

# Helicobacter

La découverte du rôle d'*Helicobacter* dans des pathologies gastriques habituellement attribuées au "stress" fut une véritable révolution dans le traitement de ces maladies. Il fallait d'abord imaginer que des bactéries puissent se développer dans des conditions aussi difficiles de pH... Il fallu ensuite bien du talent pour faire le lien entre ulcère et bactérie et envisager un traitement antibiotique et non symptomatique. Peut-être est-ce le premier exemple de maladie où l'intervention insidieuse d'un microorganisme est montrée et qui sera, sans nul doute, suivi d'autres. Elle est de plus cause de cancers gastriques.

## 1. LA BACTÉRIE ET SA DÉCOUVERTE



*Helicobacter* a été découverte en 1907 par KRIENITZ. Mais il fallut attendre 1982 pour qu'elle soit redécouverte puis cultivée par WARREN et MARSHALL.



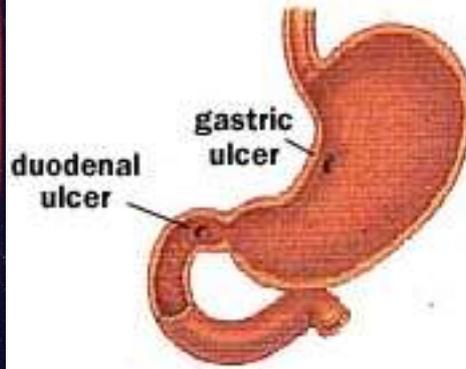
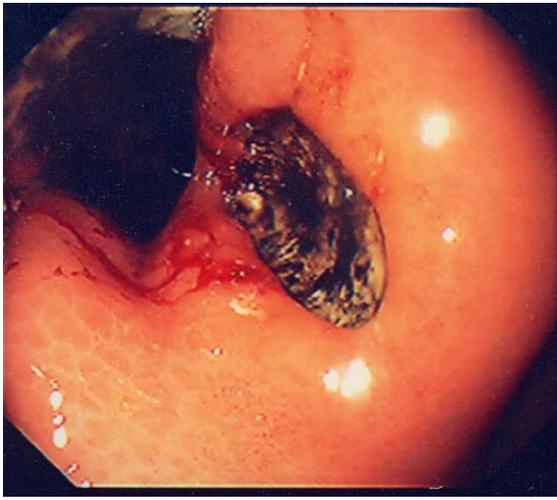
Bergeys :

Class V :	Ordre I : Campylobacterales	famille des Campylobacteraceae
Epsilonproteobacteria		famille des Helicobacteraceae

Elle fut dans un premier temps baptisée *Campylobacter pylori* en raison notamment du caractère microaérophile mais les hybridations ont conduit à la définition d'un nouveau genre. Elle respire glucose ou acides aminés.

*Helicobacter* est spiralé, mesure 0,3 µm sur 4 µm, mobiles par 5 à 6 flagelles polaires engainés. La gaine protéique (ou une double couche phospholipidique) protège ses flagelles de l'acidité gastrique. Elle devient coccoïde dans les vieilles cultures. Son DNA circulaire est entièrement séquencé : il possède 1 667 867 paires de bases codant pour 1590 protéines essentielles.

*Helicobacter* est une bactérie qui est mise en évidence chez des individus présentant toujours des lésions gastriques parfois asymptomatiques. Les personnes souffrant d'ulcères ou de gastrite chronique sont toujours infectées. On le considère donc aujourd'hui comme l'agent de ce type de maladies, agent non forcément unique et pouvant être actif sous conditions favorisantes (tabac, stress, hyperactivité). Toutefois, *H. pylori* est trouvé chez 30 % de la population alors que seulement 3 % feront un ulcère (optionBio 19 juin 1998) et dans les pays pauvres, la prévalence atteint facilement 100%

