



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Association entre infection à *Helicobacter pylori* et la  
maladie d'Alzheimer : revue de littérature et méta-  
analyse**

Présentée et soutenue publiquement le 16 janvier 2019 à 16 heures

Au Pôle Recherche

**Par Mehdi Saheb**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Florence PASQUIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Michaël ROCHOY**

---

## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>BHO</b>	Barrière hémato-oculaire
<b>CD</b>	Cellule dendritique
<b>GSK</b>	Glycogène synthétase kinase
<b>HP</b>	<i>Helicobacter pylori</i>
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>MA</b>	Maladie d'Alzheimer
<b>OR</b>	Odds-ratio
<b>SNC</b>	Système nerveux central

## TABLE DES MATIERES

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>4</b>
Stratégie de recherche .....	4
Critères de sélection .....	4
Recherche et extraction .....	4
Analyses statistiques.....	5
<b>Résultats .....</b>	<b>6</b>
Sélection des études .....	6
Revue systématique de la littérature : description des études.....	7
Méta-analyse .....	9
<b>Discussion .....</b>	<b>11</b>
Résultats principaux.....	11
Comparaison à la littérature.....	11
Forces et limites de l'étude .....	14
Perspectives.....	15
<b>Conclusion.....</b>	<b>16</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>18</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>23</b>
Annexe 1. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA.....	23
Annexe 2 : Hypothèses physiopathologiques sur l'implication d' <i>Helicobacter pylori</i> sur le développement de la maladie d'Alzheimer .....	25
Annexe 3 : Critères PRISMA (checklist) .....	26
Annexe 4 : Définitions utiles dans la méta-analyse .....	29

## RESUME

**Introduction** : L'infection à *Helicobacter pylori* a été associée à la démence de tout type dans certaines études, et parfois à la maladie d'Alzheimer. Notre objectif était de faire une revue de littérature et méta-analyse des études sur ce lien.

**Matériel et méthode** : Une recherche bibliographique a été effectuée à l'aide des bases de données MEDLINE (PubMed), Web of Science, EMBASE, Cochrane et OVID-Medline. Le critère principal de jugement était la présence de la maladie d'Alzheimer. Le facteur d'exposition était la présence d'*Helicobacter pylori*. Deux examinateurs indépendants ont extrait les données en aveugle grâce au logiciel d'exploitation Rayyan QCRI. Les critères PRISMA ont été respectés afin de garantir la rigueur méthodologique. La méta-analyse a été conduite selon un modèle à effet aléatoire avec une analyse de sensibilité et un *funnel plot* afin d'explorer les biais de publications.

**Résultats** : Nous avons identifié 287 articles dont 17 traitaient de l'association entre maladie d'Alzheimer et *Helicobacter pylori*. Notre méta-analyse sur 7 articles montrait une association significative entre l'infection à *Helicobacter pylori* et la maladie d'Alzheimer : OR = 1.36 (IC95% [1.10 ; 1.69]). Nous n'avons pas mis en évidence de biais de publication.

**Conclusion** : L'infection à *Helicobacter pylori* semble être un facteur associé à la maladie d'Alzheimer. D'autres études prospectives sont nécessaires afin de confirmer ces résultats et d'éclaircir l'impact d'une éradication de la bactérie sur le devenir cognitif de ces patients.

## INTRODUCTION

La démence est un syndrome clinique causé par la neurodégénérescence, qui implique un déclin progressif de la capacité cognitive et de la capacité de mener une vie autonome (1). La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause et représente environ 60 % des cas de démence (2). Elle affecte environ 24.3 millions de personnes et 4.6 millions de nouveaux cas par an dans le monde (3). Le nombre de proches affectés indirectement est estimé 3 fois supérieur (4,5). La MA est une maladie neurodégénérative actuellement incurable. En 1984, le groupe de travail du *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) a publié les critères de la MA probable (6) ; une révision de ces critères a été proposée en 2007 (7) (**Annexe 1**). Sa physiopathologie est complexe et encore mal connue en 2019. Les principales hypothèses sont les suivantes :

- la surproduction de peptides amyloïdes,
- le défaut d'élimination des peptides amyloïdes ; l'allèle e4 du gène de l'apoprotéine E (ApoE e4) diminuerait la clairance des peptides (8)
- la phosphorylation de protéines tau, transmises entre les neurones (9),
- une intrication avec les mécanismes de démence vasculaire ou de démence à corps de Léwy dans les démences mixtes (10,11).

Sa prise en charge représente un enjeu économique de plus en plus important en raison de sa prévalence croissante, liée au vieillissement de la population (12). Un pan majeur de la prise en charge de la démence repose sur la prévention et la prise en charge des facteurs de risque modifiables. Environ un tiers des cas de maladie d'Alzheimer pourraient être attribués à au moins une des causes modifiables (13–16). L'inflammation chronique est une des causes évoquées de MA.

Plusieurs auteurs ont ainsi émis l'hypothèse selon laquelle la démence (toute cause) serait plus élevée chez les patients infectés par *Helicobacter pylori* (HP) (17) (**Annexe 2**). HP est une bactérie responsable d'une inflammation gastrique chronique et d'ulcères gastro-duodénaux, également retrouvée dans plusieurs affections extradiigestives (18). Elle peut être éradiquée par un traitement antibiotique. Une méta-

analyse récente a montré des résultats en faveur d'un lien significatif entre démence et HP (17). Cependant même si les auteurs évoquent une relation forte, la significativité n'a pas été retrouvée dans le sous-groupe MA et HP, constitué de cinq études (19–23). Notre objectif était d'évaluer l'association entre infection à HP et MA par la réalisation d'une revue systématique de la littérature et méta-analyse.

## MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une revue de littérature et méta-analyse sur les différentes études réalisées jusqu'en septembre 2018 et traitant de la relation entre HP et la MA, selon les recommandations PRISMA (24) (**Annexe 3**).

### **Stratégie de recherche**

L'étude de la littérature a été faite sur les bases de données MEDLINE (PubMed), Web of Science, EMBASE, Cochrane et OVID-Medline. Nous avons utilisé les termes « *Helicobacter pylori* » OR « *Campilobacter pylori* » AND « Alzheimer ».

### **Critères de sélection**

Les critères de sélection ont été déterminés avant la collecte des données.

