

**PREVALENCE DE L'INFECTION
A *HELICOBACTER PYLORI*
DANS UNE POPULATION
SOUFFRANT D'EPIGASTRALGIES
A L'ILE DE LA REUNION**



THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100372 7

présentée et soutenue publiquement le 5 novembre 1999

par

Nicolas PERAUD

né le 4 mai 1971 à Soyaux (Charente)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur Bernard PILLEGAND	PRESIDENT
Monsieur le Professeur François DENIS	JUGE
Monsieur le Professeur Boris MELLONI	JUGE
Monsieur le Professeur Alain VERGNENEGRE	JUGE
Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK	JUGE
Monsieur le Docteur Bernard FAULQUES	MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur Grégoire LAMBERT DE CURSAY	MEMBRE INVITE

1
**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**BUCHON** Daniel

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**POMMARET** Maryse

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur Bernard PILLEGAND

Hépatogastro-entérologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ma thèse ; trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mon plus grand respect.

A Monsieur le professeur Alain VERGNENEGRE

Epidémiologie, Economie de la santé, Prévention
Praticien Hospitalier

Je vous remercie d'avoir bien voulu vous intéresser à mon travail et d'avoir accepté de participer à mon jury.

A Monsieur le professeur Pierre WEINBRECK

Maladies infectieuses
Médecins des Hôpitaux
Chef de service

Sans nous connaître, vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury ; nous vous en remercions respectueusement.

A Monsieur le professeur François DENIS

Bactériologie Virologie
Biologiste des Hôpitaux
Chef de service

Vous avez accepté de juger cette thèse ; trouvez ici le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le professeur Boris MELLONI

Pneumologie

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury ; en témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le docteur Bernard FAULQUES

Hépatogastro-entérologue
Praticien Hospitalier

Vous êtes à l'origine de ce travail. Votre compétence et votre gentillesse m'ont permis de mener à bien cette thèse ; j'espère simplement avoir su être à la hauteur de vos attentes.

A Monsieur le docteur Grégoire LAMBERT DE CURSAY

Rhumatologie, Médecine Interne
Praticien Hospitalier
Chef de service

Vous avez guidé mes premiers pas dans le difficile et exigeant exercice de la médecine ; j'espère rester longtemps digne de votre enseignement. Trouvez ici la marque de mon plus profond respect.

A mes Parents

Qu'ils trouvent dans ce travail l'aboutissement et la récompense des sacrifices consentis pour mes années d'étude.

A mes Amis et à tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail

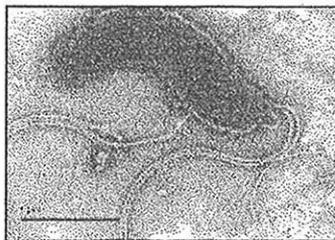
PLAN

- INTRODUCTION
- CHAPITRE I : L'ILE DE LA REUNION
- CHAPITRE II : *HELICOBACTER PYLORI*
- CHAPITRE III : PREVALENCE DE L'INFECTION A
HELICOBACTER PYLORI DANS UNE POPULATION
SOUFFRANT D'EPIGASTRALGIES A L'ILE DE LA REUNION
 - A) SUJETS ET METHODES
 - B) RESULTATS
 - C) DISCUSSION
- CONCLUSION
- ANNEXE
- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

L'infection de la muqueuse gastrique par *Helicobacter pylori* est probablement l'infection bactérienne chronique humaine la plus répandue sur le globe après la carie dentaire. Depuis sa découverte, les différents travaux sur la bactérie ne cessent de souligner la difficulté à maîtriser l'infection. De nombreuses questions restent toujours en suspens quinze ans après sa mise en évidence : mode de contamination, évolution naturelle de l'infection, facteurs ethniques, traitement idéal.... A côté de l'expérimentation, les études épidémiologiques contribuent à apporter des éléments de réponse. La probable variabilité de virulence selon les souches motive de poursuivre les études épidémiologiques. Peu d'études ont évalué la prévalence de l'infection dans les départements français d'Outre-mer. Il est ainsi important de travailler sur la ou les souches rencontrées dans l'océan indien et plus précisément à la Réunion. Trouve-t-on dans l'habitat des facteurs de risque à l'infection ? Les souches présentent-elles les mêmes caractéristiques et notamment les mêmes sensibilités aux antibiotiques que les souches métropolitaines ? Le traitement d'éradication par une tri thérapie consensuelle trouve-t-il sa place à la Réunion ?

Pour tenter de répondre à une partie de ces questions, une étude menée dans le service de gastro-entérologie de l'hôpital Sud Réunion se propose d'analyser la maladie ulcéreuse gastro-duodénale ainsi que les gastrites dues à *Helicobacter pylori*, le rôle de l'habitat et des conditions d'hygiène. Ce travail sera présenté après quelques données sur la Réunion, et une revue non exhaustive de la volumineuse littérature mondiale sur *Helicobacter pylori* (HP).