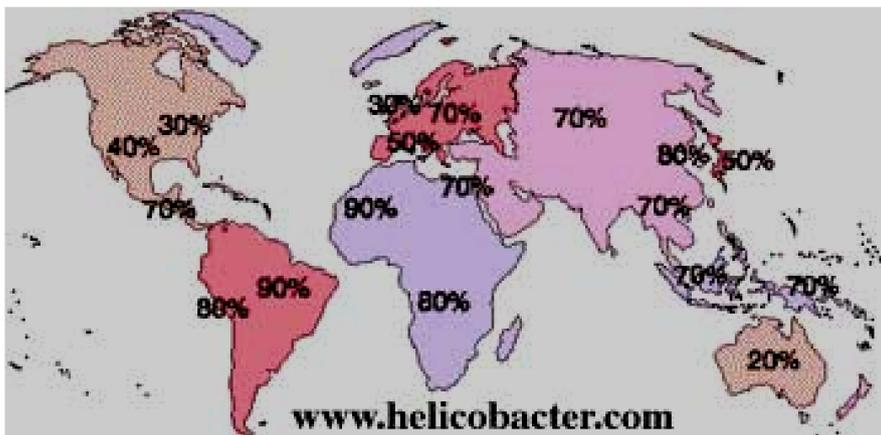


Son implantation gastrique est facilitée par la présence d'une uréase extrêmement active (enzyme à Nickel représentant 10-15% de la masse bactérienne) qui permet la neutralisation de l'acidité. *Helicobacter pylori* semble si adaptée à son biotope qu'en présence d'urée elle ne peut vivre que dans un environnement acide neutralisant l'alcalinité générée par l'uréase. En absence d'urée, son pH optimum est de 4 à 8... Son équipement enzymatique lui permet d'atteindre les cellules antrales en traversant le mucus dont il inhibe en partie la production en s'opposant à l'exocytose des vacuoles. Elle n'entre pas dans les cellules (non invasive). La réaction inflammatoire qu'il provoque, en particulier par une protéine stimulant un des médiateurs de l'inflammation l'IL8, est à l'origine des lésions débutantes qui provoqueront l'ulcère. Mais il est fort probable qu'interviennent des autoanticorps dirigés à la fois contre les antigènes bactériens proches des groupes Lewis x et y et contre les cellules gastriques : l'ulcère pourrait être une maladie auto-immune. L'inflammation n'est pas rencontrée chez tous les individus montrant une susceptibilité individuelle.

Il est aujourd'hui établi que l'adénocarcinome gastrique peut être dû à *Helicobacter pylori*. L'induction de la NO synthase de l'hôte par *Helicobacter*, pourrait être un des éléments conduisant à la cancérisation du fait de l'action des composés oxydés produits.

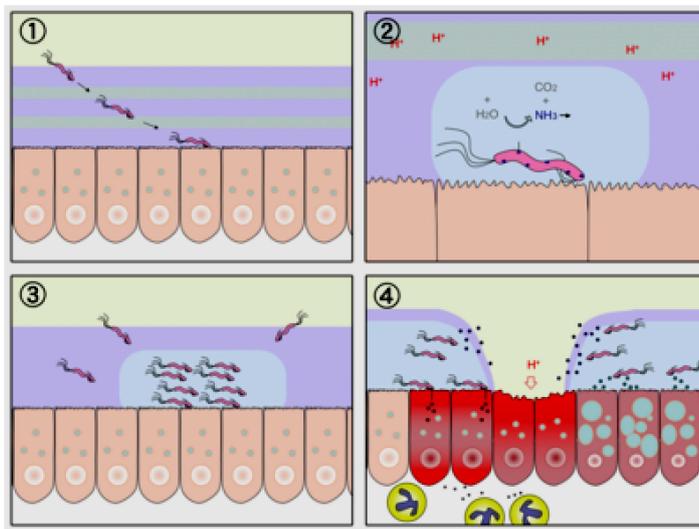
Cette bactérie est extrêmement fréquente : dans les pays sous-développés la séroprévalence est de 100 %. En France elle est de 40 % avec 7 % de cas symptomatiques. La transmission de la bactérie reste très discutée sauf dans le cas des endoscopes. La responsabilité de la transmission oro-orale ne semble pas évidente. La transmission féco-orale reste discutée puisqu'il faut que le germe puisse survivre dans l'intestin malgré l'action des sels biliaires et de la flore commensale. Le réservoir animal est possible mais très certainement limité.

Difficile de dire si l'on doit considérer *Helicobacter* comme un pathogène opportuniste ou un pathogène strict... Sa prévalence majeure sans que tous les colonisés soient atteints plaide pour le côté pathogène opportuniste.