Nous avons inclus les études observationnelles de cohorte ou de cas-témoins mettant en relation la MA et HP (facteur d'exposition), ainsi que les études interventionnelles étudiant le lien entre l'éradication d'HP et la MA. Nous avons exclu les revues de la littérature, méta-analyses, lettres aux éditeurs, études en doublons et cas cliniques (*case report*).

### **Recherche et extraction**

L'exploitation des données a été faite sur la base de la lecture des titres d'articles et des résumés à l'aide du logiciel Rayyan QCRI (25). La lecture a été faite en double aveugle par Mehdi Saheb (MS) et Mehdi Maanaoui (MM) de façon indépendante. Les conflits ont été résolus par la discussion après la levée de l'aveugle. Les données des études incluses ont été rassemblées dans un tableur avec le titre, l'année d'étude, l'auteur, le type d'étude et sa population, la taille de l'échantillon, les méthodes de détection d'HP et de diagnostic de la MA, l'ajustement avec des facteurs de confusion. Les données statistiques ont été reprises dans les articles sources selon qu'il s'agissait de risque relatif (RR), d'hazard ratio (HR) ou d'odds ratio (OR) avec leur intervalle de confiance à 95 % et la valeur du *p*. S'ils n'étaient pas présents, ils étaient calculés à l'aide de l'outil statique du logiciel Revue manager 5.3.



### **Analyses statistiques**

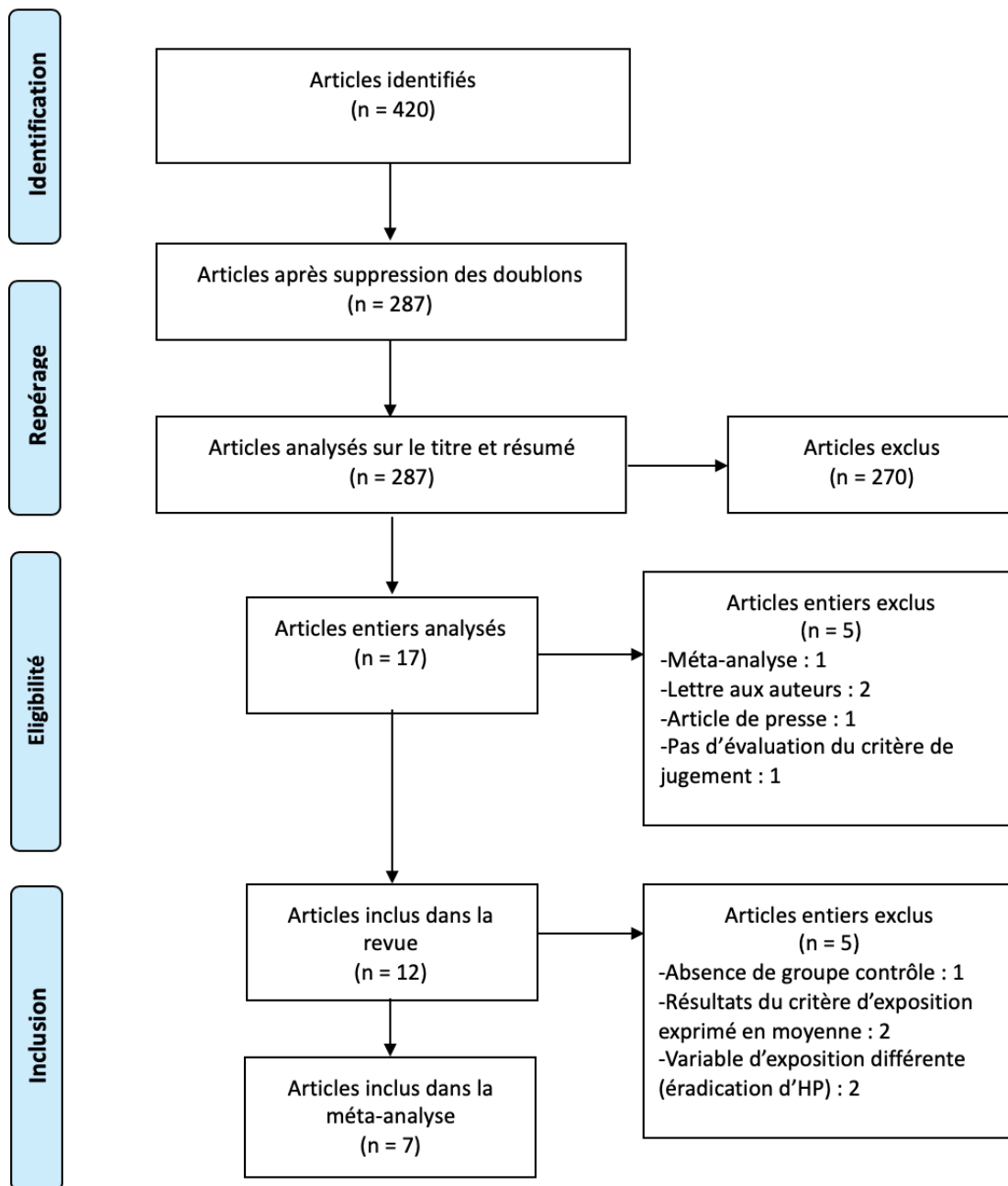
Les études présentaient le facteur d'exposition HP comme une variable dichotomique (positif ou négatif) ainsi que le critère de jugement MA (oui ou non). Les résultats étaient édités sous la forme d'un modèle à effet aléatoire (*random effect*) avec le calcul des OR et leur intervalle de confiance à 95 %. Ils étaient résumés sous la forme d'un graphique en forêt (*Forest Plot*). L'hétérogénéité entre les études a été évaluée en utilisant un test de  $\chi^2$  avec l'indice  $I^2$  ; une analyse de sensibilité a été réalisée afin de déceler les différentes sources d'hétérogénéité. Les biais de publication ont été évalués en utilisant un graphique en entonnoir (*Funnel Plot*) avec les log OR de chaque étude (en abscisse) en fonction de son erreur standard (en ordonnée). Le logiciel de méta-analyse Review Manager version 5.3 été utilisé pour l'analyse statistique (26) (**Annexe 4**).