CHAPITRE I

PRESENTATION DE LA REUNION



I.1 - INTRODUCTION :

Aperçue probablement dès le XII^{ème} siècle, mais seulement abordée au XVI^{ème}, la Réunion, petite île perdue dans l'océan Indien, est une terre de contraste charmant celui qui veut la connaître. Dans les descriptions faites par les voyageurs, la Réunion était une sorte de jardin d'Eden, tous s'étaient émerveillés de la beauté de ses paysages, de la luxuriance de sa végétation, de la richesse de sa faune. Nous partageons cette opinion en ce qui concerne les paysages et la végétation, la faune se faisant maintenant discrète, mais surtout nous ne manquerons pas d'ajouter à ce tableau le bonheur qu'il y a de vivre sous un climat particulièrement agréable, parmi les réunionnais, et de pouvoir apprécier leur tolérance et leur grande gentillesse. Aujourd'hui ce qui frappe, c'est la jeunesse de sa population. L'arrivée sur le marché du travail des générations nombreuses du "baby-boom" des années 60 est une des causes du problème actuel de l'emploi. Le taux de chômage est très élevé. La Réunion continue à exporter essentiellement des produits tirés de l'agriculture: le rhum et le sucre, non compétitifs sur le marché international, alors que l'agriculture ne tient plus qu'une place modeste dans l'économie. L'industrialisation est limitée par plusieurs obstacles, étroitesse du marché, éloignement, absence de matières premières, coûts salariaux élevés par rapport à ceux des pays de la région géographique. De ce fait, l'ancienne structure de plantation a fait place à un système social reposant en grande partie sur les transferts publics en provenance de la métropole. Ces transferts sont à l'origine d'une distribution importante de revenus qui se traduit par un fort courant d'importation. Pour illustrer concrètement cette présentation de la Réunion, reprenons quelques phrases de l'ancien Maire de Saint-Denis, M. Gilbert Anneth, prononcées après les troubles sociaux de 1990 : « Les jeunes Dyonisiens revendiquent violemment des logements sociaux, mais nous sommes beaucoup plus mal servis qu'en métropole en ce qui concerne les budgets et les quotas du secteur public. Que ce soit le logement, l'enseignement, les postes, la santé. Or les réunionnais veulent être traités à égalité avec les autres départements. Le chômage qui affecte l'île est en partie lié à ce problème de l'intégration. Nous ne pouvons être compétitifs ni avec les produits européens, à cause de l'éloignement, ni avec les produits de l'Océan Indien, à cause de nos coûts de main d'œuvre. Et la frustration provient de ce que le réunionnais qui produit comme un tanzanien veut consommer comme un parisien... Pourtant nous avons un vrai

potentiel, du fait de notre métissage. Nous pourrions devenir de formidables agents de développement dans notre zone de l'Océan Indien et également en Afrique et en Asie."

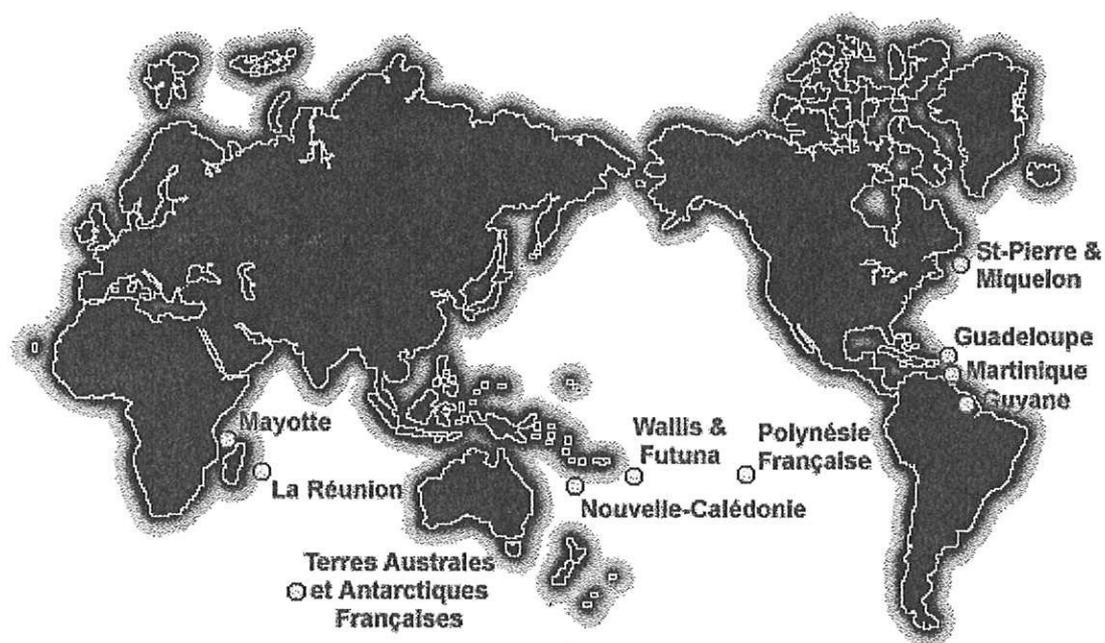
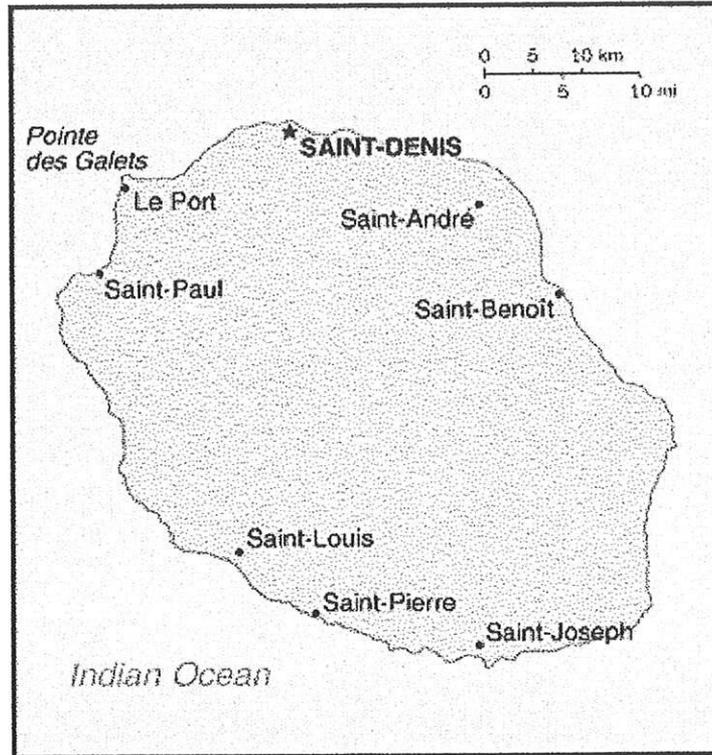


