

Helicobacter pylori

La découverte d'*Helicobacter pylori* date de 1982, avec la mise en évidence histologique par Warren de bacilles spiralés « *Campylobacter-like* » au sein de biopsies de gastrites chroniques, puis l'isolement du germe en culture par Marshall.

C'est un bacille à Gram négatif, incurvé ou spiralé, mobile par quatre à six flagelles polaires. Il appartient à la branche ϵ des protéobactéries, ensemble de bactéries adaptées au mucus digestif, comprenant également les genres *Campylobacter* et *Arcobacter*. C'est un germe microaérophile, catalase +, oxydase + et surtout important producteur d'uréase.

L'infection à *Helicobacter pylori* est la cause d'une gastrite chronique retrouvée chez tous les sujets infectés. La grande majorité des patients présente une forme bénigne asymptomatique mais, dans 5 % des cas, la gastrite évolue, après plusieurs décennies, vers un ulcère duodénal ou gastrique. Les signes cliniques sont des douleurs épigastriques, à type de crampes ou de brûlures, ou un syndrome dyspeptique. Les deux complications principales sont l'hémorragie et la perforation. Plus rarement, de 0,5 à 1 % des sujets infectés présentant des facteurs génétiques de prédisposition, l'inflammation prolongée de la muqueuse évolue vers l'atrophie puis l'adénocarcinome gastrique. Enfin, le lymphome gastrique du MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) est associé dans 90 % des cas à une infection à *Helicobacter pylori*. Chez l'enfant, les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont les douleurs abdominales récurrentes, mais ces manifestations sont peu spécifiques. En effet, plusieurs publications ne rapportent pas de différence significative entre la présence de douleurs abdominales récurrentes et l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant.

