



HAL
open science

Campylobacter pylori : prévalence dans la région grenobloise et intérêt de l'uréase-test dans sa détection

Guy Bourguignon

► **To cite this version:**

Guy Bourguignon. Campylobacter pylori : prévalence dans la région grenobloise et intérêt de l'uréase-test dans sa détection. Sciences pharmaceutiques. 1989. <dumas-01721514>

HAL Id: dumas-01721514

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01721514v1>

Submitted on 2 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1989

N° d'ORDRE

7002

TITRE DE LA THESE

CAMPYLOBACTER PYLORI :

Prévalence dans la région grenobloise
et
intérêt de l'uréase-test dans sa détection

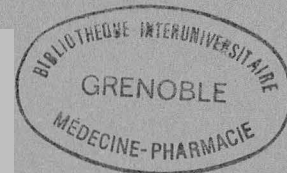
THESE

Presentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE.**

par

M. BOURGUIGNON Guy

[Données à caractère personnel]



Cette Thèse sera soutenue publiquement le **11 Janvier 1989** devant

M. le Professeur A. FAVIER , Président du Jury

M. le Professeur P. LE NOC

M. le Professeur J. HOSTEIN

M. J. CROIZE , Chef de travaux , Praticien hospitalier

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1989

N° d'ORDRE

TITRE DE LA THESE

CAMPYLOBACTER PYLORI :

**Prévalence dans la région grenobloise
et
intérêt de l' uréase-test dans sa détection**

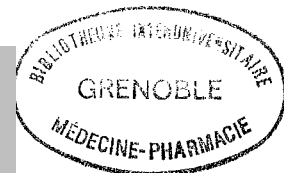
THESE

Presentée à l'**Université Joseph FOURIER GRENOBLE I**
pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE.**

par

M. BOURGUIGNON Guy

[Données à caractère personnel]



Cette Thèse sera soutenue publiquement le **11 Janvier 1989** devant

M. le Professeur **A. FAVIER** , Président du Jury

M. le Professeur **P. LE NOC**

M. le Professeur **J. HOSTEIN**

M. **J. CROIZE** , Chef de travaux , Praticien hospitalier

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. FAVIER

**Vous nous avez toujours accueilli avec votre bienveillance
coutumière et fait l' honneur d' accepter la présidence de cette thèse.**

**Acceptez, je vous prie, mes remerciements et l' expression de mon
profond respect.**

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LE NOC

Vous avez su nous communiquer votre savoir durant mes stages en Bactériologie.

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir siéger dans mon jury de thèse.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. HOSTEIN

Durant cette étude , nous avons pu apprécier votre gentillesse et votre clairvoyance.

Vous m' avez fait l' honneur de bien vouloir siéger dans mon jury de thèse.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A MONSIEUR J. CROIZE

Vos conseils , vos enseignements, votre disponibilité,et votre désir d' aboutir m' ont beaucoup apporté durant mes stages en Bactériologie.

Veillez trouver ici l' expression de ma gratitude et de ma profonde admiration.

**A TOUS CEUX QUI M' ONT AIDE A REALISER CE TRAVAIL ET
PARTICULIEREMENT:**

ISABELLE ET LUCILE

**MES PARENTS pour l' aide constante qu' ils m' ont
apportée**

TOUS MES AMIS

JEAN-MARIE et MARIE-CLAUDE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

CAMPYLOBACTER PYLORI

CLASSIFICATION

BACTERIOLOGIE

I - MORPHOLOGIE

I - 1) Aspect

I - 2) Mobilité

I - 3) Flagelle

II - STRUCTURE

II - 1) Microscopie électronique

II - 2) Composition en acides gras

III - CARACTERES CULTURAUX

III - 1) Exigences

III - 1 - a) Facteurs nutritifs

III - 1 - b) Température

III - 1 - c) Atmosphère

III - 2) Aspect en culture

III - 2 - a) Délai d' apparition

III - 2 - b) Milieux solides

III - 2 - c) Milieux liquides

III - 3) Tests de tolérance

III - 4) Vitalité - Conservation

IV - CARACTERES BIOCHIMIQUES

IV - 1) Tests d' orientation

IV - 2) Utilisation des sucres

IV - 3) Enzymes

IV - 4) Tests complémentaires

IV - 4 - a) Hydrolyse de l' hippurate

IV - 4 - b) Nitrates - Nitrites

IV - 4 - c) Production d' H₂S

V - CARACTERES ANTIGENIQUES

POUVOIR PATHOGENE

I - CARACTERES DE PATHOGENICITE

I - 1) Physiopathologie

I - 2) Mécanisme d' action supposé

II - POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL

II - 1) Humain

II - 2) Animal

DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

I - DIAGNOSTIC DIRECT

I - 1) Prélèvement

I - 2) Examen direct

I - 3) Culture

I - 4) Identification

I - 4 - a) Aspect des colonies

I - 4 - b) Aspect des bactéries

I - 4 - c) Tests biochimiques

II - DIAGNOSTIC INDIRECT

**III - SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ET
AUX ANTI - ULCEREUX**

III - 1) Antibiogramme

III - 2) Action bactéricide des anti - ulcereux

PERSPECTIVES

**PREVALENCE DU CAMPYLOBACTER PYLORI
DANS LA REGION GRENOBLOISE ET TECHNIQUE
DE DETECTION PAR L' UREASE-TEST**

MATERIEL ET METHODES

I - PATIENTS

II - ENDOSCOPIE

II - 1) Matériel

II - 2) Examen

II - 3) Prélèvements

III - BACTERIOLOGIE

III - 1) Délai de mise en culture

III - 2) Mise en culture

III - 2 - a) Biopsie antrale

III - 2 - b) Biopsie fundique et berges de l' ulcère

III - 2 - c) Conditions de culture

III - 2 - d) Identification du germe

III - 3) Uréase-test in vitro

PREVALENCE DU C. PYLORI DANS LA REGION

GRENOBLOISE

I - GROUPE DES GASTROSCOPIES "NORMALES"

II - GROUPE DES "ULCERES DUODENAUX"

III - GROUPE DES "ULCERES GASTRIQUES"

IV - COMPARAISON EXAMEN DIRECT SUR LAME

ET CULTURE

IV - 1) Cultures positives et examens directs négatifs

IV - 2) Cultures négatives et examens directs positifs

IV - 3) Sensibilité et spécificité de l' examen direct
par rapport à la culture

IV - 3 - a) Sensibilité

IV - 3 - b) Spécificité

V - COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA

LITTERATURE

V - 1) Gastroskopie "normale"

V - 2) Ulcères duodénaux

V - 3) Ulcères gastriques

V - 4) Prévalence globale

V - 5) Examens directs et cultures

CAMPYLOBACTER PYLORI ET HISTOLOGIE

I - GROUPE DES GASTROSCOPIES "NORMALES"

I - 1) Histologie antrale

I - 2) Histologie fundique

II - ULCERES DUODENaux

II - 1) Histologie antrale

II - 2) Histologie fundique

III - ULCERES GASTRIQUES

III - 1) Histologie antrale

III - 2) Histologie fundique

IV - HISTOLOGIE TOUS GROUPES CONFONDUS

IV - 1) Histologie normale

IV - 2) Gastrites

V - HISTOLOGIE ET QUANTITE DE CP

TECHNIQUE DE DIAGNOSTIC RAPIDE BASEE

SUR L'UREASE DU CAMPYLOBACTER PYLORI

OU UREASE-TEST

I - UREASE-TEST ENDOSCOPIE VERSUS UREASE-TEST

LABORATOIRE

I - 1) Remarque

I - 2) Temps de lecture

I - 3) Résultats

I - 3 - a) Tableau n°18

I - 3 - b) Commentaires

I - 3 - b -) Convergences

I - 3 - b - β) Divergences

II UREASE-TEST ET CULTURE DE CP

II - 1) Relations culture - uréase-test

II - 1 - a) Tableau n°20

II - 1 - b) Sensibilité et spécificité
de l' uréase-test

II - 1 - b -) Sensibilité

II - 1 - b - β) Spécificité

II - 1 - c) Meilleur temps de lecture

II - 2) Uréase-test et quantité de germes

II - 2 - a) Tableau n°21

II - 2 - b) Interprétation

II - 2 - b -) Faux négatifs

II - 2 - b - β) Faux positifs

II - 2 - c) Commentaires

III UREASE-TEST ET FLORE ASSOCIEE

III - 1) Intérêt des suppléments antibiotiques

III - 2) Les différents types de flore associée

III - 2 - a) Flore de type salivaire

III - 2 - b) Les entérobactéries

- III - 2 - c) Les Pseudomonas
- III - 2 - d) Les levures
- III - 3) Comparaison uréase-test au laboratoire
et flore contaminante
- III - 3 - a) Résultats
- III - 3 - b) Commentaires

IV - UREASE-TEST "IN VITRO":

ESSAI DE DIFFERENTS MILIEUX

- IV - 1) Résultats
- IV - 2) Commentaires
 - IV - 2 - a) Les milieux
 - IV - 2 - a -) Points communs
 - IV - 2 - a - β) Différences
 - IV - 2 - b) Les températures
 - IV - 2 - c) Les inoculums

V - CONCLUSION

CAMPYLOBACTER PYLORI ET TRAITEMENTS

ANTI-ULCEREUX

I - DEFINITION D' UN ANTI- SECRETEUR

- I - 1) Histamine et ses récepteurs
- I - 2) Les anti- secréteurs ou anti- H₂

II - DEFINITION DES ANTI-ACIDES

III - INFLUENCE DES TRAITEMENTS

DANS NOTRE ETUDE

- III - 1) Traitement et répartition
- III - 2) Résultats

CONCLUSIONS

CAMPYLOBACTER PYLORI :
PREVALENCE DANS LA REGION GRENOBLOISE
ET
INTERET DE L' UREASE-TEST
DANS
SA DETECTION

INTRODUCTION

L'appareil digestif est un ensemble complexe d'organes travaillant de concert à l'assimilation de la nourriture que nous absorbons.

L'estomac joue un rôle important dans le phénomène de la digestion par ses contractions et sa sécrétion d'acide chlorhydrique et d'hormones.

Sa pathologie la plus commune est représentée par l'ulcère ou, plus exactement, les ulcères gastro-duodénaux dont l'apparition semble plurifactorielle.

La redécouverte, il y a quelques années, dans le mucus gastrique, de bactéries déjà décrites en 1940, a donné une nouvelle impulsion aux recherches.

Ces "nouvelles " bactéries dont l'écologie est très particulière semblent impliquées dans les gastrites et les ulcères gastro-duodénaux .

L'étude menée de concert par les services de Gastro-Entérologie (Pr Fournet), d'Anatomo-Pathologie (Pr Couderc) et le laboratoire de Bactériologie (Pr Le Noc) sur des patients de la région grenobloise dont les troubles nécessitaient une endoscopie digestive haute avait deux objectifs principaux :

-Evaluer la prévalence du *Campylobacter pylori* en fonction de la pathologie associée et de l'histologie dans cette population .

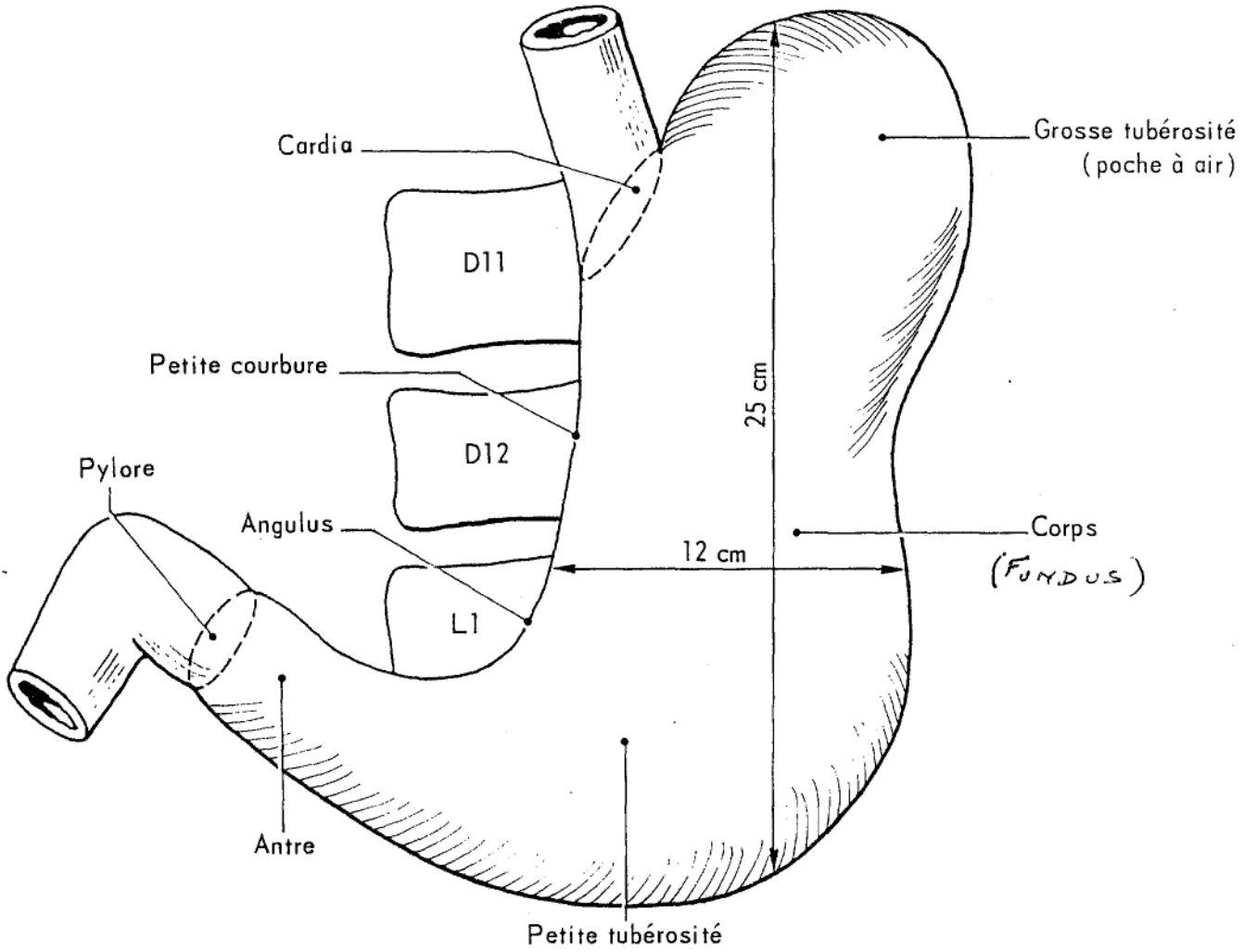
-Tester une technique de diagnostic rapide basée sur l'uréase de ce germe et utilisable au chevet du malade.

Enfin les médications anti-ulcéreuses n'étant pas des antibiotiques, leur action vis à vis de cette bactérie particulière qu'est le *Campylobacter pylori* est envisagée à travers le faible nombre de sujets de cette étude soumis à un tel traitement.

Schema N° 1

ESTOMAC

Forme - Configuration extérieure



CAMPYLOBACTER PYLORI

CLASSIFICATION

Depuis sa redécouverte, par Warren (59) et Marshall (38) en 1983, ce germe a été désigné sous le terme de Campylobacter-like organism (CLO) puis *Campylobacter pyloridis* (2) et enfin *Campylobacter pylori* (40) (C.p).

Le genre *Campylobacter* de la famille des Spirillaceae, depuis sa séparation du genre *Vibrio* par Sebald et Véron et son individualisation, dix ans après, par Véron et Chatelain, a vu le nombre de ses espèces fortement augmenter.

A côté des espèces catalases positives les plus connues que sont *C. fetus*, *jejuni* et *coli*, d'autres ont été découvertes récemment parmi lesquelles *C. laridis* (4), *C. cinaedi*, *C. fennelliae* (54) et *C. hyointestinalis* (13) qui ont toutes été isolées chez l'homme.

Le rattachement de l'espèce *C. pylori* au genre *Campylobacter* qui semblait acquis, a été récemment remis en question (55). Il semble probable que la nomenclature bactériologique de ce germe soit modifiée d'ici quelque temps.

BACTERIOLOGIE

I-MORPHOLOGIE

I - 1) Aspect

Les histopathologistes ont été les premiers à mettre en évidence la présence de bactéries spiralées au contact de l'épithélium gastrique en utilisant une coloration argentique dite de Warthin-Starry (58).