Figure 1 : Départements et territoires d'Outre-mer.

I.2 - GEOGRAPHIE :**Figure 2 : Ile de la Réunion.****1) SITUATION : UNE ILE DE L'OCEAN INDIEN :**

Située dans l'hémisphère sud, entre l'équateur et le tropique du capricorne, l'île de la Réunion fait partie, avec les îles Maurice et Rodrigues, de l'archipel des Mascareignes. Elle se trouve dans la partie sud-ouest de l'Océan Indien, par 55° de longitude est et 21° de latitude sud. En forme d'ellipse orientée dans la direction nord-ouest /sud-est, dont le grand axe fait 72 km et le petit 51 km, elle occupe une superficie de 2513 km². La longueur des côtes, relativement peu découpées, est d'environ 207 km. Les plages ne s'étendent que sur environ 40 km.

Elle est distante de 9180 km de Paris, de 4600 km de Bombay, 2825 km de Johannesburg, de 880 km de Tananarive (Madagascar), et de 210 km de Port-Louis (île Maurice). Il y a 2 à 3 heures de décalage horaire avec la métropole selon la saison.

Cette île ne se trouve pas sur les grands axes de navigation dans l'Océan Indien. En outre, les meilleurs points d'ancrage se trouvent à l'île Maurice et non à la Réunion, où la côte est particulièrement inhospitalière, sauf en baie de Saint-Paul. Ce problème de l'éloignement, qui marque profondément l'histoire de la Réunion, devait prendre au cours des siècles des aspects bien différents, sans jamais être résolu. L'ouverture du canal de Suez, en 1870, isola encore davantage l'île, en faisant passer la grande route maritime loin au nord de l'Océan Indien. L'introduction des transports aériens ne changea guère la situation. La Réunion étant le terme des lignes aériennes, seuls quelques vols poursuivent leur route vers l'île Maurice. Le problème de l'éloignement est encore aujourd'hui un des plus préoccupants pour l'avenir de l'île.

2) LE RELIEF :

La Réunion est une île volcanique et montagneuse. Elle est constituée de deux massifs accolés .

Le Piton de la Fournaise, culminant à 2613m, est un volcan toujours en activité ; on compte environ et en moyenne une éruption tous les deux ans, d'intensité variable. Lors de la dernière éruption importante, qui date de 1998, ses coulées menacèrent la route nationale côtière du sud-est ; On dit ici que "La Fournaise" est un volcan poli, il est peu explosif et prévient toujours.

L'autre massif, au centre de l'île, est dominé par les 3069 mètres du Piton des Neiges ; il est plus ancien et comporte trois cirques (Mafate, Cilaos et Salazie) aux parois abruptes, dont deux sont accessibles par la route : Cilaos au sud et Salazie au nord-ouest ; par contre Mafate, au nord-ouest, n'est accessible que par de petits chemins pédestres ou par... hélicoptère.

Ces deux massifs qui constituent des obstacles considérables aux communications, sont séparés par une zone de hautes plaines, seul ensellement permettant la traversée intérieure de l'île. Les rivières, aux débits maxima importants ont largement entaillé les pentes en creusant de profondes ravines radiales. Les difficultés de communication entre les lieux de production et les lieux de consommation expliquent qu'on en soit encore à élaborer des plans de mise en valeur des Hauts et des Cirques, alors que la première décision en ce sens fut prise en... 1852.

3) LE CLIMAT :

Pratiquement, plus de la moitié des terres de La Réunion sont inexploitable, celles qui le sont doivent leur fertilité au climat dont elles jouissent, car il existe à la Réunion une multitude de zones micro climatiques, engendrées par le relief tourmenté. Ces zones vont du climat tropical humide au climat tempéré froid, en passant par le climat tropical sec. Elles résultent à la fois de l'exposition au vent dominant, l'alizé du sud-est, et de l'altitude. Il y a une zone à pluviométrie forte à modérée à l'Est et faible à modérée à l'Ouest. Pendant l'hiver austral (mai à novembre), le courant d'alizé, généralement stable, entraîne l'établissement d'un temps frais (températures entre 15 et 28 degrés), relativement sec. L'été austral, saison chaude et pluvieuse s'étend de novembre à avril (22 et 33 degrés). Elle est marquée par le passage des dépressions tropicales et des cyclones.

