



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : علوم الأحياء الدقيقة

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Eradication d '*Helicobacter pylori* : perspectives actuelles et futures dans le diagnostic, la prise en charge et le traitement clinique.

Présenté par : Benlemdek selma

Le : 13/06/2024

Ferrag soundes

Benarab khawla

Jury d'évaluation :

Présidente : Dr Boufercha (MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrante : Dr Derabli besma (MAB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinatrice : Dr Zaamouchi (MAB- U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire
2023 - 2024**

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*Nous tenons à exprimer notre sincère gratitude envers **Dr Derabli Besma** pour son soutien inestimable, son expertise et sa patience tout au long de la réalisation de ce mémoire. Ses conseils éclairés, sa disponibilité et son engagement ont grandement enrichi cette expérience de recherche. Nous sommes reconnaissants pour sa précieuse contribution qui a été déterminante dans la réussite de ce travail.*

*nos adressons nos vifs remerciements aux membres des jurys : **Dr Boufercha** et **Dr zaamouche** pour avoir bien voulu examiner et juger ce travail*

Nos remerciement s'adresse également à tout nos professeurs pour leurs générosités dans tout au long de notre parcours.

Leurs enseignements nous ont guidés et inspirés dans la réalisation de ce mémoire. Leur soutien inestimable et leurs précieux conseils ont été des éléments essentiels pour notre réussite. Nous leur sommes reconnaissants pour leur engagement envers notre formation et pour avoir contribué à notre développement personnel et professionnel.

A toutes et à tous qui, de loin ou de près, ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions je dédie ce mémoire

À ma chère mère

Tout au long de ce parcours, tu as ma source de soutien inébranlable. Tes encouragements, tes conseils avisés et ton amour inconditionnel m'ont permis de surmonter les défis et d'atteindre mes objectifs. Cette réussite n'est pas seulement la mienne, mais aussi la tienne. C'est le résultat de ton dévouement, de tes sacrifices et de ta foi en moi. À travers cette dédicace, je veux t'exprimer toute ma gratitude et mon amour infini

À mon cher père

À la première personne qui a cru en moi, et qui a dit que je serais une grande personne un jour. Chaque mot que j'écris est une ode à ton influence indélébile sur la personne que je suis devenue.

Bien que tu ne sois plus physiquement présent, ton esprit demeure une source de réconfort et d'inspiration. Que ce travail soit un humble hommage à ton existence remarquable et à l'amour incommensurable que nous partageons, même à travers les dimensions..

À mon cher grand père

À toi revient tout le mérite, grand-père, pour ta bonté sans bornes, ta tendresse infinie et ta bienveillance inébranlable. Chaque battement de mon cœur résonne avec les souvenirs que nous avons partagé. Grâce à toi, j'ai eu la meilleure enfance. Je n'oublierai jamais ce que tu as fait pour moi. Dans le livre de ma vie, ton nom restera gravé en lettres d'or.

À mon cher frère Anouar et à mes chères sœurs Salîha, Naïma, Amel et Halîma Vous avez été mes compagnons de vie, mes confidents et mes plus grands soutiens. Que notre lien familial continue à nous inspirer et à nous unir à jamais.

À mon cher Yasser

Ta présence a été mon pilier, ma source de soutien et d'inspiration tout au long de mon parcours d'études. Merci d'être la lumière qui éclaire mes jours sombres, la force qui me soutient dans les moments difficiles. Que notre amour continue à éclairer chaque pas de notre voyage ensemble.

À mes neveux et nièces bien-aimés

Que ce travail soit le témoignage de mon amour et de ma confiance en votre potentiel infini..

À mes oncles, tantes, cousins et cousines

À tous les membres de la famille, petits et grands

À mon trinôme Soundes, khawla et leurs familles

À tous mes amis particulièrement : Nourhene, feriel, Lyna, Maroua et Houda

Pour finir, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment et pour ceux qui m'ont donné de l'aide un jour, que Dieu vous paye pour tous bienfaits.

Selma

*Louange à Dieu pour la joie de l'accomplissement, et louange à dieu pour la
début et la fin*

Ce modeste travail est dédié spécialement

*À Ma très chère mère, Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par
excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement. Autant de phrases
aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et
d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton
affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de
m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente
à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

À mon chère papa pour son amour et son dévouement,

*Je te dis merci d'avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui, aucun dédicace
ne pourra exprimer mon respect, et ma grande admiration pour vous, puisse ce
travail vous témoigne mon affection et mon profond amour.*

*À ceux qu'avec j'ai passé des années formidables, à ceux qui était toujours là,
présents, pour m'accompagner, pour me soutenir, et pour partager ensemble
toutes les joies et les déceptions,*

*À la chose la plus chère que je possède, à la source de ma force, de mon soutien,
et aux âmes de mon cœur, mes chères frères et soeurs.*

*À mes compagnes et sœurs que ma mère n'a pas mises au monde, mes chères
amis, et à mon trinité,*

Je dédie ce mémoire ...

Soundes.

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à
ceux*

À ma très chère mère "Messaouda"

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se
doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à
mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents
obstacles.*

À mon très cher père "Ahmed"

*Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce
travail traduit ma gratitude et mon affection.*

*À mon chère frère "Karim" et mes chères sœurs "Khadidja",
"Ahlam", "Meriem", "Amira" et "Fatima" et mon chère fiancée "Khaled"*

*qui n'ont pas cessé de me conseiller, d'encourager et de soutenir tout au
long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le
bonheur*

sans oublier mon trinôme "Selma" et "Soundes"

*pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de
ce projet...*

Khawla

ملخص

تمثل هيليكوباكتر بيلوري بكتيريا ممرضة بطيئة النمو، حلزونية الشكل، سالبة الجرام. إحداث العدوى بفضل إنتاج اليورياز النشط الذي يسمح بتحويل اليوريا إلى أمونيا وكلوريد، مع تأثير سام للخلايا، ويلتصق عبر جزيئات لاصقة ويستعمر الخلايا الظهارية بفضل وجود الأسواط. تظهر سرطانات المعدة فقط عندما تعبر السلالة عن جينات Vac A و Cag A. يختلف انتشار عدوى الملوية البوابية وفقاً للمناطق الجغرافية والحالة الاجتماعية والاقتصادية.

تزايد انتشار المقاومة الأحادية لـ ATBs (على وجه الخصوص، كلاريثروميسين، ميترونيدازول، وليفوفلوكساسين). وبالتالي، فإن ظهور المقاومة المتعددة والمقاومة غير المتجانسة لـ ATB يمثل تهديدات سريرية ناشئة ويعقد القضاء على بكتيريا H. بيلوري. ولذلك، فمن الأهمية بمكان النظر في أنظمة بديلة جديدة مثل استخدام الأدوية العشبية، والعلاج الضوئي، والبروبيوتيك، وما إلى ذلك. وبالتالي، أصبحت العلاجات الشخصية ضرورية بشكل متزايد وتتضمن التشخيص المبكر.

الكلمات المفتاحية: هيليكوباكتر بيلوري، المقاومة المتعددة، مقاومة المضادات الحيوية، الأنظمة العلاجية القياسية، الأنظمة العلاجية البديلة.

Summary

Helicobacter pylori represents a slow-growing, spiral-shaped Gram-negative pathogenic bacterium. Induce an infection thanks to: the production of active urease which allows the conversion of urea into ammonia and chloride, with a cytotoxic effect, attaches via adhesin molecules and colonizes epithelial cells thanks to the presence of flagella. Gastric cancers only appear when the strain expresses the Cag A and Vac A genes. The prevalence of *H. pylori* infection varies according to geographic regions and socio-economic status.

The increasing prevalence of mono-resistance to ATBs (in particular, clarithromycin, metronidazole and levofloxacin). Thus, the appearance of multi-resistance and heteroresistance to ATB represent emerging clinical threats and complicates the eradication of *H. pylori*.

Therefore, it is of great importance to consider new alternative regimens such as the use of herbal medicine, phototherapy, probiotics, etc. Thus, personalized therapies are increasingly necessary and involve early diagnosis.

Key words: *Helicobacter pylori*, multi-resistance, antibiotic resistance, standard therapeutic regimens, alternative therapeutic regimens.

Résumé

Helicobacter pylori représente une bactérie pathogène en forme spirale à Gram négatif à croissance lente. Induire une infection grâce à : la production d'uréase active qui permet la conversion de l'urée en ammoniac et chlorure, avec un effet cytotoxique, s'attache via les molécules d'adhésines et colonise les cellules épithéliales grâce à la présence des flagelles. Les cancers gastriques n'apparaissent que lorsque la souche exprime les gènes Cag A et Vac A. la prévalence de l'infection à *H. pylori* varie selon les régions géographiques et le statut socio-économique.

La prévalence croissante de la mono-résistance aux ATB (en particulier, à la clarithromycine, au métronidazole et à la lévofloxacine). Ainsi que, l'apparition des multi-résistances et l'hétérorésistance aux ATB représentent des menaces cliniques émergentes et compliquent l'éradication d'*H. pylori*.

Par conséquent, il est d'une grande importance d'envisager des nouveaux schémas alternatifs tel que, l'utilisation de la phytothérapie, de la photothérapie, des probiotiques,... etc. Ainsi, les thérapies personnalisées sont de plus en plus nécessaires et impliquent un diagnostic précoce.

Mots clés : *Helicobacter pylori*, multi-résistance, résistance aux antibiotiques, schémas thérapeutiques standards, schémas thérapeutiques alternatifs.

Table des matières

<u>Introduction</u>	1
<u>CHAPITRE 1 <i>Helicobacter pylori</i> : Généralités</u>	
<u>1. <i>Helicobacter pylori</i> : début mystérieux</u>	3
<u>2. <i>Helicobacter pylori</i> : Etat actuel et développement futur : relever les défis liés au diagnostic, au traitement et à la maîtrise.</u>	3
<u>2.1. Pathogénécité et les conséquences de l'infection par <i>H.pylori</i>.</u>	4
<u>2.2. Association entre <i>H. pylori</i> et d'autres pathologies</u>	5
<u>2.3. Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i></u>	7
<u>2.4. Facteurs de risque d'<i>H.pylori</i></u>	9
<u>2.5. Modes de transmission d'<i>H.pylori</i></u>	10
<u>2.6. Diagnostic d'<i>H. pylori</i></u>	10
<u>2.7. Biofilm d'<i>H.pylori</i></u>	11
<u>2.8. Situation de l'infection par <i>H. pylori</i> post COVID-19</u>	12
<u>Chapitre 2 : Evolution des stratégies de traitement d'<i>H. Pylori</i>: Des schémas thérapeutiques traditionnels aux défis d'éradication.</u>	
<u>1. Résistance primaire aux ATB</u>	15
<u>1.1. Amoxicilline (AMX)</u>	16
<u>1.2. Clarithromycine (CLR)</u>	16
<u>1.3. Métronidazole (MTZ)</u>	17
<u>1.4. Lévofloxacine (LVX)</u>	17
<u>1.5. Tétracycline (TET)</u>	18
<u>2. Multirésistance aux ATB.</u>	20

<u>3. Hétérorésistance aux ATB</u>	20
<u>4. Prévalence de la résistance aux ATB</u>	21
<u>5. Lignes directives de la prise en charge de l'infection à H. pylori</u>	25
<u>6. Diagnostic précoce</u>	26
<u>7. Résistance aux antibiotiques et échec thérapeutiques</u>	26
<u>8. Augmentation des taux d'échec thérapeutique</u>	27
<u>9. Conséquences de la résistance aux antibiotiques</u>	28
<u>Chapitre 3 : Alternatives des traitements d'<i>H. pylori</i></u>	
<u>1. Traitement par les probiotiques</u>	30
<u>2. Traitement par les nanoparticules</u>	31
<u>2.1. Nanoparticules organiques</u>	31
<u>2.2. Nanoparticules inorganiques</u>	31
<u>3. Traitement par les phages</u>	32
<u>4. Phytothérapie</u>	32
<u>5. Bactériocines</u>	32
<u>6. Photothérapie</u>	32
<u>Conclusion</u>	34

Liste des figures

Figure 01 : Morphologie de <i>H.pylori</i> en microscopie électronique (×30 000).....	4
Figure 02 : Quelques techniques de diagnostic d' <i>H.pylori</i>	11
Figure 03 : Développement de la hétérorésistance chez <i>H.pylori</i>	21

Liste des tableaux

Tableau 1. Vue générale de la prévalence d' <i>H. pylori</i>	8
Tableau 2. Le mécanisme d'action, le mode de résistance, le mécanisme de résistance chez <i>H. pylori</i>	19
Tableau 3. Prévalence de la résistance aux ATB dans les différents continents.....	22
Tableau 4. Mécanismes d'action des alternatives, leurs avantages et leurs inconvénients	33

Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) est un pathogène humain majeur infecte la moitié de la population mondiale. Cependant que 10 à 20 % des patients développent des manifestations cliniques (ulcères gastroduodénaux, cancer de l'estomac et gastrite chronique) (**Buzás, 2014 ; Tshibangu-Kabamba et Yamaoka, 2021**). En 2017, *H. pylori* est considéré comme le premier de 20 pathogènes dangereux (**Tacconelli et al., 2018**).

L'infection par *H. pylori* est l'une des infections bactériennes chroniques les plus répandus, jouant un rôle important dans l'émergence d'une inflammation gastrique chronique. Cette souche a la capacité de s'adapter dans un milieu gastrique acide, et capable d'adhérer aux cellules épithéliales gastriques (**Dascălu et al., 2023**).