La coloration de Gram, moins difficile à réaliser, met en évidence des bactéries Gram négatif spiralées ou en forme de S de 3 à 5 μm par 0,5 μm (37), donc supérieures en taille aux autres espèces de *Campylobacters*. D'autre part, le halo entourant la bactérie n'est qu'un artefact (41).

L'examen de biopsies permet de voir les germes déposés parallèlement les uns aux autres dans la couche de mucus donnant une image en "bancs de poisson".

I - 2) Mobilité

La niche écologique particulière de ce germe, le mucus gastrique, très visqueux, ne semble pas gêner sa mobilité. En effet, S.L. Hazell a pu montrer que la bactérie pouvait encore bouger dans un milieu dont la viscosité est de 200 centipoises (21) alors qu'une bactérie comme E. coli restait immobile dans un milieu dont la viscosité est de 20 centipoises.

De même, le C.pylori est mobile dans l'eau de condensation des tubes de culture mais jamais sur les milieux gélosés (12).

I - 3) Flagelle

La présence d'une ciliature lopotriche explique la mobilité du germe. A la différence des autres Campylobacters, il possède 4 à 7 flagelles unipolaires engainés, chacun se terminant par un bulbe (48)(50).

II - STRUCTURE

Les études faites en microscopie électronique et les analyses de composition de la paroi ont fait apparaître des différences avec les autres Campylobacters.

II - 1) Microscopie électronique.

La présence de flagelles unipolaires engainés terminés par un bulbe (48) est un fait unique dans le genre Campylobacter tout comme la paroi qui apparaît lisse (24)

II - 2) Composition en acides gras.

La composition de la paroi en acides gras diffère elle aussi. Les Campylobacters contiennent surtout de l'acide hexadécanoïque (16 : 0), octadécénoïque (18 : 1) et hexadécénoïque (16 : 1).

Dans celle de Campylobacter pylori, les acides gras majoritaires sont les acides tétradécanoïque (14 : 0) et cis-méthylène octadécanoïque, plus précisément le cis-11, 12 méthylène octadécanoïque. L'acide hexadécanoïque n'est présent qu'en très faible quantité (19).

III - CARACTERES CULTURAUX .

Ce sont les caractères cultureux et, aussi, la morphologie du germe qui ont, les premiers, incité à ranger cette bactérie dans le genre *Campylobacter*.

III -1) Exigences

III - 1- a) Facteurs nutritifs

Dans une des premières publications relatives à la bactériologie du *Campylobacter pylori*, Hazell (21) avait décrit une exigence nutritive :

l'hémine.

Ce fait a été contredit, quelque temps plus tard, par une étude de Buck (7) dans laquelle il apparaît que ce germe est susceptible de pousser sur un milieu tel le milieu gélosé de Mueller-Hinton.

L'hémine ou l'hémoglobine ne sont pas indispensables à la culture de la bactérie mais ils contribuent, néanmoins, à une meilleure croissance dans des conditions de température et d'atmosphère adéquates.

III -1 -b) Température

La culture est optimale à 37°C mais les études effectuées à 30°C et 42°C font apparaître des divergences suivant les auteurs.

Ainsi pour Kasper et Dickgiesser (26), aucune culture n'est possible dans ces conditions, toutefois Marshall (38) décrit une possibilité de culture à 30°C et Langenberg (30) à 42°C.

Pour sa part, Megraud constate que le *pylori* est capable de pousser à 30° et 40°C (41).

III - 1- c) Atmosphère.

Lors du premier isolement de cette bactérie (38), Marshall avait utilisé une atmosphère composée de 25% air et 75% de mélange gazeux anaérobie avec un taux d'humidité de 98%.

Depuis, il a été montré que ce germe pousse préférentiellement en atmosphère microaérobie (27) mais aussi en atmosphère enrichie en CO₂ et, même, en anaérobiose d'après Goodwin (16) .

Tout comme les autres espèces du genre, le *Campylobacter pylori* est un germe microaérophile à croissance lente.

III - 2) Aspect en culture.

III - 2 - a) Délai d'apparition

Quelque soit le milieu de culture, liquide ou solide, aucune croissance visible n'est observable avant 3 jours.

III - 2 - b) Milieu solide

Cette bactérie qui, tout d'abord, a été considérée comme exigeante, a, ensuite, pu être cultivée sur la plupart des milieux solides habituellement utilisés en Bactériologie.

Les cultures sont obtenues sur gélose Brucella supplémentée par 7 à 10 % de sang de mouton (12) (41) ou 5 % de sérum de cheval (7), sur milieu de Mueller-Hinton avec (41) ou sans 5 % de sang de mouton (7), sur gélose cœur-cerveille + 5-7 % de sang de cheval ou de mouton (16) (41), sur gélose GC et plus particulièrement sur une gélose GC +1% d'hémoglobine (7).

Ce dernier milieu, dit gélose chocolat pour les Anglo-Saxons, est le milieu de référence pour la culture de ce germe (7), même si certains préfèrent les milieux au sang frais qui permettent de mettre en évidence l'hémolyse provoquée par la bactérie(12).

D'autre part, tous les auteurs s'accordent à dire que la gélose Columbia supplémentée ou non par du sang de mouton n'est pas satisfaisante (7) (26) (41).

III - 2 - c) Milieu liquide

Goodwin (18) utilise un bouillon cœur-cerveille contenant 0,25 % d'extrait de levure et 10 % de sérum de cheval, mais la culture nécessite une faible couche de liquide dans le récipient pour obtenir une bonne pousse.

Buck (7) utilise un bouillon Brucella seul ou avec différents suppléments tel le sérum de cheval et il obtient après 4 jours, des cultures de 10^6 germes / ml, visualisées par un léger trouble du milieu, ceci contrairement à d'autres auteurs (12) (26) (41), qui, utilisant le même bouillon et supplément, n'ont jamais pu obtenir de culture en milieu liquide.

III - 3) Tests de tolérance.

Quelques divergences apparaissent suivant les auteurs et les tests réalisés (12) (26) (41).

Le *C.pylori* est tolérant à la safranine, à la flucytosine, au chlorure de triphényl tétrazolium qu'il ne réduit pas.

Il est sensible au Na Cl à 1,5 et 3,5 %, à la bile et à la D cyclosérine.

Les résultats diffèrent quand à sa tolérance vis à vis du sélénite à 0,1 %, de la glycine à 1 % et du glucose à 8 %.

Megraud (41) a testé le composant vibriostatique O₁₂₉ auquel le *C.pylori* est sensible.

III - 4) Vitalité - Conservation.

Les biopsies peuvent être conservées à + 4°C pendant 5 heures sans que cela affecte l'isolement de la bactérie (16). Pour Megraud (42), la conservation est possible, à cette même température, pendant 24 à 48 h.

Mais le germe supporte mal d'être conservé plus de 3 h à température ambiante (19).

Une plus longue conservation nécessite l'utilisation de bouillon brucella additionné de glycérol ou de bouillon cœur-cerveille supplémenté en extrait globulaire et glycérol et congelé à -70°C.

IV - CARACTERES BIOCHIMIQUES.

IV - 1) Tests d'orientation

Ce sont des tests simples à réaliser, qui, en plus, de la morphologie à la coloration de Gram et de l'aspect des colonies, permettent une meilleure discrimination.

Le *C.pylori* est oxydase et catalase positif comme les *Campylobacters* tels *C.jejuni*, *C. coli*, *fetus*, et *laridis* mais le test de l'oxydase vire quasi instantanément et la catalase apparaît comme très active.



Il pousse dans le même type d'atmosphère que les autres Campylobacters : c'est un germe microaérophile.

IV - 2) Utilisation des sucres

Le C.pylori ne fermente pas les sucres (36) et n'est pas capable de les utiliser car il ne possède pas d'osidases (12) mais d'autres enzymes sont présentes et certaines en grande quantité.

IV -3) Enzymes

Comme l'ont montré plusieurs auteurs (12) (30) (36) (41), l'équipement enzymatique de ce germe est varié.

Pourtant, parmi toutes les souches testées, il apparaît une remarquable homogénéité des caractères biochimiques.

Certaines enzymes paraissent plus importantes que d'autres par le simple fait qu'elles n'existent pas ou rarement chez les autres Campylobacters.

Ainsi les estérases d'acide valérique et butyriques, la L. phénylalanine, L. proline aminopetidases (ou arylamidases), la leucine aminopeptidase et une DNase sont retrouvées dans toutes les souches de C.pylori .

Trois enzymes de détection plus aisée permettent, ensemble, une identification rapide et sûre du germe:

- Présence de phosphatase alcaline.
- Présence de glutamyl transpeptidase que l'on retrouve également chez C.jejuni, surtout le biotype 2.
- Présence d'uréase extrêmement active.

Morganella morganii qui est l'entérobactérie dont l'uréase est la plus puissante (15) donne un résultat positif en 15 mn avec les tablettes Rosco alors que le C.pylori , dans les mêmes conditions, donne un résultat en 30 secondes (36). Cette uréase peut être mise en évidence en urée de Christensen ou en milieu urée-indole (41).

Actuellement, dans le genre *Campylobacter*, seul *Campylobacter nitrofigilis* (33), non pathogène pour l'homme, possède une uréase.

Mc Nulty (34) utilise cette propriété pour un diagnostic rapide de l'infestation par le *C.pylori* en immergeant les biopsies antrales dans de l'urée de Christensen et en notant la présence ou l'absence de virage au rose du milieu au bout de 24 h. Ce fait est à la base de la technique de diagnostic rapide que nous avons testée dans notre étude.

IV- 4) Tests complémentaires.

IV - 4 - a) Hydrolyse de l'hippurate.

Contrairement aux autres *Campylobacters* pathogènes, le *C. pylori* n'hydrolyse pas l'hippurate.

IV- 4 - b) Nitrates Nitrites.

Il n'y a pas de réduction des nitrates et des nitrites.

IV- 4 -c) Production d'H₂S

Elle est faible et mise en évidence par la technique du papier à l'acétate de plomb.

V - CARACTERES ANTIGENIQUES.

Plusieurs études sérologiques (5) (43)(49)(58) ont montré que les patients infestés avaient des anticorps spécifiques.

Utilisant les techniques d'immunofluorescence, Price (47) a mis en évidence, avec l'aide d'un anticorps de lapin dirigé contre un antigène thermostable de *Campylobacters*, une communauté antigénique avec le *C.pylori*. Ce fait a été retrouvé par Rathbone (48) qui utilisait un antigène différent pour l'immunisation des lapins.

Mais un anticorps polyclonal, mis au point par Steer (53), ne donne pas de réactions croisées avec les autres espèces de *Campylobacter* et permet de marquer la bactérie et ses flagelles.

Une approche différente a été réalisée par Von Wulfen (58). Après une électrophorèse des protéines de lysat bactérien sur laquelle il a observé la fixation des anticorps contenus dans le sérum de patients infestés ou non, réalisant ainsi un immunoblot, il est apparu que la plupart des gens infestés présentaient des anticorps vis à vis de 2 bandes protéiques (110 kDa et 22 KDa).

Mais, actuellement, aucun antigène individualisé n'a pu être obtenu.

POUVOIR PATHOGENE

Le rôle du *Campylobacter pylori* dans la génèse de la maladie ulcéreuse est un point encore discuté.

D'après Guerre et Thomas (20), les 4 postulats de Koch sont réunis prouvant ainsi la pathogénicité du germe.

Depuis, plusieurs études (10)(11)(21)(31)(37)(42)(45)(46)(60) ont montré que ce germe était ubiquitaire et retrouvé dans 30 à 80 % des gastrites actives et dans 60 à 80 % des ulcères duodénaux.

Langenberg (30) et Buck (6) sont les seuls auteurs à avoir décrit l'infestation gastrique d' un sujet sain.

A l' heure actuelle, l' origine et la transmission du germe sont encore inconnues.

I - CARACTERE DE PATHOGENICITE.

I-1) Physiopathologie

Le *C.pylori* n'a été, jusqu'à présent, retrouvé que dans une niche écologique très particulière : la muqueuse gastrique et, plus exactement, le mucus recouvrant celle-ci.

La microscopie électronique a pu montrer que ce germe se situait préférentiellement au proche voisinage de la surface des cellules épithéliales et des jonctions intercellulaires dans lesquelles il arrive à pénétrer (21).

Cette présence provoque des modifications structurales qui ne sont pas vues dans les tissus sains ou les gastrites sans *C.pylori* (17).

Les altérations cellulaires sont importantes :

- Le nombre des microvillosités est fortement diminué ainsi que le nombre de granules intracellulaires de mucus

- Une destruction des microfilaments du cytosquelette permet la formation de "pedestales" d'adhérence aux points de contacts entre la bactérie et la cellule.

Ces phénomènes sont très proches des effets engendrés par les souches d'*E. coli* enteropathogènes (EPEC) (19) (48) et sélectifs car la bactérie semble ne pouvoir se fixer que sur les cellules gastriques et non sur les cellules intestinales (19).

Mais une métaplasie gastrique de plus de 5 % de la surface muqueuse au niveau duodénal suffit pour expliquer la présence du germe à ce niveau (60)

I -2) Mécanisme d'action supposé

L'hypothèse qui réunit actuellement tous les suffrages a été établie à la suite de plusieurs études.

Le point de départ est l'activité uréasique très importante du germe qui dégrade l'urée diffusant à travers les jonctions inter cellulaires en amoniac et gaz carbonique.

Ces 2 composés, en présence d'eau, vont se transformer en ion amonium et en ion hydrogénocarbonate. En présence de protons H^+ , l'hydrogénocarbonate va pouvoir former de l'acide carbonique, H_2CO_3 , qui se décompose naturellement en gaz carbonique et en eau.

D'où une consommation de proton et une augmentation du pH gastrique.

L'ammoniac qui capte aussi un proton agit dans le même sens, et induirait, de par sa concentration, une rétro-diffusion des protons secretés par les cellules gastriques créant de ce fait des lésions cellulaires (22).

Ces lésions pourraient être aggravées par des cytotoxines secrétées par la bactérie et mises en évidence à partir de surnageants de cultures bactériennes (23)(32).

Les perturbations cellulaires entraînent une diminution de sécrétion du mucus qui est, lui-même, fragilisé par une enzyme qui agit sur la mucine (52).

Tout ceci facilite l'apparition d'une gastrite et correspond à la phase aigue de l'infestation.

Dans le cas où les processus immunitaires de défense ne pourraient éliminer le germe, la sécrétion acide redevient, de toute manière, normale. Et la phase chronique de l'évolution s'installe avec une muqueuse fragilisée qui est plus sensible aux agressions et sur laquelle peut survenir un ulcère.

II - POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL

II- 1) Humain

Le C.pylori n'est pas un germe invasif, il n'a jamais été retrouvé dans les cellules épithéliales ni au niveau de la lamina propria. Une étude récente a même montré qu'un sujet dont les défenses immunitaires étaient très amoindries n'a pas présenté de dissémination du germe (25).

La seule voie d'infestation semble être la voie orale: Marshall (39) a ingéré 10^9 bactéries et, quelques jours plus tard, les contrôles endoscopiques, histologiques et bactériologiques ont montré des lésions de gastrite active avec implantation du C.pylori sur une muqueuse préalablement saine. Les signes cliniques tels que mauvaise haleine, irritabilité et céphalées apparurent ensuite. Un traitement antibiotique entrepris au 14^{ème} jour permit un retour à la normale.

II- 2) Animal

Depuis peu, il existe un modèle animal expérimental : il s'agit du porcelet nouveau né gnotobiotique ou "germ-free" et du macaque rhésus.

Par ingestion de 10^8 à 10^9 C.pylori après une injection de ranitidine, Lambert (28) a pu reproduire la colonisation de l'estomac et des lésions histologiques proches de celles observées chez l'homme.

DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

I - DIAGNOSTIC DIRECT

I - 1) Prélèvement

Uniquement des biopsies gastriques ou duodénales. La biopsie antrale est préférable aux autres s'il n'y a qu'un prélèvement. Le liquide gastrique n'est pas intéressant (10).

I - 2) Examen direct

Après écrasement sur la lame d'une partie ou de la totalité d'une biopsie, on réalise une coloration de Gram ou de Giemsa modifié (48). Ceci permet de mettre en évidence la présence de bactéries spiralées ou en forme de S dans la couche de mucus.