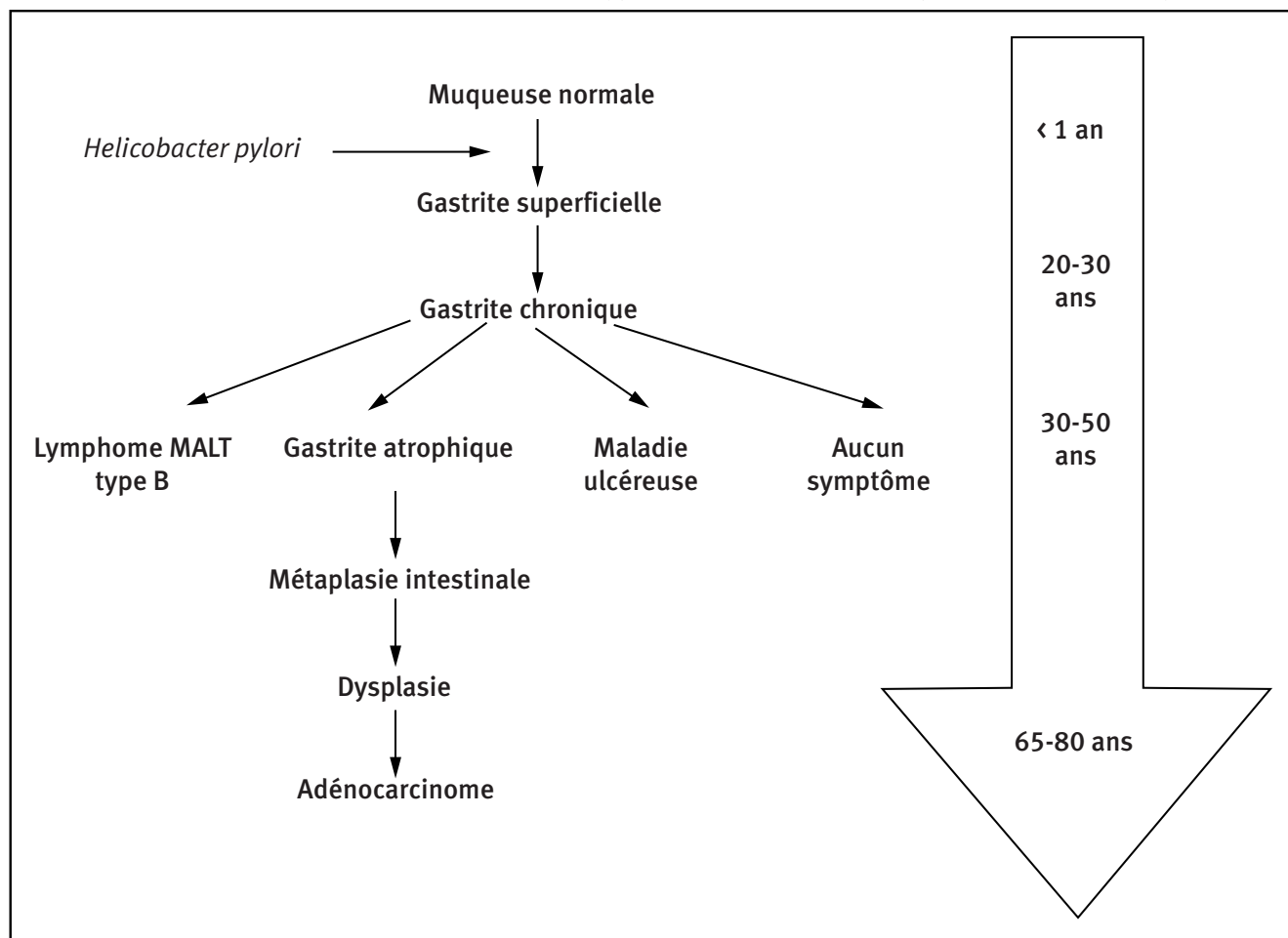
La prévalence de l'infection est très variable selon les pays, leur degré d'industrialisation et leur développement économique. Elle est de 10 à 30 % chez l'adulte en Europe, aux États-Unis et en Australie, et atteint 80 à 90 % en Afrique, Amérique du Sud, Inde et Chine. Chez l'enfant, la prévalence de l'infection dans les pays industrialisés se situe entre 5 et 25 % selon l'origine ethnique et atteint 50 % dès l'âge de 5 ans dans les pays en voie de développement. Le taux d'acquisition est le plus élevé chez l'enfant de moins de 5 ans. Les facteurs de risque les mieux établis sont liés aux conditions de vie, notamment le bas niveau socioéconomique de la famille : la surpopulation des lieux d'habitation, le manque d'hygiène (absence d'eau courante, non-lavage des mains avant de manger) ainsi que le bas niveau d'instruction.

Le réservoir est l'estomac de l'homme. Plusieurs modes de transmission interhumaine sont suspectés. Dans l'enfance, la transmission intrafamiliale est rapportée dans deux tiers des cas. Il s'agit d'une transmission interhumaine directe entre enfants ou plus fréquemment des parents aux enfants. L'infection de la mère, notamment, est liée à un risque d'acquisition de 4 à 8 fois plus important chez l'enfant. La voie oro-orale interhumaine directe semble la plus probable, mettant en cause le liquide gastrique. La voie féco-orale lors d'épisodes diarrhéiques a été suggérée.

Le pouvoir pathogène d'*Helicobacter pylori* réside dans son aptitude à coloniser la muqueuse gastrique, à persister dans l'estomac en échappant aux défenses immunes de l'hôte, et enfin, dans sa capacité à induire des lésions muqueuses. Parmi les facteurs de colonisation, les plus importants semblent être la production d'uréase, l'adhérence, la mobilité, la production de facteurs modifiant la sécrétion gastrique et la présence de systèmes de captation du fer. Les mécanismes de persistance comprennent la capacité d'échapper à la défense humorale (saturation des anticorps, probablement variation antigénique) et de s'opposer à la phagocytose. Les facteurs d'action toxique pour la muqueuse gastrique peuvent être divisés en deux groupes : facteurs d'action directe (cytotoxine vacuolisante codée par le gène *vacA*, ammoniac, lipopolysaccharide) et facteurs d'action indirecte. Toutes les souches possèdent le gène *vacA*, mais seulement 40 à 55 % des isolats cliniques produisent une toxine *in vitro*. Parmi les facteurs d'action indirecte, le gène *cagA*, présent chez certaines souches d'*Helicobacter pylori*, a été identifié comme le meilleur marqueur de pathogénicité. Il est à noter que les souches *cagA* positives sont le plus souvent productrices de la cytotoxine *vacA*, avec un risque associé plus important de développement d'ulcère, d'atrophie gastrique et de cancer gastrique. Le gène code pour une protéine CagA, très immunogène, responsable de la production accrue de cytokines (TNF α , IL1 α , IL1 β , IL8) par les cellules épithéliales gastriques, et donc du recrutement et de l'activation de polynucléaires neutrophiles ainsi que de lymphocytes, cause d'une importante inflammation locale.