I.3 - HISTOIRE DE LA REUNION

1) NAISSANCE D'UNE COLONIE :

En France règne le jeune Louis XIV et gouverne Colbert . Au cœur de l'Océan Indien, sur la route des Indes, une petite île vierge et déjà française (découverte au début du XVIème par les Portugais et dont les Français prirent possession en 1638 au nom de Louis XIII) du nom de **Mascarenhas**, est envahie en 1646 par 12 mutins, qui viennent d'être expulsés de

Madagascar par le gouverneur Monsieur de Pronis. Ils formèrent le premier noyau de peuplement de l'île.

En 1649, le nouveau gouverneur, plus clément, Monsieur de Falcourt, fait rechercher les douze robinsons qu'il retrouve, à sa grande surprise, sains et gaillards. En 1663, il prend officiellement possession de l'île au nom du Roi, qu'il nomme **ILE DE BOURBON**, en hommage à sa majesté très chrétienne.

L'île restera pratiquement déserte jusqu'à la fin du XVII^{ème} siècle, quand la couronne de France décide de peupler cette terre inhospitalière : les volontaires ne se bousculant pas, aux colons de "qualité", font place les malchanceux et les indésirables venus principalement de France, de Madagascar, d'Inde, et du Portugal. Une colonie naît, le métissage est amorcé ; le peuplement de l'île sera dès lors inséparable de l'évolution économique, qui se constituera dans le cadre d'une série de cycles commandés par la Métropole.

2) LA DEPARTEMENTALISATION, EN 1946 :

En 1946, au lendemain de la libération, l'île va accéder au statut de département. Le passage d'une économie de plantation à une économie de services, l'investissement de capitaux privés, la mise en place d'une couverture sanitaire et sociale, vont permettre à la Réunion de combler progressivement son important retard sur la métropole. Devant le chômage et le recul des activités de production, les lois sociales prennent le relais de l'emploi comme source de revenus. L'assistance devient une nécessité structurelle qui devrait permettre d'intégrer les laissés pour compte de l'évolution économique.

La révolution des transports aériens depuis 1966 et l'aménagement du port de la Pointe des Galets introduisent de nouveaux rapports avec la métropole en rompant l'isolement qui avait caractérisé l'époque précédente.

A l'heure actuelle, la Réunion fait partie des régions ultras périphériques de l'Union Européenne, et à ce titre elle reçoit des subventions indispensables à son développement structurel, communicatif et économique.

En ce qui concerne la santé, on va observer le passage d'une mortalité par maladies infectieuses à une mortalité par pathologie "de civilisation" : maladies cardiovasculaires, tumeurs, maladies neuro-psychiatriques ; ce qui a complètement bouleversé le paysage épidémiologique en moins de 35 ans, en le rapprochant du modèle métropolitain.

I.4 - QUELQUES DONNEES ECONOMIQUES :

Aujourd'hui, la Réunion possède un niveau de vie la plaçant au 4^o rang des pays limitrophes de l'Océan Indien et un produit intérieur brut par habitant triple de celui de Maurice et dix fois supérieur à celui de Madagascar. Ces chiffres stupéfiants pour une île sans ressource minérale ou maritime, sans autre matière première que la canne à sucre et quelques plantes à parfum, s'expliquent par la volonté locale et nationale de faire vivre selon les normes européennes une île tropicale. Depuis 1995, il semble que la croissance soit surtout due à la consommation finale des ménages portée par l'augmentation des revenus. Le PIB par habitant reste loin de celui de métropole avec 54 431 francs, contre 127 629 francs en 1994. Le commerce extérieur se caractérise par la très nette prépondérance des importations(plus de 14 milliards de francs) par rapport aux exportations (1,25 milliard de francs). Le sucre constitue le premier produit à l'exportation (64% du total). La métropole reste bien sur le principal fournisseur et client avec 63,5% des importations et 72% des exportations. Dans la zone océan indien, Madagascar est le principal partenaire commercial de la Réunion. Malgré ces chiffres apparemment flatteurs, on ne peut oublier de mentionner un taux de chômage record avec 101 320 demandeurs d'emploi en février 1998 ! On y ajoutera les quelques 52 000 RMistes (en constante augmentation) qui montrent combien le problème de l'emploi demeure une des préoccupations majeures de l'île.

Le tourisme fait bien entendu partie de la clé de voûte de l'économie réunionnaise. Troisième activité économique aujourd'hui, c'est dans ce secteur que les progrès ont été les plus spectaculaires. Le transport aérien a enregistré 1 400 000 passagers en 1997. La Réunion a accueilli en 1998 près de 400 000 touristes d'agrément, d'affaires ou d'affinité (dont 92% de métropolitains).

FRANCE METROPOLITAINE :	318 642
CEE :	13 166
ILE MAURICE :	30 363
MADAGASCAR :	10 209
AUTRES :	18 263

Plus de 258 000 Réunionnais ont quitté l'île en 1998 avec comme destination favorite la métropole dans plus de la moitié des cas ; vient ensuite l'île Maurice.