I - 3) Culture

L'ensemencement doit être réalisé rapidement ou la biopsie doit être conservée à + 4°C (42).

Les biopsies pourront être dilacérées sur les milieux d'ensemencement ou broyées, au préalable.

Du fait de la fréquente contamination des biopsies par des germes intestinaux ou oropharyngés (10)(31)(38)(47), l'utilisation de 2 milieux de cultures est recommandée :

- Un milieu non spécifique de type gélose GC+1% d'hémoglobine ou gélose Brucella +5% de sang de mouton ou simplement une gélose chocolat + Isovitalex ou Polyvitex.

- Un milieu plus sélectif qui utilise les milieux précédents additonnés d'antibiotiques, tel le supplément de Skirrow, et d'antifongiques, tel le supplément VCAT (Vancomycine, Colistine, Amphotéricine B, Triméthoprime).

Les milieux ensemencés devront être incubés, en atmosphère microaérophile, à 37°C pendant 3 à 7 jours.

I - 4) Identification

I - 4 -a) Aspect des colonies

Elles n'apparaissent jamais avant 72 h, et sont petites (1 mm de diamètre), rondes, translucides et plates puis bombées vers le 7^e jour (12) (38).

Une hémolyse est visible sur les géloses au sang frais (12) et sur les géloses chocolat.

I - 4 -b) Aspect des bactéries

Elles perdent très vite la morphologie caractéristique de Campylobacters et prennent des formes presque circulaires ou en U (6) (41). Lors de subcultures, les bactéries évoluent vers une forme coccoïde.

I - 4 -c) Tests biochimiques

L'identification la plus simple repose sur la présence de 3 caractères :

- Une oxydase, quasi instantanée
- Une catalase positive presque "explosive"
- Une uréase très rapide.

Généralement, ces 3 critères suffisent à identifier le germe mais, en cas de doute, certains tests peuvent être effectués mettant en évidence :

- La présence de phosphatase alcaline.
- La présence de γ glutamyl-transpeptidase.
- L'impossibilité d'hydrolyser l'hippurate.

Ces 6 réactions permettent un diagnostic différentiel avec les autres espèces de Campylobacters.

II - DIAGNOSTIC INDIRECT

Il s'agit uniquement du sérodiagnostic.

Tous les auteurs d'études sérologiques (5) (43) (49) (58) s'accordent pour dire que nombre de patients possèdent des anticorps anti-C. pylori et que les titres les plus élevés sont retrouvés chez les patients infestés.

Mais les techniques et les antigènes utilisés varient d'un auteur à l'autre.

Certains utilisent la fixation du complément et un sonicat de bactérie comme antigène (58).

D'autres utilisent une technique Elisa avec soit des bactéries entières formolées (49), soit un sonicat de bactéries (43), soit un extrait acide de bactéries (19).

Tout ceci ne facilite guère une comparaison de leurs résultats.

Pour tous, les sérums de gens infestés ont des titres en IgG spécifiques plus élevés que les patients sains.

Il est, d'autre, part, intéressant de constater que les titres en IgM et IgA diffèrent peu entre patients infestés et non infestés et que, pour Rathbone (49), il existe une réactivité croisée avec les autres Campylobacters.

III - SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ET ANTI - ULCEREUX

Le suivi de malades atteints de gastrites actives ou d'ulcères duodénaux (8) (11) a permis de prouver que les taux de rechutes, dans les ulcères duodénaux, étaient beaucoup plus importants chez les patients porteurs de C.pylori que la thérapeutique mise en place n'avait pas éradiqué.

Dans les deux études mentionnées (8) (11), aucun antibiotique n'a été utilisé pour le traitement.

Certains auteurs (14)(19)(42) et d'autres cités par Goodwin (17) ont utilisé des antibiotiques seuls ou en association avec des thérapeutiques anti-ulcéreuses. Les résultats n'ont pas toujours été probants.

III - 1) Antibiogramme

Au gré des nombreuses études (9)(12)(14)(29)(51)(57) faites sur la sensibilité du germe, il apparaît que fort peu d'antibiotiques n'ont pas été testés.

Des différences importantes dans les CMI apparaissent, plus particulièrement entre les résultats de Goodwin (18) qui a travaillé sur des milieux liquides et les autres auteurs, qui ont utilisé des milieux gelosés.

Dans la quasi-totalité des cas, les CMI en milieu liquide apparaissent beaucoup plus élevées qu'en milieu solide. (tableau n°2)

Le *C.pylori* apparaît toujours résistant à la vancomycine, à la colistine et polymixine, au triméthoprime et à l'acide nalidixique

Ce dernier point explique peut-être les CMI relativement élevées (0,125 à 4 mg/l) des nouvelles quinolones; la ciprofloxacine paraissant, in vitro, la plus active (CMI₅₀ = 0,06-0,2 mg/l).

Le métronidazole n'est qu'inconstamment actif (12) (18)

Le fait le plus marquant est la très bonne sensibilité du *C.pylori* aux β-lactamines et plus particulièrement aux pénicillines. (CMI₅₀ = 0,15-0,12 mg/l)

III - 2) Action bactéricide des anti-ulcéreux.

Certains anti-ulcéreux ont été testés simultanément avec les antibiotiques, afin de mettre en évidence une éventuelle activité antibactérienne vis à vis du *C.pylori* (1,18,51).

Les molécules étudiées ont été les sels de Bismuth (1)(18), le sucralfate (1) et les anti-H2 : cimétidine (1)(18)(51), ranitidine (18) et famotidine (51).

Les sels de Bismuth sont reconnus pour avoir une action antibactérienne (18). Même si, in vitro, leurs CMI sont relativement élevées (CMI₅₀ : 16 mg/l), leur importante concentration au site d'action suffit pour permettre l'enrobage et la mort de la bactérie.

Le sucralfate qui a une concentration gastrique importante ne semble pas avoir d'action in vivo. Les CMI, mesurées in vitro, sont cent fois plus élevées que celles des sels de Bismuth.

Les médicaments anti-sécréteurs ont des valeurs de CMI tellement élevées qu'ils ne peuvent en aucun cas être considérés comme des agents antibactériens. La cimétidine paraît la plus active (CMI₅₀ : 128-1024 mg/l), mais sa concentration sanguine n'atteint que 2 mg/l (17) soit 60 fois moins que la valeur minimale de la CMI₅₀.

Une rechute, après un traitement par des sels de Bismuth, a incité Goodwin (19) à traiter le patient par une association sel de Bismuth - antibiotique qui a été efficace.

TABLEAU N°2

CONCENTRATION ANTIBIOTIQUES	CMI 50 (mg/l)	CMI 90 (mg/l)	EXTREMES (mg/l)
Penicilline G	0,025 - 0,12	0,12 - 0,5	0,015 - 1,0
Amox.-Ampicilline	0,015 - 0,12	0,03 - 0,25	< 0,003 - 1,0
Ac-clavulanique	0,16	0,64	<0,01 - 0,64
Amox.+ Ac clavulanique	< 0,01	0,01	<0,01 - 0,02
Cefalotine	0,2- 4	0, 2- 32	0,025 - 32
Cefoxitine	0,4	1,6	0,1-1,6
Cefotaxime	0,04 - 1	0,08 - 2	0,01 - 2
Cefsulodine	20,5	41	0,12 - 41
Imipénème	0,06	0,125	0,004 - 0,25
Erythromycine	0,2	0,2 - 0,4	0,05 - 0,8
Josamycine	0,8	0,8	0,4 - 1,6
Lincomycine	6,4	12,8	3,2 - 12,8
Clindamycine	0,2 - 2	3,1 - 4	0,2 - 12,5
Vancomycine	> 100	> 100	50 - >100
Rifampicine	1	1	0,5-2
Gentamicine	0,08 - 1	0,16 - 1	0,04 - 1
Tobramycine	0,08	0,16	0,04 - 0,64
Chloramphenicol	0,8 - 4	4 - 6,2	0,8 - 12,5
Tetracycline	0,08 - 0,8	0,12 - 3,1	0,01 - 6,2
Colistine	8- 128	32 - 128	2-128
Polymyxine B	8	64	0,12- 128
Ac. Nalidixique	64 - >100	128	4 - 128
Pefloxacin	0,5 - 4	4 - 8	0,5 - 8
Ofloxacin	0,125	0,5	0,125 - 1
Ciprofloxacine	0,06 - 0,2	0,25 - 0,4	0,06 - 0,8
Metronidazole	1,6 - 2	6,2 - 16	0,4 - 16

Dans cet ordre d'idée, Van Caekenberghe (57) a cherché, in vitro, les antibiotiques qui auraient une synergie d'action avec les sels de Bismuth. Seul l'acide oxolinique présente une synergie d'action avec le Bismuth, mais l'auteur a montré qu'il n'y avait pas d'antagonisme avec les autres familles d'antibiotique.

Toutefois, l'utilisation de quinolones favorise l'apparition de mutants résistants et ce, rapidement, puisque l'étude entreprise avec une fluoroquinolone a dû être abandonnée après 3 semaines: toutes les souches de *Campylobacter pylori* isolées étant devenues résistantes à ces antibiotiques (14).

PERSPECTIVES

La bactériologie de ce germe, *Campylobacter pylori*, est maintenant assez bien connue, pourtant certaines zones d'ombre n'ont pas été éclaircies.

Ainsi, son mode de transmission qui pourrait être un passage de personne à personne (5) n'est toujours pas clairement établi.

De même, aucun réservoir naturel de ce germe n'est actuellement connu.

Sa taxonomie et son rattachement au genre *Campylobacter* ne fait pas l'unanimité. Si son taux de guanosine plus cytosine dans la composition de son ADN a un pourcentage équivalent à celui des autres espèces du genre, d'autres caractéristiques telles sa morphologie avec des flagelles unipolaires et l'absence de ménaquinone méthylée sont des indices de sa non-appartenance au genre *Campylobacter*.

Sur le plan clinique, le rôle exact tenu par cette bactérie dans la genèse de la maladie ulcéreuse n'est toujours pas clairement établi.

Si l'éradication du *C.pylori* permet un retour à l'état normal, histologiquement parlant, de la muqueuse atteinte et une disparition des symptômes digestifs, son absence dans un grand nombre de gastrites suggère que le *C.pylori* ne serait qu'un germe opportuniste s'implantant sur un terrain déjà affaibli où sa pathogénicité pourrait alors s'exprimer.

**PREVALENCE DU CAMPYLOBACTER PYLORI
DANS LA
REGION GRENOBLOISE
ET
INTERET DE L' UREASE_TEST DANS SA
DETECTION**

MATERIEL ET METHODES

I PATIENTS

Les investigations ont porté sur 75 patients venus en consultation à l'hôpital à titre externe ou hospitalisés depuis moins de 72 heures.

Tous présentaient des symptômes digestifs justifiant une endoscopie digestive haute

L'examen macroscopique de la muqueuse gastrique à la fibroscopie permettait de classer nos patients en 3 groupes suivant la présence ou l'absence de lésions ulcéreuses et leurs localisations.

La composition des différents groupes était la suivante:

I - 1) Groupe des gastroscopies dites "normales" (N)

Il était composé de 48 patients : 32 hommes et 16 femmes dont les âges extrêmes étaient 23 et 86 ans.

Les motifs de consultation sont répartis en 4 catégories, valables pour les 3 groupes.

- Douleurs épigastriques: 22
- Nausées, vomissements: 5
- Contrôle sous traitement: 14
- Baisse de l'état général, anémie, etc.: 14

Certains patients présentaient plusieurs symptômes en même temps et pouvaient ainsi être enregistrés dans plusieurs catégories.

I - 2) Groupe des "ulcères duodénaux" (UD)

17 patients, soit 11 hommes et 6 femmes dont les âges extrêmes étaient 25 et 78 ans, composaient ce groupe.

- Douleurs épigastriques: 10
- Nausées, vomissements: 2
- Contrôle sous traitement: 2
- Divers: 5

I - 3) Groupe des " ulcères gastriques" (UG)

Le nombre de patients est réduit à 5 hommes et 4 femmes de 19 à 83 ans.

Tous présentaient des douleurs épigastriques accompagnées de nausées et vomissements pour 2 d' entre eux. Aucun patient ne consultait pour un contrôle de traitement.

II_ENDOSCOPIE

II- 1) Matériel

Toutes les fibroscopies ont été réalisées par la même personne.

Le fibroscope utilisé était un OLYMPUS XQ 10 qui était nettoyé entre chaque patient et désinfecté en fin de programme dans un bain de solution antiseptique (Korsolex) pendant 20 minutes.

2) Examen

Un examen visuel rapide de la muqueuse gastrique et de la première partie du duodénum débutait la fibroscopie.

La présence ou l'absence d'éventuelles lésions ulcéreuses nous permettait de répartir les patients dans les 3 groupes précités.

II - 3) Prélèvements

En l'absence de lésions ulcéreuses, une première pince à biopsies était utilisée pour prélever les 4 biopsies antrales destinées au Laboratoire de Bactériologie .

Les deux biopsies envoyées au laboratoire d'Anatomo-Pathologie et celle qui servait au test à l'urée en salle d'endoscopie étaient prélevées à l'aide d'une deuxième pince à biopsies.

Enfin, une troisième pince était prévue pour les 2 biopsies réalisées dans le fundus : l'une était destinée au laboratoire de Bactériologie et l'autre au laboratoire d'Anatomo-Pathologie.

Si une lésion ulcéreuse était visible, 3 biopsies supplémentaires étaient effectuées sur les berges de l'ulcère par l'intermédiaire d'une 4ème pince à biopsie.

Deux de ces prélèvements allaient au laboratoire de Bactériologie et le dernier en Anatomo-Pathologie.

- La biopsie destinée à l'uréase - test, effectué en salle d'endoscopie, était immédiatement immergée dans 0,25 ml de milieu urée-indole, contenu dans un tube plastique stérile qui était, ensuite, mis au bain-marie à 37°C pendant un maximum de 6 heures.

Les prélèvements destinés à l'Anatomo-pathologie étaient placés dans des flacons différents suivant que le prélèvement provenait de l'antra, du fundus ou des berges de l'ulcère et contenaient tous du liquide de Boin.

Chaque prélèvement destiné à la Bactériologie était immédiatement transféré dans un tube stérile contenant 0,2 ml de bouillon thioglycolate et les tubes étaient ensuite transportés rapidement au laboratoire.

III BACTERIOLOGIE

III - 1) Délai de mise en culture

Pour la quasi-totalité des patients, le délai entre la 1^{ère} biopsie et la mise en culture des prélèvements n'excédait pas une heure de temps. Cette condition n'a pas été remplie pour un patient.

III - 2) Mise en culture

III - 2 - a) biopsie antrale

Les 4 biopsies antrales avaient une destinée différente:

- Une biopsie était réservée à la réalisation d'un double de l'uréase-test pratiqué en salle d'endoscopie et gardée pendant 24 heures au bain-marie à 37°C. La réaction était considérée comme positive lorsque le milieu virait au rose franc. Le temps nécessaire au virage était noté de la façon suivante : Positif à 2h30 ou moins, à 6h, à 24h, ou négatif.

- La 2^{ème} biopsie servait à la recherche de CP, elle était dilacérée et mise en culture, sur une gelose GC (Difco) +1% d'hémoglobine et sur le même milieu additionné du supplément de Skirrow, de manière à inhiber la flore associée possible .

- La 3^{ème} biopsie permettait la recherche et l'identification d'une éventuelle flore associée. Elle était mise en culture sur 2 géloses Trypticase-Soja +5% de sang de mouton, dont l'une était incubée en aérobiose et l'autre en anaérobiose pendant 24 à 48 h, et une gélose au chlorure de triphényltétrazolium (TTC) en aérobiose. Les 3 boîtes étaient placées à 37°C.

- La 4^{ème} biopsie était écrasée sur une lame de verre propre ; après séchage et coloration de Gram, elle était examinée au microscope, à l'immersion, à un grossissement de X 1000. On notait alors la présence et le type de germes visibles ou l'absence de tous germes . La présence de bacilles gram négatif spiralés était généralement très appréciée.

III - 2 - b) B. fundique et berges de l'ulcère .

La biopsie fundique était destinée à la recherche du *C. pylori*, tout comme une des 2 biopsies des berges de l'ulcère, et, de ce fait, chacune était ensemencée sur 2 géloses GC, avec et sans supplément de Skirrow.

La 2^{ème} biopsie des berges de l'ulcère était traitée pour faire un examen direct.