La muqueuse gastrique antrale, suite à la colonisation par *Helicobacter pylori*, est donc le siège d'une inflammation aiguë puis chronique superficielle, habituellement asymptomatique. En l'absence d'éradication du germe et après plusieurs décennies, il peut se produire une atrophie de la muqueuse avec extension des lésions vers le fundus. La gastrite chronique antrale avec sécrétion acide élevée augmente le risque d'ulcère duodénal, la gastrite chronique antrofundique avec sécrétion acide normale ou abaissée celui de l'ulcère gastrique. Dans

Figure 1. Évolution de l'infection à *Helicobacter pylori* vers les maladies gastriques en fonction du temps



In : Mégraud F. – Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 pour le diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*. – Feuilletts Biol 2003 ; 44/253 : p. 12.

certains cas, la gastrite chronique évolue vers la gastrite atrophique, favorisant l'apparition de la métaplasie intestinale, étapes précédant le développement de lésions dysplasiques puis du cancer gastrique. Une association statistique a pu être démontrée entre infection par *Helicobacter pylori* et adénocarcinome gastrique, avec un risque relatif augmenté de l'ordre de deux à quatre fois. Enfin, il existe une association entre lymphome gastrique du MALT et infection à *Helicobacter pylori*. Il se produit localement, suite à l'infection, une réaction folliculaire lymphoïde avec acquisition possible par la muqueuse gastrique d'un tissu lymphoïde organisé de type MALT, lequel représente un mécanisme de défense immunologique. Une régression des lésions est observée après éradication de la bactérie (figure 1).

La troisième conférence de consensus européenne de 2005 (Maastricht 3) a permis de cibler la population

justifiant d'un traitement. Elle comprend les patients porteurs d'un ulcère peptique, d'un lymphome du MALT, d'une atrophie gastrique, d'une résection partielle gastrique pour cancer, ainsi que les malades ayant un apparenté du premier degré ayant un cancer et les malades désirant une éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*. Plusieurs études ont montré un bénéfice symptomatique et un bon rapport coût/efficacité de la stratégie du « test and treat » par rapport à la stratégie préconisant l'endoscopie première.

Le traitement associe un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à 2 antibiotiques choisis parmi l'amoxicilline, le métronidazole ou la clarithromycine pendant 7 à 14 jours. Le schéma thérapeutique de première intention repose sur l'association IPP-clarithromycine-amoxicilline. En effet, le taux de succès est actuellement de 70 %. L'association IPP-clarithromycine-imidazolé est réservée aux cas de contre-indication aux β -lacta-

mines, car elle comprend 2 antibiotiques fréquemment inducteurs de résistance d'*Helicobacter pylori*. L'association IPP-amoxicilline-métronidazole est proposée en cas de contre-indication à la clarithromycine ou en seconde intention en cas d'échec au traitement initial, en raison de son taux de succès inférieur à celui de l'association IPP-clarithromycine-amoxicilline et en raison de sa moins bonne tolérance. La durée de traitement en première intention est de 7 jours. Cependant, en raison d'un risque d'échec thérapeutique de 30 % avec une trithérapie de 7 jours, la durée de traitement peut d'emblée être de 14 jours (tableau 3).