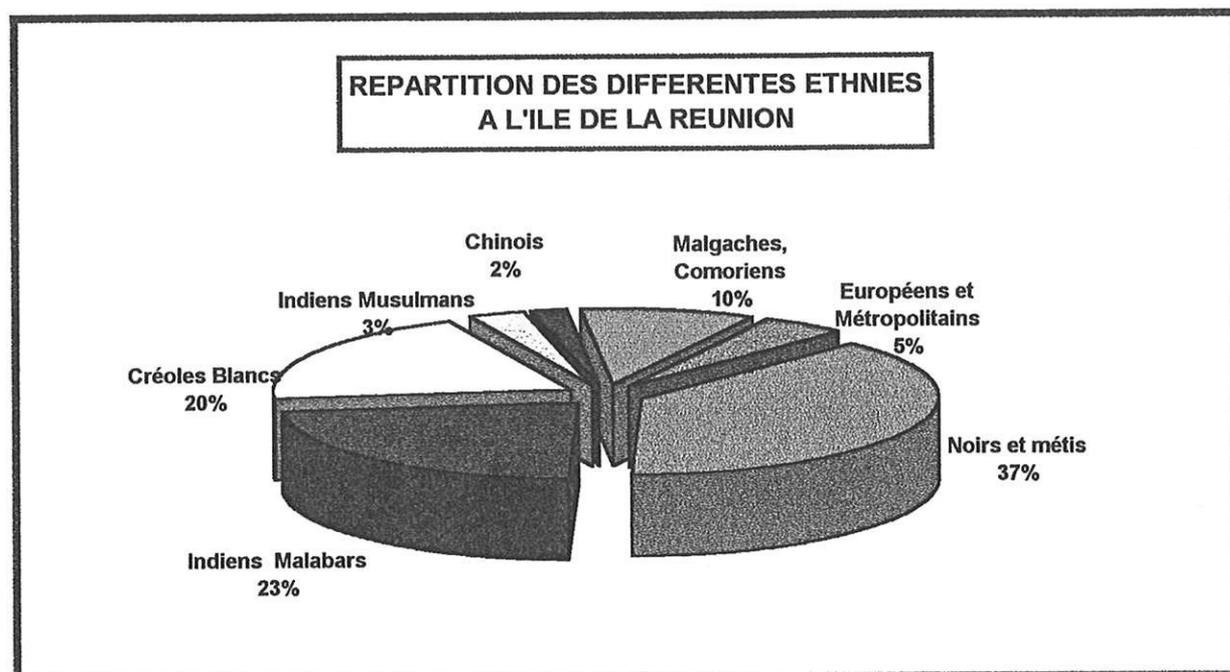
1.5 - POPULATION :

La population recensée en mars 1999 est légèrement supérieure à 705 000 habitants avec un taux d'accroissement annuel d'environ 13 pour mille depuis 1996. La densité est de 282 hab/km².

1) UNE POPULATION MULTIRACIALE :

Si chaque groupe ethnique conserve dans l'ensemble son identité, sa religion et ses activités propres, le métissage existe et la cohabitation est quasi exemplaire dans cette société multiraciale, soudée par le parler créole : pour simplifier, on distingue les Créoles blancs : 21%, les Cafres : 40% (descendants de Malgaches ou d'Africains), les Malabars : 24% (Hindous), les Z'arabes : 3% (Indiens musulmans), les Chinois : 2%, les Z'oreils 5% (Européens et métropolitains).

Tableau n° 1.



(Source INSEE)

Traditionnellement, on attribuait aux grands Créoles blancs la propriété foncière et l'import-export, aux chinois le petit commerce, aux Z'arabes le négoce des tissus, aux malabars la petite agriculture ou le travail de contremaître et aux Cafres le travail d'ouvrier agricole. Des archétypes aujourd'hui dépassés. Les "boutiques-chinois", sympathiques comptoirs d'épicerie quincaillerie pompe à essence et aussi distributeurs de rhum au verre et à la bouteille, s'effacent peu à peu devant les supermarchés, et les Chinois choisissent de plus en plus les professions libérales et l'enseignement. Les Z'arabes, qui détiennent 30% des liquidités de l'île investissent dans l'immobilier et le commerce. Dans les Hauts de l'île, en revanche, au fin fond des îlets isolés sur leurs éperons rocheux, les "p'tits-Blancs" restent en marge de cette agitation côtière. Perchés dans leur nid d'aigle depuis un siècle, ils continuent farouchement d'être corps et âme à la montagne, comme leurs ancêtres, petits planteurs ruinés par les premières crises sucrières, qui préfèrent, à la suite des esclaves marrons (fugitifs), se réfugier dans une vie rude sur les sommets plutôt que de s'employer dans d'autres plantations.

2) DONNEES DEMOGRAPHIQUES :

Naissances :

Avec 13 758 naissances vivantes enregistrées en 1997, la baisse déjà sensible observée en 1993 se maintient en 1994 et jusqu'en 1996. Il semble bien que l'on s'inscrit dans un mouvement de régression des naissances ou au plus de stagnation. Le taux de natalité tombe très légèrement au dessous des 20 pour mille habitants, mais reste supérieur à ceux de l'île Maurice, de la Guadeloupe, de la Martinique et bien sur de la métropole (12,4 pour mille en 1997).

Le taux de fécondité est lui aussi en déclin constant : 2,25 en 1996, alors qu'il était de 3,88 en 1974.