III - 2 - c) Conditions de culture

Toutes les géloses GC étaient incubées à 37°C dans des jarres dont l'atmosphère était appauvrie en oxygène et enrichie en CO₂ par l'utilisation de Campy-pack (Oxoid) sans catalyseur.

Les cultures étaient regardées au 3^{ème} et 4^{ème} jour et gardées jusqu' au 7^{ème} jour. Une estimation du nombre de colonies présentes sur les boîtes de culture était alors faite.

III - 2 - d) Identification du germe

Elle reposait sur les caractères suivants :

- Délai d'apparition des colonies.
- Aspect macroscopique des colonies et microscopique des germes.
- Mise en évidence de 3 caractères biochimiques :
 - + Une uréase très rapide avec un bouillon à l'urée : soit milieu urée-indole (Pasteur), soit milieu à l'urée (Difco).

+ Une catalase "explosive" mise en évidence par de l' eau oxygénée à 10 %.

+ Une oxydase rapide testée par l'utilisation de disques de diméthyl-p-phénylène diamine (diagnostic Pasteur).

Ces trois réactions ont été réalisées en utilisant des colonies directement prélevées sur gélose.

III - 3) Uréase-test in vitro

10 souches de *C.pylori* provenant de sujets ont été testées vis à vis de 5 milieux à l'urée différents: 3 milieux liquides et 2 solides dont les compositions figurent dans le tableau n° 3.

Chaque souche de *C. pylori* a été mise en culture sur des milieux GC + 1% d'hémoglobine pendant 72 heures, dans une atmosphère microaérobie.

Puis les cultures étaient écouvillonnées et mises en suspension dans du Na Cl à 0,9 % stérile.

Cette suspension initiale était diluée ensuite au 1/10 - 1/100 et 1/1000.

Un compte de germes était effectué par culture d'une aliquote de chaque suspension sur milieux GC et donnait :

- 6 suspensions avec 10^9 CFU / ml
- 9 avec 10^8 CFU / ml
- 10 avec 10^7 CFU / ml

Sitôt les différentes suspensions prêtes, 10 μ l de chacune d'elles étaient injectés dans 0,25 ml de chaque milieu liquide ou par pique centrale pour les milieux solides.

De telle sorte que les inoculums finaux étaient de : 10^7 , 10^6 et 10^5 CFU / milieu.

Les milieuxensemencés étaient immédiatement placés à 22° C (température du laboratoire), 37° C (bain-marie), 50° C (bain-marie)(56).

TABLEAU N°3

	UREE	UREE INDOLE	UREE CHRISTENSEN		
	liquide DIFCO MERCCKX	liquide PASTEUR BIOMEYRIEUX	liquide CHRUG	gelose PASTEUR	gélouse + skirrow CHRUG
Urée (g)	20	20	20	20(24)	20
KH ₂ PO ₄ (g)	9,1	1	2	2	2
K ₂ HPO ₄ (g)	9,5	1	-	-	-
Tryptophane (g)	-	3	-	-	-
NaCl (g)	-	5	5	5	5
Alcool 90°C (ml)	-	10	-	-	0,012
Rouge de phenol (g)	0,01	0,025	0,012	0,012	1
Glucose (g)	-	-	1	1	-
Extrait de levure (g)	0,1	-	-	-	1
Peptone (G)	-	-	1	1	15
Gélose (g)	-	-	-	15(17,5)	1
Skirrow (ml)	-	-	-	-	-
Eau distillée (ml) QSP	1000	1000	1000	1000	1000
PH	6,8+/-0,1	7	6,8+/-0,1	6,8+/-0,2	6,8+/-0,2

La positivité de la réaction était marquée par le changement de couleur du jaune au rose franc du milieu liquide ou, pour les milieux solides, par l'obtention d'un halo rose autour du point de pique.

Le temps de réaction est le temps de latence nécessaire au virage du milieu après l'inoculation par les suspensions de *C. pylori*.

Une observation des milieux était faite toutes les cinq minutes durant la première demi-heure puis toutes les quinze minutes pendant 2h30, et enfin 6h et 24h après l'ensemencement.

La moyenne des temps obtenus pour une même valeur d'inoculum a été calculée pour chaque milieu et chaque température. Dans certains cas, les résultats étaient très différents et la moyenne des temps de virage n'a pas été faite: "Réponse variable".

Une souche de *Proteus mirabilis* nous a servi de témoin et a été testée vis-à-vis de chaque milieu et pour chaque température, dans les mêmes conditions que les souches de *C. pylori*.

L'inoculum était de 10^9 CFU / ml soit 10^7 CFU / milieu.

**PREVALENCE DU C. PYLORI DANS LA REGION
GRENOBLOISE**

La prévalence du *C. pylori* parmi les patients nécessitant une endoscopie digestive haute est variable suivant les auteurs : 40 % (45) à 64 % (30).

Dans les cas de gastrites, histologiquement démontrées, les différences sont encore plus grandes : 42 % (37) à 88 % (30).

Les résultats annoncés pour les ulcères gastriques ou duodénaux sont plus cohérents: environ 60 % (6)(46) à 70 % (19) des patients avec un ulcère gastrique et de 76 % (37) à 90 % (19) voir 100 % (30) des patients porteurs d' ulcère duodéal sont infestés par du *C. pylori*.

Devant de tels écarts, nous voulions nous faire notre propre opinion et comparer nos résultats avec la seule étude française publiée qui concerne la région nantaise (31).

I GROUPE DES GASTROSCOPIES "NORMALES"

Les cultures se sont révélées positives chez 20 sujets dans l' antre et/ou le fundus. (tableau n° 4)

Pour 17 patients, les cultures étaient positives dans l' antre et le fundus; pour 2, le *C. pylori* n' était présent qu' au niveau de l' antre; enfin pour 1 sujet, nous avons retrouvé le *C. pylori* uniquement au niveau du fundus.

Ces résultats nous permettent de déterminer, dans ce groupe de patients, une prévalence du *C. pylori* de 41,66 % pour des gastroscopies sans lésions ulcéreuses.

II - GROUPE DES "ULCERES DUODENaux"

Dans ce groupe et le suivant, nous faisons intervenir un paramètre supplémentaire qui est le résultat de la culture de la biopsie faite sur les berges de l' ulcère.

Ainsi, dans ce groupe, nous avons 12 patients dont les cultures étaient positives dans l' antre et/ou le fundus et/ou l' ulcère. (tableau n° 5)

Pour 1 sujet sur les 12, il a été mis en évidence des *C. pylori* au niveau du fundus et de l' ulcère mais pas de l' antre; et 1 patient pour qui le *C. pylori* n' a pas été retrouvé dans le fundus mais dans l' antre et l' ulcère. Enfin, 3 patients pour lesquels nous avons prouvé la présence de *C. pylori* dans l' antre et le fundus mais pas dans l' ulcère.

TABLEAU N°4

GASTROSCOPIE NORMALE (48 patients)

BIOPSIES \ CULTURES	+	-
Antre	19	29
Fundus	18	30
Antre et l'ou Fundus	20	28

TABLEAU N°5

ULCERE DUODENAL (17 patients)

BIOPSIES \ CULTURES	+	-
Antre	11	6
Fundus	11	6
Ulcère	9	8
Antre et l'ou Fundus	12	5

TABLEAU N° 6

ULCERE GASTRIQUE (9 patients)

BIOPSIES \ CULTURES	+	-
Antre	6	3
Fundus	6	3
Ulcère	6	3
Antre et l'ou Fundus	6	3

Dans le groupe étudié, nous constatons que **70,5 %** des patients étaient porteurs de *Campylobacter pylori*.

III - GROUPES DES "ULCERES GASTRIQUES"

Dans ce groupe, certes réduit, il est un fait notable :

La concordance des cultures est parfaite au niveau de l' antra, du fundus et des berges de l' ulcère; c' est à dire que si la culture est positive dans l' antra , elle l' est aussi dans le fundus et sur les berges de l' ulcère et inversement.

Pour 6 malades,les cultures ont été positives. (tableau n° 6)

Dans ce groupe, **66,6 %** de nos patients étaient contaminés par le *C. pylori*.

IV COMPARAISON EXAMEN DIRECT SUR LAME ET CULTURE

Comme pour toutes les manipulations dans lesquelles interviennent de nombreux paramètres qui ne sont pas toujours entièrement contrôlables et contrôlés, des divergences sont apparues dans quelques cas.

En effet, dans le chapitre "matériels et méthodes", nous avons précisé qu' une biopsie antrale et une biopsie des berges de l' ulcère étaient utilisées afin d' effectuer, après écrasement sur lame de verre, un examen direct après coloration de Gram.

Pour tous les patients, en parallèle avec les cultures, nous avons le résultat d' un ou de deux examens directs qui sont tous consignés dans le tableau n° 7.

IV - 1) Cultures positives et examens directs négatifs

Ce cas de figure est apparu 14 fois sur 100 examens.

Ceci peut être expliqué par la relative difficulté à voir des bacilles colorés en rose au milieu de tissus également colorés en rose, surtout quand le nombre de germes présents est relativement peu élevé. Il est généralement admis qu' un examen direct n' est performant que pour un nombre de germes supérieur à 10^4 /ml.

TABLEAU N°7

COMPARAISON CULTURES - EXAMENS DIRECTS

GRAM \ CULTURES	+	-
+	14 (N) + 9 (UD) + 5 (UG) + 9 (U) = 37	3 (N) + 0 (UD) + 0 (UG) + 0 (U) = 3
-	5 (N) + 2 (UD) + 1 (UD) + 1 (UG) + 6 (U) = 14	26 (N) + 6 (UD) + 3 (UG) + 11 (U) = 46

Sensibilité = 0,72

Spécificité = 0,938

(N) = Examen direct sur biopsie antrale, groupe "gastroscopie normale"

(UD) = Examen direct sur biopsie antrale, groupe "Ulcère duodénal"

(UG) = Examen direct sur biopsie antrale, groupe "Ulcère gastrique"

(U) = Examen direct sur biopsie d'ulcère, groupe "Ulcère duodénal ou gastrique"

Les 14 cas sont répartis comme suit:

- 7 cultures dont le nombre de colonies était inférieur ou égal à 100
- 3 cultures présentaient entre 100 et 1000 colonies de *C. pylori*
- 3 autres entre 1000 et 10 000 colonies
- 1 culture présentait entre 10 000 et 100 000 colonies.

Le faible nombre de germes (< 1000 colonies) dans 10 des 14 cas permet d'expliquer le résultat négatif de la lecture des lames.

Les 4 autres cas restants sont des faux négatifs non expliqués par l'inoculum bactérien.

IV - 2) Cultures négatives et examens directs positifs

Seules 3 défaillances de culture ont pu être vérifiées et semblent être dues à des erreurs techniques ou des retards d'ensemencement, en effet:

- pour 2 patients, il s'est agi d'une jarre dont le couvercle n'était pas parfaitement hermétique. De ce fait, les boîtes de culture n'étaient pas dans une atmosphère appauvrie en oxygène durant les 3 premiers jours et ceci peut expliquer la négativité des cultures.

- le 3ème cas est dû à un manque de coordination entre le service de Gastro-Entérologie et le laboratoire de Bactériologie qui a provoqué un retard d'une heure dans la manipulation des biopsies ce qui semble avoir été néfaste à la viabilité des *C. pylori* si, comme nous pouvons le croire, d'après la morphologie des germes vus à l'examen direct, ils étaient bien présents.

IV - 3) Sensibilité et spécificité de l'examen direct par rapport à la culture.

IV - 3 - a) Sensibilité

La sensibilité de la technique de l'examen direct peut être définie comme étant le nombre d'examens directs positifs avec une culture positive rapporté au nombre total d'examens dont la culture est positive.

Dans le cas présent, nous avons un total de 51 prélèvements positifs en culture dont 37 avaient également un examen direct positif. La sensibilité de la technique est donc:

$$(37/51) \times 100 = 72 \%$$

IV - 3 - b) Spécificité

On ne peut pas calculer la sensibilité d' une technique sans se pencher sur son corollaire qu' est la spécificité.

Dans notre étude, sa définition doit être le nombre d' examen direct négatif dont la culture est négative, rapporté au nombre total de culture négative.

49 prélèvements ont donné des cultures négatives et, parmi ceux-ci , seulement 3 examens directs positifs. La spécificité de la technique est donc:

$$(46/49) \times 100 = 93,8 \%$$

Comme nous l' avons déjà écrit auparavant, nous sommes en présence de techniques de Bactériologie et donc, la technique de référence est la culture.

V COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE

V - 1) Gastroskopie normale

Comme il est cité au début de ce chapitre, la prévalence du C. pylori paraît se situer entre 40 et 64% .

Mais la plupart des études (30)(58) ne font pas la différence entre gastroskopie normale et ulcères. Seuls Le Bodic (31) et Morvan (45) font cette différence et les prévalences trouvées, respectivement 46% et 39,6% sont tout à fait comparables à nos 41,6% .

V - 2) Ulcères duodénaux

Suivant les auteurs, le C. pylori est retrouvé au niveau antral, fundique ou sur les berges de l'ulcère (10)(11) chez 76% (37) à 95-100% (19)(30)(50) des malades.

Notre série n'est pas très importante, tout comme celle de Le Bodic (31) et les valeurs de prévalence obtenues (70%), dans les deux études, se situent en deçà de celles précédemment publiées.

D'autre part, certains auteurs tels Guerre (20) et Drumm (11) considèrent ou constatent que le C. pylori n'est pas retrouvé sur les berges de l'ulcère.

Dans notre étude, comme pour d'autres (10)(19)(47), les biopsies des berges de l'ulcère ont permis de mettre en évidence le C. pylori à ce niveau, mais en quantité moindre que dans l'antra. Le germe a été retrouvé, chez 9 de nos 17 patients, alors que Delmée (10) le retrouve dans 14 des 26 prélèvements.

Tous les patients dont les cultures de biopsies d'ulcère étaient négatives n'avaient peut être pas de métaplasie gastrique au niveau duodénal, puisqu'une telle métaplasie de l'ordre de 5% de la surface muqueuse suffit pour constater une implantation du C. pylori(60) .

V - 3) Ulcères gastriques

Le nombre de cas est trop limité pour donner un poids suffisant au 66,6% de prévalence calculé dans cette étude.

Cette valeur est, cependant, relativement proche de celles publiées par certains auteurs qui retrouvent le germe dans 60 à 70% des cas (6)(39)(46)(47)(58) mais presque toutes les études utilisent un artifice qui augmente, dans une proportion indéterminée, leurs valeurs de prévalence.

V - 4) Prévalence globale

En reprenant les résultats des biopsies antrales et fundiques des 3 groupes de patients et en les cumulant, il apparaît que 36 patients sur 74 étaient porteurs de *C. pylori* soit 47%, Price (47) fait part de 57%, Buck de 61% (6) et Langenberg de 64% (30).

Au vu de ces résultats, nous constatons que les écarts sont importants alors même que ces chiffres tiennent uniquement compte des résultats des cultures.

Mais nous ne connaissons pas la ou les compositions en patients de ces études et nos 3 groupes de sujets ne sont pas équivalents d'où la prévalence de 47 % que nous avons calculée doit être considérée comme une approximation .

De plus, les critères de recrutement des patients sont peut être différents suivant les pays ce qui pourrait, en partie, rendre compte des divergences observées.

V - 5) Examens directs et cultures

Les résultats sont positifs lorsque les cultures et/ou l'examen direct sont positifs, tel est l'artifice utilisé par certains pour augmenter leur chiffre de prévalence.

Pour nous, l'examen direct positif n'est qu'une présomption. La présence de bactéries spiralées gram négatif ne permet pas d'être catégorique quand au nom de l'espèce bactérienne.

Il est vrai que la niche écologique est très particulière mais un auteur a décrit la contamination de certains prélèvements par un autre *Campylobacter*, *C. sputorum* (16).

Toutefois, si nous avons utilisé la même méthode, seule la prévalence du groupe des gastroscopies normales aurait été augmentée et serait passée de 41% à 46%.

**CAMPYLOBACTER PYLORI
ET
HISTOLOGIE**

Ce sont les anatomo-pathologistes qui ont, les premiers, découvert des bactéries spiralées au niveau de la muqueuse gastrique. La redécouverte de ces germes, bien des années plus tard, leur appartient (38).

C'est une imprégnation argentique des coupes de biopsie, selon la méthode de Warthin-Starry, qui leur a permis de visualiser ces bactéries.