## RESULTATS

### Sélection des études

Nous avons identifié 420 articles avec notre équation de recherche, dont 133 doublons. Parmi les 287 articles restant, 254 ont été exclus en première lecture (titre et résumé) dont 16 après discussion en raison d'un conflit entre les deux examinateurs.

Au total, nous avons inclus 7 articles (**Figure 1**).



**Figure 1.** Diagramme de flux des articles inclus

### **Revue systématique de la littérature : description des études**

Les sept études retenues dans l'analyse statistiques se sont déroulées dans différents pays comme la France (étude PAQUID) (27), la Suisse (28), la Grèce (19,29), le Japon (30), la Chine (31), la Finlande (32). L'ensemble des études ont inclus des hommes et des femmes. Elles comprenaient au total 691 malades d'Alzheimer et 1041 patients dans le groupe contrôle (**Table 1**).

Dans les études, la MA était définie selon les critères de la NINCDS-ADRDA.

Le facteur d'exposition était mesuré par la sérologie sanguine avec détection d'anticorps par méthode ELISA dans quatre études (27–29,31) ; il était mesuré par détection rapide urinaire dans 1 étude (30), par biopsie digestive haute dans une autre (32) et par sérologie associée à la biopsie digestive dans une dernière (19).

Le recueil de données des patients atteints de MA a été fait dans les centres de santé mentale (31), les cliniques de la mémoire (19,30), une clinique de gériatrie (28).

Les bases de données concernant les groupes témoins ont été effectuées dans les centres d'examen de santé (31), les patients consultant en clinique de la mémoire non diagnostiqués pour la MA (30), les patients d'un service de gastro-entérologie présentant une anémie légère (19), les patients provenant d'une étude sur le dépistage de la gastrite et issus de la population générale (28).

La période de suivi variait de 18 mois (19) à 9 ans (27).

**Table 1.** Études sur le rôle d'*Helicobacter pylori* sur la maladie d'Alzheimer

Étude	Cas (MA)	Témoins	Détection HP	Critère de jugement	Type d'effet	Résultats	Critères d'ajustement
Nagga et al. Suisse (8)	47 MA 26/47 HP	101 51/101 HP	Serum HP IgG anticorps	MA, DV	OR	1.04 ; IC95% [0.62-1.74]	Age
Baudron et al. France (13)	24 MA 21/24 HP	579 370/579 HP	Serum HP IgG anticorps	MA & non MA	HR	1.46 ; IC95% [1.01-2.11]	Age, sexe, éducation, APOE4, score MMSE, obésité, MCV
BU et al. Chine (7)	128 MA 49/128 HP	135 41/135 HP	Serum HP IgG anticorps	MA	OR	1.39 ; IC95% [0.80-2.40]	Age, sexe, éducation, APOE, MC, DM, hypercholestérolémie, HTA
Kountouras et al. Grèce (6)	50 MA 44/50 HP	30 14/30 HP	Serum HP IgG anticorps + biopsie (test à l'uréase et histologie)	MA	OR	8.4 ; IC95% [2.4-28.7]	SSE
Shiota et al. Japon (9)	385 MA 239/385 HP	97 58/97 HP	Test urinaire rapide (RAPRUN Hp antibody)	MA	OR	0.94 ; IC95% [0.56-1.58]	Age, sexe
Tsolaki et al. Finlande (15)	36 MA 25/36 HP	31 14/31 HP	Biopsie et Histologie	MA	OR	2.76 ; IC95% [1.01-7.51]	Age, sexe
Georgios et al. Grèce (14)	21 MA 10/21 HP	68 33/68 HP	Serum HP IgG anticorps	MA	OR	0.96 ; IC95% [0.36-2.57]	Age, sexe

MMSE : *mini mental state evaluation* ; MCV : maladie cardio-vasculaire ; IC : Intervalle de confiance ; MC : maladie coronarienne ; DV : démence vasculaire ; HP : *Helicobacter pylori* ; SSE : statut socio-économique ; MA : maladie d'Alzheimer.

## Méta-analyse

Nos résultats suggèrent que les patients infectés par HP ont une probabilité significativement plus importante de développer une MA par rapport à ceux qui ne sont pas positif à HP : OR = 1.36 ; IC95% [1,10-1,69] en random effect. L'hétérogénéité était significative : I<sup>2</sup> = 62 % (**Figure 2**).

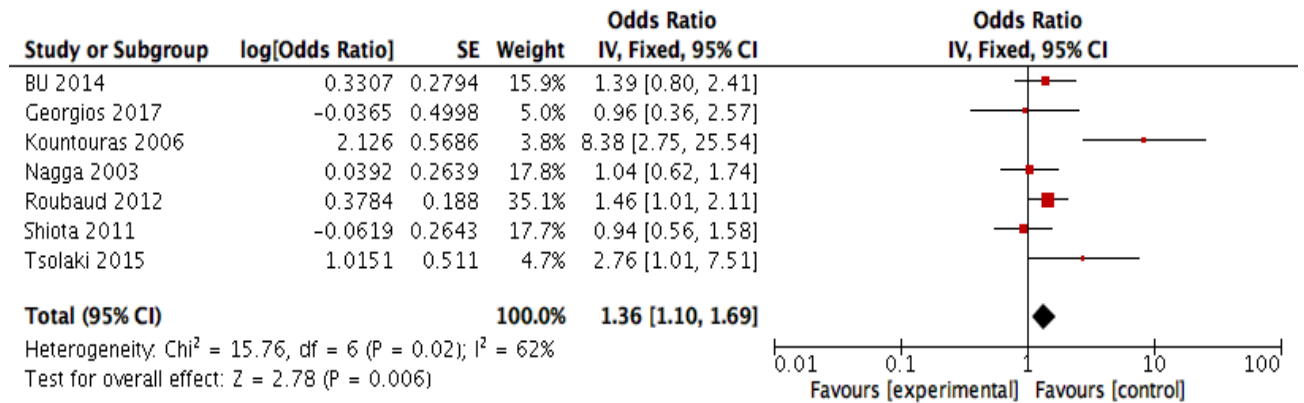


Figure 2. Association entre *Helicobacter pylori* et maladie d'Alzheimer (*forest plot*)

Afin d'explorer les différentes sources d'hétérogénéité, nous avons éliminé l'étude de Kountouras (19), bien que la mesure de l'association de cette étude soit bien plus importante comparé aux autres (OR > 8). Les résultats montraient à nouveau une association significative : OR = 1.27 ; IC95% [1.01 - 1,58] avec une hétérogénéité très faible au test I<sup>2</sup> (3 %) (**Figure 3**).