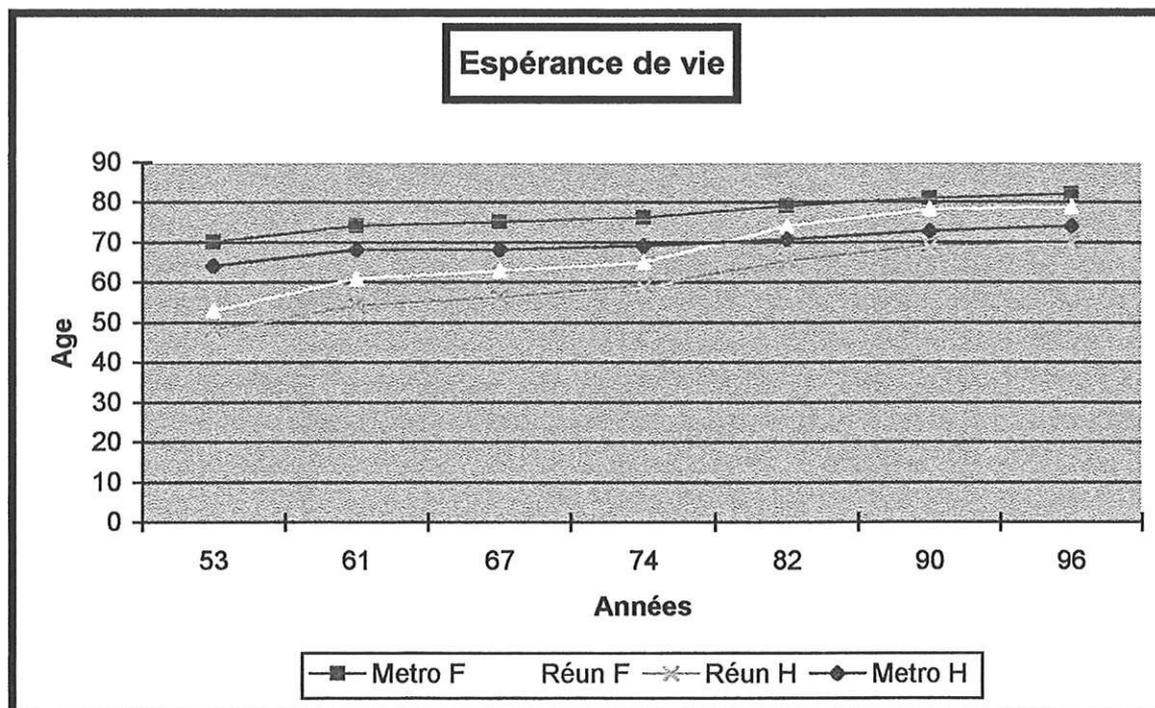
Mortalité :

De l'ordre de 30 pour mille au lendemain de la seconde guerre mondiale, le taux de mortalité est passé sous les 6 pour mille depuis 1982. Avec 3 488 décès enregistrés en 1995 à la Réunion, le taux de mortalité atteint 5,4 pour 1000 habitants. Ce chiffre reflète parfaitement l'effort entrepris dans le secteur sanitaire ; il est moins élevé que celui de l'île Maurice (7 pour 1000), Madagascar (15 pour mille), Comores (11 pour mille), Seychelles (7 pour mille). Il est également de beaucoup inférieur à celui de la métropole (9 pour mille). Cette différence avec la métropole s'explique par la jeunesse de la population réunionnaise : avec une structure d'âge plus jeune, les risques globaux de décès sont atténués. Il convient de noter toutefois qu'à âge identique, les risques de décès restent plus élevés à la Réunion que dans l'hexagone.

La **surmortalité masculine** est présente à tous les âges. En 1990, on compte, parmi les plus de 20 ans, 103 veuves pour mille femmes et 23 veufs pour mille hommes.

Une note optimiste reste la baisse de la mortalité infantile : au lendemain de la départementalisation en 1946, le taux de mortalité infantile était comparable à celui de la métropole à la fin du XIX^e siècle. Aujourd'hui il est de même ordre qu'en métropole.

Tableau n° 2.



(Source INSEE)