Les études entreprises ont alors montré que la présence de ces germes, qui n'étaient autre que des *Campylobacter pylori*, était liée à l'existence de gastrite et, plus particulièrement, de gastrite active (16).

M. Le Bodic (31) a récemment publié une étude faite à Nantes dans laquelle son équipe a fait des mesures semi-quantitatives de l'activité de la gastrite et de la présence du germe.

Avant d'énoncer les résultats obtenus dans notre étude par le service d'Anatomo-Pathologie (Mme Faure), nous nous devons de rappeler certaines notions d'histologie.

Une gastrite est une inflammation de la muqueuse gastrique. Celle-ci subit des modifications histologiques qui sont à la base des classifications.

Dans le cas présent, nous parlerons de :

- Gastrite chronique superficielle (GCS) ; avec présence éventuelle de microérosion de l'épithélium de surface, et présence d'un infiltrat lympo-plasmocytaire majoré, au sein du chorion intercryptique.

- Gastrite atrophique (GA) qui peut être légère, modérée ou sévère suivant qu'il y aura raréfaction plus ou moins importante de la couche des glandes antrales ou fundiques, ou disparition de ces glandes.

Dans les tableaux de résultats, les gastrites atrophiques ont été regroupées sans tenir compte du degré de l'atteinte.

L'activité de la gastrite a été exprimée de façon semi-quantitative (marquée + ou ++) suivant l'importance de l'infiltrat polynucléaire au sein du chorion et/ou au sein de l'épithélium de surface.

Mais, dans cette partie de l'exposé, les gastrites actives ont été regroupées en GCS actives et en GA actives quel qu'en soit leur degré.

I - GROUPE DES "GASTROSCOPIES NORMALES"

L'étude histologique n'a pu porter, dans ce groupe, que sur 46 patients, car 2 prélèvements antraux étaient superficiels. Au niveau fundique, l'étude ne portera que sur 39 prélèvements, 9 étant inexploitable.

I - 1) Histologie antrale

La comparaison histologie-culture de *C. pylori* est rapportée dans le tableau N°8.

Marshall (39) a établi que la présence de *C. pylori* était étroitement liée à l'activité de la gastrite et, plus spécialement, en cas de gastrite chronique active. Ces conclusions ont été confirmées par Le Bodic et coll (31).

Nous ne retrouvons pas une telle corrélation tout comme Morvan (45) et Price (47). En effet, si les gastrites actives sont plus nombreuses que les gastrites inactives, la présence du *C. pylori* est proportionnellement la même (11/20 gastrites actives et 4/8 gastrites inactives)

De même, si nous séparons les gastrites chroniques superficielles, nous constatons que neuf cultures étaient positives et que neuf sont restées négatives.

Ces résultats sont en désaccord avec ceux de Le Bodic (31) pour qui 87% des patients contaminés par le *C. pylori* présentaient une gastrite chronique superficielle et correspondent à ceux de Marcheggiano (56%) (37).

Dans le cas de gastrite atrophique, les résultats concordent mieux : 40% pour Le Bodic, 38% pour Marcheggiano et 6 cas sur 10 (60 %) dans notre étude où le nombre de patients est restreint et où le pourcentage d'infestation est sans doute surestimé.

Il est intéressant de constater le faible nombre de patients contaminés par le *C. pylori* dont l'histologie était normale (2/18) ; le suivi histologique et bactériologique de tels patients nous aurait peut être fourni quelques renseignements quand à l'évolution de leurs symptômes et à la pathogénicité de ce germe.

I - 2) Histologie fundique

cf tableau N°9

TABLEAU N°8

COMPARAISON HISTOLOGIE ET CULTURES DANS L'ANTRE
 GROUPE "GASTROSCOPIE NORMALE"
 (n = 46 ; 2 prélèvements superficiels)

histologie \ cul tures	+	-
NORMALE	2	16
GCS inactive	3	2
GA inactive	1	2
GA active	6	7
GCS active	5	2
GA active		

TABLEAU N° 9

COMPARAISON HISTOLOGIE ET CULTURES DANS LE FUNDUS
 GROUPE "GASTROSCOPIE NORMALE"
 (n = 39 ; 3 gastrites sub-aiguës)

histologie \ cul tures	+	-
NORMALE	12	15
GCS inactive	0	1
GA inactive	0	2
GA active	3	6
GCS active	0	0
GA active		

Il est admis que le fundus est moins réactif que l'antra, en effet, et nous allons le constater, les gastrites fundiques sont bien moins nombreuses que les gastrites antrales.

Plus encore que dans l' antra, nous constatons que la présence de *C. pylori* n'est pas spécifique d'une gastrite.

Mais il est bon de noter que les 3 gastrites présentant une culture positive sont des gastrites actives et que le *C. pylori* est retrouvé 12 fois sur une muqueuse normale.

Autre fait marquant, nous avons trouvé un patient présentant une gastrite inactive au niveau antral et une gastrite active fundique. Les cultures ont montré qu'il n' existait qu' une faible quantité de germes dans l' antra (<102) alors que, dans le fundus, la quantité de germes était au moins de 10 fois supérieure.

II ULCERES DUODENaux

Seuls 15 prélèvements ont pu être exploités tant au niveau de l' antra qu' au niveau du fundus.

II - 1) Histologie antrale

Les résultats sont consignés et résumés, comme pour le groupe précédent, dans le tableau n°10.

La proportion de gastrite antrale est beaucoup plus élevée que pour le groupe des "gastroscopies normales" ce qui paraît logique.

La prévalence du *C. pylori*, calculée dans le chapitre précédent, en cas d' ulcère duodénal et le plus grand nombre de gastrites montrent que, dans ce groupe, il existe une bonne corrélation entre gastrite et présence de *C. pylori* (10/13 gastrites).

Mais seules 4 gastrites chroniques superficielles sur 6 sont positives contre 6 gastrites atrophiques sur 7.

II - 2) Histologie fundique

Le tableau n°11 permet de voir que 13 prélèvements sur 15 sont histologiquement normaux alors que c' était l' inverse dans l' antra et que, sur ces 13 biopsies, 8 sont positives en culture..

TABLEAU N° 10

COMPARAISON HISTOLOGIE ET CULTURES DANS L'ANTRE
GROUPE "ULCERE DUODENAL"
(n =15 ; 2 prélèvements superficiels)

cul tures histologie	+	-
NORMALE	0	2
GCS inactive	3	1
GA inactive	1	0
GCS active	1	1
GA active	5	1

TABLEAU N° 11

COMPARAISON HISTOLOGIE ET CULTURES DANS LE FUNDUS
GROUPE "ULCERE DUODENAL"
(n = 15 ; 1 prélèvement superficiel, 1 gastri te sub-aigüe)

cultures histologie	+	-
NORMALE	8	5
GCS inactive	0	0
GA inactive	0	0
GCS active	1	1
GA active	0	0

Le nombre de cultures positives varie peu. Un seul cas de culture négative dans le fundus avec une culture positive dans l' antra (10^4 germes) et l' ulcère (10^2 germes).

III ULCERES GASTRIQUES

Dans ce groupe, les 9 patients ont pu être retenus.

III - 1) Histologie antrale

Il est remarquable que, dans ce groupe certes réduit, les cultures positives en *C. pylori* soient toutes associées à des gastrites et que toutes les histologies normales soient négatives (tableau n°12).

L' association gastrite-Campylobacter pylori est ici un fait incontournable, au moins au niveau antral.

III - 2) Histologie fundique

Aucune gastrite atrophique au niveau fundique, mais 5 gastrites chroniques superficielles qui sont toutes les 5 positives en culture, tout comme la seule biopsie montrant une histologie normale (tableau n°13).

IV - HISTOLOGIE TOUS GROUPES CONFONDUS

Peu d'études (31)(37) ont pris en compte l'histologie fundique et antrale et même si elles montrent, comme nous, le manque de réactivité du fundus, leurs résultats sont trop fragmentaires pour être utilisés.

Afin de pouvoir comparer nos résultats avec ceux de certains auteurs (6)(30)(47), nous avons regroupé l'histologie et la culture au niveau antral des trois groupes précédents, dans le tableau N°14,

IV - 1) Histologie normale

Seules 2 biopsies sur 23 dont l'histologie est normale ont été positives en culture (9,5%) ce qui est proche de 1 sur 7 patients (14%) décrits par Buck (6) et de 1 sur 29 pour Langenberg (30).

Ceci signifie que presque 10 % des gens sans atteinte histologique sont porteurs de *C. pylori*.

TABLEAU N° 12

COMPARAISON HISTOLOGIE ET CULTURES DANS L'ANTRE
GROUPE "ULCERE GASTRIQUE"
(n = 9)

histologie \ cul tures	+	-
NORMALE	0	3
GCS inactive	2	0
GA inactive	0	0
GCS active	1	0
GA active	3	0

TABLEAU N° 13

COMPARAISON HISTOLOGIE ET CULTURES DANS LE FUNDUS
GROUPE " ULCERE GASTRIQUE"
(n =9)

histologie \ cul tures	+	-
NORMALE	1	3
GCS inactive	2	0
GA inactive	0	0
GCS active	3	0
GA active	0	0

TABLEAU N° 14

COMPARAISON HISTOLOGIE ET CULTURES DANS L'ANTRE
TOUS GROUPES CONFONDUS

histologie \ cul tures	+	-
Normale	2	21
GCS inactive	8	3
GA active	2	2
GCS active	8	8
GA active	13	3

IV - 2) Gastrites

Dans le cas des gastrites, nous constatons que le *C. pylori* est retrouvé dans **66%** (31/47) des gastrites actives et inactives.

16 des 27 gastrites chroniques superficielles ont des cultures positives (59%) ainsi que 15 sur 20 gastrites atrophiques (75%) alors que Marshall (39) et Le Bodic (31) ont publié des résultats inverses.

Buck (6), Langenberg (30) et Price (47) ne dissocient pas les différents types de gastrites.

Les 2/3 des gastrites étudiées sont contaminées par du *C. pylori* alors que 10 % seulement des muqueuses saines hébergent le germe ; une relation entre gastrite et *C. pylori* paraît plus évidente.

Toutefois, le nombre important de gastrites atrophiques actives positives en culture fausse un peu le résultat global: si seules 2/4 gastrites atrophiques inactives sont *C. pylori* +, 13/16 (**81 %**) des gastrites atrophiques actives sont infestées par ce germe.

Dans ce cas précis, la probabilité de la présence du *C. pylori* semble importante si l' histologie montre une gastrite atrophique active.

Mais il faut aussi remarquer que 8/11 (**73%**) des gastrites chroniques superficielles inactives ont des cultures positives.

Ces 2 dernières particularités pourraient s'expliquer par des susceptibilités particulières dues à des statuts immunitaires, différents pour chaque sujet, ne réagissant pas de la même façon à cette agression.

V - HISTOLOGIE ET QUANTITE DE CP

Nous disposons d'une mesure semi-quantitative des leucocytes, dans le cas de gastrites, et d'une estimation de la quantité de germes présents dans les biopsies.

Le Bodic et coll (31), dans une étude similaire, avaient noté une corrélation entre le degré d'activité d'une gastrite (Infiltration de polynucléaires) et la quantité de germes en culture.

Nous nous proposons donc de vérifier ce propos. Pour ce faire, nous avons tenu compte de l'histologie antrale et de la quantité de germes présents à ce niveau.

Le nombre total de culture est inférieur à celui annoncé dans la première partie car, nous n'avons pu exploiter que 46 des 48 gastroscopies normales et 15 des 17 ulcères duodénaux.

Le total des cultures de *C. pylori* positives n'est plus que de 33.

Les prélèvements écartés contenant des *C. pylori* étaient :

- 1 Ulcère duodéal
- 2 Gastroscopies normales

Nous avons établi des tableaux N°15,16,17 pour chaque groupe et un tableau récapitulatif N°18.

Si l'activité de la gastrite ne semble pas être corrélée avec la quantité de *C. pylori* présente en culture, les gastrites positives ont toujours montré un nombre assez important de colonies du germe.

Les faibles infestations semblent peu fréquentes, pour autant qu'elles existent et que les modestes cultures obtenues ne soient pas dues à d'autres paramètres parmi lesquels la flore contaminante que nous étudierons plus loin.

VI CONCLUSIONS

Si presque 42 % des patients sans ulcère venus consulter sont porteurs de *C. pylori*, leur pourcentage augmente notablement en cas d'ulcère et plus particulièrement en cas d'ulcère duodéal (70 %).

Il semble bien exister une relation entre gastrite et présence de *Campylobacter pylori* mais, dans notre étude, cette relation est surtout vérifiée en cas de gastrite chronique superficielle inactive et de gastrite atrophique active.

Enfin, il apparaît que presque 10 % des patients dont la muqueuse gastrique est saine sont contaminés par le *C. pylori*. Ceci est à modérer car tous ces patients consultaient soit pour des symptômes digestifs soit pour des symptômes dont l'origine peut être digestive.

TABLEAU N° 15

Gastroskopie normale
 Comparaison histologie | Quantité CP

Qté C.p Histologie	0	$\leq 10^2$	10^{2-3}	10^{3-4}	10^{4-5}	10^5 et +
Normale	16	1			1	
Gastrite Inactive (0)	4	1		1	1	1
Gastrite active (+)	6	1		2	1	1
Gastrite active (++)	3		2	2	1	1

- (0) = Absence de leucocytes
 (+) = Quelques leucocytes
 (++) = nombreux leucocytes

TABLEAU N° 16

Comparaison histologie | quantité C.pylori
 Ulcère duodénal

Qté germes Histologie	0	$\leq 10^2$	10^{2-3}	10^{3-4}	10^{4-5}	10^5 et +
Normale	2					
Gastrite Inactive (0)	1	1		2	1	
Gastrite active (+)	2	1		1	1	1
Gastrite active (++)					1	1

TABLEAU N°17
 Ulcère gastrique
 Comparaison histologique | Quantité C.pylori

Histologie \ Qte germes	0	$\leq 10^2$	10^{2-3}	10^{3-4}	10^{4-5}	10^5 et +
Normale	3					
Gastrite Inactive (0)						2
Gastrite active (+)				1	1	1
Gastrite active (++)						1

TABLEAU N°18
 3 Groupes confondus

Histologie \ Qte germes	0	$\leq 10^2$	10^{2-3}	10^{3-4}	10^{4-5}	10^5 et +
Normale	21	1			1	
Gastrite Inactive (0)	5	2		3	2	3
Gastrite active (+)	8	2		4	3	3
Gastrite active (++)	3		2	2	2	3

TECHNIQUE DE DETECTION RAPIDE BASEE SUR L'
UREASE DU
CAMPYLOBACTER PYLORI
OU
UREASE-TEST

Une des caractéristiques biochimiques remarquable du *Campylobacter pylori* est son activité uréasique très importante et c' est, en partie, grâce à cette uréase que ce germe survit dans le milieu hostile qu'est le mucus gastrique.

Cette particularité a été mise à profit par certains auteurs tels Mc Nulty (34) et Bell (3) pour un diagnostic rapide d' infection à *C. pylori*.

Actuellement, dans les techniques de détection rapide, deux principes prédominent:

- Mise en évidence de l' activité uréasique d' une biopsiegastrique par l' utilisation d' un milieu à l' urée dans lequel est immergée ou incorporée la biopsie, suivant l' état liquide ou solide du milieu.

C' est le procédé que Mc Nulty, la première, décrit et qui est plus communément appelé "uréase-test". Les techniques ne diffèrent que par la composition des milieux utilisés et nous aborderons cet aspect dans la dernière partie de ce chapitre.

- Après ingestion par le patient d' urée marquée au ^{13}C ou au ^{14}C , la mise en évidence, dans le gaz carbonique expiré, d' une certaine quantité de molécules de CO_2 marquées affirme la présence de CP. Ce sont des techniques non traumatisantes, dérivées de la technique initiale de Bell, mais l' utilisation d' appareils complexes (spectromètre de masse ou compteur à scintillation) pour la mise en évidence du CO_2 marqué limite leur intérêt.

Dans notre étude, nous avons testé une technique, dérivée de l' "uréase-test", utilisable au chevet du malade. Aucun patient n' a été exclu.

Afin de vérifier la validité de cette méthode, une étude in vitro à partir de différentes souches de *Campylobacter pylori* a été réalisée et les résultats seront présentés en fin de chapitre.