<http://onlwa-staging.herokuapp.com/>

Il semble toutefois possible d'utiliser le séquençage d'*Helicobacter pylori* pour faire l'historique des déplacements des populations humaines : la transmission serait essentiellement intrafamiliale. Voir : <http://www.agoravox.fr/actualites/technologies/article/helicobacter-et-l-homme-117727>.



## 2. DIAGNOSTIC

L'endoscopie digestive est la méthode de référence du diagnostic mais cette technique est délicate et coûteuse. Des méthodes non invasives (et donc indirectes) ont été créées pour l'éviter. Toutefois, seule l'endoscopie permet l'examen de la muqueuse et l'apprécier l'étendue des lésions.

### 2.1. Méthodes non invasives

Il est possible de réaliser une sérologie afin d'apprécier l'infection ou non de l'individu par cette bactérie (Immunoenzymologie). Les IgG apparaissent en 10 à 20 jours.

Une technique immunoenzymatique encore en évaluation détecte des antigènes de *Helicobacter pylori* dans les selles.

Une méthode immunochromatographique apparaît en 2016 chez bioMérieux : (bioNexia® H. pylori)



#### 2 étapes seulement :

- Recueillir les selles dans le tube prévu à cet effet
- Déposer 4 gouttes

**10 minutes de délai**  
pour l'obtention des résultats

**94,9% de concordance**  
avec une technique ELISA<sup>2</sup>

Une méthode particulière de détection de la bactérie consiste à faire avaler au patient de l'urée marquée au <sup>13</sup>C non radioactif, puis de mesurer dans l'air expiré, par spectrométrie de masse, la quantité relarguée de l'isotope (Breath test ou test respiratoire à l'urée marquée). L'éradication de la bactérie est bien montrée par cette technique après les traitements à condition d'attendre la fin du traitement (antibiotiques et antisécrétoire, généralement inhibiteur de la pompe à protons).

#### Procédure du test (option Bio sup 25 juin 1999):

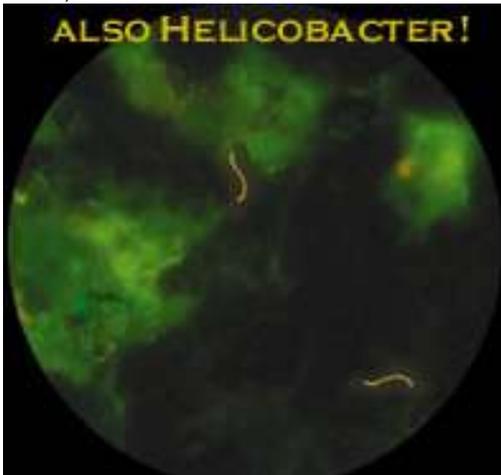
- sujet à jeun mange un repas d'épreuve riche en glucides et lipides pour retarder la vidange gastrique 10 min avant l'épreuve. Il peut être remplacé par une solution d'acide citrique.
- prélever un échantillon basal d'air expiré TB
  - déboucher un vacutainer
  - glisser le tube expirateur au fond,
  - souffler dans le tube 20 s (buée sur le verre)
  - retirer le tube en continuant à souffler,
  - refermer le tube vacutainer
- Faire boire 20 mL d'urée marquée au carbone 13 (3,75 mg/mL)
- Déclencher le chronomètre (to).
- à to + 30 minutes, prélever un 2° échantillon d'air expiré T30.
- Les tubes peuvent être stockés à 20°C durant moins d'un mois avant d'être adressés au laboratoire spécialisé qui réalisera par spectrographie de masse la mesure des concentrations en dioxyde de carbone marqué au carbone 13 dans TB et T30.  
Le test est considéré positif si T30 - TB > 0,5 %



## 2.2. Méthodes invasives

Le diagnostic direct repose sur le prélèvement sous endoscope : le fragment de muqueuse prélevé permettra :

- la recherche directe de l'uréase dans un milieu proche d'Urée Tryptophane (Indole), test de 80% de sensibilité.
- l'observation directe des bacilles sur la biopsie dilacérée ou broyée (état frais au contraste de phase, Gram, immunofluorescence).



- l'isolement.
- la détection par amplification génique (PCR).