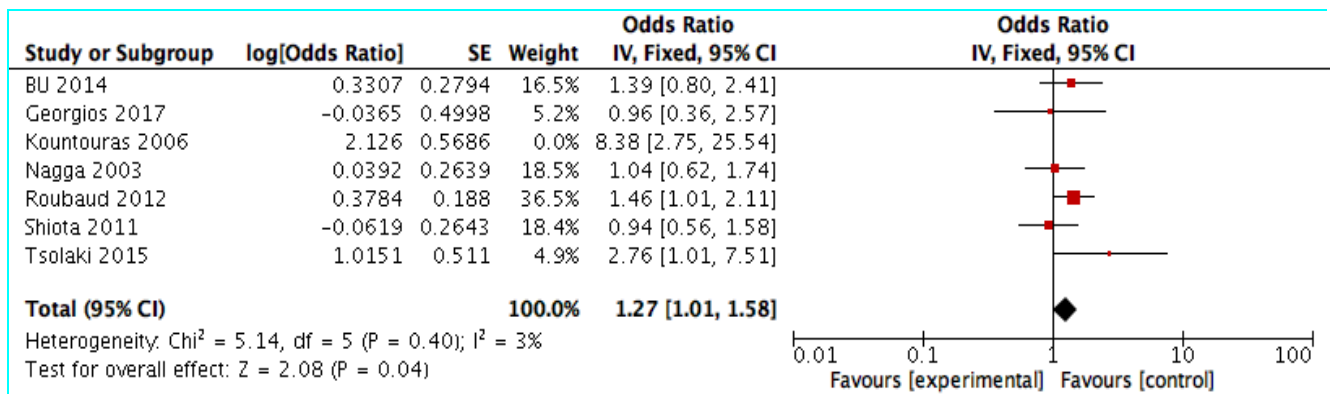
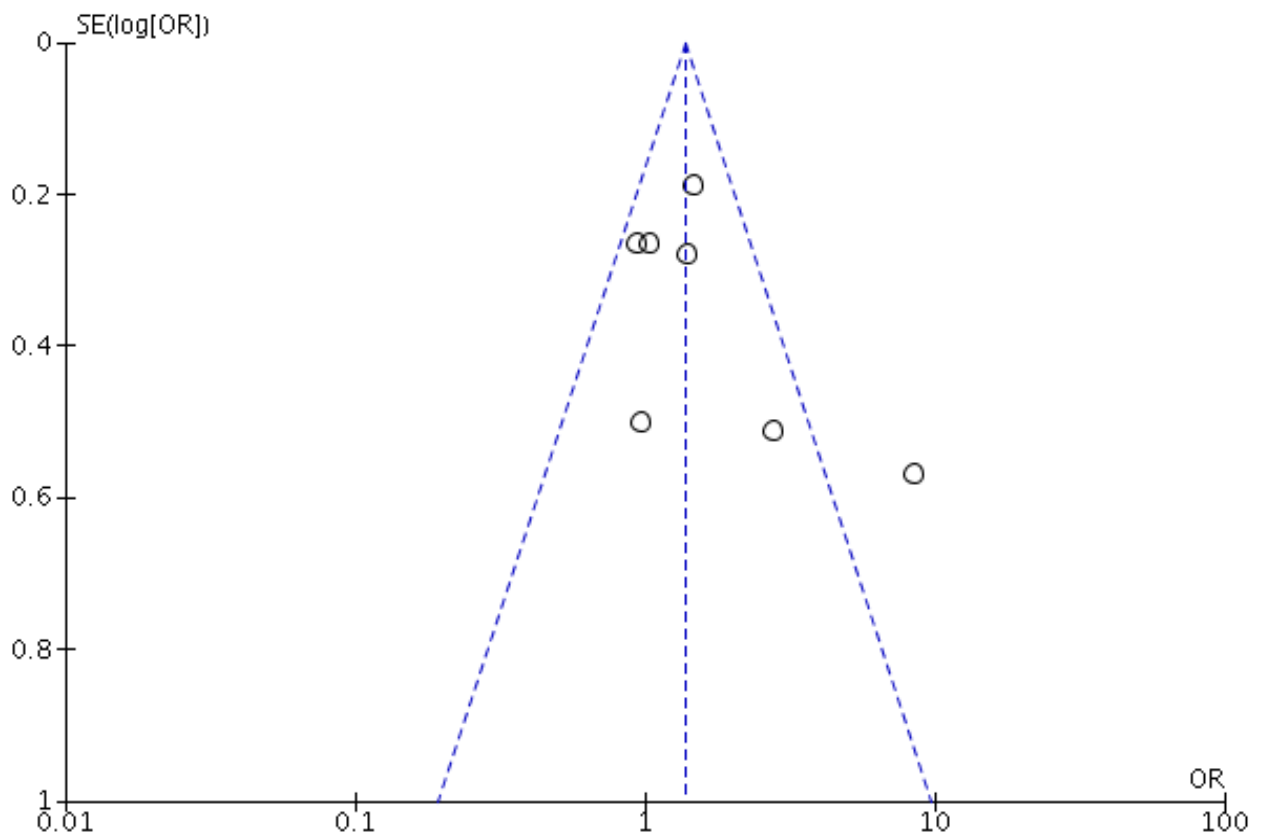


Figure 3. Association entre *Helicobacter pylori* et maladie d'Alzheimer après exclusion de la principale étude source d'hétérogénéité (*forest plot*)

Nous ne montrons pas de biais de publication évident (**Figure 4**).



**Figure 4.** Évaluation du biais de publication à l'aide d'un diagramme en entonnoir (*funnel plot*).

Chaque cercle représente une étude différente. L'axe horizontale représente le log odd ratio (OR) et l'axe verticale l'erreur standard du log OR.