Le risque d'échec thérapeutique est fonction de la mauvaise observance du patient au traitement prescrit et de la résistance primaire (résistance avant traitement) de la souche aux antibiotiques. En France, la résistance primaire est de l'ordre de 21 % à la clarithromycine et de 43 % au métronidazole. Elle est de 8 à 10 % pour les fluoroquinolones et négligeable pour les tétracyclines et l'amoxicilline. La double résistance au métronidazole et à la clarithromycine est de l'ordre de 5 à 10 % en Europe. Elle atteint 50 % en cas d'échec à une antibiothérapie associant clarithromycine et métronidazole. Le traitement de troisième ligne peut s'appuyer sur deux nouvelles classes d'antibiotiques : la rifabutine, dont l'usage doit être limité en raison du risque d'apparition de résistance chez les mycobactéries, et les nouvelles quinolones, notamment la lévofloxacine. Cependant, l'augmentation de la résistance primaire aux quinolones justifie là aussi de limiter leur prescription.

L'éradication est de 100 % en cas de sensibilité à la clarithromycine contre 0 % en cas de résistance et de 83 % contre 17 % pour le métronidazole. Ces données plaident en faveur d'une mise en culture plus systématique des biopsies gastriques afin d'instaurer une antibiothérapie adaptée, notamment après deux échecs thérapeutiques, et afin de suivre l'évolution des résistances. Si l'étude de la sensibilité à la clarithromycine est utile, elle est moins évidente pour le métronidazole en l'absence de corrélation de la résistance *in vitro* avec la résistance *in vivo*.

Les méthodes diagnostiques sont classées en « invasives » et « non invasives » selon qu'elles nécessitent ou non une fibroscopie gastroduodénale.

Méthodes invasives

Le prélèvement est pratiqué dans la région de l'antré et du fundus.

— Test rapide à l'urée

Ce test est basé sur la recherche de l'activité uréasique d'*Helicobacter pylori*. Il présente l'avantage de pouvoir être pratiqué par le gastroentérologue dans la salle d'endoscopie. La spécificité est excellente, mais la sensibilité est de l'ordre de 80 à 95 % selon le test utilisé, justifiant la réalisation d'un contrôle par un examen bactériologique si le test est négatif.

— Examen anatomopathologique

Il a pour objectif la recherche de lésions de gastrite chronique active et de lésions malignes. *Helicobacter pylori* peut être visualisé sur des coupes colorées au Giemsa modifié ou à la coloration argentique (méthode de Warthin-Starry). Il se présente comme un germe spiralé parfois groupé en « banc de poissons ». Cet examen présente l'inconvénient d'avoir des performances variables en fonction de l'observateur. De plus, il existe un risque de confusion avec d'autres bactéries spiralées comme *Helicobacter heilmannii*.

— Culture

Le diagnostic bactériologique repose sur la mise en évidence du germe en culture. C'est la méthode de référence. Elle a une sensibilité de 70 %, une spécificité de 100 % et présente un intérêt particulier car elle permet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques. En pratique, l'emploi d'un milieu de transport spécifique est nécessaire si l'ensemencement est différé au-delà de 4 heures et le prélèvement doit être broyé plutôt que dilacéré. Un examen direct au Gram et un test à l'urée seront réalisés en plus de la culture.

Tableau 3. Prise en charge thérapeutique de l'éradication d'*Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant

Trithérapie	Associations	Durée du traitement
Traitement de première intention Si : • contre-indication aux β-lactamines • contre-indication à la clarithromycine	IPP-clarithromycine-amoxicilline IPP-clarithromycine-imidazolé IPP-amoxicilline-imidazolé	7 à 14 jours
Traitement de seconde intention (échec du traitement initial)	IPP-amoxicilline-imidazolé	Préférentiellement 14 jours

In : Afssaps. – Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. Septembre 2005. – Disponible sur : <http://afssaps.sante.fr/pdf/10/mp150905.pdf>

Après 3 à 12 jours en atmosphère microaérophile, les cultures sur milieux sélectifs (cefsulodine, vancomycine, triméthoprim, polymyxine B) présentent de petites colonies rondes et bombées. L'identification repose sur l'aspect macroscopique des colonies, la morphologie des bacilles, la mobilité polaire à l'état frais, les caractères catalase +, oxydase + et uréase +. L'anti-biogramme, après repiquage de la souche, est réalisé à partir d'un inoculum McFarland 3. Amoxicilline, érythromycine, clarithromycine, métronidazole, ciprofloxacin, rifampicine, minocycline sont testés.

