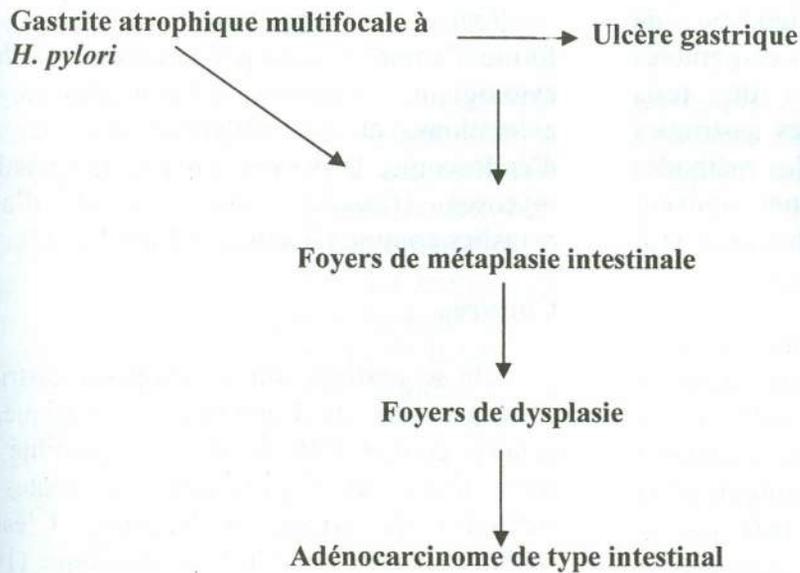


Figure 1. Oncogénèse gastrique liée à l'infection à *H. pylori* (25)

La fréquence du cancer gastrique est 3 à 6 fois plus élevée dans les populations infectées par *H. pylori* que dans celles non infectées (26,27). Localisée à l'antra, la gastrite chronique à *H. pylori* est souvent associée à un ulcère duodéal. Étendue au corps de l'estomac, elle est plus souvent associée à un ulcère gastrique. La fréquence de l'infection à *H. pylori* est plus élevée chez les ulcéreux duodénaux (90%) ou gastriques (70%) que dans l'ensemble de la population (50%) au delà de 50 ans (28). *H. pylori* interviendrait dans l'ulcérogénèse par deux mécanismes: l'un, direct, faisant intervenir les propriétés cytotoxiques de la bactérie et son effet promoteur sur les médiateurs de l'inflammation; l'autre, indirect, dans l'ulcère duodéal, par augmentation de la sécrétion gastrique acide. Celle-ci favorise le remplacement de l'épithélium intestinal de la muqueuse duodéale par un épithélium de type gastrique. La colonisation de celui-ci par *H. pylori* entraîne des processus inflammatoires en cascade, des érosions puis un ulcère (19).

Le rôle de *H. pylori* dans l'ulcérogénèse a été définitivement établi au vu de l'efficacité des traitements anti infectieux : l'éradication de *H. pylori* réduisant l'incidence des récurrences ulcéreuses de plus de 60 % à moins de 10% (16). Toutefois un ulcère gastrique ou duodéal

ne s'observe que dans une minorité des cas de gastrite provoquée par *H. pylori*. Reste à savoir si cela tiendrait à une souche bactérienne particulière, à une lésion spécifique ou à l'adjonction de cofacteurs? Le type de gastrite influence la localisation de l'ulcère : la gastrite à prédominance antrale favorise l'ulcère duodéal, tandis que la gastrite atrophique multifocale favorise l'ulcère gastrique (29).

H. pylori peut aussi donner naissance à des lésions multifocales de gastrite atrophique avec métaplasie intestinale. Plusieurs constatations suggèrent l'existence d'une relation entre *H. pylori* et la gastrite atrophique auto-immune; il existerait un ou plusieurs antigènes communs à *H. pylori* et aux cellules glandulaires fundiques avec des auto anticorps vis-à-vis de ces antigènes des cellules glandulaires fundiques. Il pourrait s'agir notamment de la pompe à protons (H^+ , K^+ ATPase) identifiée comme l'antigène responsable de la production d'anticorps anti cellules pariétales dans la gastrite chronique auto-immune (25,29).

DIAGNOSTIC

Plusieurs méthodes de diagnostic de l'infection à *H.pylori* sont disponibles actuellement et elles comportent des tests invasifs qui font appel aux biopsies gastriques obtenues lors de l'endoscopie et des méthodes non invasives. Ces dernières sont souvent utilisées dans les études épidémiologiques (13, 25, 30,31).