La situation actuelle d'*H. pylori* est complexe et multi facette. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) 10 millions personnes peuvent être mortes par la résistance aux antibiotiques d'*H. pylori* d'ici 2050 (**Luo et al., 2023**). Les taux d'éradication des traitements empiriques sont tombés en dessous de l'objectif de 80 à 90% (**Tshibangu-Kabamba et Yamaoka, 2021**).

La résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques est le facteur majeur qui affecte l'efficacité des schéma thérapeutiques actuels (**De Francesco et al., 2010**). L'émergence de souches résistantes aux ATB souligne l'urgence de développer de nouveaux traitements alternatifs, innovants et efficaces.

Dans cette optique, nous avons mené une étude bibliographique sur la résistance aux ATB d'*H. pylori* et les alternatives possibles.

Les objectifs de cette étude sont orientés vers :

- Généralités sur *H. pylori* (Chapitre 1) ;
- Détermination des mécanismes de la résistance aux ATB (Chapitre 2) ;
- Détermination des traitements alternatifs aux traitements standards (Chapitre 3).

CHAPITRE 1

Helicobacter pylori : Généralités

1. *Helicobacter pylori* : début mystérieux

En 1982, deux chercheurs australiens, le Dr. Barry Marshall et le Dr. Robin Warrin ont réalisés des biopsies d'estomac de patients souffrant d'ulcères gastriques et ont observés des bactéries inhabituelles. A l'époque, la communauté scientifique a accueilli la découverte avec scepticisme. On pensait auparavant que l'estomac était un environnement trop acide pour abriter des bactéries et que les ulcères étaient causés par le stress, le régime alimentaire ou la production excessive d'acide gastrique (**Backert, 2023**).

Pour prouver son point de vue, Dr. Barry Marshall, s'est inoculé lui-même par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ce qui lui a effectivement causé une gastrite.

Cette découverte révolutionniste permet la compréhension profonde de la maladie et ouvert la voie vers des traitements d'antibiotiques ciblés et efficaces.

En 2005, Marshall et Warrin ont été récompensés par le prix Nobel de physiologie médicale ou médecine pour leur découverte d'*H. pylori*.

2. *Helicobacter pylori* : Etat actuel et développement futur : relever les défis liés au diagnostic, au traitement et à la maîtrise.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) anciennement appelée *campylobacter pyloridis* est une bactérie à Gram négatif, microaérophile, de forme spiralée (**Hirukawa et al., 2018; Flores-Treviño et al., 2018 ; McNulty, 2023 ; Liu et al., 2024**), de petite taille (0,5 à 1 µm de large sur 2,5 à 4 µm de longueur), possédant 4 à 6 flagelles unipolaires recouverts d'une enveloppe protectrice (gaine) entourée par des filaments reliés au corps basal par un crochet. La conjonction de sa forme spirale et de la présence des flagelles assurent sa force locomotrice et protège la souche de l'environnement acide de l'estomac (**Figure 1**). *H. pylori* réside dans la muqueuse de l'estomac humain et peut entraîner une gastrite chronique, un ulcère gastrique, un adénocarcinome gastrique et un lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse (**Zamani et al., 2018 ; Luo et al., 2023**).

H. pylori se présente généralement sous forme bacillaire. Mais, Un de ces aspects intéressants réside dans son hétérogénéité en termes de forme (spirale, bâtonnets, allongées (filamenteuses) courbées (coccoides) ou en tiges droites). Ce phénomène décrit pour la première fois en 1991, lui permet de survivre dans différentes conditions environnementales défavorables telles que les antibiotiques, la température, le pH et l'augmentation de la tension en oxygène. Cette hétérogénéité morphologique n'est pas sans conséquence car elle impacte la

pathogénicité et complique le traitement des maladies associées (Citterio et al., 2004 ; Lee, 2013 ; Li et al., 2014 ; Krzyżek et Grande, 2020 ; Luo et al., 2023).

Au-delà de sa variabilité morphologique, la souche a la capacité de développer une forme de vie de dormance causée par des conditions stressantes : “viable mais non cultivable” (VBNC). Cet état se caractérise par un arrêt métabolique et un changement de la forme bactérienne en spirale, qui est essentielle pour la colonisation de l’estomac (Li et al., 2014).

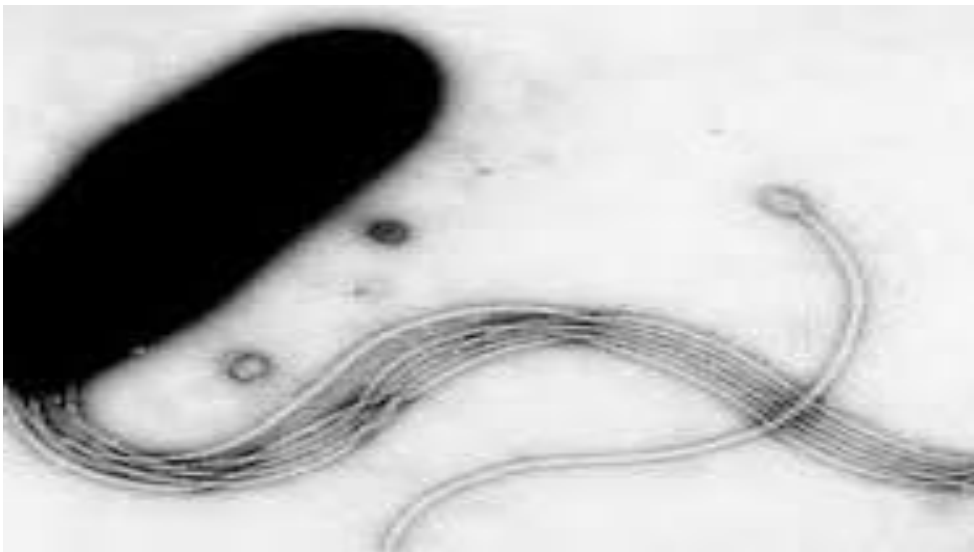


Figure 01 : Morphologie de *H.pylori* en microscopie électronique (×30 000) Photo fournie par P. Gounon de la Station de microscopie électronique de l’Institut Pasteur (Breurec, 2011).

2.1. Pathogénicité et les conséquences de l’infection par *H.pylori*

H. Pylori colonise la muqueuse gastrique de plus de la moitié de la population mondiale avec une grande variabilité géographique et qui est responsable d’une série de problèmes gastro-intestinaux tel que l’ulcère peptique, le cancer de l’estomac et le lymphome associé au tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) (Dash et al ., 2019; González-Stegmaier et al., 2024). A partir de 1994, *H. Pylori* a été classé comme cancérigène de classe I par l’OMS en raison de son association étroite avec le cancer de l’estomac. L’infection par *H. pylori* est généralement acquise pendant l’enfance par transmission orale et peut persister toute la vie sans symptômes en raison d’interaction hautement organisée entre les bactéries et l’hôte (Lin et al., 2015 ; Dash et al ., 2019).

La souche colonise l'ensemble de l'épithélium gastrique et possède une importante activité uréasique qui permet de produire de l'ammoniac afin de se protéger de l'acidité gastrique. Elle produit également d'autres enzymes, telles que la phospholipase A2 et C, et la glycosulfatase, qui jouent un rôle dans le développement des lésions de la muqueuse gastrique, avec la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 β et l'interleukine 8 (Franceschi et al., 2014 ; Luo et al., 2023).

Le génome d'*H.pylori* est entièrement séquencé en 1997. Sa taille est trois fois plus petite que celui d'*E.coli*. La souche dispose également de mécanismes métaboliques lui permettant de modifier son environnement hostile (Kalali et al., 2014). Certains génotypes d'*H.pylori*, particulièrement ceux porteurs du gène A associé à la cytotoxine (Cag A) et le gène responsable de la production de la toxine vacuolisante A (Vac A) augmentent significativement le risque de cancer de l'estomac en raison d'une inflammation plus sévère et des lésions cellulaires (Franceschi et al., 2014 ; González-Stegmaier et al., 2024). Elle déclenche la pathogénèse en créant des espèces réactives de l'oxygène et en modulant les réponses inflammatoires de l'hôte (Dash et al., 2019).

De plus, l'adésine liant l'acide sialique (Sab A), les facteurs génétiques de l'hôte, les facteurs immunogènes, les facteurs environnementaux, y compris le microbiote intestinal résident, jouent un rôle important dans la pathogénèse de la maladie (Dash et al., 2019).

2.2. Association entre *H. pylori* et d'autres pathologies

Ces dernières années, des auteurs cherchent une relation entre l'infection par *H. pylori* et les maladies extra-digestives. D'autres études semblent relier l'infection à *H. pylori* à des maladies auto-immunes, à des maladies de peau, et à des maladies cardiovasculaires. Cette souche perturbe l'absorption des nutriments et des médicaments. La présence d'*H. pylori* dans l'estomac peut provoquer des carences en certaines vitamines, telles que la vitamine C, la vitamine A, l' α -tocophérol (vitamine E), la vitamine B12 et l'acide folique. Ces carences peuvent également concerner des minéraux essentiels (Franceschi et Gasbarrini, 2007 ; Franceschi et al., 2014).

H. Pylori est connu pour coloniser la muqueuse gastrique, provoquer une inflammation et modifier le microbiote gastrique, entraînant un spectre de maladies gastriques. Par conséquent, il a été démontré que le microbiote intestinal des individus infectés par *H. pylori* était augmenté de membres appartenant aux *Succinivibrio*, *Coriobacteriaceae*, *Enterococcaceae* et *Rikenellaceae*. De plus, il a été démontré que le

microbiote intestinal des individus infectés par *H. pylori* présentait une abondance accumulée de *Candida glabrata* et d'autres champignons non classés. Ces résultats associent le rôle possible des modifications du microbiote intestinal associé à *H. pylori* dans la perturbation de la barrière muqueuse intestinale et le déploiement du carcinome colorectal à un stade précoce I (Dash et al., 2019). Et des différences dans la composition du microbiote gastrique des patients atteints d'un cancer gastrique, d'une métaplasie intestinale et d'une gastrite chronique sont décrites. Le microbiote gastrique a évolué progressivement de la gastrite non atrophique à la métaplasie intestinale, puis au cancer gastrique (type intestinal) (Alarcon et al., 2017).

Actuellement, l'interaction exacte entre *H. pylori* et le microbiote intestinal n'est pas entièrement comprise et la littérature publiée montre des résultats contradictoires. Par exemple, une étude chez les enfants a montré que le microbiote intestinal de patients *H. pylori* négatifs présentait des abondances relatives plus élevées de classes *Gammaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Bacteroidetes* et *Clostridium*, ainsi qu'une richesse et une plus grande diversité bactérienne. Une autre étude a rapporté le résultat inverse, dans lequel des enfants exposés à *H. pylori* ont augmenté le microbiote intestinal, notamment les protéobactéries, *Clostridium*, *Firmicutes* et *Prevotella*, par rapport aux patients non infectés. On ignore en grande partie si ces différences sont principalement étiologiquement liées à une infection à *H. pylori* ou secondaires à un milieu inflammatoire et métabolique modifié. Les considérations ci-dessus ont inévitablement conduit à un intérêt croissant pour l'étude des interactions possibles entre le microbiome intestinal humain et *H. pylori*. Le but de cette étude était d'étudier et de caractériser la composition du microbiome intestinal entre des individus asymptomatiques infectés et non infectés par *H. pylori* afin de mieux comprendre l'interaction entre *H. pylori* et le microbiote intestinal et son impact sur la santé humaine et la maladie (Dash et al., 2019).

H. Pylori semble être le membre le plus important du microbiote gastrique avec l'abondance relative la plus élevée lorsqu'il est présent, mais lorsqu'il est absent, l'estomac possède un microbiote diversifié (jean Philippe et al., 2011).

2.3. Prévalence de l'infection à *H. pylori*

Au plan mondial, sa prévalence varié selon les régions géographiques, étant plus élevé en Asie que dans les pays occideux et plus importante dans les pays en développement (80%) que dans les pays industrialisés (20 à 80 %) (**Franceschi et al., 2014 ; González-Stegmaier et al., 2024**).

La transmission se fait principalement par contact interhumain. La précarité socio-économique est un facteur de risque important au côté d'autres facteurs tel que : l'âge, le sexe, les conditions de santé, le niveau d'éducation et les habitudes alimentaires. Bien que l'infection soit très répandue, seuls 10 à 20% des patients développent des manifestations cliniques (**Franceschi et al., 2014 ; Karima, 2020**).

Il existe plusieurs études (Tableau 1) qui ont démontré la variation dans la prévalence de la bactérie dans le monde entier, Des différences considérables ont été observées en raison des variations dominantes des conditions socioéconomiques et hygiéniques. En Chine, un pays en développement où la prévalence de l'infection à *H. pylori* et l'incidence du cancer de l'estomac étaient élevée, la prévalence moyenne pondérée de l'infection à *H. pylori* était de 55 % (plage de 28 à 82 % [1983 à 2013]) (**Nagy et al., 2016**). Etude de la prévalence d'*H. pylori* chez des personnes japonaises au cours de différents siècles en tenant compte l'occidentalisation et à l'amélioration des conditions économiques et hygiéniques au Japon (**Naito et al., 2008**). En plus, est un pays qui effectue un dépistage actif de *H. pylori* et préconise l'éradication des individus infectés par *H. pylori* (**Hirayama et al., 2014**).

En Thaïlande, un pays où le risque de développer un cancer gastrique est relativement faible (**Uchida et al., 2015**). Dans le reste de la région Asie-Pacifique, la prévalence de l'infection à *H. pylori* variait de 15,5 % à 94,3 % en raison des différentes régions géographiques et groupes ethniques (**Goh et al., 2011**).