## 3. ISOLEMENT

L'isolement utilise un milieu riche comme pour les *Campylobacter* et additionné d'antibiotiques comme le milieu de Skirrow. Biomérieux propose un milieu riche au plasma de cheval additionné d'un mélange plus secret d'antibiotiques (Vancomycine, Cefsulodine, Cycloheximide (=actidione)).

Atmosphère d'incubation microaérophile (voir [Campylobacter](#)).

La culture est lente (2 à 7 jours).

## 4. IDENTIFICATION

L'identification repose sur :

- l'absence d'hémolyse pour des colonies petites (500 µm),
- l'examen microscopique
- la culture microaérophile uniquement (5 % de dioxygène)
- l'oxydase et la catalase (++)
- la mise en évidence de caractères biochimiques qui peuvent l'être facilement dans une galerie API limitée : RAPIDEC pylori (Uréase +, γGT +, PAL +, Nitrate Réductase -)

Remarque : la galerie API-Campylo peut être utilisée.

## 5. TRAITEMENT ET ANTIBIOGRAMME

La technique des disques est utilisable mais ne donne pas des résultats sûrs les courbes de corrélation n'étant pas adaptées au cas particulier d'*Helicobacter*. On conseille plutôt la technique à deux concentrations critiques ou la détermination de la CMI par bandelettes (E-Test).

Les antibiotiques utilisés sont l'amoxicilline, la clarithromycine (macrolide) et le métronidazole. Ils s'avèrent un bon moyen de traitement de l'ulcère, accompagnés d'antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons pour augmenter le pH vers le pH optimal d'action des Ab.

Malheureusement des résistances, pour l'instant limitées, apparaissent au fur et à mesure du développement de la chimiothérapie. C'est en particulier le cas pour l'amoxicilline, la clarithromycine (macrolide) (15% de R) et le métronidazole (30 % de R).

## 6. PROPHYLAXIE

Un vaccin est à l'étude.

## COMPLÉMENTS

Voir : <http://www.microbes-edu.org/professionnel/diag/helicob.html>

---

Voir Revue française des Laboratoires n°316 - octobre 1999 utilisée pour ce travail.

---

## L'épopée d'un buveur de bactéries

(Rubrique : Ces malades qui nous guérissent)

Libération 21 juillet 2004)

Moqué par ses pairs, un Australien a révolutionné le traitement des ulcères digestifs

Il est rare que les découvertes d'un seul individu permettent de changer la vie de millions de gens en moins de dix ans. Les recherches extraordinaires de Barry MARSHALL ont permis cela.» 1995. Les jurés du prix Albert-Lasker rendent hommage à l'homme qui a révolutionné le traitement d'un des maux du XX siècle, les ulcères digestifs. Ridiculisé, dénigré pendant des années par ses pairs, le chercheur australien de 43 ans est enfin reconnu, par un prix américain que beaucoup considèrent comme l'antichambre du prix Nobel. Pour en arriver là, faire admettre l'origine infectieuse de la maladie ulcéreuse, Barry MARSHALL a payé de sa personne. Au sens propre.

### Années 1970

Pour les médecins, ulcère digestif égale stress, excès d'acidité dans l'estomac, éventuellement prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires. Les causes sont évidentes, donc le traitement aussi: des médicaments qui combattent l'acidité du tube digestif. Ils sont souvent efficaces, mais les récives sont légion.

### Premiers travaux

Coïncidence. À l'hôpital royal de Perth (Australie), sous son microscope, l'anatomopathologiste Robin WARREN est persuadé de voir s'agiter de drôles de bactéries dans des prélèvements de tissu gastrique. Ses collègues le chambrent. À la fac, tous ont appris qu'aucun germe ne peut survivre dans un environnement aussi acide que l'estomac. Le jeune Barry MARSHALL, lui, est en quête d'un sujet de recherche de fin d'études de médecine. Son patron l'aiguille vers WARREN. Ensemble, les deux hommes s'escriment à cultiver le mystérieux microbe. Échec total... Jusqu'à un retour de week-end prolongé, à Pâques 1982. Abandonnés cinq jours, les germes ont eu tranquillement le temps de pousser, quand WARREN et MARSHALL arrêtaient systématiquement leurs incubations au bout de 48 heures. Cette nouvelle bactérie à croissance lente est dénommée *Helicobacter pylori*. Helicobacter en référence à sa forme hélicoïdale, pylori parce que le pylore, zone de passage entre l'estomac et le duodénum, est la région de prédilection des ulcères. Pour les deux Australiens, il ne fait aucun doute qu'*H. pylori* est bien la cause des gastrites et autres ulcères. Cette théorie, ils vont la présenter l'année suivante lors d'un congrès international d'inféctiologie. L'accueil est glacial. Les spécialistes les plus en vue taxent leurs travaux de « farfelus », « grotesques ». Les moins agressifs admettent une simple coïncidence.