Chaque méthode possède ses avantages et ses inconvénients qui la rendent plus ou moins adaptée au diagnostic de l'infection à *H.pylori* à ses différentes étapes. Parmi les tests fondés sur l'étude de biopsies gastriques, l'histologie et la culture restent les tests de référence (31).

Histologie

Le consensus général préconise l'obtention de biopsies provenant de parties différentes de l'estomac, dont 2 biopsies antrales et 2 biopsies fundiques et l'utilisation de colorations spéciales pour la détection de *H.pylori* (Hématoxylline -Eosine, Giemsa modifié, Crésyl violet, Argent, coloration trichromique de GENTA) selon le Sydney System de 1990 révisé à Houston en 1994 (28,35). La sensibilité et la spécificité sont de 95 % dans les mains d'un anatomopathologiste expérimenté et si plusieurs biopsies sont utilisées. La sensibilité est limitée si le nombre de micro organismes est diminué après un traitement antibiotique et la spécificité peut l'être par la présence des bactéries atypiques (25,30).

Le grand avantage de l'examen anatomopathologique est de permettre d'observer les éventuelles lésions de la muqueuse gastrique: une gastrite chronique active (avec présence d'un infiltrat inflammatoire comportant des neutrophiles) est dans la majorité des cas, indicative d'une infection par *H.pylori*, ce qui conduit à une recherche minutieuse de la bactérie.

Une gastrite atrophique caractérisée par une atrophie glandulaire, représente un état précurseur de l'adénocarcinome gastrique (36).

Frottis cytologique

Réalisé sur une biopsie gastrique, sous forme d'empreintes ou par écrasement, le frottis cytologique est observé à l'état frais ou après colorations, et est réalisable déjà en salle d'endoscopie. Il permet aussi le diagnostic de mycoses (*Candida albicans*) et d'autres parasites comme *Giardia* ou *Lamblia* (37).

Culture

Elle se pratique sur les biopsies gastriques prélevées lors de l'endoscopie gastrique. La culture permet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et l'application de toutes les méthodes de typage moléculaire. C'est la méthode diagnostique la plus spécifique (100% par définition). La sensibilité de la culture dépend des performances du laboratoire et des conditions de transport de la biopsie (31). Son inconvénient principal est le temps de réponse long (3 à 12 jours) et sa dépendance de la viabilité des bactéries, ce qui oblige à respecter des conditions spéciales de prélèvement et de transport de la biopsie. *H.pylori* est un organisme exigeant qui nécessite un milieu enrichi de transport si l'échantillon biopsique n'est pas placé en culture endéans les deux heures.

Test colorimétrique

Un test rapide à l'uréase est réalisable en salle d'endoscopie pour déterminer l'activité uréasique d'*H.pylori*; une biopsie gastrique est déposée dans un milieu soit liquide, soit semi liquide (CLO TEST® sur gélose) ou sur une membrane contenant de l'urée. Si *H.pylori* est présent dans la biopsie, la grande quantité d'uréase présente entraîne l'hydrolyse de l'urée en ammoniac et bicarbonate; le pH du milieu est augmenté et la couleur de l'indicateur de pH change. La sensibilité du CLO TEST est bonne: 75 % lorsque la lecture est réalisée après 20 minutes, mais 85-90% si elle se déroule après trois heures (15,25).

Biologie moléculaire

Méthode plus sensible, l'amplification génique ou PCR (Polymerase Chain Reaction) permet le clonage et le séquençage d'importants gènes responsables de la colonisation et de la pathogénicité de *H.pylori*. Elle est réalisable non seulement sur les biopsies gastriques, mais également sur la salive, la plaque dentaire, le liquide gastrique et les selles. La biopsie est broyée et ensuite lysée dans un tampon spécial afin de libérer l'ADN (13,33). La PCR est bien adaptée à l'évaluation de l'efficacité du traitement lorsque le nombre de bactéries présentes dans la muqueuse gastrique est généralement réduit. Cette méthode diagnostique est d'un coût relativement plus élevé et elle est plus un test de recherche qu'un test de pratique courante (25).

Sérologie

Bien que *H.pylori* ne soit pas une bactérie invasive et soit limitée au tube digestif supérieur, elle stimule activement le système immunitaire de l'hôte par la libération de lipopolysaccharides et de protéines immunogènes. Les Ac anti *H.pylori* (Ig G) sont détectés couramment dans le sang par des tests immunoenzymatiques (ELISA) et même dans la salive, le transsudat gingival, ce qui est fort utile chez l'enfant. Des tests de détection d'Ac Ig G spécifiques de *H.pylori* dans l'urine se développent.