Tableau 1. Vue générale de la prévalence d'*H. pylori*.

Objectif de l'étude	Lieu de l'étude	Période de l'étude	Résultat de l'étude	Référence
Etude de la prévalence d' <i>H. pylori</i> dans population urbaines et rurales.	Chine	[1990-2014]	La prévalence moyenne dans les populations rurales chinoises (66 %) et dans les populations urbaines chinoises (47 %).	(Nagy et al., 2016).
Etude de la prévalence d' <i>H. pylori</i> chez les adultes et les enfants dans les comités de Muping et Xanging à la province de Shandong.	Chine	2009	La prévalence de <i>H. pylori</i> était plus élevée dans le comté de Muping (50,95 % chez les adultes et 37,69 % chez les enfants) que dans le comté de Yanqing (41,35 % chez les adultes et 25,58 % chez les enfants).	(Zhang et al., 2009).
Etude de la prévalence d' <i>H. pylori</i> dans trois villes (Beijing, Guangzhou, Chengdu) chez les enfants et les adultes en différents âges.	Chine	[2009-2011]	La prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> a augmenté avec l'âge dans les trois villes.	(Ding et al., 2015).
Etude de la prévalence d' <i>H. pylori</i> dans un vaste essai de 184 786 participants âgés de 25 à 54 ans	Chine	2016	La prévalence globale de <i>H. pylori</i> chez les participants à l'essai était de 57,6 %, légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes.	(Pan et al., 2016).
Etude de la prévalence d' <i>H. pylori</i> chez les enfants japonais de trois groupes différents (4,7 et 10 ans).	Japon	[1970-2010]	La prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> était faible (de 4,0 à 6,7 %) chez les enfants japonais de trois groupes d'âge différents (4, 7 et 10 ans).	(Naito et al., 2008).
Etude de la prévalence d' <i>H. pylori</i> chez des japonais en bonne santé	Japon	2008	5 815 (27,5 %) personnes japonais étaient positifs pour <i>H. pylori</i> .	(Hirayama et al., 2014).
Etude transversale, nationale et multicentrique des taux d'anticorps anti- <i>H. pylori</i> IgG	Corée	2011	Le taux d'infection à <i>H. pylori</i> était de 54,4 % (5773/10796), ce qui était inférieur à celui de 2005 (59,6 %) et de 1998 (66,9 %).	(Lim et al., 2013).
Etude de la prévalence d' <i>H. pylori</i> dans des différents régions géographique et groupes ethniques.	Asie pacifique	[2010-2011]	La prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> variait de 15,5 % à 94,3 %.	(Goh et al., 2011).
Etude de la prévalence de <i>H. pylori</i> auprès 1200 anciens combattants (les noirs et les hispaniques ayant un niveau de scolarité inférieur)	Etat unis	[2015-2016]	Le taux de prévalence d' <i>H. pylori</i> est plus élevés chez les noirs et les Hispaniques ayant un niveau de scolarité inférieur.	(Nguyen et al., 2015) (Nagy et al., 2016).
Etude de la prévalence de <i>H. pylori</i> dans six pays d'Amérique latine	Amérique	2013	Le taux de prévalence de <i>H. pylori</i> était de 79,4 % (plage de 70,1 à 84,7 %) chez 1 852 adultes admissibles.	(Porras et al., 2013)
Etude de la prévalence de <i>H. pylori</i> chez 1044 enfants brésiliens en utilisant les anticorps anti <i>H. pylori</i> IgG	Brésil	2010	Le taux de prévalence de <i>H. pylori</i> était présent chez 28,7 % enfants brésiliens.	(Dattoli et al., 2010).
La prévalence de <i>H. pylori</i> , dans 35 pays européens et quatre régions européennes en ce qui concerne l'incidence du cancer gastrique	Europe – russie	2016	En Europe, la prévalence d' <i>H. pylori</i> était plus faible dans le nord et l'ouest que dans l'est et le sud.	(Roberts et al., 2016)
Etude de la prévalence de <i>H. pylori</i> dans un groupe de 8661 enfants.	Pologne	2016	<i>H. pylori</i> a été identifié chez 1390 (16,05 %) enfants.	(Biernat et al., 2016).
Etude de la prévalence de <i>H. pylori</i> chez les adultes et les enfants, Qui peuvent être attribuée à de mauvaises conditions socioéconomiques et hygiéniques.	Afrique	[2000-2014]	La prévalence de <i>H. pylori</i> était plus faible en 2010 (8,90 %) qu'en 2000 (23,06 %) et e taux d'infection à <i>H. pylori</i> était élevé chez les adultes et les enfants	(Etukudo et al., 2012)
Etude rétrospective comparant les taux d'infection par <i>H. Pylori</i> , chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux supérieurs	Ghana	[1999-2012]	En 1999 et 2012 a révélé une tendance à la baisse de la prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> , soit 69,7 % en 1999 et 45,2 % en 2012	(Darko et al., 2015).

2.4. Facteurs de risque d'*H.pylori*

Au niveau mondial le cancer gastrique représente la 4^{ème} cause de mortalité par cancer chez les hommes et la 5^{ème} cause de mortalité par cancer chez les femmes (**Sung, 2021**). Le taux de prévalence de l'infection à *H. pylori* varie considérablement dans le monde, et certains individus sont plus à risque de contracter l'infection que d'autres.

Les facteurs de risque de l'infection peuvent être classés en deux catégories :

2.4.1. Facteurs de risque sociétaux

- **Niveau socio- économique** : Les pays à faible développement économique présentent un risque plus élevé.
- **Hygiène** : Un accès insuffisant à l'eau potable et la consommation de produits laitiers non pasteurisés.
- **Métier à risque** : Certains métiers, comme le personnel de santé, présentent un risque accru d'infection (**Shatila et Thomas, 2022**).

2.4.2. Facteurs de risque individuels

- **Age** : le risque d'infection augmente généralement avec l'âge.
- **Sexe** : les femmes sont plus à risque que les hommes
- **Ethnie** : Certaines ethnies présentent un accru d'infection.
- **Antécédents familiaux** : les membres de la famille infectés par *H.pylori* augmentent le risque.
- **Mode de vie** : La cigarette accroît le risque d'infection par cette bactérie, où la nicotine ainsi que d'autres éléments de la fumée de cigarette semblent jouer un rôle dans l'augmentation des sucs gastrique, d'un dommage direct de la muqueuse ou de la réduction de son renouvellement et de son irrigation. Ainsi, l'action du tabagisme rompt l'équilibre de la muqueuse gastrique. Le tabagisme contribue d'une manière significative le développement et la permanence de l'ulcère (**Kotilea et al., 2019**).

2.5. Modes de transmission d'*H. pylori*

2.5.1. Transmission personne à personne

La transmission personne à personne peut inclure les voies : orale-orale, fécal-orale ou gastro-oral peut être intrafamiliale ; de la mère à l'enfant pendant la grossesse ou l'accouchement. L'étude de Yang et *al.*, 2023 a démontré que *H. pylori* pourrait être hébergé par des levures vaginales lors de l'accouchement. Dans un autre contexte, l'étude de et Kheyer et *al.*, 2018 a montré que les professionnels de la santé, en particulier le personnel de gastro-entérologie, présentent un risque plus élevé de contracter cette infection.

2.5.2. Transmission animal-homme

H. pylori est un pathogène qu'infecte les êtres humains et les animaux. De plus, a été détecté dans le lait, la viande (mouton, bœuf) et d'autres aliments frais, ce qui suggère que le lait et le lait de brebis pourraient être un vecteur d'infection à *H. pylori* chez l'homme (**Liu et al., 2024**).

2.5.3. Transmission par l'eau et les aliments

Les eaux usées contaminées par *H. pylori* peuvent polluer les sources d'eau potable (lacs, rivières, eaux souterraines,...). L'irrigation des cultures avec de l'eau contaminée peut entraîner la présence de *H. pylori* sur les fruits et les légumes, provoquant des infections d'origine alimentaire (**Liu et al., 2024**).

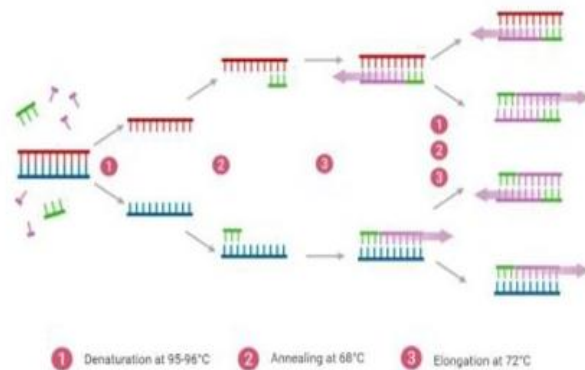
La consommation de la viande crue et le lait cru provenant des animaux d'élevage infectés par *H. pylori* peut également être une source de contamination.

2.6. Diagnostic d'*H. pylori*

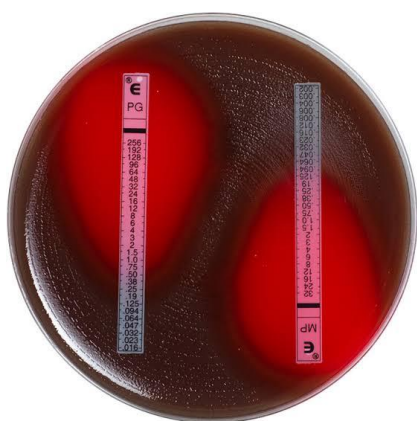
La détection d'*H. pylori* peut être réalisée par le biais d'une variété d'approches diagnostiques, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients. Le choix du test dépend de plusieurs facteurs tels que la disponibilité des réactifs et des instruments. Ces examens peuvent être invasifs où des biopsies incluent l'endoscopie, les tests rapides à l'urée, les analyses histopathologies et les tests PCR. Des méthodes non invasives comprennent les tests sérologiques (la détection d'anticorps dans le sérum), la recherche d'antigènes dans les selles et les tests respiratoires. En plus de ces techniques, des outils moléculaires comme la PCR, la PCR en temps réel, hybridation *in situ* en fluorescence et empreinte digitale de masse peptidique sont couramment utilisés pour détecter *H. pylori* (**figure 2**) (**Mégraud et al., 2021 ; El-behiry et al., 2023**).



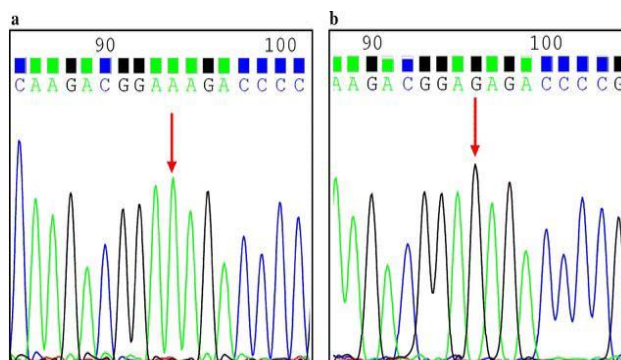
Méthode diffusion sur disques



polymérisation chaîne réaction (PCR)



Méthode E test



Séquençage de sanger

Figure 02 : Quelques techniques de diagnostic d'*H.pylori*.

2.7. Biofilm d'*H.pylori*

Quand la forme planctonique (libre) d'*H. pylori* s'adhère à une surface gastrique d'un patient souffrant d'ulcères gastriques formant un composé tridimensionnelle d'exopolysaccharides (EPS). Se compose des protéines, d'ADN extracellulaire, des lipides et des polysaccharides, sert de membrane protectrice de retarder la diffusion des agents antimicrobiens (Cai et al., 2015).

Les souches ont la capacité de former un biofilm partageant des étapes en communs. Commencant par l'adhésion ; la première étape dans la formation d'un biofilm où *H.pylori* s'adhère à des surfaces inertes ou des cellules épithéliales grâce à son système locomoteur (flagelles). Cette adhésion préserve l'architecture d'un biofilm et accélère l'assemblage des cellules formant des microcolonies. Le biofilm joue un rôle essentiel dans la survie face aux menaces extérieures et aux substances toxiques, y compris les médicaments antimicrobiens (Fauzia et al., 2020).

2.8.Situation de l'infection par *H. pylori* post COVID-19

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a eu un impact négatif sur la prévention et la prise en charge de nombreux troubles chez les patients relevant de la gastro-entérologie. La persistance du développement de la maladie suite aux infections à *H. pylori*, aggravée par la pandémie de COVID-19, a conduit un rapport de consensus récent à souligner le besoin de mises à jour régulières des traitements cliniques. Étant donné que des taux plus élevés d'infection à *H. pylori* ont été enregistrés pendant la période COVID-19 par rapport à la période pré-pandémique (Elshnawi et al., 2023 ; Ekmektzoglou et Rokkas, 2024).

Le défi actuel est de trouver un schéma thérapeutique efficace face à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, aux modifications des réponses cliniques et à la variabilité des symptômes liés aux infections. Dans cet optique, quel sont les schémas thérapeutiques actuels ?

Chapitre 2

Evolution des stratégies de traitement d'*H. Pylori*: Des schémas thérapeutiques traditionnels aux défis d'éradication.

Eradication d'*H. pylori* : schémas thérapeutiques standards

En l'absence d'un vaccin efficace, le traitement de l'infection chronique à *H. pylori* est devenu la principale stratégie pour :

- Réduire la propagation de la souche dans la population,
- Guérir les lésions gastriques chez les patients infectés, et
- Prévenir le développement ultérieur d'un cancer de l'estomac (**Tshibangu-Kabamba et Yamaoka, 2021**).