## DISCUSSION

### **Résultats principaux**

Nous avons identifié 12 études observationnelles s'intéressant à la relation entre l'infection à HP et la MA. Les 7 études qui ont été incluses dans la méta-analyse (691 malades d'Alzheimer et 1041 patients contrôles) ont présenté comme variable d'exposition la présence ou non d'HP et comme critère de jugement la maladie d'Alzheimer : 3 rapportent une augmentation de ce risque (19,27,32), 4 ne rapportent pas d'augmentation significative du risque (28–31). Les résultats de notre étude montrent un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer lorsque la présence d'HP était retrouvée chez ces mêmes patients : OR = 1.36 ; IC95% [1,10-1,69] en random effect, et OR = 1.27 ; IC95% [1.01 ; 1,58] après exclusion de l'études de Kountouras, permettant une hétérogénéité non significative ( $I^2 = 3\%$ ).

### **Comparaison à la littérature**

Notre étude complète une première méta-analyse sortie en 2016 dont les données ont montré une association significative entre démence et présence d'HP, mais l'absence de lien dans le sous-groupe MA et HP (17). Nous avons exclu l'étude de Huang et al. (33) de notre analyse contrairement au sous-groupe étudiant le lien entre HP et la MA dans la méta-analyse de Shindler et al. (17) : en effet, nous n'avons pas trouvé de groupe contrôle et les résultats concernant la présence d'HP chez les individus sains manquaient. L'inclusion de l'étude de Huang (33) dans notre méta-analyse ne modifiait pas significativement l'association retrouvée : OR = 1.29 ; IC95% [1.05 ; 1,60].

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées afin d'expliquer la relation entre la présence d'un germe digestif tel qu'HP et l'aggravation voire le déclenchement de la démence.

Les défenses immunitaires induite par HP pourraient être impliquées dans les lésions neurodégénératives en lien avec la maladie d'Alzheimer (34). La présence chronique d'HP au sein de la muqueuse gastrique produit une inflammation et libère de nombreux

médiateurs comme le TNF- $\alpha$  ; ces médiateurs seraient potentiellement impliqués dans la fragilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (35). Par ailleurs, la présence d'HP dans le mucus gastrique entraîne une résistance à l'activité des défensines et une surexpression de celles-ci (36). Les défensines sont des peptides pro-inflammatoires, intervenant dans l'immunité innée, produites lors d'une infection à HP ; elles se fixent sur la membrane des cellules microbiennes pour aboutir à leur lyse et protéger la muqueuse gastrique. La surexpression des défensines induites par HP pourrait modifier la réponse adaptative du système immunitaire et participer à la perméabilité de la BHE (21,22,37).

Les monocytes infectés par la réplication d'HP au sein des vésicules autophagiques pourraient eux aussi accéder au cerveau (théorie du cheval de Troie) et induire une surexpression des défensines (23). Ce processus serait lié à l'inefficacité de la phagocytose sur l'élimination d'HP au sein des polynucléaires neutrophiles et des cellules mononuclées, grâce à une cytotoxine vacuolisante (38–40). Les peptides antimicrobiens induits par l'infection produiraient l'afflux de cellules mastocytaires, libérant des médiateurs de l'inflammation ayant un rôle dans la neurodégénérescence du système nerveux central (37). Dans le cerveau, HP déclencherait également la maturation des cellules dendritiques qui activerait la libération de cytokines pro-inflammatoires via les cellules lymphocytaires T, induisant une mort cellulaire (37).

Une autre façon pour HP d'accéder au système nerveux central serait la voie olfactive : une quantité importante d'HP a été retrouvée dans la cavité nasale qui pourrait constituer un réservoir et participer à la surexpression de la réponse immunitaire dans le cerveau (40).

Des études expérimentales ont également montré qu'HP pouvait être impliqué dans le développement de la MA via l'hyperphosphorylation de la protéine tau (41) et la production de plaque B amyloïde (42). Une autre étude a montré que le taux de marqueurs de l'inflammation (TNF- $\alpha$ , interleukine 8, etc.) dans le liquide céphalorachidien était plus élevé chez les patients atteints de MA lorsqu'ils étaient infectés par HP (41).

En 2011, une étude a exploré les performances des enfants de 6 à 9 ans provenant de milieux socio-économiques différents, selon la présence d'HP dépisté par sérologie ELISA. L'étude montre que le QI des enfants de milieu socio-économique élevé est plus bas lorsque la présence de la bactérie était confirmée (42). Ainsi on peut supposer



que la présence chronique du germe pourrait altérer les capacités cognitives à long terme.

Si un lien physiopathologique entre la présence d'HP et la MA était présent, l'élaboration d'études thérapeutiques pourrait confirmer le lien par amélioration ou stabilisation des fonctions cognitives après éradication du germe. Trois études observationnelles ont tenté de prouver ce lien. La première menée à Taiwan sur un large échantillon de population a montré une diminution de la modification des traitements de la MA dans le groupe où le germe a été éradiqué contrairement au groupe infecté par HP (43). En d'autres termes, les patients non infectés par HP avaient moins de traitements anti Alzheimer introduits ; ce critère de jugement est discutable car il ne reflète pas réellement la progression de la maladie. L'étude de Kountouras et al. a montré sur un suivi de deux ans que les scores fonctionnels et cognitifs de patients atteints de MA traités efficacement contre HP étaient moins altérés que les patients atteints de la MA pour lesquelles le traitement avait échoué (44). Une évaluation de la courbe de survie à cinq ans chez des patients atteints de la MA et infectés par HP versus les patients non infectés a permis de montrer un taux de survie significativement plus long de 10,6 mois chez le groupe traité (45). Cela semble indiquer qu'HP serait impliqué à une certaine mesure dans le pronostic évolutif de la MA.

L'association possible entre HP et la maladie d'Alzheimer a été testée sur des modèles murins. Dans une récente étude, il n'y avait pas de plaque amyloïde ou signes de neuro-inflammation chez des souris sensibles à l'inflammation d'HP, après 18 mois de suivi (46). Une deuxième étude est en cours afin de déterminer l'implication de l'infection sur les lésions histologiques de souris prédisposées à la MA. En parallèle Wang et al. a montré qu'HP était impliqué dans la production du peptide A $\beta$ 42 dans le cortex et l'hypothalamus de rats, conduisant à un déficit de la mémoire et des apprentissages spatiaux et altérant la maturation synaptique (47). Une protéine produite par HP nommée Hpn pourrait être impliquée dans la production de ces fibrilles de type amyloïde *in vitro* (48).