I - UREASE- TEST ENDOSCOPIE VERSUS UREASE-TEST LABORATOIRE

I- 1) Remarque

Les 2 tests étaient réalisés de la même manière et seuls 2 paramètres étaient modifiés : l'intervalle de temps séparant le prélèvement de la biopsie et son immersion dans le milieu à l'urée et, deuxième facteur, le milieu de transport de la biopsie.

Nous constaterons plus loin que ces 2 détails techniques ne sont pas sans conséquence.

I - 2) Temps de lecture

D'après Morris (44) qui a testé, le premier, le CLO-test, technique utilisant un milieu à l'urée solide, la positivité du test était de 90 % en 3 h en cas d'infection par le C. pylori.

D'un autre côté, Mc Nulty (34) écrit que pour l'uréase-test tel que nous le pratiquons dans cette étude, le tiers des infections donne un résultat positif en 3h et 50 % en 6h.

De ces observations, nous avons déterminé des temps de lecture à 3h et 6h pour l'endoscopie et à 3,6,24 heures pour le laboratoire.

Le moment de la première lecture a ensuite été modifié car il nous semblait, d'après nos premières observations, qu'il existait un seuil après 2h30 d'incubation.

I - 3) Résultats

I - 3 - a) Tableau N°19

I - 3 - b) Commentaires

I - 3 - b -) Convergences

Dans 61 tests/74, les résultats sont identiques :

-25 tests positifs en 2h30

-36 tests dont 12 positifs en 24h et 24 négatifs pour le laboratoire et qui sont tous négatifs pour l' endoscopie.

La corrélation entre le laboratoire et la salle d' endoscopie est donc de 82,5 %.

I - 3 - b - β) Divergences

- Positivité en 2h30 en endoscopie et en 6 h au laboratoire

Parmi les 4 tests incriminés, 2 se sont positivés en 3h et les 2 autres en 5h.

L'explication que nous pouvons fournir sur ce temps de latence supplémentaire s'appuie sur les conditions opératoires: les biopsies, sitôt prélevées, étaient immergées dans un milieu de transport jusqu'à leur manipulation au laboratoire.

Il ne semble donc pas absurde de penser que l'uréase préformée contenue dans la biopsie diffuse, à travers le mucus gastrique, vers le milieu de transport durant le laps de temps (environ 20 à 30 minutes) nécessaire à la fin des différents prélèvements et à leur acheminement au laboratoire.

Cette hypothèse est d'autant plus probable que, pour la quasi-totalité des tests positifs, ceux réalisés au laboratoire ont eu un virage plus tardif.

Pourtant le rajout de 0,25 ml de milieu urée-indole au milieu de transport ayant contenu une biopsie ne permet pas de confirmer cette hypothèse puisque les essais que nous avons effectués ont tous été négatifs. En effet, dans ces conditions, nous n'avons jamais pu observer de changement de coloration.

Il est possible que le pouvoir tampon des 0,2 ml de milieu de transport suffise pour masquer l'alcalinisation du milieu et ainsi le virage de l'indicateur.

Naturellement, ce phénomène ne peut expliquer les retards de positivation que lorsque les cultures des biopsies montrent la présence de CP.

- Positivité en 2h30 en endoscopie et en 24h ou négativité au laboratoire

Dans les deux classes confondues, 4/6 résultats restent sans explication évidente si ce n'est une mise en défaut des cultures et des

TABLEAU N°19

Comparaison uréase-test laboratoire / endoscopie

Labo \ Endoscopie	≤ 2 H 30 +	≤ 6 H +	24 H +	négatif
+	25	4	3	3
≤ 2 H 30				
+	0	0	1	0
≤ 6 H				
négatif	0	2	12	24

TABLEAU N° 20

Comparaison uréase-test laboratoire / cultures de C.pylori

uréase-test \ Cultures	+	-
+	16 (GN)+3 (UD)+1(UG) 23	2 (GN)+0 (UD)+0 (UG) 2
à 2 H 30		
+	1(GN)+3 (UD)+1(UG) 5	0 (GN)+1(UD)+0 (UG) 1
à 6 H		
+	1(GN)+1(UD)+0 (UG) 2	9 (GN)+4 (UD)+1(UG) 14
à 24 H		
négatif	1(GN)+4 (UD)+1(UG) 6	18 (GN)+1(UD)+2 (UG) 21

(GN) = "gastroskopie normale"

(UD) = "ulcère duodénaal"

(UG) = "ulcère gastrique"

examens directs ce que nous ne pouvons écarter ou, simplement, des faux positifs en salle d'endoscopie.

Une autre explication dans 2 de ces 4 cas pourrait être une inhibition de pousse du *C. pylori* par celle de la flore associée.

Pour les 2 derniers des 6 tests envisagés, l'un est un faux négatif du laboratoire, les cultures étant positives et l'autre est un gros retard dans le virage du milieu (positif à 24h); là aussi les cultures étaient positives.

- Positivité en 6h en endoscopie et en 24h au laboratoire

Le seul test concerné a été noté positif malgré un faible virage au rose, et s'est positivé au laboratoire en 24h. Rétrospectivement, nous pouvons dire que ce résultat aurait dû être rendu négatif ne serait-ce qu'en comparaison de l'uréase-test fait au laboratoire mais, surtout, en comparaison des cultures restées négatives.

Ce résultat faussement positif semble être la seule erreur d'appréciation faite en salle d'endoscopie.

- Négativité en endoscopie et positivité au laboratoire

2 tests nous sont apparus positifs en 6h et aucune explication ne pourrait justifier à la fois un faux négatif en endoscopie (cultures positives) et un faux positif en Bactériologie (cultures négatives).

Afin de faciliter le reste de l'exposé, nous ne tiendrons compte que des résultats des tests réalisés au laboratoire.

II - UREASE-TEST ET CULTURES DE C. PYLORI

Il est indéniable que l'activité uréasique du *C. pylori* est très importante (36).

Le temps de virage de l'uréase-test devrait être proportionnel à la quantité d'uréase préformée dans la biopsie et donc dépendre de la quantité de germes présents dans la dite biopsie. C'est ce que Mc Nulty et Wise (34) avaient grossièrement mis en évidence.

Nous avons donc essayé de faire une estimation du nombre de colonies du germe incriminé sur une boîte de culture que nous avons comparé au temps de virage de l'uréase-test.

Seules les cultures de biopsies antrales sont prises en compte, l'urease-test étant fait avec l'une d'elles.

II - 1) Relations culture-uréase-test

II - 1 - a) Tableau N°20

II - 1 - b) Sensibilité et spécificité de l'uréase-test.

Pour les calculs de ces 2 indices, nous reprendrons les définitions et modes de calcul que nous avons déjà exposés dans la 1^{ère} partie de ce travail.

II - 1 - b - a) Sensibilité

Il est intéressant dans le cas présent de calculer cet indice aux différents temps de lecture de la réaction.

-Sensibilité à 2h30

23 tests positifs à 2h30 pour 36 cultures positives

$$23/36 \times 100 = 64\% \text{ de sensibilité}$$

-Sensibilité à 6h

$$28/36 \times 100 = 77,7\%$$

-Sensibilité à 24h

$$30/36 \times 100 = 83,3\%$$

Nous pouvons constater que la sensibilité augmente fortement lorsque le temps d'incubation est de 6h plutôt que de 2h30.

En comparaison, en salle d'endoscopie la sensibilité du test à 2h30 et à 6h est la même et est proche de celle que nous trouvons au laboratoire, pour une incubation de 6 h, puisqu'elle est de 80,5% pour 29 tests positifs au lieu de 28 au laboratoire.

Ceci corrobore l'hypothèse selon laquelle l'uréase préformée diffuse dans le milieu de transport.

De ce fait, la plus faible concentration d'uréase fait virer le milieu à l'urée moins rapidement mais encore faut-il vérifier que la spécificité de la technique soit équivalente dans les 2 cas.

Les premiers résultats ne montrent pas de différences majeures entre un temps de lecture à 6 h et un temps de lecture qui est un peu long en clinique (24 h).

Toutefois, avant de nous pronocer sur l'intérêt de l'uréase-test, la spécificité de cette technique doit être contrôlée.

II - 1 - b - β) Spécificité

Elle rend compte des vrais tests négatifs rapportés à l'ensemble des tests pour lesquels les cultures sont restées négatives.

Comme pour déterminer la sensibilité, nous reprendrons les méthodes de calcul utilisées dans la première partie de cet exposé.

- Spécificité à 2h30

$$36/38 \times 100 = 94,7\%$$

La spécificité à 2h30 peut-être considérée comme égale à 100%.

En effet, les 2 cultures restées négatives ne l'ont été que par le truchement de 2 erreurs techniques :

+ Une atmosphère insuffisamment appauvrie en oxygène dans une jarre dont le couvercle n'était pas hermétique a inhibé la pousse des germes présents en grand nombre à l'examen direct.

+ Dans l'autre, c'est un retard important dans la manipulation des biopsies qui paraît avoir été très nuisible à la viabilité des germes présents à l'examen direct.

- Spécificité à 6h

$$35/38 \times 100 = 92\%$$

Nous sommes encore en présence d'une valeur très convenable qui, sans les 2 erreurs techniques précédemment citées, serait de 97%.

Cette valeur de 0,92 doit être comparée à celle obtenue pour les tests réalisés en salle d'endoscopie au même temps de lecture et qui n'est que de 0,82.

D'où provient cette différence de spécificité ?

Tout d'abord du nombre de tests considérés comme des faux positifs : 7 en salle d'endoscopie contre 3 au laboratoire.

Ensuite le doublement des faux positifs est-il dû à une activité uréasique propre au tissu gastrique de la biopsie ou à un effet de l'acidité gastrique qui ferait virer l'indicateur du milieu à l'urée ?

Cette dernière hypothèse ne peut être prise en considération car le virage au rose de l'uréase test est dû à l'alcalinisation du milieu; en outre l'ajout d'acide à un milieu neuf le fait virer au jaune.

Là encore, le séjour de la biopsie dans un milieu de transport pourrait bien être un facteur déterminant que nous avons négligé au départ.

- Spécificité à 24h

$$21/38 \times 100 = 55\%$$

Nous assistons à une très forte baisse de la spécificité qui est à rapprocher d'une valeur de sensibilité peu augmentée pour un temps de lecture à 24h par rapport au temps de lecture à 6h.

II -1 - c) Meilleur temps de lecture

A la suite des calculs de sensibilité et de spécificité, il apparaît clairement qu' :

- Avec une lecture finale à 24h, la sensibilité est bonne (83 %) mais la spécificité est mauvaise (55 %).

- Avec une lecture à 6h, nous trouvons un compromis avec une sensibilité qui est bonne (78 %) et une spécificité qui est excellente (92 %).

Pour le laboratoire, le meilleur temps de lecture est à 6h mais, en clinique, le test au chevet du malade ne semble pas aussi spécifique. Il serait bon de déterminer quel est le rôle du milieu de transport qui semble créer cette différence.

II - 2) Uréase-test et quantité de germes.

Le nombre non négligeable de tests faussement négatifs (6) ne peut certainement pas être imputé uniquement au milieu de transport.

C'est pourquoi nous avons effectué des mesures approximatives du nombre de colonies de *C. pylori* présentes sur un de nos milieux de cultures.

Nous avons considéré qu'une colonie provenait d'un seul germe ce qui nous permet de connaître approximativement le nombre de germes présents dans l'équivalent d' 1/2 biopsie.

II - 2 - a) Tableau N°21

II - 2 - b) Interprétation.

Nous constatons immédiatement au vu du tableau que plus la quantité de germes augmente et plus le virage de l'uréase-test est précoce.

Les 2 tests positifs au temps de lecture 6h, avec une concentration de 10^5 germes et plus, étaient positifs dès la 3^{ème} heure du test.

De ce fait, il ressort des résultats que, pour toute infestation supérieure ou égale à 10^4 germes, l'uréase-test se positive en 3h de temps; et que pour des quantités de germes de l'ordre de 10^3 il y a encore un nombre important de positivité à 2h30, mais nous constatons alors une dispersion importante dans le temps pour obtenir le virage du milieu à l'urée.

II - 2 - b - ~~a~~) Faux négatifs

Les tests faussement négatifs pour lesquels la numération de germes est inférieure à 10^3 , sont explicables par la faible quantité de germes présents et donc la faible quantité d'uréase préformée contenue dans la biopsie.

Pour les deux tests restés négatifs, malgré un minimum de 10^3 germes, aucune explication satisfaisante ne paraît envisageable puisque

TABLEAU N° 21

Comparaison uréase-test / quantité de C.p.

uréase-test / quantité de C.p.	+	+	+	négatif
	≤ 2 H 30	≤ 6 H	≤ 24 H	
0	2	1	14	21
$\leq 10^2$	1	0	1	3
$10^2 \leq x \leq 10^3$	1	1	1	1
$10^3 \leq x \leq 10^4$	6	2	0	2
$10^4 \leq x \leq 10^5$	8	0	0	0
$10^5 \leq x$	7	2	0	0

l'activité uréasique des colonies prélevées sur gélose a été vérifiée et que ces tests ont été traités comme les 8 autres tests positifs en 6h.

II - 2 - b - β) Faux positifs

Le tableau montre que 17 tests se sont positivés en 24h alors que les cultures de *C. pylori* correspondantes sont restées négatives.

Les 2 tests dont le virage s'est effectué en moins de 2h30, correspondent aux 2 patients pour lesquels des erreurs techniques, déjà décrites, ont été commises.

Le test positif à 6h provient d'un patient atteint d'un ulcère duodénal chez lequel toutes les cultures de *C. pylori* sont restées négatives, mais celles-ci ont été contaminées par une flore de type salivaire très abondante qui n'est cependant pas apparue, hormis les levures, sur la gélose supplémentée en antibiotiques.

La présence de cette flore salivaire en très grande quantité pourrait-elle être la cause d'un test faussement positif ?

Nous essaierons, un peu plus loin, de voir l'influence d'une flore associée sur l'uréase-test .

II - 2 - c) Commentaires

Un test positif à 24h ne paraît pas avoir une grande signification ; en effet, sur 16 tests, 2 seulement ont mis en évidence une quantité de germes qui n'excédait pas 10^3 .

Ceci confirme bien le fait que la prolongation de l'uréase-test sur 24h ne paraît pas indispensable et pourrait même être nuisible à une bonne discrimination si des traitements antibiotiques étaient envisagés.

Sur 31 biopsies présentant plus de 10^2 germes, seules 4 d'entre elles, soit 13 %, ne se sont pas positivées en 6h. Une telle marge d'erreur paraît tolérable au vu des traitements utilisés actuellement.

Pour 2 patients dont les cultures montraient moins de 10^3 germes, l'uréase-test a viré en moins de 2h30. Il nous semble que la présence d'une flore associée a quelque peu inhibé les cultures de CP qui, au vu des autres résultats, auraient sans doute dû être plus abondantes.

Une fois de plus, la flore contaminant les biopsies semble jouer les troubles-fêtes d'où son étude.

III - UREASE - TEST ET FLORE ASSOCIEE

Comme nous l'avons constaté dans les paragraphes précédents, la et plus précisément, les flores contaminant les biopsies pourraient être la cause d'uréase-tests faussement positifs et d'un certain appauvrissement des cultures de *C. pylori*.

Afin de mieux comprendre l'importance de cette contamination, il convient de signaler que seules 27 biopsies antrales sur les 74 mises en culture ne contenaient aucun germe contaminant.

La quantité de contaminants présents était variable mais, grossièrement, s'échelonnait entre 30 et 10^6 colonies sur une boîte suivant les biopsies mises en culture.

III - 1) Interêt des suppléments antibiotiques.

Les milieux de culture non supplémentés en antibiotiques ont parfois été envahis par les flores associées dont les germes ont une croissance plus rapide que celle du *C. pylori*.

Heureusement, le supplément de Skirrow ajouté aux milieux de culture a fortement limité les contaminations sans paraître gêner la croissance du *C. pylori*.

Nous avons pu constater que, très souvent, la culture de *C. pylori* paraît plus riche sur un milieu contenant des antibiotiques et donc pratiquement dépourvu de contaminant que sur le même milieu sans antibiotique où la flore contaminante est présente.

Cette observation rejoint celle de Freland (12) qui a constaté un effet inhibiteur de la flore associée sur la croissance du *C. pylori*.