Traditionnellement, aucun traitement à base d'un seul médicament (monothérapie) n'a pu atteindre une efficacité suffisante (niveau d'efficacité supérieur à 80%). Seuls quelques antibiotiques (comme l'amoxicilline, la clarithromycine, le métronidazole, la tétracycline, la lévofloxacine et la rifabutine) (Tableau 2) peuvent être utilisés efficacement pour l'éradication d'*H. pylori* (**Tshibangu-Kabamba et Yamaoka, 2021**).

La première tentative du traitement d'éradication recommandé a été développée, les années 1990, la trithérapie standard (TT), qui consiste en un inhibiteur de la pompe à protons (*proton pump inhibitor*, PPI), de l'amoxicilline, de la clarithromycine ou du métonizole (**Yeo et al., 2014**).

Cependant, avec l'utilisation omniprésente (le traitement des autres infections) et croissante des antibiotiques. Ces dernières années, l'efficacité de ce régime TT a diminué en raison de l'augmentation exponentielle de la résistance aux ATB chez *H. pylori* et consititue une menac sérieuse pour la santé humaine (**Yeo et al., 2014 ; Tshibangu-Kabamba et Yamaoka, 2021; Shrestha et al., 2023**).

Les mécanismes moléculaires sous-jacents de résistance sont liés principalement aux :

- **Mutations génétiques** telles que les mutations génétiques liées à la synthèse des acides nucléiques, les mutations génétiques codant pour l'ARNr et les mutations génétiques liées à la synthèse de la paroi cellulaire sont les mécanismes les plus importants par lesquels *H. Pylori* échappe aux effets bactéricides. Changements mutationnels codés chromosomiquement et perturbent l'activité cellulaire des antibiotiques par le biais de mécanismes médiés par la cible (**Lin et al., 2023**).

- D'autres **attributs biologiques** à l'origine de la résistance aux médicaments chez *H. Pylori* ont été moins explorés, ce qui pourrait impliquer des changements physiologiques plus complexes (tels qu'une régulation altérée de l'absorption et/ou de l'efflux de médicaments, ou la formation de biofilms et de coccoïdes) qui restent largement insaisissables.
- Déployés par l'agent pathogène provoquent des échecs thérapeutiques, des difficultés de diagnostic et une ambiguïté dans l'interprétation clinique des résultats thérapeutiques (**Tshibangu-Kabamba et Yamaoka, 2021**).

Trois profils de résistance semblent exister : la résistance primaire aux ATB, la multirésistance et la hétérorésistance.

1. Résistance primaire aux ATB

1.1. Amoxicilline (AMX)

L'amoxicilline est un antibiotique pénicilline semi-synthétique β -lactame à large spectre largement utilisé comme un traitement de première intention dans les schémas thérapeutiques actuels pour l'éradication de *H. pylori*. L'AMX se lie aux protéines liant la pénicilline (PBP) et entrave la synthèse de la paroi cellulaire. Mucines, provoquant ainsi l'expansion et la fissuration des cellules de *H.pylori* (**Lin et al., 2023**).

La mutation des gènes PBP (penicillin-binding proteins) est un mécanisme courant de résistance à l'AMX chez les souches de *H. Pylori*. À l'heure actuelle, neuf PBP différentes ont été trouvées chez *H. Pylori*, dont trois PBP de haut poids moléculaire appelées PBP1 (66 kDa), PBP2 (63 kDa) et PBP3 (60 kDa), et six PBP de faible poids moléculaire appelées PBP4-9.23 PBP1A, un type de PBP1, possède à la fois des activités glycosyltransférase et acyltransférase et est le plus étroitement associé à la résistance à l'AMX. Takeshi Okamoto et coll. Prouvé que la mutation PBP1A provoque une résistance à l'AMX chez *H. Pylori*. Leur étude a montré que dans les souches résistantes à l'AMX, le marquage de la PBP1A n'était pas inhibé par l'AMX .les mutations des gènes codant pour la purine et la pompe d'efflux conduisent à une résistance à l'AMX chez les souches de *H. Pylori* en réduisant la concentration interne du médicament dans la bactérie (**Lin et al., 2023**).

Les mutations sur les gènes hopB et hopC, qui codent pour les protéines porines de la membrane externe, permettent la diffusion de l'amoxicilline hors de la cellule, conduisant à de faibles niveaux intercellulaires de l'antibiotique. D'autres OMP (Outer membrane proteins)

peuvent également être impliquées et le rôle potentiel des groupes de pompes d'efflux dans la résistance à l'AMX n'est toujours pas élucidé (**Vital et al., 2022**).

La production de β -lactamase est également un facteur important dans la résistance à l'AMX. L'activité d'une β -lactamase a été détectée dans une souche d' *H.pylori* présentant des niveaux élevés de résistance, et son produit de PCR était identique à l'enzyme de résistance aux antibiotiques β -lactame TEM-1 par analyse de séquence et hybridation par points (**Lin et al., 2023**).

1.2. Clarithromycine (CLR)

La CLR est l'ATB le plus puissant dans le management des infections au *H. pylori* la résistance au CLR.

La plupart des cas de résistance primaire (environ 90 % dans les pays occidentaux) sont signalés comme étant dus à des mutations ponctuelles sur le domaine V du gène de l'ARNr 23S, diminuant l'affinité de liaison de la grande sous-unité ribosomale envers cet antibiotique, réduisant ainsi l'inhibition de la synthèse protéique et entraînant un phénotype résistant aux antibiotiques. Bien que plusieurs mutations ponctuelles aient été rapportées avec un large éventail d'impacts sur la résistance à la CLR et devraient être évaluées (**Vital et al., 2022**). la résistance phénotypique à la CLR est due sur le plan génétique aux mutations ponctuelles spécifiques à savoir 2142 et 2143 avec un passage de l'adénine à la guanine (**De Francesco et al., 2010 ; Shrestha et al., 2023**).

Il est intéressant de noter que le taux de résistance primaire à la CLR sont significativement plus élevés chez les femmes que chez les hommes, ainsi que chez les patients souffrant d'ulcère peptique (**De Francesco et al., 2010**).

Les mutations associées à la résistance les plus courantes sur le gène de l'ARNr 23S sont A2142G, A2142C et A2143G avoir un rôle dans conférant une résistance, ou au moins pour potentialiser l'effet des mutations du gène de l'ARNr 23S sur la résistance à la CLR (**Vital et al., 2022**).

Il a été confirmé que deux mutations dans des gènes extérieurs à l'ARNr 23S, appelées rpl22 et infB, ont des effets synergiques avec des mutations dans la région V de l'ARNr 23S, ce qui entraîne des CMI plus élevées de CLR (**Lin et al., 2023**).

1.3. Métronidazole (MTZ)

La métronidazole portant le nom chimique 1-(2-hydroxyéthyl)-2-méthyl-5-nitroimidazole. Son groupe nitro peut produire un radical anion nitro, un dérivé nitro et une hydroxylamine grâce à l'action de la nitro réductase, qui détruit finalement la structure en hélice de l'ADN bactérien (Lin et al., 2023).

La résistance au métronidazole chez *H. Pylori* semble dépendre du potentiel rédox intracellulaire et elle a longtemps été associée à des mutations sur les gènes *rdxA* et *frxA* qui codent pour une NADPH nitroréductase insensible à l'oxygène et une NAD(P)H-flavine oxydoréductase, respectivement . Il a également été suggéré que des modifications sur *fdxB*, un gène codant pour une protéine de type ferrédoxine, seraient impliquées dans la résistance au MTZ (Vital et al., 2022).

Semblable au mécanisme bactéricide, les modifications des codons dans les gènes codant pour *RdxA* sont la principale cause de la résistance au MTZ chez *H. Pylori*. Nitro réductases avant l'existence de la technologie NGS. En 2020, Zhang et al. ont séquencé le génome entier de 238 souches cliniques de *H. Pylori* et ont découvert que seules les substitutions d'acides aminés R16H/C et M21A dans *RdxA* contribuaient de manière significative à la résistance au MTZ, tandis que les mutations dans les 15 autres sites n'étaient associées qu'à *H. Pylori* origine. De plus, une seule mutation du gène *frxA* ou *fdxB* a été trouvée dans les souches résistantes au MTZ sans modification du gène *RdxA*, ce qui indique que l'inactivation de ces gènes était également liée à la résistance au MTZ. De plus, le système de pompe à flux de la famille RND est également associé à la résistance au MTZ chez *H. Pylori*. Car des niveaux d'expression élevés de deux gènes de pompe d'efflux, *hp1165* et *hefA*, ont été détectés dans des souches résistantes au MTZ (Lin et al., 2023).

D'après l'étude de DE Fransceco et al., 2010 la résistance au MTZ est plus significative chez les femmes. Par conséquent, la prise en charge d'une patiente avec une association CLR-MTZ a une faible probabilité de réussite.

1.4. Lévofloxacine (LVX)

La lévofloxacine (LVX) est un antibiotique fluoroquinolone utilisé pour éradiquer la bactérie *H. pylori*. ce antibiotique perturbe la réplication des chromosomes en se liant à l'ADN gyrase bactérienne et exerce un effet bactéricide (Lin et al., 2023).

Chez *H. Pylori*, qui est naturellement dépourvu des gènes topo IV, la résistance aux fluoroquinolones est principalement due à des mécanismes médiés par la cible en raison de

mutations dans les gènes *gyrA* et *gyrB* simples ou doubles codant pour les sous-unités Gyr A et B (**Tshibangu-Kabamba et Yamaoka, 2021**).

La résistance à LVX est liée à des mutations de ces gènes. Entraînant des modifications des acides aminés et rendant les enzymes insensibles à l'antibiotique. Les mutations les plus fréquentes surviennent sur la région déterminant la résistance aux quinolones (QRDR) de *gyrA* affectant les codons 91 et 87 du produit *gyrA*, plus précisément D91 à G, N ou Y et N87K. Malgré cela, des changements dans d'autres codons des produits *gyrA* et, moins fréquemment, *gyrB* ont été et continuent d'être fréquemment rapportés, bien que l'impact de certains d'entre eux sur la résistance aux antibiotiques ne soit pas encore bien établi (**Vital et al., 2022**).

1.5. Tétracycline (TET)

Le mécanisme le plus important et le plus connu de résistance à la TET repose sur des modifications de la séquence de l'ARNr 16S, principalement à positions 926 à 92. Il est intéressant de noter que le niveau de résistance aux tétracyclines semble être proportionnel au nombre de changements dans le triplet AGA rendant la susceptibilité. Des souches résistantes avec différentes mutations, ou sans mutations sur le gène de l'ARNr 16S, ont été rapportées, pointant vers des mécanismes alternatifs de résistance à la TET. Conformément à cela, l'inactivation du gène d'efflux putatif *hp1165* a conduit à la perte de la résistance à la tétracycline. L'impact de la cholestéryl- α -glucoside transférase de *H. Pylori* sur la résistance aux antibiotiques aux tétracyclines a également été récemment décrit (**Vital et al., 2022**).

Le tableau 2 montre le mode, l'action et les mécanismes de résistance des antibiotiques utilisés dans le traitement de l'infection par *H. Pylori*.

Pour s'attaquer au problème de la résistance aux ATB, il doit avoir:

- Nouveaux médicaments antimicrobiens;
- Des stratégies du traitement,
- Une meilleure compréhension de l'émergence et de la propagation des souches résistantes;
- Améliorer les outils de diagnostic afin d'optimiser les traitements actuellement disponibles (**Tshibangu-Kabamba et Yamaoka, 2021**).

Tableau 2. Le mécanisme d'action, le mode de résistance, le mécanisme de résistance chez *H. pylori*.

Antibiotiques	Mode d'action	Mode de résistance	Mécanismes de résistance	Références
Amoxicilline (AMX)	Empêchent la synthèse de la paroi bactérienne, ce qui inhibe les bactéries de se multiplier	Résistance induite par la cible du médicament. Limitation de l'absorption des médicaments.	Protection de peptidoglycane pendant la construction de la paroi. Diminution de la perméabilité.	Buxeraud et Faure, 2020
Clarithromycine (CLR)	Inhibent la synthèse des protéines chez les bactéries en se liant à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens.	Résistance acquise par modification de la cible des médicaments.	Protection de l'étape de translocation ARNm-ARNt pendant la synthèse biologique.	Buxeraud et Faure, 2022; Lin et al., 2023;
Métronidazole (MTZ)	Détruit la structure en hélice de l'ADN bactérien.	Mutations spécifiques (frameshift, indel ou nonsense,...). Peuvent compromettre l'intégrité structurale ou la fonction de FrxA et RdxA.	Altération de l'activation des médicaments par des nitroréductases modifiées et résistantes à l'oxygène.	Lin et al., 2023;
Lévofloxacine (LVX)	Inhibent les enzymes clés essentielles à la réplication, à la transcription, à la réparation et à la recombinaison de l'acide désoxyribonucléique bactérien. Ainsi, ils tuent rapidement les bactéries et ont un effet post-antibiotique	Résistance acquise par modification de la cible du médicament.	Maintien le superenroulement chromosomique pendant la réplication de l'ADN, la transcription et la division cellulaire.	Buxeraud et Faure 2023
Tétracycline (TET)	Provoque des effets bactériostatiques et bactéricides, inhibant la synthèse protéique et la croissance bactérienne	Résistance acquise due à une modification de la cible du médicament.	Mutation de trois nucléotides contigus dans le gène de l'ARNr 16S.	Sun et al., 2022;

2. Multirésistance aux ATB

Est définie par la résistance d'*H. pylori* a deux ou plusieurs ATB de différentes classes (**Park et al., 2020**). Les facteurs les plus liés a la multirésistance aux ATB sont variés tel que l'utilisation inappropriée des ATB, le mauvais diagnostic et les facteurs liés aux pathogénéicité de la souche, notamment les pompes à efflux, les mutations et les biofilms (**Dascălu et al., 2023**).