HP pourrait également induire une hyperphosphorylation de la protéine tau *in vitro* et *in vivo* chez le rat en activant la GSK-3B, une enzyme impliquée dans la production de cette protéine dans les cellules neuronales (49,50).

### **Forces et limites de l'étude**

Notre méta-analyse a pu être réalisée avec une hétérogénéité faible après l'élimination d'une étude en faveur d'un lien entre HP et MA. Il n'y avait pas de biais de publication important.

Les données des différentes études étant recueillies de façon rétrospective, un biais de déclaration est possible. Chaque étude possède ses propres faiblesses dans le recueil de données : ainsi, les études sont ajustées sur les principaux facteurs de confusion potentiels (notamment l'âge et le sexe) mais certains facteurs ne sont pas pris en compte dans toutes les études, comme le niveau d'éducation.

Le mode de mesure et la prévalence du germe au sein d'une population peuvent créer des biais de mesure (51). La présence d'HP est déterminée dans la majorité des études par sérologie sanguine ; or, le *Gold Standard* consiste en la détection du germe par histologie (52). Ce *Gold Standard* a été choisi dans l'étude de Kountouras qui représente l'association la plus significative, mais est une source d'hétérogénéité importante dans notre méta-analyse. Contrairement à l'histologie, la sérologie peut poser un problème de mesure car la présence d'IgG peut se retrouver plusieurs mois voire jusqu'à un an dans le sérum après l'éradication d'HP.

La prévalence du germe au sein d'une population peut également être sujet à discussion. Si la prévalence d'HP est importante au sein du groupe contrôle, elle peut entraîner un manque de puissance et des résultats non significatifs (51). Il faudrait alors inclure un plus grand nombre de patients afin de prouver que cette association n'existe réellement pas. La majorité des études sont de petite taille, ce qui peut également poser un problème de puissance insuffisante. Tous ces éléments pourraient influencer l'ampleur de l'association entre l'infection à HP et la MA. La méta-analyse permet une mesure d'association plus précise.

La façon de confirmer une démence est également difficile et parfois peu reproductible. En effet le diagnostic repose de nos jours sur un faisceaux d'arguments cliniques, biologiques et par imagerie. Or les tests neuropsychologiques peuvent être perturbés par un état dépressif ou la consommation de benzodiazépines par exemple. De plus, notre étude s'est intéressée à la MA. Les démences mixtes sont nombreuses et la présence de facteurs confondant comme une dysthyroïdie (53) ou une carence en folates (54) devraient systématiquement être recherchés.

Enfin, notre méta-analyse met en évidence une association possible entre MA et HP ; cette association peut se révéler être un facteur de risque, un facteur favorisant, un

facteur déclenchant, mais également un facteur de confusion avec le niveau socio-économique.

### **Perspectives**

Comme proposé plus haut, d'autres études avec de plus grands effectifs sont nécessaires, avec un bon contrôle des facteurs de confusion pour confirmer l'association mise en évidence dans notre méta-analyse. Compte tenu des caractéristiques de la population (maladie d'Alzheimer et infection à *Helicobacter pylori*), une telle étude pourrait être menée dans de grandes bases de données hospitalières comme le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) ou ambulatoires comme le Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) en France. Des études de cohorte rétrospectives pourraient également être réalisées à partir des données de patients ayant des résultats anatomopathologiques après une fibroscopie œsogastroduodénale.

Des essais randomisés contrôlé évaluant le rôle du traitement d'HP sur le développement de la démence pourraient également être réalisés pour confirmer ou infirmer cette association.

## CONCLUSION

La présence d'HP semble être un facteur associé à la MA. La perturbation des défenses immunitaires, la production de médiateurs de l'inflammation et la fragilisation de la BHE pourraient expliquer cette association. Néanmoins, les données des études ont été recueillies de façon rétrospective, des biais tels que la sensibilité des moyens de mesure ou la prévalence du germe dans certaines populations peuvent fausser les résultats. Par ailleurs, la nature pandémique de l'infection à HP et la sous-identification des patients infectés par HP et/ou des patients atteints de MA rendent difficile l'analyse des données. Des études sur l'impact de l'éradication d'HP sur la MA pourraient permettre de valider ou infirmer notre hypothèse.

## **Financement**

Aucun financement n'a été reçu pour cette étude.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2017 16;390(10113):2673–734.
2. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2018 Mar 1;14(3):367–429.
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2112–7.
4. L'état de santé de la population en France. InVS; 2017.
5. Helmer C, Grasset L, Peres K, Dartigues J. Évolution temporelle des démences : état des lieux en France et à l'internationale. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;28–29:467–73.
6. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939–44.
7. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734–46.
8. Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- $\beta$  peptide clearance. *Sci Transl Med*. 2011 Jun 29;3(89):89ra57.
9. Medina M, Avila J. The role of extracellular Tau in the spreading of neurofibrillary pathology. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:113.
10. Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke*. 2012 Sep;43(9):2526–34.
11. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Jun;11(6):710–7.
12. Rapp T, Andrieu S, Chartier F, Deberdt W, Reed C, Belger M, et al. Resource Use and Cost of Alzheimer's Disease in France: 18-Month Results from the GERAS Observational Study. *Value Health*. 2018 Mar 1;21(3):295–303.

13. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014 Aug;13(8):788–94.
14. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017 Dec 16;390(10113):2673–734.
15. Kivimäki M, Singh-Manoux A. Prevention of dementia by targeting risk factors. *Lancet.* 2018 Apr 21;391(10130):1574–5.
16. Garre-Olmo J. [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Rev Neurol.* 2018 Jun 1;66(11):377–86.
17. Shindler-Itskovitch T, Ravona-Springer R, Leibovitz A, Muhsen K. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2016;4(15): 1431–42.
18. Richy F, Mégraud F. L'infection par Helicobacter pylori responsable d'affection extra-digestives : mythe ou réalité ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2003;27(3):459-466.
19. Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, Boziki M, Zavos C, Karatzoglou P, Chatzopoulos D, Venizelos I. Relationship between Helicobacter Pylori Infection and Alzheimer Disease. *Neurology.* 2006;66(6): 938–40.
20. Alvarez-Arellano L, Camorlinga-Ponce M, Maldonado-Bernal C, Torres J. Activation of human neutrophils with Helicobacter pylori and the role of Toll-like receptors 2 and 4 in the response. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;51(3):473–9.
21. Schluesener H, Meyermann R. Neutrophilic defensins penetrate the blood-brain barrier. *J Neurosci Res.* 1995;42(5):718–23.
22. Kocsis ÁK, Ocsosvzky I, Tiszlavicz L, Tiszlavicz Z, Mándi Y. Helicobacter pylori induces the release of  $\alpha$ -defensin by human granulocytes. *Inflamm Res.* 2009;58(5):241-7.
23. Itzhaki RF, Wozniak MA, Appelt DM, Balin BJ. Infiltration of the Brain by Pathogens Causes Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging.* 2004;25(5):619–27.
24. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* 2015 Jan 1;15(157):39–44.
25. Rayyan QCRI, the Systematic Reviews web app [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: <https://rayyan.qcri.org/welcome>
26. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. [Internet]. [cited 2018 Sep 30]. Available from: </help/tools-and-software/revman-5>