III - 2) Les différents types de flore associée

La flore contaminant les prélèvements a été étudiée non seulement à partir des milieux de culture plus spécifiques du *C. pylori* mais aussi, comme nous l'avons décrit dans le chapitre "Matériels et Méthodes", en ensemençant une biopsie sur 2 géloses Trypticase-Soja supplémentées par 5% de sang de mouton.

L'une était mise en anaérobiose pendant 48h, l'autre en aérobie et une gélose au chlorure de triphényltétrazolium, plus spécifique des entérobactéries, était aussi incubée à 37°C en aérobie pendant 24h.

Ceci nous a permis de nous faire une idée plus précise des contaminations possibles de tous les prélèvements réalisés par endoscopie digestive haute.

Si dans beaucoup de cas, nous retrouvons une flore de type salivaire (29 cas), d'autres germes ont, souvent, été présents seuls ou en association.

III -2 - a) Flore de type salivaire

Nous ne considérons pas ici la flore salivaire classique, c'est à dire essentiellement constituée de streptocoques ingroupables et de bactéries anaérobies asporulées telle la flore de Veillon.

Nous rajoutons dans cette catégorie certains germes qui sont des hôtes plus au moins normaux de l'oro-pharynx tels les streptocoques du groupe A, les staphylocoques aureus et les pneumocoques que nous avons fréquemment retrouvés en association.

Très généralement, les flores contaminantes rencontrées sont à la base de type salivaire associées à différents germes en plus ou moins grande quantité que nous allons énumérer.

III - 2 - b) Les entérobactéries

Rares ont été les prélèvements où des entérobactéries ont été retrouvées comme seul élément contaminant (1 cas seulement).

Le plus souvent, nous les avons retrouvées, jamais majoritaires en quantité, en association avec une flore de type salivaire (8 cas) ou, très rarement, en association avec des Pseudomonas ou des levures (1 cas).

Les entérobactéries rencontrées dans cette étude ont été :

- Escherichia coli = 7 fois
- Klebsiella pneumoniae = 5 fois et toujours en association avec E. coli.
- Proteus mirabilis = 3 fois dont 2 fois en association avec des Pseudomonas

- Enterobacter cloacae = 3 fois dont 1 fois seul.

III - 2 - c) Les Pseudomonas

Ces germes sont bien connus pour être des contaminants et c'est Pseudomonas aeruginosa que nous avons retrouvé le plus souvent : 15 fois et une fois chacun : Pseudomonas cepacia et maltophilia.

Il est remarquable de constater que 4 fois le bacille pyocyanique est le seul contaminant présent, d'où l'intérêt d'une décontamination efficace du fibroscope.

III - 2 - d) Les levures

Les différents types de levure n'ont pas été identifiés. Nous nous sommes contentés de noter leur présence et leur quantité.

23 biopsies étaient contaminées par des levures seules (10 cas) ou en association.

III - 3) Comparaison uréase-test au laboratoire et flore contaminante.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés au retentissement de la flore contaminante, en général, associée au *C. pylori* sur la positivité de l'uréase-test.

III - 3 - a) Résultats

Se reporter au tableau N°22

III - 3 - b) Commentaires

A la vue de ce tableau, on se rend compte que l'activité uréasique qui se manifeste à 24h n'est pas liée au *C. pylori* mais que, dans 11 cas sur 16, seule une flore contaminante était présente.

- Parmi ces 11 biopsies, 8 étaient contaminées par une flore à prédominance salivaire. Cette flore est retrouvée, dans les mêmes proportions, dans la série des uréase-tests négatifs : 9 sur 12.

- Par 3 fois, nous avons pu mettre en évidence la présence de *Proteus mirabilis*, entérobactérie à la puissante uréase, mais

TABLEAU N° 22

Comparaison uréase-test et flore associée

Uréase-test Cultures	Uréase-test			
	+	+	+	négatif
	2 H 30	6 H	24 H	
O	1	0	3	9
Flore associée	1	1	11	12
Flore associée + C. p.	12	5	2	3
C.p. seul	11	0	0	3

jamais présente en grande quantité:

+ Dans une biopsie, il était associé à une flore de type salivaire et l'uréase-test était négatif.

+ Les 2 autres biopsies présentaient une contamination composée de *Proteus* et de *Pseudomonas*. L'un des 2 uréase-tests correspondants est resté négatif alors que l'autre se positivait en 2h30 et que ses cultures montraient 10^{3-4} colonies de *C. pylori*, quantité suffisante pour expliquer le virage du test.

+ Le dernier des 11 uréase - tests ne contenait que des levures.

Mc Nulty (36) a déjà démontré que les uréases de *Proteus* étaient moins puissantes que celle du *C. pylori*.

Dans notre étude, nous constatons que la présence de *Proteus* dans les biopsies gastriques ne semble pas influencer l'uréase-test mais le faible nombre d'observations ne nous permet pas d'être catégorique.

L'activité uréasique lente révélée par le test ne paraît pas être uniquement due à la présence d'une flore associée, comme en témoignent les 3 biopsies restées stériles et dont l'uréase-test s'est positivé en 24h.

En conclusion, l'uréase-test apparaît performant comme test de diagnostic rapide d'infestation par le *C. pylori* avec une lecture à 6h d'incubation.

Cette limite de temps fait perdre un peu de sensibilité à la méthode mais évite quasi-totalement les faux positifs et permet de détecter la totalité des fortes infestations.

IV UREASE-TEST "IN VITRO" : ESSAI DE DIFFERENTS MILIEUX

Durant l'étude précédente, " in vivo ", nous avons utilisé pour l'uréase-test le milieu "urée-indole" mais d'autres milieux sont utilisables.

5 milieux ont été choisis pour être testés vis à vis de 10 souches de *Campylobacter pylori* provenant de patients du CHU de Grenoble et d'une souche de *Proteus mirabilis* qui a servi de témoin.

Chaque milieu a été testé avec plusieurs inoculums à 3 températures différentes (22°C,37°C et 50°C).

IV - 1) Résultats

Les tableaux n° 23,24,25 et 26 renferment toutes les données.

IV - 2) Commentaires

Ils porteront sur 3 domaines:

- Les milieux utilisés
- Les températures
- Les inoculums bactériens

IV - 2 - a) Les milieux

IV - 2 - a - α) Points communs

- L'urée

Sa concentration est quasi identique hormis le milieu "urée-indole" où elle est de 24 g/l au lieu de 20 g/l pour les autres.

- L'indicateur coloré est le même et nous le retrouvons à des concentrations comparables, d'où des pH de virage (8,1) et de départ (6,8-7) à peu près identiques pour les 5 milieux.

IV - 2 - a - β) Différences

- Les tampons

Les sels utilisés sont les phosphates mono (KH_2PO_4) et bipotassiques (K_2HPO_4)

TABLEAU N° 23
 TEMPS MOYEN DE VIRAGE DE L' UREE A 22° C
 (MINUTES)

CFU / milieu	urée-indole	urée Difco®	Christensen	gélose +	
				Christensen	Skirow
10 ⁷	18	40	40	26	26
10 ⁶	33	6 à 24 H	variable	variable	
10 ⁵	variable	variable	variable	variable	

TABLEAU N° 24
 TEMPS MOYEN DE VIRAGE DE L' UREE A 37° C
 (MINUTES)

CFU / milieu	urée-indole	urée Difco®	Christensen	gélose +	
				Christensen	Skirow
10 ⁷	10	35	28	16	16
10 ⁶	20	85	85	60	60
10 ⁵	360	> 360	> 360	> 360	> 360

TABLEAU N° 25
 TEMPS MOYEN DE VIRAGE DE L' UREE A 50° C
 (MINUTES)

CFU / milieu	urée-indole	urée Difco®	Christensen	gélose +	
				Christensen	Skirow
10 ⁷	5	10	10	8	8
10 ⁶	10	40	50	22	22
10 ⁵	50	variable	variable	variable	

TABLEAU N° 26
TEMPS DE VIRAGE DE L'UREE POUR P. MIRABILIS
(N.G. = 107 CFU / MILIEU)

Température	urée-indole	urée Difco®	Christensen	gélose	
				Christensen	+ Skirrow
22 °C	>120	>120	>120	>120	>120
37 °C	120	120	120	120	120
50 °C	120	120	120	120	120

dont le pouvoir tampon est plus faible.

Ce sont eux qui modulent l'apparition plus ou moins rapide du virage du milieu lors de l'hydrolyse de l'urée avec libération d'ions NH_4^+ et, donc, alcalinisation dudit milieu.

Les 3 milieux gélosés ont la même composition en tampon: 2 g/l de phosphate monopotassique.

Le milieu liquide de Difco^o contient 9,1 g/l de KH_2PO_4 et 9,5 g/l de K_2HPO_4 ce qui correspond à un pouvoir tampon 9 fois plus important que celui du milieu "urée-indole" qui est le moins tamponné de tous les milieux en présence.

Ces variations de composition permettent d'expliquer les différences de temps dans le virage des milieux et la plus grande rapidité de réaction du milieu "urée-indole" quelle que soit la température envisagée.

- Glucose

Il est présent dans les milieux à l'urée de Christensen. Il permet de transformer les milieux réactifs en milieux de culture pour bactéries peu exigeantes telles les entérobactéries.

- Agar

Sa présence dans les milieux à l'urée de Christensen permet d'obtenir un virage plus précoce qu'en milieu liquide.

D'une part, la gélose diminue la vitesse de diffusion de l'uréase qui, ainsi, a un temps d'action plus long en un point précis du milieu.

D'autre part, la quantité de tampon présente est aussi plus faible dans un petit volume de gélose que dans 0,2 ml de milieu liquide.

- Antibiotiques ou pas

Dans notre étude, ils ne semblent pas avoir influé sur le résultat. Mais il est possible que si les tests étaient réalisés avec des biopsies gastriques, c'est à dire "in vivo", le supplément de Skirrow suffirait peut être à inhiber les flores contaminantes et à diminuer ainsi le nombre de faux positifs de l'uréase-test.

IV - 2 - b) Les températures

Dans l'optique d'un test effectué au chevet du malade, la température ambiante paraît être la plus souhaitable, malheureusement elle se révèle donner les moins bons résultats.

La meilleure température semble être 50° C (56) mais elle nécessite un bain-marie performant ou une petite étuve, tous deux peu adaptés à une salle d'endoscopie.

L'utilisation d'un bain-marie à 37° C est, à priori, le meilleur compromis avec des temps de réaction relativement courts et un matériel peu sophistiqué.

IV - 2 - c) Les inoculums

A 37° C, le seuil de sensibilité est de 10^6 CFU et il est abaissé à 10^5 CFU à 50° C.

Cette limite de 10^6 CFU correspond, à peu près, à la quantité de germes présents dans les biopsies gastriques pour lesquelles, dans la grande majorité des cas, l'uréase-test de notre étude "in vivo" se positivait en 2h30 ou moins.

Pour l'équivalent d'une demie biopsie, 25 des 31 tests positifs en 6 heures contenaient au moins 10^3 germes (cf tableau n° 21).

De même, 25 des 27 demies biopsies contenant plus de 10^3 germes ont eu un uréase-test positif en 6 heures.

La corrélation entre l'étude "in vivo" et in vitro est satisfaisante: 80% dans le premier cas et 90 % dans l'autre .

Cette comparaison est uniquement valable pour le milieu "urée-indole" à 37° C.

V CONCLUSION

L'uréase du *Campylobacter pylori* est beaucoup plus puissante que celle du *Proteus mirabilis* comme le montre notre étude in vitro.

Ceci confirme l'hypothèse selon laquelle une flore contaminante, même avec une activité uréasique importante n'est pas obligatoirement responsable des faux positifs de l'uréase-test.

Ces faux positifs n'apparaîtraient peut-être pas avec l'utilisation de milieux plus fortement tamponnés mais les temps de virage seraient plus longs et cette technique de détection perdrait son principal intérêt.

Actuellement, pour nous, le meilleur compromis est l'utilisation du milieu "urée-indole" avec une incubation à 37° C.

CAMPYLOBACTER PYLORI
ET
TRAITEMENTS
ANTI-ULCEREUX

Le diagnostic rapide du *C. pylori* peut permettre au clinicien d'instaurer un traitement approprié selon qu'il considère le *C. pylori* comme un pathogène ou un opportuniste.

Le traitement classique d'une gastrite ou d'un ulcère repose, en France, principalement sur 2 types de médicaments : les anti-sécréteurs ou anti H₂ et les anti-acides.

D'après les études déjà publiées, il apparaît que ces médicaments ne sont pas actifs in vitro (1)(18)(51) et in vivo (8)(17)(50) sur le *C. pylori*.

Certains de nos patients avaient des traitements en cours et il nous a paru intéressant de vérifier l'absence d'efficacité de ces drogues vis à vis du *C. pylori* dans les cas de gastrites.

I DEFINITION D' UN ANTI-SECRETEUR

I - 1) Histamine et ses récepteurs

L'histamine est une molécule physiologique qui ne possède qu'un rôle mineur chez un sujet sain.

Elle est cependant impliquée dans des phénomènes telle que l'allergie, l'asthme, l'hypersécrétion digestive.

Pour provoquer les phénomènes peu agréables dont elle est la génératrice, l'histamine se fixe sur les cellules par des récepteurs spécifiques:

- Les récepteurs H₁ sont impliqués dans les réactions d'allergie, d'asthme.

- Les récepteurs H₂ sont impliqués dans les phénomènes digestifs et à un degré moindre au niveau cardiaque.

I - 2) Les anti-sécréteurs ou anti-H₂

Ces molécules sont des analogues structuraux de l'histamine.

Elles agissent par un mécanisme d'antagonisme compétitif avec l'histamine sur les récepteurs H₂ des cellules bordantes des glandes fundiques.

Le blocage des récepteurs H₂ par l'anti-H₂ a pour résultat une moindre stimulation des cellules et, de ce fait, une diminution très nette de

la sécrétion gastrique acide qui a un rôle important dans la pathologie ulcéreuse.

II DEFINITION DES ANTI-ACIDES

Ce sont des produits généralement à base de silicates ou d'hydroxydes d'aluminium ou de magnésium qui ont la propriété lorsqu'ils sont absorbés de tapisser l'épithélium gastrique d'une mince couche continue le protégeant ainsi des effets corrosifs de l'acidité gastrique.

Aucune étude, à ce jour, n'a étudié l'effet des anti-acides sur le *C. pylori*. Les seules études effectuées ont été faites par les Anglo-saxons et portaient sur des spécialités à base de Bismuth qui sont interdites en France.

III INFLUENCE DES TRAITEMENTS DANS NOTRE ETUDE

III - 1) Traitement et répartition

Dans notre étude, nous avons trouvé 29 patients avec traitement anti-sécréteur et/ou anti-acide.

Parmi ces 29 patients, tous groupes confondus, 24 présentaient une gastrite et, du fait de la prévalence du *C. pylori* dans ce cas, nous nous sommes intéressés uniquement à eux.

III - 2) Résultats

Les résultats sont rapportés dans le tableau N° 27.

Nous constatons que 19 patients sur 24 étaient infestés par le *C. pylori* (79%), ceci est explicable par le fait que seuls 6 patients n'avaient pas d'ulcère dans lequel le *C. pylori* est le plus souvent rencontré.

Bien que le nombre de malades soit restreint dans chaque groupe, nous constatons que l'efficacité de ces drogues vis à vis du *C. pylori* est mauvaise, pour ne pas dire nulle.

Plus précisément, un patient qui présentait un ulcère a suivi un traitement composé d'un de ces produits. Deux mois plus tard, l'ulcère avait disparu mais le *C. pylori* était toujours là sans diminution, comme Coghlan (8) l'avait déjà d'écrit.

TABLEAU N° 27

C.PYLORI ET TRAITEMENT

C. pylori Traitement	+	-
Cimétidine	6	2
Ranitidine	2	3
Anti-acide	5	0
Cimétidine +Anti-acide	4	0
Ranitidine + Anti-acide	2	0
TOTAL	19	5

CONCLUSIONS

La redécouverte d' une bactérie dans le mucus gastrique et sa fréquence dans les gastrites et les ulcères ont quelque peu révolutionné les connaissances sur la maladie ulcéreuse.

L' étude menée de pair par le service de Gastro-Entérologie (Pr Fournet), le laboratoire d' Anato-mo-Pathologie (Pr Couderc) et le laboratoire de Bactériologie (Pr Le Noc) a permis de mieux connaître la place qu' occupe le *Campylobacter pylori* dans la pathologie gastrique de la région grenobloise.