### Démonstration

« Visionnaire », MARSHALL, 32 ans, marié, quatre enfants, va leur démontrer qu'ils se trompent. D'abord, il se fait faire une gastroscopie, avec des biopsies pour prouver que son estomac est sain. Il l'est. Puis il avale une suspension de ses chères bactéries. En quelques jours, le chercheur ressent des brûlures d'estomac, se sent nauséux, irritable. Il attend dix jours, puis refait un examen digestif. Cette fois, les prélèvements montrent des signes indiscutables de gastrite. C'est sa femme qui met le holà, lui intimant d'arrêter l'expérience et de prendre des médicaments, racontera-t-elle au *Sydney Morning Herald* (1). À cette époque, il travaillait quatorze heures par jour, examinant ses patients le jour, menant ses recherches la nuit. Il stoppe mais c'est gagné. Les publications scientifiques sur *Helicobacter pylori* se multiplient partout dans le monde (plus de 18 000 sont aujourd'hui recensées). Le « charlatan » est devenu « visionnaire ». L'insidieuse bactérie, retrouvée dans 80 à 90 % des ulcères, livre peu à peu ses secrets (Voir *Helicobacter.com*, site anglophone fondé en 1996 par MARSHALL lui-même).

### Cancérigène

On sait ainsi qu'*H. pylori* est potentiellement cancérigène. Inversement, un tiers de la population l'héberge dans son estomac, la plupart du temps sans dégâts. Depuis que les ordonnances des malades ulcéreux comprennent des antibiotiques, les récurrences ont chuté.

**SANDRINE CABUT**

(1) Le 2 août 1997, le quotidien australien a consacré **UN** long portrait à Barry Marshall, revenant en héros au pays après dix ans aux États-Unis.

## Une information de InfoAntibio : Prise en charge d'*Helicobacter pylori* NOVEMBRE 2003

Recommandations Européennes en anglais: version PDF - version HTML diaporama groupe recos SPILF

*H. pylori* est responsable d'ulcères gastro-duodénaux, de lymphomes gastriques MALT et de carcinomes gastriques. La stratégie diagnostique est variable selon le pays car dépendante du niveau de risque de cancer gastrique. En France, une recherche d'*H. pylori* est recommandée :

Chez les patients sous IPP au long cours pour RGO ou dyspepsie non ulcéreuse, ayant un ulcère gastrique ou duodénal, ayant un lymphome du MALT ou apparentés au 1<sup>er</sup> degré d'un patient ayant un cancer gastrique. Avant des AINS au long cours, ou si aspirine au long cours et ATCD d'UGD, ou PTI, ou anémie par carence martiale, ou carence en B12.

### Tests diagnostics

En 1<sup>ère</sup> intention : test respiratoire à l'urée marquée Détection des antigènes bactériens dans les selles (test ELISA avec Ac monoclonal) Sérologie : si autres tests négatifs et suspicion clinique, en particulier si prise d'antibiotiques ou d'IPP Culture : nécessite une endoscopie. Utile pour rechercher une résistance à la clarithromycine PCR : permet également de détecter des résistances à la clarithromycine ou aux fluoroquinolones.

### Traitement

Plus de 20% des souches d'*H. pylori* sont résistantes à la clarithromycine en France. De ce fait, il n'est plus recommandé en 1<sup>ère</sup> intention les traitements "classiques" par clarithromycine/amoxicilline/IPP ou métronidazole/amoxicilline/IPP.