27. Roubaud Baudron C, Letenneur L, Langlais A, Buissonnière A, Mégraud F, Dartigues JF, Salles N, Personnes Agées QUID Study. Does Helicobacter Pylori Infection Increase Incidence of Dementia? The Personnes Agées QUID Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;1(61): 74–78.
28. Nägga K, Rajani R, Mårdh E, Borch K, Mårdh S, Marcusson J. Cobalamin, Folate, Methylmalonic Acid, Homocysteine, and Gastritis Markers in Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16(4):269–75.
29. Efthymiou G, Dardiotis E, Liaskos C, Marou E, Tsimourtou V, Rigopoulou EI, et al. Immune responses against Helicobacter pylori -specific antigens differentiate relapsing remitting from secondary progressive multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):7929.
30. Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, Yamamoto K, Ohno S, Kuroda A, et al. The relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol*. 2011;258(8):1460–3.
31. Bu X-L, Yao X-Q, Jiao S-S, Zeng F, Liu Y-H, Xiang Y, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(12):1519–25.
32. Tsolaki F, Kountouras J, Topouzis F, Tsolaki M. Helicobacter pylori infection, dementia and primary open-angle glaucoma: are they connected? *BMC Ophthalmol*. 2015;15(1):24.
33. Huang W-S, Yang T-Y, Shen W-C, Lin C-L, Lin M-C, Kao C-H. Association between Helicobacter pylori infection and dementia. *J Clin Neurosci*. 2014;21(8):1355–8.
34. Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, Zavos C, Polyzos SA, Kazakos E, et al. A proposed role of human defensins in Helicobacter pylori-related neurodegenerative disorders. *Med Hypotheses*. 2014;82(3):368–73.
35. Wilmes M, Sahl H-G. Defensin-based anti-infective strategies. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(1):93–9.
36. Lee SK, Josenhans C. Helicobacter pylori and the innate immune system. *Int J Med Microbiol*. 2005;295(5):325–34.
37. Kazakos EI, Kountouras J, Polyzos SA, Deretzi G. Novel aspects of defensins' involvement in virus-induced autoimmunity in the central nervous system. *Med Hypotheses*. 2017;102:33–6.
38. Andersen LP, Blom J, Nielsen H. Survival and ultrastructural changes of Helicobacter pylori after phagocytosis by human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 1993;101(1):61–72.
39. Zu Y, Cassai ND, Sidhu GS. Light microscopic and ultrastructural evidence of in vivo phagocytosis of Helicobacter pylori by neutrophils. *Ultrastruct Pathol*. 2000;24(5):319–23.



40. Zavos C, Kountouras J, Sakkias G, Venizelos I, Deretzi G, Arapoglou S. Histological Presence of *Helicobacter pylori* Bacteria in the Trabeculum and Iris of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2012;47(3):150–6.
41. Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol Aging.* 2012;33(5):1009.e11-1009.e19.
42. Muhsen K, Ornoy A, Akawi A, Alpert G, Cohen D. An association between *Helicobacter pylori* infection and cognitive function in children at early school age: a community-based study. *BMC Pediatr.* 2011 May 25;11(1):43.
43. Chang YP, Chiu GF, Kuo FC, Lai CL, Yang YH, Hu HM et al. Eradication of *Helicobacter pylori* Is Associated with the Progression of Dementia: A Population-Based Study. *Gastroenterology Research and Practice.* 2013. Article ID 175729. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2013/175729/>
44. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Grigoriadis N, Deretzi G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2009;256(5):758–67.
45. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Deretzi G, Chatzigeorgiou S, et al. Five-year Survival After *Helicobacter pylori* Eradication in Alzheimer Disease Patients: *Cogn Behav Neurol.* 2010;23(3):199–204.
46. Roubaud Baudron C, Chambonnier L, Buissonnière A, Giese A, Macrez N, Cho Y, et al. An Eighteen-Month *Helicobacter* Infection Does Not Induce Amyloid Plaques or Neuroinflammation in Brains of Wild Type C57BL/6J Mice. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(4):1045–50.
47. Wang X-L, Zeng J, Feng J, Tian Y-T, Liu Y-J, Qiu M, et al. *Helicobacter pylori* filtrate impairs spatial learning and memory in rats and increases  $\beta$ -amyloid by enhancing expression of presenilin-2. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:66.
48. Ge R, Sun X, Wang D, Zhou Q, Sun H. Histidine-rich protein Hpn from *Helicobacter pylori* forms amyloid-like fibrils in vitro and inhibits the proliferation of gastric epithelial AGS cells. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(8):1422–7.
49. Wang X-L, Zeng J, Yang Y, Xiong Y, Zhang Z-H, Qiu M, et al. *Helicobacter pylori* filtrate induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3 $\beta$ . *J Alzheimers Dis.* 2015;43(1):153–65.
50. Wang X. Conditional components of *Helicobacter pylori* induces tau hyperphosphorylation and cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2012;8(4):P468–9.
51. Kountouras J, Zavos C, Boziki M, Gavalas E, Kyriakou P, Deretzi G. Association between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol.* 2011;258(11):2086–2086.
52. Kusters JG, Vliet AHM van, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449–90.

53. Chavanne D, Constans T, Petit A, Mondon K, Hommet C. Hypothyroïdie et cognition chez le sujet âgé. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011;9(4):477–89.
54. Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ma F, Ji Y, et al. Associations between Alzheimer's disease and blood homocysteine, vitamin B12, and folate: a case-control study. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12(1):88–94.