— Amplification génique

Récemment, des techniques par PCR directement sur la biopsie, broyée ou lysée, sont apparues. Les amorces utilisées sont issues du gène de l'uréase ou de l'ARN ribosomal 16S. La sensibilité est équivalente à celle de la culture et la spécificité est de 99 %. Cette technique présente l'avantage de ne pas nécessiter de bactéries viables. De plus, elle peut être couplée à la recherche de la résistance à la clarithromycine avec un résultat dans la journée.

Méthodes non invasives

— Test respiratoire à l'urée marquée

Le test respiratoire à l'urée marquée ou *breath test* consiste à mettre en évidence l'activité uréasique d'*Helicobacter pylori* en faisant ingérer au patient de l'urée marquée au ^{13}C , puis à détecter le $^{13}\text{CO}_2$ dans l'air expiré. Dans un premier temps, le patient ingère une solution d'acide citrique ou de jus d'orange, de façon à retarder la vidange gastrique : le ^{13}C est retenu plus longtemps dans l'estomac, ce qui améliore l'efficacité du test et diminue la quantité d'urée marquée ingérée. Un premier recueil de l'air expiré est effectué à T0, un second à T30. L'analyse consiste à mesurer, à l'aide d'un spectromètre de masse, la différence entre T30 et T0 du ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ dans l'air expiré. Une différence supérieure au seuil de la technique témoigne de la présence d'*Helicobacter pylori*.

C'est le meilleur test non invasif pour diagnostiquer une infection, ainsi que pour mettre en évidence l'éradication d'*Helicobacter pylori* (en pratique, il est réalisé 4 semaines après l'arrêt du traitement chez un sujet à jeun). Un test négatif est synonyme de guérison. En cas de résultat positif, une nouvelle endoscopie devra être

pratiquée, avec mise en culture de la biopsie et anti-biogramme, afin d'instaurer un traitement adapté. Sa sensibilité est de 99 % et sa spécificité de 100 %.

— Sérologie

La sérologie peut être proposée pour le diagnostic d'une infection à *Helicobacter pylori*, notamment en cas de prise récente d'antibiotique, de traitement au long cours par inhibiteur de la pompe à protons, en cas d'ulcère hémorragique, de lymphome du MALT et de gastrite atrophique extensive. C'est un test sensible et spécifique. Les IgG apparaissent 3 semaines après le début de l'infection et diminuent de manière significative 4 à 6 mois après l'éradication. La généralisation des tests Elisa utilisant un mélange d'antigènes pariétaux purifiés enrichis d'antigènes bactériens immunogènes permet d'obtenir de bonnes performances diagnostiques de la sérologie : un résultat sérologique négatif permet d'exclure avec une forte probabilité une infection à *Helicobacter pylori* (valeur prédictive négative > 97 %). Une sérologie positive a valeur de dépistage avant la réalisation de l'endoscopie et permet de confirmer l'infection en cas de résultats équivoques des autres méthodes (ulcère hémorragique, traitement antibiotique...). Sa spécificité varie de 84 à 99 % et sa sensibilité de 80 à 95 %.

— Antigène dans les selles

La recherche d'antigène dans les selles présente un intérêt particulier chez l'enfant pour lequel le recueil d'air expiré peut poser problème. L'utilisation d'une technique immunoenzymatique utilisant des anticorps polyclonaux montre une sensibilité de 65 % pour une spécificité de 75 %. L'emploi d'anticorps monoclonaux permet d'améliorer la sensibilité de la technique (85 %). Il peut être utilisé dans le diagnostic et le suivi de l'éradication.

Bismuth, Gastrine



Afssaps.

Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. Septembre 2005.

Disponible sur : <http://afssaps.sante.fr/pdf/10/mp150905.pdf>

Mégraud F.

Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 pour le diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*.

Feuilles Biol 2003 ; 26/253 : 10-12.

Raymond J, Kalach N.

Infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant.

Rev Prat 2006 ; 56 : 5-12.