On privilégie en 1<sup>ère</sup> intention : Bismuth + métronidazole + tétracycline + oméprazole, sous forme de Pylera® 3 gélules 4x/j après les repas + oméprazole 20 mg 2x/j, pendant 10 jours. Pylera® (citrate de bismuth 140 mg ; métronidazole 125 mg ; tétracycline 125 mg) avis de la commission de transparence

AMM : éradication de *H. pylori* et prévention des récurrences d'UGD en cas d'ulcère actif ou d'ATCD d'UGD à *H. pylori*

Surveillance de la tolérance digestive et neurologique (bismuth)

Alternative (respect AMM, inobservance, effets secondaires) : traitement séquentiel sans bismuth

Amoxicilline 1g 2x/j – 5j, puis clarithromycine 500 mg 2x/j -5J et métronidazole 200 mg 2x/j – 5j

Et IPP 2x/j -10j

TT de 2<sup>ème</sup> ligne en cas d'échec d'une quadrithérapie avec bismuth

Amoxicilline 1g 2x/j + Lévofloxacine 250 mg 2x/j + IPP et antibiogramme préalable recommandé

### Suivi du traitement

Test respiratoire à l'urée marquée, au moins 4 semaines après l'arrêt des ATB et deux semaines après l'arrêt de l'IPP.

### Documents récents

Ministères de la santé et de l'agriculture : diaporamas du colloque « Comment diminuer la prescription d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire ? Anses : Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales – bilan 2012 Anses : Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2012

InVS : Investigation d'un épisode de cas groupés de légionellose dans les Hauts-de-Seine EDCC : diaporama actualisé, en Français, sur la résistance bactérienne et le bon usage des ATB ECDC : Carbapenemase-producing bacteria in Europe CDC : Diagnosis and Management of Q Fever — United States, 2013

## Une arme contre l'ulcère

La Recherche n°307 mars 1998

On sait depuis 1995 que certains ulcères gastroduodénaux sont d'origine infectieuse.

Le responsable est la bactérie *Helicobacter pylori*. Mais comment agit-elle ? Une équipe internationale (Suède, États Unis, Italie) vient aujourd'hui de franchir une étape importante (D. Liver et al., Science, 279, 373, 1998). Ces chercheurs ont en effet purifié et caractérisé la protéine qui permet à *H. pylori* d'adhérer à la muqueuse gastrique. Ils ont aussi isolé et séquencé le gène qui code cette protéine, baptisée *BabA* (*Blood group antigen binding adhesin*). Ils montrent, en outre, que cette fixation est plutôt un trait caractéristique des souches d'*H. pylori* reconnues comme les plus virulentes, celles qui expriment un marqueur protéique appelé *CagA* (*cytotoxin associated gene A*). L'adhésion de la protéine *BabA* à la muqueuse gastrique doit donc, selon les auteurs de ces

travaux, jouer un rôle critique dans la virulence de la bactérie *H. pylori*, c'est à dire dans sa capacité à induire un ulcère. Si tel est le cas. la mise au point d'anticorps inhibant cette fixation ou d'un vaccin basé sur la protéine BahA pourrait alors s'avérer utile pour combattre l'ulcère. En effet, plus spécifiques que les antibiotiques, ces stratégies de traitement épargneraient la flore gastro intestinale naturelle, dont font peut-être partie certaines souches non virulentes d'*H. pylori*.