3. Hétérorésistance aux ATB

Est due la co- existence d'une population des souches hétérogènes de la bactérie présentent une multitude une résistance aux ATB pour le même hôte (**Tshibangu-Kabamba et Yamaoka, 2021**).

La résistance à la plupart des antibiotiques est restée stable, tandis qu'une résistance à trois agents ou plus a été signalée en Bulgarie, en Belgique, en Iran et à Taiwan. L'utilisation de schémas thérapeutiques non recommandés, la consommation locale d'antibiotiques, le non-respect du traitement par les patients, les facteurs de l'hôte, la virulence de la souche, les migrations et la surutilisation de l'azithromycine pendant la pandémie de COVID-19 peuvent influencer l'évolution d'une résistance. il est possible de mettre en place des programmes d'élimination des médicaments et d'utiliser des nouvelles méthodes de diagnostic tels que le séquençage de nouvelle génération (**Boyanova et al., 2023**).

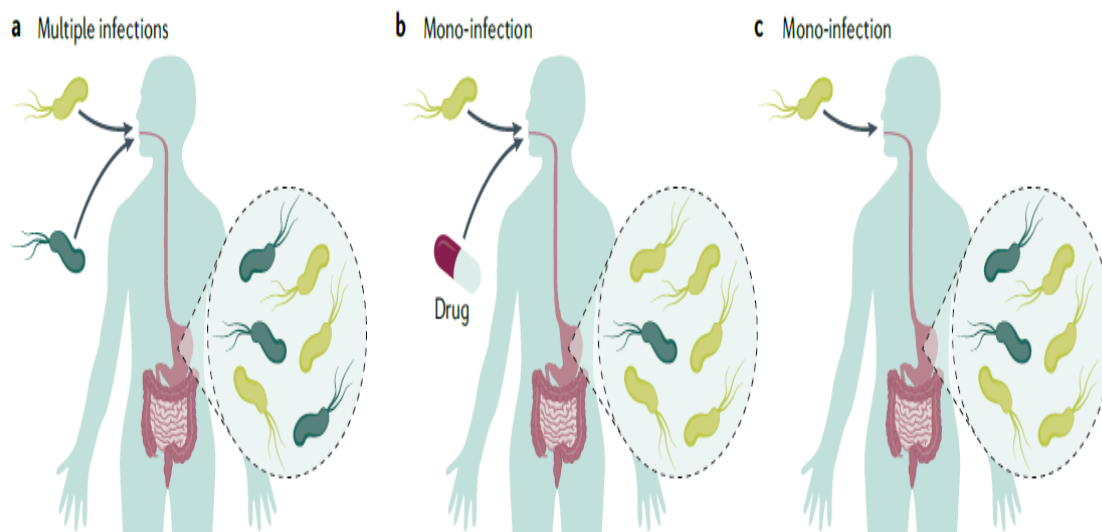


Figure 2. Développement de la hétérorésistance chez *H.pylori*. **Partie (a)** : co-infection par des populations bactériennes sensibles et résistantes. **Partie (b)** : la sélection croissante par les souches sensibles des mutants résistants en exposition des médicaments. **Partie (c)** : un clone bactérien unique dans lequel certaines souches aléatoires subissent une différenciation spontanée en l'absence de l'exposition des ATB (Tshibangu-Kabamba et Yamaoka, 2021).

4. Prévalence de la résistance aux ATB

La prévalence de la résistance aux ATB chez *H. pylori* semble varier selon la région géographique et la consommation d'ATB dans la population générale, bien que la résistance globale aux ATB semble augmenter de manière marquée au fil du temps, avec une baisse concordante du taux d'éradication antimicrobienne d'*H. pylori* à l'échelle mondiale (De Francesco et al., 2010 ; Shrestha et al., 2023).

En 2017, l'OMS a classé *H. pylori* résistant à la CLR parmi les 16 principaux agents pathogènes. La prévalence croissante de la résistance de *H.pylori* à la CLR, MTZ et aux fluoroquinolones a largement éliminé le rôle des antimicrobiens importants pour la thérapie empirique de *H.pylori* (Gao et al., 2020)

L'utilisation généralisée de certains ATB (par exemple, la CLR pour les infections respiratoires ou LVX pour les infections urinaires) dans la population générale a contribué à l'augmentation de l'apparition de résistance primaire à *H. pylori* dans différents pays.

L'AMX est considéré comme un anti-*H.pylori* dans la région où la résistance au MTZ est importante. La résistance est détecté en Afrique 65,6 % (De Francesco et al., 2010),

72,6% (**Lin et al., 2015**) et 40,86% (**De Francesco et al., 2010**). Cette résistance reste faible en Europe, voire nulle dans certains pays.

La résistance au CLR est augmentée au Japon entre 1993 et 2000 à cause de la consommation excessive de cet antibiotique. Au contraire, l'usage prudent de ce dernier a diminué le taux de résistance au CLR dans les pays d'Europe du Nord par rapport aux pays d'Europe du sud, au cours des dernières années (**De Francesco et al., 2010**).

La tétracycline reste efficace dans la plupart des régions du monde (**Alba et al., 2017**).

La résistance à MTZ est la principale cause d'échec du traitement. A l'échelle mondiale, on retrouve une résistance globale de 47,22%, avec des disparités selon les continents : 92.4, 44.1, 37.1 et 17% en Afrique, en Amérique, en Asie et en Europe respectivement.

Une revue systématique des études sur la résistance primaire d'*H. pylori* aux ATB, publiées entre Janvier 2006 et Décembre 2009, a été réalisée par De Francesco et al. en 2010. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 3

Tableau 3. Prévalence de la résistance aux ATB dans les différents continents.

Continent	AMX (%)	CLR (%)	MTZ (%)	TET (%)	LVX (%)
Amérique	2,2	29,3	44,1	2,7	
Afrique	65,6		92,4	43,9	
Asie	11,6	18,9	37,1	2,4	11,6
Europe	0,5	11,1	17,0	2,1	24,1

La prévalence de la positivité et de la résistance aux antibiotiques de *H. pylori*, d'un point de vue géo spatial, a été étudiée par Schubert et al. à Adélaïde, en Australie du Sud (1998-2017). Ils ont utilisé des cartes choroplèthes. La recherche démontre une distribution hétérogène de *H. pylori* et sa résistance aux antibiotiques. Il y avait une association avec le statut de migrant. Le statut migratoire et l'emplacement géographique doivent être pris en compte pour choisir le traitement approprié pour l'éradication de l'infection à *H. pylori* (**Schubert et al., 2022**). Les données de la Chine du Sud-Est suggèrent une augmentation de tous les modèles de résistance (sans résistance unique) entre 2015-2017 et 2018-2020 par rapport à 2012-2014. La résistance à la CLR et MTZ était significativement associée à l'âge. L'augmentation du taux de résistance à la triple résistance à la CLR, au MTZ et à la LVX chez les enfants ont été associées à un traitement par *H. pylori* dans le passé. Un traitement

individualisé selon des tests de sensibilité est fortement conseillé, et les meilleurs schémas de traitement doivent être sélectionnés pour l'éradication de *H. pylori* (Shu et al., 2022). L'une des douze recommandations d'un guide de pratique pour l'éradication de *H. pylori* en Chine est en faveur du régime contenant du bismuth. Ils sont rentables et efficaces, en particulier pour les sociétés aux ressources limitées ayant un taux élevé de résistance aux antibiotiques similaire à celui de la Chine (Zhou et al., 2022).

Le taux de résistance aux antibiotiques de *H. pylori* dans une étude de Boyanova et al. chez les personnes vivant à Sofia (la capitale de la Bulgarie) et celles vivant dans le pays a été, respectivement, de 4,0 et 6,0% pour l'AMX, 48,0 et 42,0% pour le MTZ, 30 et 30% pour la CLR, et 4,0 et 4,0 % pour la tétracycline. La résistance à la LVX a été de 38,0% dans le capital contre 20,0% ($p = 0,047$) chez ceux qui vivent ailleurs. Les résultats suggèrent que l'utilisation des antibiotiques devrait être contrôlée, et l'utilisation injustifiée de LVX devrait être limitée. La politique antibiotique devrait être intensifiée pour optimiser le traitement, et un suivi régulier de la résistance de *H. pylori* dans différentes régions géographiques devrait être effectué (Boyanova et al., 2023). Dans des recherches menées par Fauzia et al., les mutations des gènes associés à la résistance aux antibiotiques de certains isolats cliniques de patients au Bangladesh ont été étudiées. Les résultats de cette étude suggèrent que les mutations dans les gènes codant pour la protéine cible antibiotique sont les principaux facteurs de risque et mécanismes de résistance à *H. pylori* (Fauzia et al., 2023). La conclusion d'une méta-analyse sur le test génotypique de la résistance à la clarithromycine à partir d'échantillons fécaux suggère qu'il s'agit d'une méthode correcte, rapide et non invasive, fournir un diagnostic précis de la résistance à *H. pylori* clarithromycine et guider le choix raisonnable d'antibiotiques (Ren et al., 2023).

La monorésistance de *H. pylori* à la clarithromycine, au métronidazole ou à la lévofloxacine est très commune. La prévalence de la résistance à l'amoxicilline et à la tétracycline reste faible. L'infection, la réinfection ou la rechute de *H. pylori* posent de sérieux défis, et le choix d'un régime d'éradication réussi de *H. pylori* est une décision difficile (Hu et al., 2017). En Colombie, en Amérique du Sud, le taux de prévalence d'*H. pylori* et de cancer de l'estomac est l'un des plus élevés au monde. L'efficacité du traitement est menacée par l'émergence de souches de *H. pylori* résistantes aux antibiotiques. Des données très intéressantes n'ont montré aucune souche résistante à l'AMX, à la CLR et à la rifampine (parmi 28 souches de *H. pylori* d'une population à risque élevé de carcinome gastrique et 31 souches d'une population à faible risque) (Mannion et al., 2021).

Dans une étude de cohorte rétrospective de Zurich, en Suisse, le schéma d'éradication de l'infection à *H. pylori* chez 1721 patients a été analysé. Les auteurs ont conclu que malgré l'augmentation de la résistance de *H. pylori* à la CLR dans le monde, il n'y avait pas de différence dans le succès de l'éradication entre les deux régimes principaux : les régimes contenant de la CLR et les régimes dépourvus de la CLR (71 % et 71 %, respectivement) **(Braendli et al., 2023)**. Au total, 2735 isolats de *H. pylori* provenant de 873 patients ont été étudiés (2003-2022) en Corée. Un taux de résistance accru a été découvert contre la CLR (16,1 à 31,0 %), le MTZ (30,6 à 38,1 %) et la LVX (7,3 à 35,7 %). Les progrès de la multi-résistance à la CLR et au MTZ (9,2 à 37,9 %), à la CLR et à la fluoroquinolone ont été très importants et significatifs (2,8 à 41,7 %, $p < 0,001$) **(Lee et al., 2023)**. Le taux de résistance observé dans une étude de Mégraud et al. a conduit à la conclusion d'éviter une triple thérapie empirique contenant de la CLR selon les lignes directrices de la thérapie d'éradication. La surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques et l'adoption de nouvelles stratégies de traitement sont nécessaires aux États-Unis (États-Unis d'Amérique) et en Europe, en particulier dans le contexte de la pandémie de trois ans du SRAS-CoV-2 **(Mégraud et al., 2023)**.

L'objectif d'une autre étude était de rechercher la résistance de *H. pylori* au MTZ au Maroc et d'étudier l'influence des facteurs de virulence CagA (gène A associé à la cytotoxine) et VacA (cytotoxine vacuolaire A) sur cette résistance. Il n'y avait aucun lien avec les facteurs sociaux. Selon les facteurs de virulence, les souches modérément virulentes ont été plus résistantes au MTZ que les souches moins virulentes et les souches très virulentes **(Essaidi et al., 2022)**. Essaidi et al. ont évalué le lien entre les facteurs épidémiologiques sur la résistance à certains antibiotiques au Maroc et n'ont pas trouvé aucun lien. Leur conclusion était favorable à l'idée que chaque population devrait faire ses études épidémiologiques et choisir des régimes d'éradication adéquats selon la politique antibiotique locale **(Essaidi et al., 2022)**. Une méta-analyse de 248 articles suggère la conclusion que le taux global de résistance à la CLR était de 27,53% dans le monde. La différence dans le niveau de résistance pourrait être le résultat des taux de prescription d'antibiotiques dans différentes régions géographiques, de l'utilisation de différents critères imprécis dans les études menées ou de l'émergence de souches multi-résistantes **(Sholeh et al., 2023)**. Récemment, la résistance de *H. pylori* contre l'AMX a semblé augmenter au Vietnam. Cela affectera l'efficacité du traitement d'éradication. Tran et al. ont noté l'émergence de nouvelles mutations significativement liées à cette résistance aux antibiotiques **(Tran et al., 2022)**.