Actuellement les meilleurs tests disponibles pour détecter les Ac de la classe Ig G possèdent une sensibilité et une spécificité supérieures à 90-95%. La détermination des Ac de la classe Ig A, dont la valeur est élevée chez approximativement 60 % des malades infectés, est intéressante pour un nombre réduit de malades, essentiellement pour ceux dont la valeur des Ac de type Ig G n'est pas significative. La recherche conjointe d'Ac de type Ig G et de type Ig A permet d'identifier la totalité des malades mais n'est pas nécessaire en routine (25, 32, 30,33).

Des tests rapides, appelés "Docteur tests", réalisables au cabinet médical, ont été développés et sont commercialisés pour la détection rapide des Ac anti *H.pylori* dans le

sang. Ils ne nécessitent souvent que quelques gouttes de sang; ils restent globalement moins bien évalués que les méthodes utilisant le sérum (31). Ce sont des tests de dépistage utilisés dans les enquêtes épidémiologiques de masse. Les nouveaux tests immunoenzymatiques qualitatifs et rapides sont plus sensibles et spécifiques. Un test rapide d'agglutination au latex, Pyloriset[®], commercialisé par Orion Diagnostics, Espoo, Finlande, permet de détecter dans le sérum les anticorps IgG anti *H.pylori*.

Détection d'antigène dans les selles

La détection d'antigène fécal d'*H.pylori* a été approuvée aux USA par la Food and Drug Administration pour le diagnostic et le contrôle d'évaluation.

Ce test appelé «Premier platinum HpSA (*H.pylori* Stool Antigen)» est commercialisé par Meridian diagnostics, Ohio, USA. Il consiste en un test enzymatique radio immunologique pour la détection d'antigène de *H.pylori* dans les selles. Sa sensibilité est approximativement de 83% par comparaison à la sérologie et de 97% par comparaison au test respiratoire. Il est recommandé chez les enfants de moins de 5 ans (31,34).

Test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C ou au ¹⁴C

Le principe de ce test est basé sur l'excrétion pulmonaire du CO₂ marqué après transformation de l'urée en ammoniac + CO₂ par l'uréase d'*H.pylori*. Le patient a ingéré une solution d'urée marquée par le radio isotope et 30 à 60 minutes après, un dosage de l'excrétion pulmonaire est réalisé dans tout l'air expiré. Le ¹⁴C et le ¹³C sont tous les deux utilisés, mais le ¹³C, plus stable, est plus largement utilisé dans ce test respiratoire.

Réalisé 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement, ce test demeure avec l'histologie le meilleur pour confirmer l'éradication de *H.pylori* (31,38, 39).

TRAITEMENT

Divers traitements de l'infection à *H.pylori* ont été évalués. L'éradication de *H.pylori*, définie par l'absence de récurrence de l'infection au moins 4 semaines après la fin de la période thérapeutique, repose actuellement sur une trithérapie orale associant un anti sécrétoire et deux antibiotiques. Elle s'effectue par des tests permettant de détecter la disparition d'une infection active (40). Il n'y a actuellement aucun traitement de première intention « idéal » qui permette d'éliminer *H.pylori* chez cent pour cent des malades (41).

Parmi les anti sécrétoires gastriques, les meilleurs résultats sont obtenus avec les inhibiteurs de la pompe à protons, les IPP. Le degré d'efficacité des anti sécrétoires anti-H2 est moins reconnu (42). Les schémas thérapeutiques proposés dans ces trithérapies, permettent d'éradiquer *H.pylori* chez plus de 90% des patients. L'observance (adhésion au traitement) est un facteur essentiel de succès thérapeutique. Le traitement de l'infection à *H.pylori* doit être considéré dans sa globalité avec un traitement de première ligne qui guérit 7 malades sur 10, et un traitement de seconde ligne pour les 30% des malades restant, en échec d'éradication (41).

La résistance d'*H.pylori* aux antibiotiques est impliquée dans les échecs d'éradication. En fait, deux facteurs semblent avoir un effet majeur sur les résultats obtenus : l'observance du traitement et la résistance des souches bactériennes aux antibiotiques. La résistance aux antibiotiques apparaît comme le facteur majeur des échecs d'éradication (40). Le Métronidazole est fort susceptible d'entraîner des résistances bactériennes (43, 44,45). Il est recommandé une durée de traitement de 7 jours, associant 2 antibiotiques (Clarithromycine avec Amoxicilline ou Métronidazole) et un IPP (Oméprazole, Lansoprazole). Les "trithérapies" adoptées depuis 1994 par le National Institute of Health (28) et en 1995 par la Conférence de Consensus en France (38) restent les traitements de référence. Le traitement de première intention actuellement recommandé est une trithérapie de 7 jours associant un IPP double dose à la combinaison Amoxicilline 1gr \times 2/j, Clarithromycine 500 mgr \times 2/j de préférence, à la combinaison Clarithromycine 500 mgr \times 2/j, Métronidazole 500 mgr \times 2/j en cas d'intolérance à l'Amoxicilline et, en alternative, à la combinaison Amoxicilline 1 gr \times 2/j, Métronidazole 500 mgr \times 2/j (41). Il ne peut être