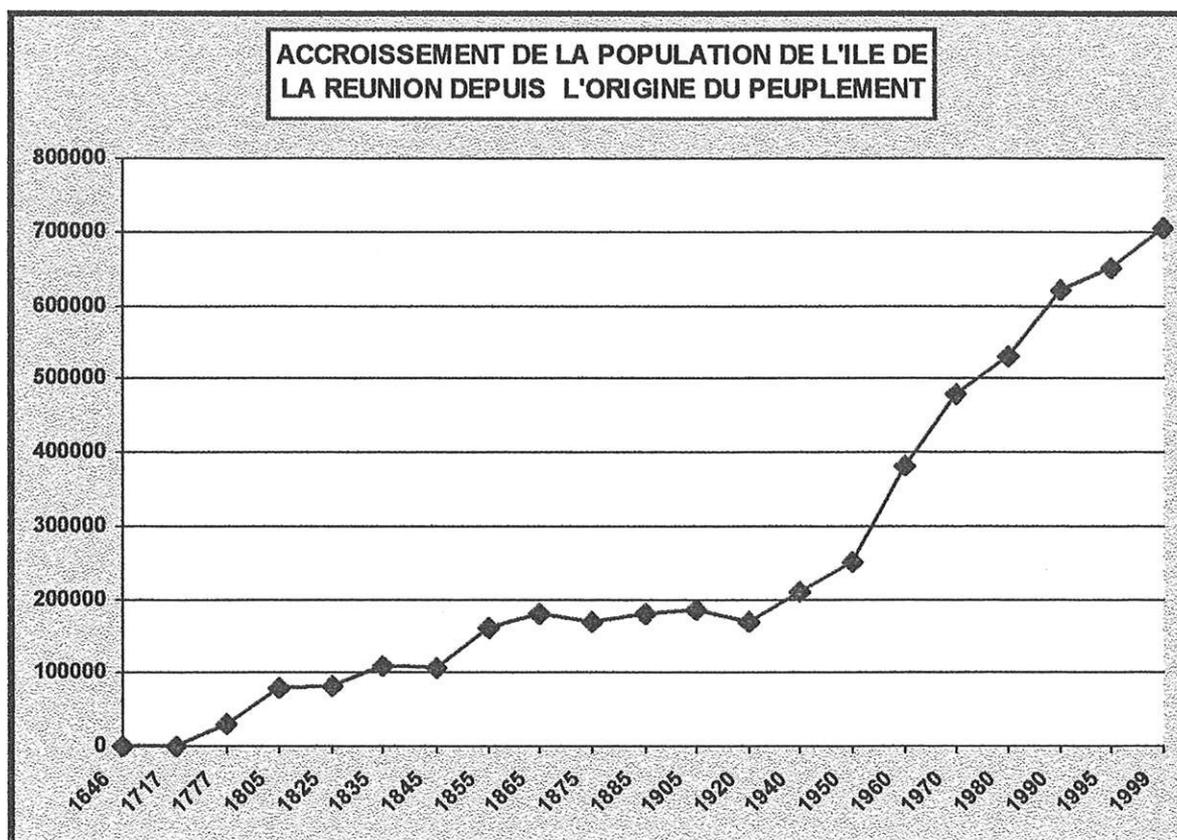
Accroissement de la population :

Le recensement de la population en mars 1990 a permis de dénombrer 597 828 habitants, en 1996 :664 200 habitants, et en 98 :687 200.

Entre 1974 et 1982 le taux d'accroissement s'élève à 1,1% , entre 1982 et 1990 il représente 1,9% ; cette forte croissance est le résultat de 2 facteurs :

- le passage à l'âge fécond des nombreuses femmes de la décennie 1960
- la forte diminution de l'émigration, comparée à celle de 1970 et la montée de l'immigration (arrivée de métropolitains et retour de Réunionnais).

Tableau n° 3.



(Source INSEE)

• **Comparaisons des taux d'accroissement annuels au 1.1.95 : (p.1000)**

<u>Réunion</u>	<u>17,0</u>
<u>Maurice</u>	<u>10,9</u>
<u>Guadeloupe</u>	<u>10,5</u>
<u>Martinique</u>	<u>10,5</u>
<u>Métropole</u>	<u>4,3</u>

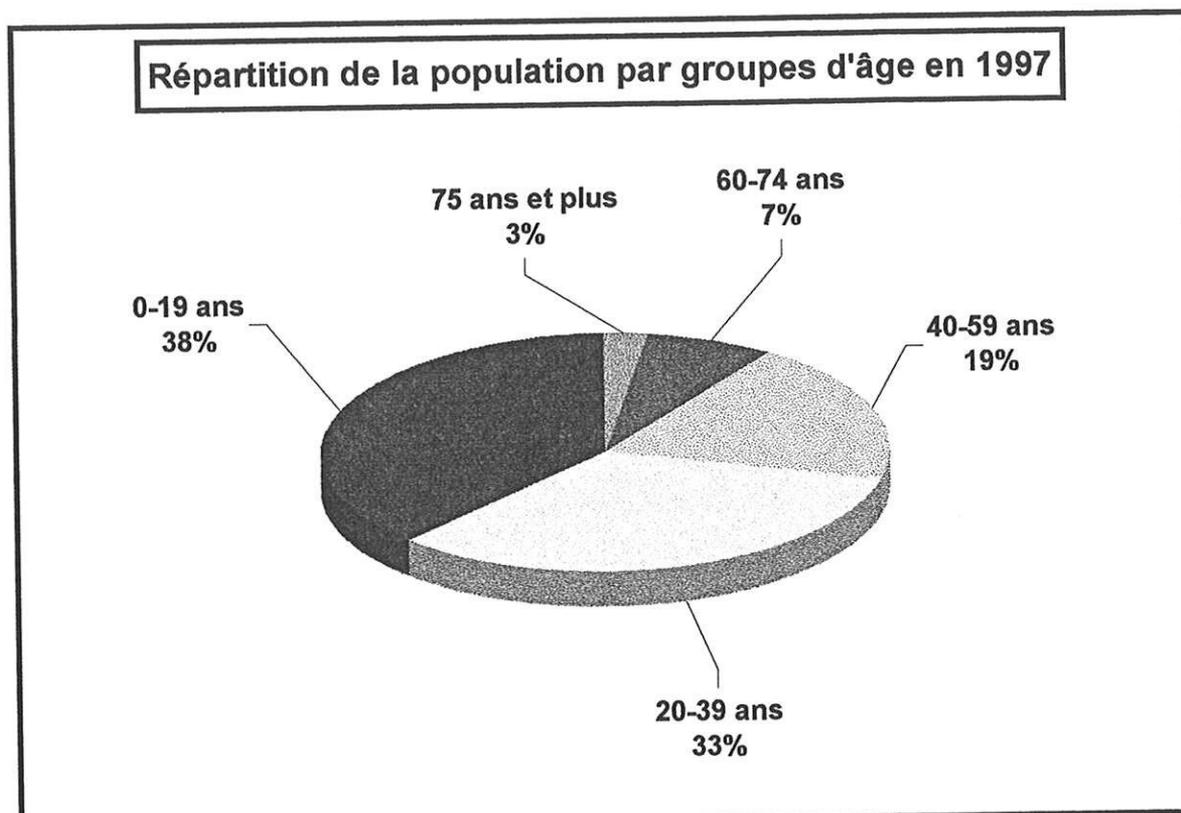
(SOURCE: INSEE, Mauritius Central Statistical Office)