## Un peu d'anglais... et des informations à extraire

<http://www.ualberta.ca/~mml/faculty/mstein/mstein.html>

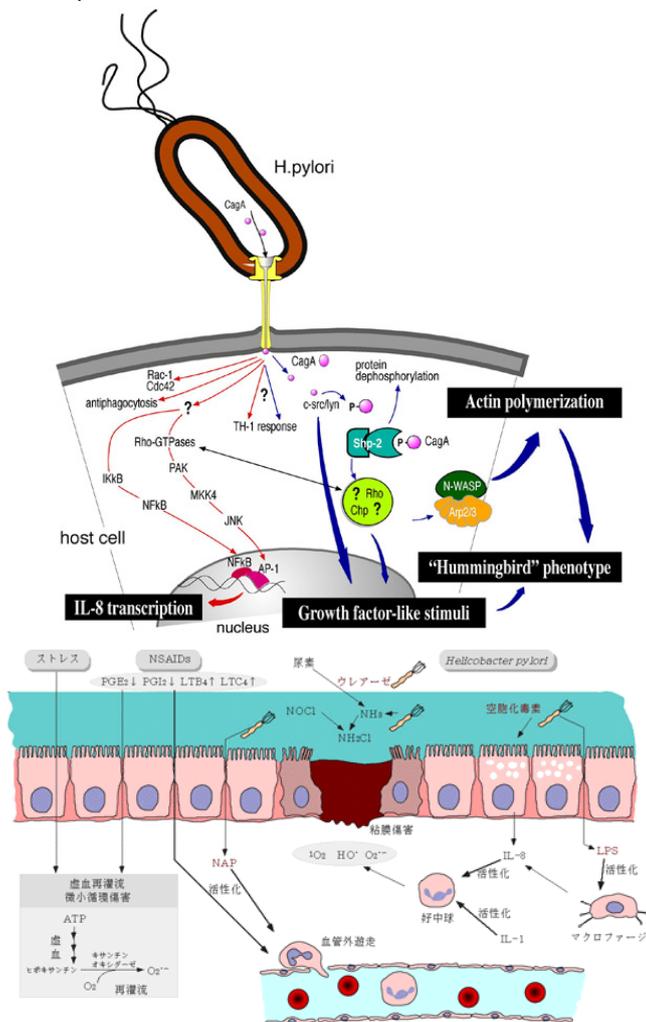
*Helicobacter pylori* is associated with the development of several gastric diseases including peptic ulcer disease (PUD), MALT-lymphoma and adenocarcinoma. Strains with an increased pathogenicity contain additional virulence factors encoded on the chromosome in a region that was designated as the *cag* pathogenicity island. Encoded in *cag* are a type IV secretion system (TFSS), the CagA virulence factor and proteins with unknown function.

We recently demonstrated that CagA is an effector molecule that is translocated into the host cell via the TFSS. CagA is then phosphorylated on tyrosine residues by members of the Src-kinase family and induces signaling pathways that lead to dramatic morphological changes of the host cell. This effect depends on the association of CagA with proteins that are crucial components of oncogenic pathways (Src-kinases, Shp-2 phosphatase).

My laboratory currently investigates:

1. the molecular signals that allow recognition and translocation of CagA through the TFSS,
2. the interactions of CagA with host cell signaling complexes following translocation, and
3. the identification of novel type IV effectors.

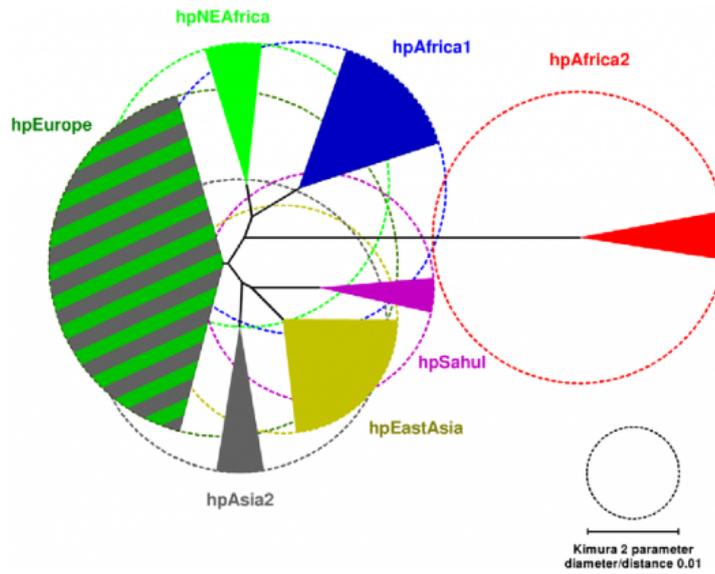
Our research will provide new knowledge about the function of TFSS, broaden our understanding of the molecular basis of gastric diseases triggered by *H. pylori*, and may result in the identification of novel targets for drug development.



京都府立医科大学 吉川敏一ら 1996 改変

# Intérêt de la bactériologie pour l'analyse des migrations humaines

Il existe des clones différents d'*Helicobacter pylori*.



La répartition des clones au niveau mondial peut permettre de retracer les migrations humaines. La colonisation de l'Amérique par des hommes issus de l'Asie est ainsi, sinon démontrée, confortée.