## ANNEXES

### **Annexe 1. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA**

#### 1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- Syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

#### 2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
  - normalité du liquide céphalo-rachidien
  - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
  - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

#### 3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs

- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- - crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

## Annexe 2 : Hypothèses physiopathologiques sur l'implication d'*Helicobacter pylori* sur le développement de la maladie d'Alzheimer



**Fig. 1.** Mécanismes proposés pour les défensines humaines dans les troubles neurodégénératifs induits par *Helicobacter pylori* (Hp). L'infection à HP pourrait être impliquée dans la dégradation de la barrière hémato-encéphalique / barrière hémato-oculaire en relâchant des médiateurs et des défensines inflammatoires, en particulier ceux présentant une distribution unique aux sites de la barrière hématologique; Hp peut activer les granulocytes et les défensines, sécrétées par les granulocytes activés, pénétrer dans la BHE, accéder au cerveau, contribuant ainsi éventuellement à la neurodégénérescence; les défensines induisent le recrutement de mastocytes qui, en libérant des médiateurs inflammatoires, induisent la BHE et des modifications neuropathologiques du système nerveux central (SNC) impliquant une expression anormale de la défensine; La cytotoxine Hp VacA favorise la survie intracellulaire de Hp et les monocytes activés (éventuellement infectés par Hp en raison d'une autophagie déficiente) pourraient accéder au cerveau (théorie du cheval de Troie), via une perturbation de BHE / BHO, déclenchant ainsi le développement et la progression de troubles neurodégénératifs, éventuellement en induisant une expression anormale des défensines; Lorsque la Hp atteint le cerveau, elle peut déclencher la maturation et l'activation des cellules dendritiques (CD) liées à la défensine, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires par les cellules T effectrices, favorisant ainsi la lésion des cellules neuronales et la mort. Hp, par la voie orale-nasale-olfactive, pourrait également accéder au cerveau, entraînant le développement de maladies dégénératives via une régulation anormale des réponses immunitaires innées et adaptatives éventuellement induite, du moins en partie, par une stimulation inappropriée (perturbation) de la défensine.

**Annexe 3 : Critères PRISMA (checklist)**

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	1
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	2
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	3
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Not concerned
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	4
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	4
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	4

Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	4
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	Not concerned
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	5
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I <sup>2</sup> ) for each meta-analysis.	5
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Not concerned
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	5
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	7,8
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	7,8
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	7,8
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	9
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	10
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	10
<b>DISCUSSION</b>			

Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	11
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	14
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	16
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	17

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097



## **Annexe 4 : Définitions utiles dans la méta-analyse**

**Random effect** : Le modèle à effets aléatoire ou « random effect » est un modèle permettant d'additionner le poids de chaque étude en tenant compte du nombre de participant de chaque étude mais également des différences intrinsèques de celles-ci. On suppose que l'effet réel est différent d'une étude à l'autre en fonction par exemple des caractéristiques de la population.

**Fixed effect** : Le modèle à effets fixes ou « fixed effect » représente un modèle de sommation ne tenant pas compte des différences intrinsèques aux populations de chaque étude. L'effet réel de chaque étude est supposé être de même importance dans toutes les études. Le résultat va donc être dominé par les études dont le nombre de participant est élevé.

**Hétérogénéité** : Elle doit être recherchée à l'aide d'un test du Khi2 ou le test I2 mesurant la non concordance entre les études ; une valeur I2 < 25 % indique une hétérogénéité faible.

**Variance** : Elle permet de calculer le poids d'une étude et représente le carré de l'erreur type, lui-même inversement proportionnel à la racine carrée du nombre de participants. En d'autres termes, plus le nombre de participant sera élevé, plus l'erreur type et la variance seront faibles et précises. Il existe deux sortes de variance ; celle liée au nombre de participant des études et celle déterminée par les différences entre chaque population d'étude. Si des études ont peu de variabilité intrinsèque, alors le deuxième type de variance est quasi inexistant et le résultat final sera le même qu'avec une analyse à effets fixes.

**AUTEUR : Nom SAHEB**

**Prénom : Mehdi**

**Date de soutenance : 16 janvier 2019**

**Titre de la thèse : Association entre infection à *Helicobacter pylori* et la maladie d'Alzheimer : revue de littérature et méta-analyse**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : DES de Médecine Générale**

**Mots-clés : maladie d'Alzheimer, *Helicobacter pylori*, méta-analyse**

**Résumé :**

**Introduction :** L'infection à *Helicobacter pylori* a été associée à la démence de tout type dans certaines études, et parfois à la maladie d'Alzheimer. Notre objectif était de faire une revue de littérature et méta-analyse des études sur ce lien.

**Matériel et méthode :** Une recherche bibliographique a été effectuée à l'aide des bases de données MEDLINE (PubMed), Web of Science, EMBASE, Cochrane et OVID-Medline. Le critère principal de jugement était la présence de la maladie d'Alzheimer. Le facteur d'exposition était la présence d'*Helicobacter pylori*. Deux examinateurs indépendants ont extrait les données en aveugle grâce au logiciel d'exploitation Rayyan QCRI. Les critères PRISMA ont été respectés afin de garantir la rigueur méthodologique. La méta-analyse a été conduite selon un modèle à effet aléatoire avec une analyse de sensibilité et un funnel plot afin d'explorer les biais de publications.

**Résultats :** Nous avons identifié 287 articles dont 17 traitaient de l'association entre maladie d'Alzheimer et *Helicobacter pylori*. Notre méta-analyse sur 7 articles montrait une association significative entre l'infection à *Helicobacter pylori* et la maladie d'Alzheimer : OR = 1.36 (IC95% [1.10 ; 1.69]). Nous n'avons pas mis en évidence de biais de publication.

**Conclusion :** L'infection à *Helicobacter pylori* semble être un facteur associé à la maladie d'Alzheimer. D'autres études prospectives sont nécessaires afin de confirmer ces résultats et d'éclaircir l'impact d'une éradication de la bactérie sur le devenir cognitif de ces patients.

**Composition du Jury :**

**Président : Madame le Professeur Florence PASQUIER**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michaël ROCHOY**