Une équipe d'auteurs argentins a étudié les facteurs de virulence de *H. pylori* et les génotypes chez des patients présentant des résultats histologiques différents (**Bucci et al., 2023**). Des souches avec des génotypes moins virulents ont été trouvées en Indonésie. C'est probablement la raison de la faible prévalence de l'infection à *H. pylori* par rapport à l'émergence des cancers gastriques aux pays voisins (**Iman et al., 2022**). L'étude (une méta-analyse) de la multi résistance de *H. pylori* chez les enfants est le travail d'une autre équipe d'auteurs qui ont trouvé une différence significative entre les pays asiatiques et occidentaux (**Karbalaei et al., 2022**). Une étude d'Antunes et al. rapporte une tendance à la baisse significative de la prévalence de *H. pylori* chez les enfants au Portugal, malgré le taux de prévalence élevé dans d'autres pays du sud de l'Europe (**Antunes et al., 2023**). Une autre méta-analyse des profils de résistance des souches de *H. pylori* a été réalisée aux États-Unis. Le taux de résistance au MTZ, à la LFX et à la CLR était supérieur à 30 % (**Ho et al., 2022**).

Dans certains pays asiatiques (le Japon, la Chine, le Taïwan et la Corée), la prévalence de l'infection à *H. pylori* et du carcinome gastrique a récemment augmenté en raison de la résistance accrue aux antibiotiques des souches et de l'échec des principaux régimes d'éradication. La connaissance des mécanismes moléculaires de la résistance aux antibiotiques pourrait aider à élaborer de nouvelles stratégies (**Srisuphanunt et al., 2023**). L'augmentation de la résistance au métronidazole affecte négativement l'efficacité de l'éradication de *H. pylori*, et une augmentation de la dose est recommandée pour surmonter le niveau élevé de résistance (**Gong et al., 2023 ; Collin et al., 2023**). L'inclusion du nitazoxanide dans le schéma thérapeutique à base de clarithromycine mène au succès du traitement d'éradication (**Shrestha et al., 2022**).

La découverte d'un vaccin efficace contre *H. pylori* pourrait réduire la pression de la résistance croissante aux antibiotiques dans le monde. Un type recombinant de vaccin contre *H. pylori* pourrait être utilisé pour la vaccination prophylactique et thérapeutique (**Dieye et al., 2022**).

5. Lignes directives de la prise en charge de l'infection à *H. pylori*

La prévalence de la résistance aux ATB d'*H. pylori* varie d'une région à une autre et peut varier dans le temps (**Gao et al., 2020**).

La résistance primaire d'*H. pylori* aux ATB utilisés dans les schémas d'éradication actuels affecte le résultat thérapeutique. Plus précisément, la présence d'une résistance au CLR ou au MTZ diminue significativement le taux de réussite du traitement de première

intention contre *H. pylori* c'est pour cela les directives européennes actuelles sur la prise en charge d'*H.pylori* suggèrent que le traitement de première intention doit être adapté en fonction de la résistance à la CLR et au MTZ. En effet, une TT plus longue de 14 jours est recommandée lorsque la résistance primaire à CLR est supérieur à 15-20%, en privilégiant l'association avec l'AMX si la résistance primaire au MTZ est supérieur à 40% (**De Francesseco et al., 2010**).

La surveillance de la prévalence de la résistance aux ATB est significative pour la prise en charge de l'infection à *H. pylori* en pratique clinique (**De Francesseco et al., 2010**).

Par :

- L'identification et le traitement rapide et efficace.
- L'élaboration des interventions thérapeutiques logiques et précises tel que le choix des ATB puissants basé sur le profil de résistance des micro-organismes,
- La prévention de la propagation par la réduction de la transmission de la bactérie (**Elbehiry et al., 2023**).

6. Diagnostic précoce

Pour détecter une bactérie résistante, on peut réaliser des tests de sensibilité. Cependant, l'interprétation de ces tests peut être complexe car les critères d'analyse peuvent varier. Heureusement, des nouvelles techniques d'analyse génétique permettent un diagnostic plus précis d'*H. pylori* et de sa résistance aux ATB (**Alba et al., 2017**).

7. Résistance aux antibiotiques et échec thérapeutiques

L'infection à *H. pylori* constitue un réel problème de santé publique notamment dans les pays en voie de développement. Il est important de rechercher *H. pylori* afin de prévenir ses complications. Deux méthodes sont actuellement préconisées et utiles: la recherche de l'Anti gène de *H. pylori* dans les selles et l'histologie. La recherche de l'Anti gène de *H. pylori* dans les selles est indiquée à la fois, dans le diagnostic et le contrôle de l'éradication du germe. Tandis que l'histologie, en plus de la recherche de *H. pylori*, renseigne sur la présence d'une atrophie gastrique, d'une métaplasie ou d'un cancer gastrique (**Rugge et al.,2018**).

8. Augmentation des taux d'échec thérapeutique

La lutte contre L'éradication d'*H. pylori* échoue chez un certain nombre de patients malgré une ou plusieurs tentatives de traitement. Cependant, il devient de plus en plus difficile de traiter ces patients en raison du développement d'une résistance aux antibiotiques (IM, 2020). La prise d'antibiotiques crée une pression sélective qu'entraînent des modifications génétiques stables chez *H. pylori*. Les souches résistantes à la CLR sont classées comme agent pathogène « hautement prioritaire ». La résistance aux fluoroquinolones peut également réduire l'efficacité des système d'éradication (De Francesco et al., 2014), tandis que l'utilisation de la quadrithérapies incluent des antibiotiques différents, peut partiellement surmonter la résistance aux nitomidazoles in vivo. En particulier, la double résistance CLR-MTZ a un impact significatif sur le taux de guérison des schémas d'éradication standard (IM, 2020).

Le traitement d'éradication d'*H. pylori* peut échouer en raison de plusieurs facteurs, tels que les facteurs de la souche (une forte charge bactérienne dans l'estomac, des bactéries qui se développent à l'intérieure des cellules, une acidité gastrique élevée, des variations génétiques, l'élimination et la dilution des antimicrobiens, la formation de biofilm), les facteurs de l'hôte, les facteurs environnementaux et un traitement inapproprié avec l'application excessive des antibiotiques dans le traitement d'éradication de *H. pylori*. De plus, une étude européenne a démontré que le taux de résistance est lié au dosage des antibiotiques utilisés en ambulatoire (Zhang, 2015 ; Malfertheiner et al., 2016 ; Wang et al., 2017). Les souches d'*H. pylori* résistantes aux médicaments est plus en plus fréquentes. Ce qui préoccupe les chercheurs et les cliniciens du monde entier. L'échec du traitement d'éradication de *H. pylori* a un impact sur le pronostic de diverses maladies du tractus gastro-intestinal supérieur. Par conséquent, Le traitement idéal d'éradication de *H. pylori* doit être sûr, efficace (taux d'éradication supérieure à 90 %), simple et adorable. Actuellement, Le pourcentage d'éradication de la trithérapie antibiotique, qui est considérée comme la norme mondiale, est inférieur à 80 % dans la plupart des régions du monde (Zhang, 2015).

Guérir de l'infection à *H. pylori* reste un défi pour les cliniciens, car aucun des schémas thérapeutiques proposés ne parvient à éliminer la bactérie dans tous les cas. En fait, il existe des preuves montrant que le taux de réussite des différents traitements de première intention diminue, ce qui signifie qu'un certain nombre de patients nécessitent deux traitements ou plus (De Francesco et al., 2017). Parmi les divers facteurs impliqués dans

l'échec thérapeutique, la résistance initiale à la CLR et au métronidazole, en particulier lorsqu'elles sont présentes simultanément, semble jouer un rôle crucial. Cependant, même après avoir ajusté le schéma thérapeutique de première intention en fonction du profil de résistance bactérienne, le taux de guérison est toujours inférieur à 90 % (Zullo, 2020).

9. Conséquences de la résistance aux antibiotiques

La résistance bactérienne aux antibiotiques semble être un problème majeur en clinique et l'une des principales causes d'échec thérapeutique.

Les attributs liés à la résistance d'*H. pylori* aux ATB dans des difficultés de diagnostic et une ambiguïté dans l'interprétation clinique des résultats thérapeutiques (Kadamba et al, 2021).

Le processus de résistance de la bactérie aux ATB est évolutif et dynamique. L'état de sensibilité aux ATB et le type de résistance affectent sérieusement le taux de réussite du traitement d'éradication chez les patients cliniques. De plus le risque de ne plus avoir d'options médicamenteuses disponibles à l'avenir (Lin, 2023).

Chapitre 3 : Alternatives des traitements d'*H. pylori*

Jusqu'au maintenant, le traitement anti-*H. pylori* est une combinaison entre deux ou plusieurs ATB. Plusieurs facteurs peuvent infecter l'efficacité de l'éradication de cette souche :

- la résistance aux ATB est considéré comme le premier facteur d'échec ;
- Le pH acide de l'estomac affecte aussi les antibiotiques (**Zhu et al., 2022**);
- La morphologie d'*H. pylori* où la forme coccoïde permet d'échapper le système immunitaire (**Krzyżek and Grande, 2020; Luo et al., 2023**).
- La formation d'un biofilm (**Moghadam et al., 2021 ; Luo et al., 2023**).

Donc, c'est impératif de trouver d'autres voies alternatives pour éradiquer cette souche (**Luo et al., 2023**). Ce traitement inclut : des probiotiques, un environnement riche en oxygène, médecine hyperbare, la thérapie photodynamique antibactérienne, les matériaux nanomètres, thérapie par peptide antimicrobien, thérapie par phages et lysine modifiée.

1. Traitement par les probiotiques

Par définition les probiotiques sont des organismes vivants qu'ont un impact positif sur l'organisme lorsqu'ils sont consommés avec des quantités adéquates (**Hill et al., 2014**).

Lactobacillus, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces* sont les probiotiques les plus utilisés contre d'autres pathologies tel que : les diarrhées, les diarrhées associées aux ATB, les diarrhées associées aux *Clostridium difficile*. Des preuves scientifiques ont été trouvées que ces probiotiques peuvent inhiber la colonisation d'*H. pylori* *In vitro* et *In vivo* (**Yang et al., 2024**).

Le traitement d'*H. pylori* par les probiotiques:

- Peut réduire les chimiokines inflammatoires ;
- Réguler la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires ;
- Inhiber l'activité de l'uréase par la diminution du pH
- Sécréter des antibiotiques et les acides gras à courte chaîne.
- Réduire l'expression des gènes virulents (**Luo et al., 2023**).

Leur action thérapeutique peut être divisée en mécanisme immunitaire et non immunitaire :

- Mécanisme immunitaire permet de réduire la libération de chimiokines inflammatoires par l'interaction des probiotiques avec les cellules épithéliales.
- Mécanisme non immunitaire permet de diminuer le pH de l'environnement inhibant l'activité de l'uréase d'*H. pylori*.

Les probiotiques peuvent également inhiber ou tuer *H. pylori* en sécrétant des acides gras à chaîne courte des antibiotiques. De plus, peuvent réduire des gènes de virulence d'*H. pylori* (**Luo et al., 2023**).

2. Traitement par les nanoparticules

Le développement des nanoparticules est l'une des avancées les plus passionnantes dans le domaine thérapeutique et diagnostique. Pourrait permettre, dans un avenir proche, de remplacer les procédures endoscopiques couteuses et invasives par des alternatives non invasives et peu onéreuses.

Les nanoparticules possèdent des propriétés physiques et chimiques uniques telles qu'une petite taille et une excellente biocompatibilité, qui leur permettent de franchir la plupart des barrières physiologiques. Les nonomatériaux utilisés pour le traitement d'*H.pylori* peuvent être classés en deux catégories : les nanomatériaux organiques et inorganiques (**Luo et al., 2023**).

L'utilisation des biocapteurs qu'a la capacité de produire des signaux sonores en convertissant des composants biologiques spécifiques liés à la surface d'un transducteur. Cette méthode est plus simple que le test PCR ou les immuno-essais, elle fournit toujours des résultats précis et fiables, permettant un diagnostic exact des maladies (**Elbehiry et al., 2023**).

2.1.Nanoparticules organiques

Les principaux nanomatériaux organiques utilisés pour le traitement d'*H. pylori* sont les nanoémulsions, les liposomes, les transporteurs lipidiques nanostructurés et les nanoparticules polymères biocompatibles et biodégradables (assurent le transport, la libération prolongée et continue des médicaments) (**Safarov et al., 2019**). Ils servent souvent de systèmes d'administration de médicaments pour augmenter la stabilité, les propriétés de libération des médicaments et lutter contre la résistance aux antibiotiques (**Luo et al., 2023**).

Les nanoparticules enrobées de membrane constituent une approche innovante pour cibler activement les micro-organismes. Elles permettent de délivrer les composants thérapeutiques encapsulés directement sur le site où *H. pylori* se colonise (**Safarov et al., 2019**).

2.2. Nanoparticules inorganiques

Les nanoparticules métalliques peuvent empêcher la formation des biofilms et endommager la membrane bactérienne par les ions métalliques libérés. Elles peuvent également endommager les protéines et l'ADN des bactéries en produisant des espèces réactives de l'oxygène (**Safarov et al., 2019**).

3. Traitement par les phages

Face aux faibles taux d'éradication et de la résistance aux ATB posés par l'infection à *H. pylori* ; l'étude des phages devient cruciale ; ce sont des particules virales qu'infectent les bactéries. Selon leur relation avec son hôte (bactérie). Les bactériophages sont classés en deux catégories lytiques (virulentes) et lysogènes (tempérés). La phagothérapie est l'utilisation des phages lytiques qui reconnaissent la cellule bactérienne et injecte leurs acides nucléiques pour se multiplier dans la cellule hôte et enfin la dégrader pour éliminer l'infection. En 1990, des particules virales ont été observées dans des cellules d'*H.pylori* (Muñoz et al., 2020 ; Luo et al., 2023).

4. Phytothérapie

Est une méthode qu'utilise la plante entière (les feuilles, les tiges, les fleurs, les racines et les graines) brutes ou transformés (extraits des plantes).