exclu que la prolongation du traitement à 10 jours au moins permette de meilleurs taux d'éradication (40), mais ce gain d'efficacité modeste, moins de 10%, s'obtient au prix d'une nette augmentation des effets secondaires (41). En cas d'échec, le traitement de deuxième ligne proposé est un IPP avec Amoxicilline ou Métronidazole, Clarithromycine pendant 14 jours. En cas d'échec du traitement de deuxième ligne, le choix se fait entre une quadrithérapie associant Bismuth, Tétracycline, Métronidazole et IPP ou une association entre IPP, Amoxicilline, Rifabutine ou une nouvelle quinolone de type Lévofloxacine(40).

REFERENCES

1. WARREN JR, MARSHALL BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1273-1275.
2. GOODWIN CS, ARMSTRONG JA, CHILVERS T, PETER M *et al.* Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen.nov.as *Helicobacter pylori* comb.nov.and *Helicobacter mustelae* comb.nov.respectively. *Int J Syst Bact* 1989; 39: 397-405.
3. LEHOURS P. *Helicobacter pylori* et les autres. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 367-373.
4. MBENGUE M, DIOUF ML, DANGOUM JM, KAMM, BA-SECK A, NDIAYE MF, MOREIRA DIOP T, NDIAYE PD, BAO O. Fréquence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez des sujets symptomatiques au Sénégal. *Med Trop* 1997; 57: 256-258.
5. DIOMANDE I, FLEJOU JF, DAGO AKRIBI A, OUATTARA D, KADJO K, NIAMKEY E, BEAUMEL A, GBE K, BEDA BY. Gastrite chronique et infection à *Helicobacter pylori* en Côte d'Ivoire. Etude d'une série 277 patients symptomatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1991, 15: 711-716.
6. ILBOUDO D, BOUGOUMA A, SOMBIE R, SAWADOGO A, SANOU I., DIOMANDE I. Infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant en zone tropicale. *Gastroenterol clin Biol* 1998; 22: 855-857.
7. PATEL P, MENDAL MA, CARRINGTON D, STRACHAN DP, LEATHAM E, MOLINEAUX N, LEVY J, BLAKESTON C, SEYMOUR CA, CAMM AJ, NORTHFIELD TC. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 1995; 311:711-714.
8. GLYNN RJ. *Helicobacter pylori* and the heart. *Lancet* 1994; 334:146.
9. RICHY F, MEGRAUD F. L'infection par *Helicobacter pylori* responsable d'affections extra digestives : mythe ou réalité. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27:459-466.
10. MENDALL MA, GOGGIN PM, MOLINEAUX N, LEVY J, TOOSY T, STRACHAN D, NORTHFIELD TC. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896-897.
11. LOUW JA, JASKIEWICZ K, GIRDWOOD AH, ZAK J, TREY G, LUCKE W, TRUTER H, KOTZE TJ. *Helicobacter pylori* prevalence in non ulcer