Seuls 2 des 36 patients porteurs de *C. pylori* dont les prélèvements ont pu être exploités en histologie, avaient une muqueuse gastrique normale tant au niveau antral que fundique.

Tous les autres patients présentaient une atteinte de cette muqueuse: gastrite chronique superficielle ou atrophique.

La corrélation décrite par certains auteurs entre gastrite active et présence de *Campylobacter pylori* n' a été retrouvée qu' en cas de gastrites atrophiques actives.

De plus, dans notre série, le nombre de gastrites chroniques superficielles inactives positives en culture (70 %) infirmerait plutôt cette observation.

La relation décrite entre le degré d' activité d' une gastrite et la quantité de germes présents en culture n' a pas été vérifiée.

A partir des cultures sur milieux gélosés, l' identification du germe met en évidence certaines caractéristiques biochimiques dont une uréase très puissante.

La mise en évidence de cette enzyme par les produits de dégradation de l' hydrolyse de l' urée est le principe de base des techniques de détection rapide.

La méthode et le milieu utilisés dans notre étude ont donné de bons résultats avec une sensibilité et une spécificité tout à fait convenable si le temps de lecture n' excède pas 6 heures. Laps de temps après lequel il apparaît une activité uréasique lente ou, tout au moins, une alcalinisation du milieu due, en partie, à la flore contaminant la biopsie.

L' étude comparative réalisée, in vitro, permet de constater que le milieu "Urée-Indole", est bien adapté à cette technique grâce à son faible pouvoir tampon .

De plus, nous avons pu constater que le seuil de sensibilité de détection du *Campylobacter pylori* dans un délai de moins de 6 heures se situe aux environs de 10^{5-6} CFU, seuil comparable à celui qui était apparu dans l' étude "in vivo" .

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ANDREASEN J.J. and ANDERSEN L.P.
" In vitro susceptibility of Campylobacter piloridis to Cimétidine, Sucralfate, Bismuth and sixteen antibiotics".
Acta path.microbiol.immunol.scand., 1987 , 95 ,147-149.
- 2 - ANONYMOUS
" Validation of the publication of new names and new combinations previously effectively published outside the IJSB "
Int. J. Syst-Bacteriol, 1985 , 35, 223-225.
- 3 - BELL G.D., WEIL J., HARRISON G., MORDEN A., JONES P.H., GANT P.W., TRAWELL J.E., YOONG A.K., DANESHMEND J.K., LOGON R.F.A.
" ¹⁴C-Urea breath analysis, a non-invasive test for Campylobacter pylori in the stomach "
Lancet, 1987, 1, 1367-1368.
- 4 - BENJAMIN J., LEAPER S., OWEN R.J., SKIRROW M.B.
"Description of Campylobacter laridis, a new species comprising the nalidixic acid resistant thermophilic Campylobacter (Narte), group."
Clin.-Microbiol, 1983, 8,231-238.
- 5 - BERKOWICZ J., LEE A.
" Person to person transmission of Campylobacter pylori "
Lancet, 1987, 1 , 680-681.
- 6 - BUCK G.E., GAURLEG W.K., LEE W.K., SUBRAMANYAM K., LATIMERJ.M., DI NUZZO A
" Relation of Campylobacter pyloridis to gastritis and peptic ulcer "
J. Infect. Dis, 1986 , 153, 664-669.
- 7 - BUCK G.E., SMITH J.S.
" Medium supplementation for growth of Campylobacter pyloridis "
J. Clin - Microbiol, 1987, 25, 597-599
- 8 - COGHLAN J.G., HUMPHRIES H., DOOLEY C., KEANE C., GILLIGAN D., Mc KENNA D., SWEENEY E., O'MORAIN C.
" Campylobacter pylori and recurrence of duodenal ulcers - A 12 - month follow-up study "
Lancet, 1987, 1 , 1109-1111.

- 9 - CZINN S., CARR H. and AZONOFF S.
" Susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to three macrolide antibiotics (Erythromycine, Roxithromycin (RU 28965) and CP 62993) and Rifampin".
Antimicrob. Agents Chemother. , 1986, 30 , 328-329
- 10 - DELMEE M., DEBOUGNIE J.C., WARSEE P., MAINGUET P.
" Une méthode originale de prélèvement bactériologique pour l'étude de "*Campylobacter pylori*" dans l'ulcère duodénal "
Gastroenterol. Clin. Biol., 1987, 11 , 550-553
- 11 - DRUMM B., SHERMAN P., CUTZ E. and KARMALI M.
" Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children
N. Engl. J. Med .,1987, 316, 1557-1561
- 12 - FRELAND C., DRUGEON H.B.
" *Campylobacter pyloridis* : Etude bactériologique et sensibilité aux antibiotiques "
Path.Biol., 1987, 35, 1037-1042.
- 13 - GABHART C., EDMONDS P., WARD G.E., KURTZ H.J., BRENNER D.J.
" *Campylobacter hyointestinalis* sp. nov : a new species of *Campylobacter* found in the intestines of pig and other animals "
J. Clin. Microbiol . ,1985, 21 , 715-720.
- 14 - GLUPCZYNSKI Y., LABBE M., BURETTE A., DELMEE M., AVESANI V., BRUCK C.
" Treatment failure of ofloxacin in *Campylobacter pylori* infection "
Lancet ,1987, 1, 1096
- 15 - GODSEY J.H., MATTEO M.R., SHEN D., TOLMAN G. and GOHLKE J.R.
" Rapid identification of enterobacteriaceae with microbial enzyme activity profiles "
J. Clin.Microbiol. , 1981 , 13 , 483-490.
- 16 - GOODWIN C.S., BLINCOW E.D., WARREN J.R., WATERS T.E., SANDERSON C.R., EASTON L.
" Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa "
J. Clin. Pathol., 1985 , 38 , 1127-1131.

- 17 - GOODWIN C.S., ARMSTRONG J.A.
" Will antibacterial chemotherapy be efficacious for gastritis and peptic ulcer ? "
J. Antimicrob.Chemother., 1986, 17, 1- 4.
- 18 - GOODWIN C.S., BLAKE P. and BLINCOW E.
" The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against Campylobacter pyloridis "
J. Antimicrob.Chemother., 1986 , 17, 309-314
- 19 - GOODWIN C.S., ARMSTRONG J.A., MARSHALL B.J.
" Campylobacter pyloridis, gastritis and peptic ulceration "
J. Clin.Pathol., 1986, 39, 353-365.
- 20 - GUERRE J., THOMAS C.M.
" Le Campylobacter a-t-il un rôle dans la genèse de la maladie ulcèreuse gastro-duodénale? "
La Presse Médicale ,1986, 15, 2229-2230
- 21 - HAZELL S.L., LEE A., BRADY L. and HENNESSY W.
" Campylobacter pyloridis, urease, hydrogen ion back diffusion and gastric ulcers"
Lancet, 1986 , 2, 15-17.
- 23 - JOHNSON W.M., LION H.
" Production of heat-labile cytotoxin by Campylobacter pyloridis"-
B 234- Abstracts of the Annual Meeting - American Society for Microbiology - Washington, D. C., 1986.
- 24 - JONES D.M., CURRY A., FOX A.J.
" An ultrastructural study of gastric Campylobacter - like organism :
"Campylobacter pyloridis" "
J. Gen. Microbiol. , 1985, 131, 2335-2341
- 25 - KATCHAKI J.N., BRANKHORST F.B., VAN BERGE HENEGOUWEN G.P.
" Lack of invasiveness of Campylobacter pylori "
Eur.J.Clin.Microbiol., 1987, 6 , 500.
- 26 - KASPER G. , DICKGIESSER N.
" Isolation of Campylobacter -like bacteria from gastric epithelium "
Infection, 1984, 12, 179-180.

- 27 - KRAJDEN S., BOHNEN J., ANDERSON J., KEMPSTON J., FUKSA M.,
MATLOW A., MARCON N., HABER G., KORTAN P., KARMALI M.,
COREY P., PETREA C., BABIDA
C. and HAYMAN S.
" Comparison of selective and non selective media for recovery of
Campylobacter pylori from antral biopsies "
J.Clin.Microbiol., 1987, 25, 1117-1118.
- 28 - LAMBERT J.R., BORRONNEO M., TURNER H., KORMAN M.G.,
HANSKY J.
" Colonisation of gnotobiotic piglets with Campylobacter pyloridis "
Gastroenterology, 1987, 92, 1489.
- 29 - LAMBERT T., MEGRAUD F., GERBAND G. and COURVALIN P.
" Susceptibility of Campylobacter pyloridis to 20 antimicrobial agents "
Antimicrob.Agents Chemother., 1986, 30 , 510-511.
- 30 - LANGENBERG M.L., TYTGAT G.M.J., SCHIPPER M.E.I., RIETRA P.J.,
ZANEN H.C.
" Campylobacter -like organisms in the stomach of patients and healthy
individuals "
Lancet 1984, 2 , 1348.
- 31 - LE BODIC M.F., BARRE P., FRELAND C., CERBELAND P., BRULEY
DES VARANNES S., LAVIGNOLLE A., DRUGEON H., LE BODIC L.,
GALMICHE J.P.
" Campylobacter pylori " et muqueuse gastrique : étude histologique,
bactériologique et résultats préliminaires d'une enquête
épidémiologique dans la région nantaise.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1987, 11 , 543-549.
- 32 - LEUNK R.D., JOHNSON P.T., KRAFT W.G., MORGAN D.R.
" Cytotoxic activity in broth culture filtrates of Campylobacter pylori.B 168
Abstracts of the annual meeting, American Society for microbiology,
Washington, D.C., 1987.
- 33 - MAC CLUNG C.R., PATRIQUIN D.G., DAVIS R.E.
" Campylobacter nitrofigilis sp. nov. : a nitrogen fixing bacterium
associated with roots of Spartina alterniflora Loisel "
Int. J. Syst. Bacteriol., 1983, 33 , 605-612

- 34** - Mc NULTY C.A., WISE R.
" Rapid diagnosis of Campylobacter -associated gastritis.
Lancet, 1985, 2, 1444-1445
- 35** - Mc NULTY C.A.M., WISE R.
" Rapid identification of Campylobacter pyloridis gastritis "
Lancet, 1986, 1 ,387
- 36** - Mc NULTY C.A., DENT J.C.
" Rapid identification of Campylobacter pylori (C. pylori) by preformed enzymes "
J. Clin. Microbiol., 1987, 25 , 1683-1686.
- 37** - MARCHEGGIANO A., IANNONI C., AGNELLO M., PAOLUZZI P. and PALLONE F.
" Campylobacter-like organisms on the human gastric mucosa-Relation to type and extent of gastritis in different clinical groups".
Gastroenterol. Clin .Biol., 1987, 11 , 376-381.
- 38** - MARSHALL B.J., ROYCE H., ANNEAR D.I., GOODWIN C.S., PEARMAN J.W., WARREN J.R. and ARMSTRONG J.A.
" Original isolation of Campylobacter pyloridis from human gastric mucosa "
Microbios., 1984, 25,83-88.
- 39** - MARSHALL B.J.
" Campylobacter pyloridis and gastritis "
J. Infect. Dis., 1986 , 153, 650-657
- 40** - MARSHALL B.J. and GOODWIN C.S.
" Revised nomenclature of Campylobacter pyloridis "
Int. J. Syst. Bacteriol. , 1987, 37 , 68
- 41** - MEGRAUD F., BONNET F., GARNIER M. and LAMOULIATTE H.
" Characterization of " Campylobacter pyloridis " by culture enzymatic profile and protein content."
J. Clin. Microbiol., 1985 , 22 , 1007-1010
- 42** - MEGRAUD F., LAMOULIATTE H.
" Campylobacter pylori " vers la reconnaissance d'un nouveau pathogène?
Gastroenterol. Clin. Biol., 1987, 11, 539-542

- 43 - MITCHELL H.M., BOHANE D.M., BERKOWICZ J., HAZELL S.L., LEE A.
" Antibody to *Campylobacter pylori* in families of index children with gastrointestinal illness due to *C. pilory*"
Lancet, 1987, 2 , 681-682.
- 44 - MORRIS A., MC INTYRE D. D., ROSE, NICHOLSON G.
" Rapid diagnosis of *Campylobacter pyloridis* infection"
Lancet, 1986, 1 , 149.
- 45 - MORVAN J., TEYSSAN R., BOTTON A., VIALETTE G et MEGRAND F.
" *Campylobacter pylori* et gastrites : Résultats à propos de 95 biopsies gastriques "
Médecine et Maladies Infectieuses, 1987, 10 , 543-48
- 46 - NIEMELA S., KARTHMEN T. and LETHOLA J.
" *Campylobacter* -like organisms in patients with gastriculcer "
Scand. J. Gastroenterol , 1987 , 22 , 487-490.
- 47 - PRICE A.B., LEVI J., DOLBY J.M., DUNSCOMBE P.L., SMITH A., CLARK J. and STEPHENSON M.L.
" *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease : microbiology, pathology and scanning electron microscopy "
Gut, 1985, 26 , 1183-1188.
- 48 - RATHBONE B.J., WYATT J.I., HEATHLEY R.V.
" *Campylobacter pyloridis* : a new factor in peptic ulcer disease ? "
Gut, 1986, 27 , 635-641
- 49 - RATHBONE B.J., WYATT J.I., WORSLEY B.W., SHIRES S.E., FREDYDOSIEWICZ L.K., HEEATHEY R.V., LOSOWSKY M.S.
" Systemic and local antibody reponses to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia "
Gut, 1986, 27 , 642-647
- 50 - RAUWS E.A.S., TYTGAT N.G.
" *Campylobacter pyloridis* et pathogénie de la gastrite et de l'ulcère peptique.
Med. et Hygiène ,1987, 45 ,2361-2364

- 51 - SHUNGU D.L., NALIN D.R., GILMAN R.H., GADEBUSER H.H., CERAMI A.T., GILL C., WEISSBERGER B.
" Comparative susceptibilities of *Campylobacter pylori* to norfloxacin and other agents "
Antimicrob. Agents Chemother., 1987, 31, 949-950.
- 52 - SLAMIANY B.L., BILSKI J., SAROSICK J. et AL.
" *Campylobacter pyloridis* degrades mucin and undermines gastric mucosal integrity "
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 144, 307-314.
- 53 - STEER H.W., NEWEELL D.G.
" Immunological identification of *Campylobacter pyloridis* in gastric biopsy tissue "
Lancet, 1985, 2, 38.
- 54 - TOTTEN P.A., FENNELL C.L., TENOVER F.C., WESENBERG J.M., PERIERE P.L., STAMM W.E., HOLMES K.K.
" *Campylobacter cinaedi* (sp. nov.) and *Campylobacter fennelliae* (sp. nov.) : two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men".
J. Infect. Dis, 1985, 15, 131-139
- 55 - URSING J.B., KARMALI M.A.
" International committee on systematic Bacteriology - Subcommittee on the taxonomy of *Campylobacter* "
Int. J. Syst. Bacteriol., 1987, 37, 178
- 56 - VAIRA D., HOLTON J., CAIRNS S., FALZON M., SALMON P.
"Four hour rapid urease test (RUT) for detecting *Campylobacter pylori*: is it reliable enough to start treatment?"
J. Clin. Pathol., 1988, 41, 355 - 356
- 57 - VAN CAEKENBERGHE D.L., BREYSSSENS J.
" In vitro synergistic activity between Bismuth subcitrate and various antimicrobial agents against *Campylobacter pyloridis* (*C. pylori*)"
Antimicrob. Agents Chemother., 1987, 37, 1429-1430.
- 58 - VON WULFEN H., HEESEMANN J., BUTZOW G.H., LONING T., LANFS R.
" Detection of *Campylobacter pyloridis* in patients with antrum gastritis and peptic ulcers by culture, complement fixation test and immunoblot "
J. Clin. Microbiol., 1986, 24, 716-720.

59- WARREN J.

" Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis."

Lancet, 1983, **I** , 1273

60 - WYATT J. I., RATHBONE B. J., DIXON M. F., HEATHEY R. V.

" Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis "

J. Clin. Pathol., 1987, **40** , 841-848.



AUTORISATION D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est : *Campylobacter pylori* =
Prévalence dans la région grenobloise
et uréase-test -

CANDIDAT : M. *BOURGOIGNON Guy*

VU

GRENOBLE, le *10 Décembre 1988*

Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le *4 Janvier 1989*

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