Les extraits de certaines plantes *Camellia sinensis*, *Acacia nilotica*, *Allium sativum*, *Symphitum officinalis*, *Calendula officinalis* révèlent avoir un effet sur l'infection à *H.pylori*. Ces extraits contiennent des composés naturels (les flavonoïdes, les terpènes, les coumarines, les huiles essentielles, les tanins et les alcaloïdes (Vale et Oleastro, 2014 ; Liu et al., 2023).

5. Bactériocines

Les peptides antimicrobiens qui font partie du système immunitaire inné sont envisagés comme une alternative pour lutter contre les pathogènes associés. Plusieurs types de peptides antimicrobiens, comme les défensives, sont présents dans les cellules de la paroi de l'estomac et jouent un rôle important dans la défense immunitaire naturelle contre l'infection à *H. pylori*. Mais cette bactérie présente une résistance sélective aux antimicrobiens naturels. En plus, ces derniers présentent de nombreux inconvénients, tels que l'instabilité, une courte durée d'action et une toxicité pour certaines cellules (Li et al., 2022 ; Luo et al., 2023).

6. Photothérapie

La thérapie photodynamique antimicrobiennes est une approche innovante qui pourrait révolutionner la prise en charge des infections.

Tableau 4. Mécanismes d'action des alternatives, leurs avantages et leurs inconvénients.

Alternatives	Mécanisme d'action	Avantages	Inconvénients	Exemples	Références
Probiotiques	Mécanisme immunitaire, ou non immunitaire.	Taux d'éradication plus élevé Moins d'effets secondaires		<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> <i>Saccharomyces</i>	Luo et al., 2023
Nanoparticules	La génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) conduisant à la mort cellulaire. Améliorer la durée de rétention dans l'estomac, et de prolonger la libération du médicaments au niveau du site cible.	Haute efficacité et indice thérapeutique élevé, excellentes synergie avec les ATB.	Dégradation difficile. Toxicité. Coûteuse.	Nanoparticules d'argent (AgNPs).	Amin et al., 2014 ; Gurunathan et al., 2015 ; De Souza et al., 2021 ; Luo et al., 2023.
Phages		Haute spécificité	Sensible à l'acidité gastrique, le développement de la résistance aux phages.		Muñoz et al., 2020 ; Luo et al., 2023
Phytopathologie	Contiennent des composés naturels pour lutter contre les infections bactériennes.	Réduire la résistance aux ATB Traiter les maladies gastro-intestinales.		<i>Acacia nilotica</i> <i>Allium sativum</i> <i>Camellia sinensis</i>	Liu et al., 2024.
Bactériocines	Lyse des cellules.	Forte sélectivité.	Instabilité, une courte durée d'action.	definsine	Li et al., 2022 ; Liu et al., 2024.

Conclusion

Les traitements d'*H.pylori* de première intention échoue en raison de la propagation de la résistance aux ATB, qui semble être le résultat de la capacité exceptionnelle de cette souche de s'adapter aux différents environnements.

La baisse de l'efficacité des traitements d'*H. pylori* accompagné par l'absence d'un vaccin efficace et face à la persistance accrue des infections. Plusieurs axes existent pour faire face à cette situation alarmante telle que les nouveaux schémas thérapeutiques et les thérapies personnalisées.

Les schémas thérapeutiques alternatifs nécessitant des études plus approfondies et une évaluation approfondie. Des programmes de surveillance de la sensibilité aux souches aux ATB sont également nécessaires pour une approche personnalisée optimale. Ainsi que, le suivi de l'efficacité thérapeutique des schémas d'éradication d'*H. pylori* au niveau national et international afin d'offrir un soutien aux efforts de la santé publique.

Références bibliographiques

Alarcón, T., Llorca, L., & Perez-Perez, G. (2017). Impact of the microbiota and gastric disease development by *Helicobacter pylori*. *Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by Helicobacter pylori*, 253-275.

Alba, C., Blanco, A., & Alarcón, T. (2017). Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Current opinion in infectious diseases*, 30(5), 489-497.

Antunes, R., Oleastro, M., Nogueira, J. P., & Lopes, A. I. (2023). Time trend prevalence of *Helicobacter pylori* infection and endoscopic findings in symptomatic children in Portugal: A retrospective study based on three time points in 2009, 2014, and 2019. *Helicobacter*, 28(4), e12963.

Backert, S. (2023). *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 444.

Biernat, M. M., Iwańczak, B., Bińkowska, A., Grabińska, J., & Gościński, G. (2016). The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: A 13-year observational study in the lower silesian region. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(2), 303-308.

Boyanova, L., Hadzhiyski, P., Gergova, R. et Markovska, R. (2023). Evolution de la résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques : un sujet d'inquiétude croissante. *Antibiotiques* , 12 (2), 332.

Braendli, T., Schindler, V., Braun, D. L., Murray, F. R., Hente, J. M., & Pohl, D. (2023). Clarithromycin-based *Helicobacter pylori* eradication therapy is not associated with higher treatment failure compared with non-clarithromycin-based regimens in a tertiary referral hospital in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*, 153(1), 40024.

Breurec, S., Guillard, B., Hem, S., Brisse, S., Dieye, F. B., Huerre, M., Oung, C., Raymond, J., Sreng, T., , Thiberge, J., M., Vong, S., Monchy, D., & Linz, B. (2011). Evolutionary history of *Helicobacter pylori* sequences reflect past human migrations in Southeast Asia. *PloS one*, 6(7), e22058.

Bucci, P., Barbaglia, Y., Tedeschi, F., & Zalazar, F. (2023). *Helicobacter pylori* infection: A balance between bacteria and host. *Revista Argentina de Microbiología*, 55(1), 60-67.

Buxeraud, J., & Faure, S. (2023). Fluoroquinolones, la prudence est de règle. *Actualités Pharmaceutiques*, 62(624), 22-25.

Buxeraud, J., et Faure, S. (2020). Les pénicillines. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(598), 23-25.

- Buxeraud, J., et Faure, S. (2022).** Les macrolides et apparentés. *Actualités Pharmaceutiques*, 61(618), 23-26.
- Buzás, G. M. (2014).** Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(18), 5226.
- Cai, J., Huang, H., Song, W., Hu, H., Chen, J., Zhang, L., & Wu, C. (2015).** Preparation and evaluation of lipid polymer nanoparticles for eradicating *H. pylori* biofilm and impairing antibacterial resistance in vitro. *International journal of pharmaceutics*, 495(2), 728-737.
- Citterio, B., Casaroli, A., Pierfelici, L., Battistelli, M., Falcieri, E., & Baffone, W. (2004).** Morphological changes and outer membrane protein patterns in *Helicobacter pylori* during conversion from bacillary to coccoid form. *The New Microbiologica*, 27(4), 353-360.
- Collin, A., Mion, F., Kefleyesus, A., Beets, C., Jaafari, N., & Boussageon, R. (2023).** Critical appraisal of international guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in case of dyspepsia. *Helicobacter*, 28(2), e12952.
- Darko, R., Yawson, A. E., Osei, V., Owusu-Ansah, J., & Aluze-Ele, S. (2015).** Changing patterns of the prevalence of *Helicobacter pylori* among patients at a corporate hospital in Ghana. *Ghana Medical Journal*, 49(3), 147-153.
- Dascălu, R. I., Bolocan, A., Păduaru, D. N., Constantinescu, A., Mitache, M. M., Stoica, A. D., & Andronic, O. (2023).** Multidrug resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1128497.
- Dash, N.R., Khoder, G., Nada, A.M., Al Bataineh, M.T., (2019)** Exploring the impact of *Helicobacter pylori* on gut microbiome composition. *PLoS ONE* 14(6).
- Dattoli, V. C. C., Veiga, R. V., Da Cunha, S. S., Pontes-de-Carvalho, L. C., Barreto, M. L., & Alcântara-Neves, N. M. (2010).** Seroprevalence and potential risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Brazilian children. *Helicobacter*, 15(4), 273-278.
- De Francesco, V., Bellesia, A., Ridola, L., Manta, R., & Zullo, A. (2017).** First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines. *Annals of gastroenterology*, 30(4), 373.
- De Francesco, V., Giorgio, F., Hassan, C., Manes, G., Vannella, L., Panella, C., Ierardi, C., & Zullo, A. (2010).** Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic. *J Gastrointest Liver Dis*, 19(4), 409-414.
- De Francesco, V., Hassan, C., Ridola, L., Giorgio, F., Ierardi, E., & Zullo, A. (2014).** Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *Journal of medical microbiology*, 63(5), 748-752.

- De Souza, M. P. C., de Camargo, B. A. F., Sposito, L., Fortunato, G. C., Carvalho, G. C., Marena, G. D., Meneguim, A. B., Bauab, T. M., & Chorilli, M. (2021).** Highlighting the use of micro and nanoparticles based-drug delivery systems for the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Critical Reviews in Microbiology*, 47(4), 435-460.
- Dieye, Y., Nguer, C. M., Thiam, F., Diouara, A. A. M., & Fall, C. (2022).** Recombinant *Helicobacter pylori* Vaccine Delivery Vehicle: A Promising Tool to Treat Infections and Combat Antimicrobial Resistance. *Antibiotics*, 11(12), 1701.
- Ding, Z., Zhao, S., Gong, S., Li, Z., Mao, M., Xu, X., & Zhou, L. (2015).** Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic Chinese children: a prospective, cross-sectional, population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(8), 1019-1026.
- Ekmektzoglou, K., & Rokkas, T. (2024).** *H. Pylori* Treatment in the COVID-19 Era. What Have We Learned So Far?. *Current Gastroenterology Reports*, 1-6.
- Elbehiry, A., Marzouk, E., Aldubaib, M., Abalkhail, A., Anagreyah, S., Anajirih, N., Abdulaziz, M., Almuzaini, Rawway, M., Alfadhe, A., Draz, A., Draz A., & Draz, A. (2023).** *Helicobacter pylori* Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. *Antibiotics* 2023; 12 (2): 191.
- Elshenawi, Y., Hu, S., & Hathroubi, S. (2023).** Biofilm of *Helicobacter pylori*: Life Cycle, Features, and Treatment Options. *Antibiotics*, 12(8), 1260.
- Essaidi, I., Bounder, G., Jouimyi, R. M., Boura, H., Elyounsi, I., Kheir, F. Z., Benomar, H., Badre, W., Zerouali, K., & Maachi, F. (2022).** Comparative study of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and metronidazole and its association with epidemiological factors in a moroccan population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 23(8), 2755.
- Etukudo, O. M., Ikpeme, E. E., & Ekanem, E. E. (2012).** Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection among children seen in a tertiary hospital in Uyo, southern Nigeria. *Pan African Medical Journal*, 12(1).
- Fauzia, K. A., Miftahussurur, M., Syam, A. F., Waskito, L. A., Doohan, D., Rezkitha, Y. A. A., Takashi M., Vo P. T., Junko A., Hideo Y., Shigeru K., & Yamaoka, Y. (2020).** Biofilm formation and antibiotic resistance phenotype of *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Toxins*, 12(8), 473.
- Flores-Treviño, S., Mendoza-Olazarán, S., Bocanegra-Ibarias, P., Maldonado-Garza, H. J., & Garza-González, E. (2018).** *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 12(8), 819-827.

Franceschi, F., & Gasbarrini, A. (2007). *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 21(2), 325-334.

Franceschi, F., Annalisa, T., Ianiro, G., Franco, S., Viviana, G., Valentina, T., ... & Antonio, G. (2014). Role of *Helicobacter pylori* infection on nutrition and metabolism. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(36), 12809.

Gao, C. P., Zhang, D., Zhang, T., Wang, J. X., Han, S. X., Graham, D. Y., & Lu, H. (2020). PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: an update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 25(4), e12692.

Goh, K. L., Chan, W. K., Shiota, S., & Yamaoka, Y. (2011). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*, 16, 1-9.

Gong, X., Shen, L., Xie, J., Liu, D., Xie, Y., & Liu, D. (2023). *Helicobacter pylori* infection reduces the efficacy of cancer immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 28(6), e13011.

González-Stegmaier, R., Aguila-Torres, P., & Villarroel-Espíndola, F. (2024). Historical and Molecular Perspectives on the Presence of *Helicobacter pylori* in Latin America: A Niche to Improve Gastric Cancer Risk Assessment. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1761.

Gurunathan, S., Jeong, J. K., Han, J. W., Zhang, X. F., Park, J. H., & Kim, J. H. (2015). Multidimensional effects of biologically synthesized silver nanoparticles in *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis*, and human lung (L132) and lung carcinoma A549 cells. *Nanoscale research letters*, 10, 1-17.

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Lorenzo, M., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 11(8), 506-514.

Hirayama, Y., Kawai, T., Otaki, J., Kawakami, K., & Harada, Y. (2014). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection with healthy subjects in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 29, 16-19.

Hirukawa, S., Sagara, H., Kaneto, S., Kondo, T., Kiga, K., Sanada, T., Kiyono, H., & Mimuro, H. (2018). Characterization of morphological conversion of *Helicobacter pylori* under anaerobic conditions. *Microbiology and immunology*, 62(4), 221-228.