- dyspepsia: ethnic and socio-economic differences. *SAMJ* 1993; 83: 169-171.
12. MEGRAUD F. Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 374-379.
 13. BROUET N, DUPERREUX G, BERGERY B, MEGRAUD F. Saliva specimens for diagnosis of *Helicobacter pylori* obtained in remote areas of NEPAL. *Lancet*, 1999; 354: 1529-1530.
 14. GLUPZINSKI Y, BOURDEAUX L, DEPREZ D, DEVOS D, DE VREKER T, BALEGAMIRE B, GOOSSENS H, VAN DEN BORRE C, BUTELER JP. Prevalence of *Helicobacter pylori* in rural Kivu, Eastern Zaïre: a prospective endoscopic study *Eur J Gastroent Hep* 1991; 3: 349-455.
 15. DELTENRE M, GEBOES K and the Consensus steering committee. The 1998 national belgian consensus meeting on *Helicobacter pylori* related diseases: an extensive summary. *Acta Gastroenterologica belg* 1998; 61: 299-302.
 16. HOPKINS RJ, GIRADI LS, TURNEY EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110: 1244-1252.
 17. SATHAR MA, GOW SE, SIMJEE AE, MAYAT AM. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in South African children. *Trans R. Soc Trop Med Hyg* 1997; 91(4): 393-395.
 18. BLONDEN H, TSAKIRIS L, COSTE T. *Helicobacter pylori*, sécrétion acide gastrique, maladie ulcéreuse et infection par le VIH. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20:248-253.
 19. LAMARQUE D, TRAN VAN NHIEU J, BREBAN M, DELCHIER JC. La réponse inflammatoire gastrique dans l'infection par *Helicobacter pylori* *Gastroenterol Clin Biol*. 2002; 26: 162-170.
 20. LAMARQUE D, TRAN VAN NHIEU J, BREBAN M. Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aiguë et chronique par *H.pylori*? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 391-400.
 21. MATYSIAK BUDNIK T, HEYMAN M, MEGRAUD F. Perméabilité gastrique et *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:444-454.
 22. SUERBAUM S, MICHETTI P. *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186.
 23. CONTRERAS M, LABIGNE A. Quels sont les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori*? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 401 - 408.
 24. CATS A, MEUWISSEN SG M, FORMAN D, CRAAMEN ME, KUIPERS EJ. *Helicobacter pylori*: a true carcinogen? *Eur J Gastroent Hep* 1998; 10, 6: 447-450.
 25. VERSALOVIC J. *Helicobacter pylori*: pathology and diagnostic strategies. *Am. J. Clin Pathol* 2003; 119 (3): 403-412.
 26. FUCHS CS, MAYER RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 41-42.
 27. UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S, MATSHUMURA N, YAMAGUCHI S, YAMAKIDO M, TANIYAMA K, SASAKI N, SCHLEMPER RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-789.
 28. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69.
 29. KHULUSI S, MENDALL MA, PATEL P et al. *H.pylori* infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjects. *Gut* 1995, 37, 319-324.
 30. CUTLER AF, HAUSTAD S, MACK et al. Accuracy of invasive and non invasive tests to diagnose *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1995; 109: 136-141.
 31. DE KORWIN JD. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H.pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27 : 380 - 390.
 32. MEGRAUD F. Le diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* plus que jamais d'actualité. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22 : 405-406.
 33. MONTEIRO L, MEGRAUD F. Par quels moyens rechercher *Helicobacter pylori* avant et après éradication. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: C3 - C19.
 34. ALTINDIS M, DILEK ON. Usefulness of the *Helicobacter pylori* stool antigen test for detection *Helicobacter pylori* infection. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2002; 65:74-76.
 35. GENTA M et al. Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: a new stain. *Hum Pathol* 1994; 25: 221-226.
 36. JHALA CN, SIEGAL GP, KLEMM K, ATKINSON BF, JHALA DN. Infiltration of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. *Am. J. Clin Pathol*. 2003; 119 (1):101-106.
 37. DEBONGNIE JC, LEGROS G, WAUTELET M, BEYAERT C, MAINGUET P. De la valeur de la cytologie perendoscopique dans l'identification du *Campylobacter pylori* sur la muqueuse gastrique. *Gastroenterol Clin Biol* 1987, 11: 764-767.
 38. CONFERENCE DE CONSENSUS *HELICOBACTER PYLORI*. Révision 1999 Conclusions et recommandations révisées du Groupe de travail. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: C95 - C104
 39. COURILLON-MALLET A. Quand et comment contrôler l'éradication de *H.pylori* après un traitement de première ligne? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27 :473-477.
 40. DELCHIER JC. Comment éradiquer *Helicobacter pylori*? *Gastroenterol Clin Biol* 1999, 23, C20 - C 33.
 41. DUPAS JL. Comment éradiquer *Helicobacter pylori* en première intention en France? *Gastroenterol Clin Biol*. 2003; 27:467-472.
 42. LAMOULIATTE H. Traitement des gastrites chroniques associées à *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 101 B -106B.
 43. ALARCON T, DOMINGO D, LOPEZ - BREA M. Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12(1): 19 - 26.
 44. MEYER JM, SILLIMANN, WANG W et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States; the surveillance of *H.pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) Study 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002; 136: 13-24.
 45. MEGRAUD F. Mécanismes de résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques. La lettre de l'infectiologie 2000; 15 (3): S7 - S8.
 46. CORTHESEY-THEULAZ I, MICHETTI P. Vaccination contre *Helicobacter pylori* : acquis et perspectives. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 1136-1190.
 47. BOGOLOMETZ WV. "Sydney System" : Une conférence de consensus sur la gastrite. Une nouvelle classification est-elle nécessaire? *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15:925-928.