- Hu, Y., Zhu, Y., & Lu, N. H. (2017).** Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 168.
- IM, S. (2020).** Antibiotic resistance and therapy outcome in *H. pylori* eradication failure patients. *Antibiotics*, 9(3), 121.
- Imane, E., Ghizlane, B., Reda, J. M., Hasna, B., Ilhame, E., Hakima, B., Badre, W., Zerouali, K., & Fatima, M. (2022).** *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and its association with virulence factors in a Moroccan population. *Pan African Medical Journal*, 42(1).
- Kalali, B., Mejías-Luque, R., Javaheri, A., & Gerhard, M. (2014).** *H. pylori* virulence factors: influence on immune system and pathology. *Mediators of inflammation*, 2014.
- Karbalaei, M., Talebi Bezmin Abadi, A., & Keikha, M. (2022).** Clinical relevance of the *cagA* and *vacA s1m1* status and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 573.
- Kheyre, H., Morais, S., Ferro, A., Costa, A. R., Norton, P., Lunet, N., & Peleteiro, B. (2018).** The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 91, 657-674.
- Kotilea, K., Bontems, P., & Touati, E. (2019).** Epidemiology, diagnosis and risk factors of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter pylori in Human Diseases: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health Volume 11*, 17-33.
- Krzyżek, P., & Grande, R. (2020).** Transformation of *Helicobacter pylori* into coccoid forms as a challenge for research determining activity of antimicrobial substances. *Pathogens*, 9(3), 184.
- Lee, T. H., Wu, M. C., Lee, M. H., Liao, P. L., Lin, C. C., & Wei, J. C. C. (2023).** Influence of *Helicobacter pylori* infection on risk of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Scientific Reports*, 13(1), 15125.
- Lee, Y. C., Chen, T. H. H., Chiu, H. M., Shun, C. T., Chiang, H., Liu, T. Y., Wu, M. S., & Lin, J. T. (2013).** The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*, 62(5), 676-682.
- Li, L., Mendis, N., Trigui, H., Oliver, J. D., & Faucher, S. P. (2014).** The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Frontiers in microbiology*, 5, 258.
- Li, X., Zuo, S. Y., Wang, B., Zhang, K. Y., and Wang, Y. (2022).** Antimicrobial mechanisms and clinical application prospects of antimicrobial peptides. *Molecules* 27:2675.

- Lim, S. H., Kwon, J. W., Kim, N., Kim, G. H., Kang, J. M., Park, M. J., Yim, J. Y., Kim, H. U., Baik, G. H., Seo, G. S., Shin, J. E., Joo, Y. E., Kim J. S. & Jung, H. C. (2013).** Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC gastroenterology*, *13*, 1-10.
- Lin, Y. H., Lin, J. H., Chou, S. C., Chang, S. J., Chung, C. C., Chen, Y. S., & Chang, C. H. (2015).** Berberine-loaded targeted nanoparticles as specific *Helicobacter pylori* eradication therapy: *in vitro* and *in vivo* study. *Nanomedicine*, *10*(1), 57-71.
- Lin, Y., Shao, Y., Yan, J., & Ye, G. (2023).** Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: From potential biomolecular mechanisms to clinical practice. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *37*(7).
- Liu, M., Gao, H., Miao, J., Zheng, L., Li, F., & Sun, J. (2024).** *Helicobacter pylori* infection in humans and phytotherapy, probiotics, and emerging therapeutic interventions: a review. *Frontiers in Microbiology*, *14*, 1330029.
- Luo, Q., Gong, H., & Zhang, D. (2023).** A review on the research progress on non-pharmacological therapy of *Helicobacter pylori*. *Frontiers in Microbiology*, *14*, 1134254.
- Malfertheiner, P., & Selgrad, M. (2016).** Management of *H. pylori* Infection in Europe. *Helicobacter pylori Research: From Bench to Bedside*, 491-502.
- Mannion, A., Dzink-Fox, J., Shen, Z., Piazuelo, M. B., Wilson, K. T., Correa, P., Richard M. P. J., Constanza C. M., & Fox, J. G. (2021).** *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance and gene variants in high-and low-gastric-cancer-risk populations. *Journal of Clinical Microbiology*, *59*(5), 10-1128.
- McNulty, C. A. (2023).** The first 5 years of *Helicobacter pylori* research—With an emphasis on the United Kingdom. *Helicobacter*, *28*(4), e12982.
- Megraud, F., Bruyndonckx, R., Coenen, S., Wittkop, L., Huang, T. D., Hoebeke, M., & Glupczynski, Y. (2021).** *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*, *70*(10), 1815-1822.
- Moghadam, M. T., Chegini, Z., Khoshbayan, A., Farahani, I., and Shariati, A. (2021).** *Helicobacter pylori* biofilm and new strategies to combat it. *Curr. Mol. Med.* *21*, 549–561.
- Muñoz, A. B., Stepanian, J., Trespalacios, A. A., & Vale, F. F. (2020).** Bacteriophages of *Helicobacter pylori*. *Frontiers in Microbiology*, *11*, 549084.
- Nagy, P., Johansson, S., & Molloy-Bland, M. (2016).** Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut pathogens*, *8*, 1-14.

- Naito, Y., Iinuma, S., Yagi, N., Boku, Y., Imamoto, E., Takagi, T., & Yoshikawa, T. (2008).** Prevention of indomethacin-induced gastric mucosal injury in *Helicobacter pylori*-negative healthy volunteers: a comparison study rebamipide vs famotidine. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 43(1), 34-40.
- Nguyen, T. T., Kim, S. J., Park, J. M., Hahm, K. B., & Lee, H. J. (2015).** Repressed TGF- β signaling through CagA-Smad3 interaction as pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 57(2), 113-120.
- Pan, K. F., Zhang, L., Gerhard, M., Ma, J. L., Liu, W. D., Ulm, K., Wang, J., Zhang, L., Zhang, Y., Bajbouj, M., Zhang, L., Li, M., Vieth, M., Liu, R., Quante, M., Wang, L., Suchanek, S., Zhou, T., Guan, W., Schmid, R., Classen, M., & You, W. C. (2016).** A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut*, 65(1), 9-18.
- Park JY, Shin TS, Kim JH, Yoon HJ, Kim BJ, Kim JG. (2020).** The prevalence of multidrug resistance of *Helicobacter pylori* and its impact on eradication in Korea from 2017 to 2019: A single-center study. *Antibiotics (Basel)*. 9(10):646.
- Porras, C., Nodora, J., Sexton, R., Ferreccio, C., Jimenez, S., Dominguez, R. L., Cook, P., Anderson, G., Douglas R., Morgan, Laurence H. B., E. Greenberg, R., & Herrero, R. (2013).** Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes & Control*, 24, 209-215.
- Ren, X., Shi, Y., Suo, B., Yao, X., Lu, H., Li, C., Zhang, Y., Zhou, L., Tian, X., & Song, Z. (2023).** Individualized diagnosis and eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection based on gene detection of clarithromycin resistance in stool specimens: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 28(3), e12958.
- Roberts, S. E., Morrison-Rees, S., Samuel, D. G., Thorne, K., Akbari, A., & Williams, J. G. (2016).** the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 43(3), 334-345.
- Rugge, M., Bricca, L., Guzzinati, S., Sacchi, D., Pizzi, M., Savarino, E., Farinati, F., Zorzi, Fassan, M., Dei Tos1, A. P., Malfertheiner, P., Genta R. M., & Graham, D. Y. (2023).** Autoimmune gastritis: long-term natural history in naïve *Helicobacter pylori*-negative patients. *Gut*, 72(1), 30-38.

- Safarov, T., Kiran, B., Bagirova, M., Allahverdiyev, A. M., & Abamor, E. S. (2019).** An overview of nanotechnology-based treatment approaches against *Helicobacter Pylori*. *Expert review of anti-infective therapy*, 17(10), 829-840.
- Schubert, J. P., Rayner, C. K., Costello, S. P., Roberts-Thomson, I. C., Forster, S. C., & Bryant, R. V. (2022).** *Helicobacter pylori*: Have potential benefits been overlooked?. *JGH Open: an Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 6(11), 735.
- Shatila, M., & Thomas, A. S. (2022).** Current and future perspectives in the diagnosis and management of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Clinical Medicine*, 11(17), 5086.
- Sholeh, M., Khoshnood, S., Azimi, T., Mohamadi, J., Kaviar, V. H., Hashemian, M., Karamollahi, S., Sadeghifard, N., Heidarizadeh, H., Heidary, M., & Saki, M. (2023).** The prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 11, e15121.
- Shrestha, A. B., Pokharel, P., Sapkota, U. H., Shrestha, S., Mohamed, S. A., Khanal, S., Jha, S. K., Mohanty, A., Padhi B. K., Asija, A., Sedhai, Y. R., Rijal, R., Singh, K., et Sah, R. (2023).** Drug resistance patterns of commonly used antibiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection among South Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8(3), 172.
- Srisuphanunt, M., Wilairatana, P., Kooltheat, N., Duangchan, T., Katzenmeier, G., & Rose, J. B. (2023).** Correction: Srisuphanunt et al. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance and Novel Treatment Strategies for *Helicobacter pylori* Infections. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2023, 8, 163. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8(9), 429.
- Sun, Y., Zhu, M., Yue, L., et Hu, W. (2022).** Multiple bismuth quadruple therapy containing tetracyclines combined with other antibiotics and *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 11(23), 7040.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021).** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outterson, K., Patel, J., Cavalieri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., M. L., Hansen, P., Singh, N., Theuretzbacher, U., Magrini, N., & Zorzet, A. (2018).** Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*, 18(3), 318-327.

- Tran, V., Saad, T., Tesfaye, M., Walelign, S., Wordofa, M., Abera, D., ... & Taye, B. (2022).** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) risk factor analysis and prevalence prediction: a machine learning-based approach. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 655.
- Tshibangu-Kabamba, E., & Yamaoka, Y. (2021).** *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance—from biology to clinical implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 613-629.
- Uchida, T., Miftahussurur, M., Pittayanon, R., Vilaichone, R. K., Wisedopas, N., Ratanachu, T., Kishida, T., Moriyama, M., Yamaoka, Y., & Mahachai, V. (2015).** *Helicobacter pylori* infection in Thailand: a nationwide study of the CagA phenotype. *PloS one*, 10(9), e0136775.
- Vale, F. F., & Oleastro, M. (2014).** Overview of the phytomedicine approaches against *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(19), 5594.
- Vital, J. S., Tanoeiro, L., Lopes-Oliveira, R., et Vale, F. F. (2022).** Biomarker characterization and prediction of virulence and antibiotic resistance from *Helicobacter pylori* next generation sequencing data. *Biomolecules*, 12(5), 691.
- Yang, T., Zhang, Y., Zhang, H., Wu, X., Sun, J., Hua, D., Pan, K., Liu, Q., Cui, G., (2023).** Intracellular presence and genetic relationship of *Helicobacter pylori* within neonates' fecal yeasts and their mothers' vaginal yeasts. *Yeast* 40, 401–413.
- Zamani, M., Ebrahimitabar, F., Zamani, V., Miller, W. H., Alizadeh-Navaei, R., Shokri-Shirvani, J., & Derakhshan, M. H. (2018).** Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(7), 868-876.
- Zhang, D. H., Zhou, L. Y., Lin, S. R., Ding, S. G., Huang, Y. H., Fang, G. U., Zhang, L., Yuan, L., Rong, Ling, M., YAN, Xiu & Zhang, J. (2009).** Recent changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and adults in high-or low-incidence regions of gastric cancer in China. *Chinese medical journal*, 122(15), 1759-1763.
- Zhang, M. M., Qian, W., Qin, Y. Y., He, J., & Zhou, Y. H. (2015).** Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(14), 4345.
- Zhou, Y., Zhong, Z., Hu, S., Wang, J., Deng, Y., Li, X., ... et Bai, F. (2022).** Une étude des génotypes et des lignées de souches résistantes aux antibiotiques d'*Helicobacter pylori* par séquençage du génome entier en Chine. *Agents antimicrobiens et chimiothérapie* , 66 (6).

Zhu, L., Huang, Y., Li, H., & Shao, S. (2022). *Helicobacter pylori* promotes gastric cancer progression through the tumor microenvironment. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106(12), 4375-4385.

Zullo, A. (2020). The current role of dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori*: back to the future?. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32(5), 555-556.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : Benlemdek selma
Ferrag soundes
Benarab khawla

Eradication d'*Helicobacter pylori* : perspectives actuelles et futures dans le diagnostic, la prise en charge et le traitement clinique.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en biologie moléculaire des microorganismes (Bmm).

Résumé

Helicobacter pylori représente une bactérie pathogène en forme spirale à Gram négatif à croissance lente. Induire une infection grâce à : la production d'uréase active qui permet la conversion de l'urée en ammoniac et chlorure, avec un effet cytotoxique, s'attache via les molécules d'adhésines et colonise les cellules épithéliales grâce à la présence des flagelles. Les cancers gastriques n'apparaissent que lorsque la souche exprime les gènes Cag A et Vac A. la prévalence de l'infection à *H. pylori* varie selon les régions géographiques et le statut socio-économique.

La prévalence croissante de la mono-résistance aux ATB (en particulier, à la clarithromycine, au métronidazole et à la lévofloxacine). Ainsi que, l'apparition des multi-résistances et l'hétérorésistance aux ATB représentent des menaces cliniques émergentes et compliquent l'éradication d'*H. pylori*.

Par conséquent, il est d'une grande importance d'envisager des nouveaux schémas alternatifs tel que, l'utilisation de la phytothérapie, de la photothérapie, des probiotiques, ... etc. Ainsi, les thérapies personnalisées sont de plus en plus nécessaires et impliquent un diagnostic précoce.

Mots-clés : *Helicobacter pylori*, multi-résistance, résistance aux antibiotiques, schémas thérapeutiques standards, schémas thérapeutiques alternatifs.

Laboratoires de recherche : laboratoire de (U Constantine 1 Frères Mentouri).

Président du jury : **Dr Boufercha** (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : **Dr Derabli besma** (MAB - UFM Constantine 1).

Examineur(s) : **Dr Zaamouche** (MAB - UFM Constantine 1),