Répartition de la population par âge :

Si la population des classes d'âge au-delà de 50 ans est en légère hausse, la population de la Réunion demeure toutefois relativement jeune. En mars 1990, les moins de 20 ans

représentent encore 40% de la population totale contre 28% en métropole. En 1997, plus de 70% de la population est âgée de moins de 40 ans!

Tableau n° 4.



(Source INSEE)

Répartition de la population par région :

La dernière étude démographique de 1997 montre que le Sud s'avère être la région la plus peuplée avec 237 600 habitants ; viennent ensuite l'Ouest (175 900), le Nord (161 000), et l'Est (115 800).

I-6 CONDITIONS DE VIE :**1) Le logement :**

En 1997, le nombre total de logements s'élevait à 223 000 ; 91,5% de ces derniers sont occupés en tant que résidence principale. Les habitations traditionnelles (en bois ou tôle) ne constituent plus qu'un quart (52 000) des résidences principales contre 40% en 1990. Les habitations de fortune ou « bidonvilles » sont encore aux alentours de 1,5% (3 000), les conditions sanitaires et hygiéniques y sont toujours bien entendu déplorables.

Tableau n° 5 : Indicateurs de taille et de peuplement des résidences principales.

	REUNION		METROPOLE
	1990	1997	1996
Surface moyenne en m²	78	80	88
Logements surpeuplés en %	21,8	17,7	10
Nombre moyen de pièces	3,9	3,8	4
Nombre moyen de personnes	3,8	3,4	2,5

2) Confort des logements :

En 1961, 10% des logements avaient l'eau courante et 7% des WC. En 1990, les pourcentages respectifs étaient de 82% et 70%. L'équipement sanitaire des logements (douche baignoire et WC) a beaucoup progressé depuis 1990. Plus de 90% des logements comportent maintenant ces équipements, par contre on rencontre un peu plus fréquemment des WC à l'extérieur. L'eau chaude reste moins répandue avec seulement 66% des logements équipés. La desserte en eau et électricité est maintenant presque complète.

3) Equipement en bien durables :

Début 1995, 95% des ménages disposent d'un réfrigérateur et de la télévision. Le téléphone vient au troisième rang avec un taux d'équipement de 86%. La diffusion de ces équipements est récente : en 1982, un ménage sur quatre avait le téléphone et un ménage sur trois avait un lave linge.

Tableau n° 6 : Evolution du confort des logements de 1990 à 1997

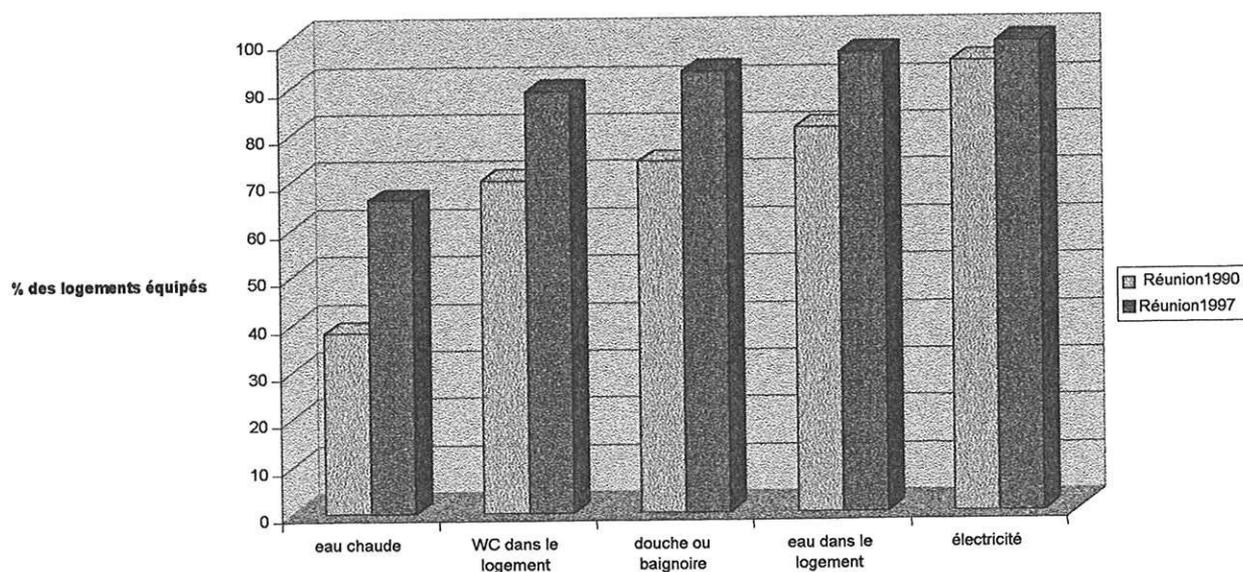
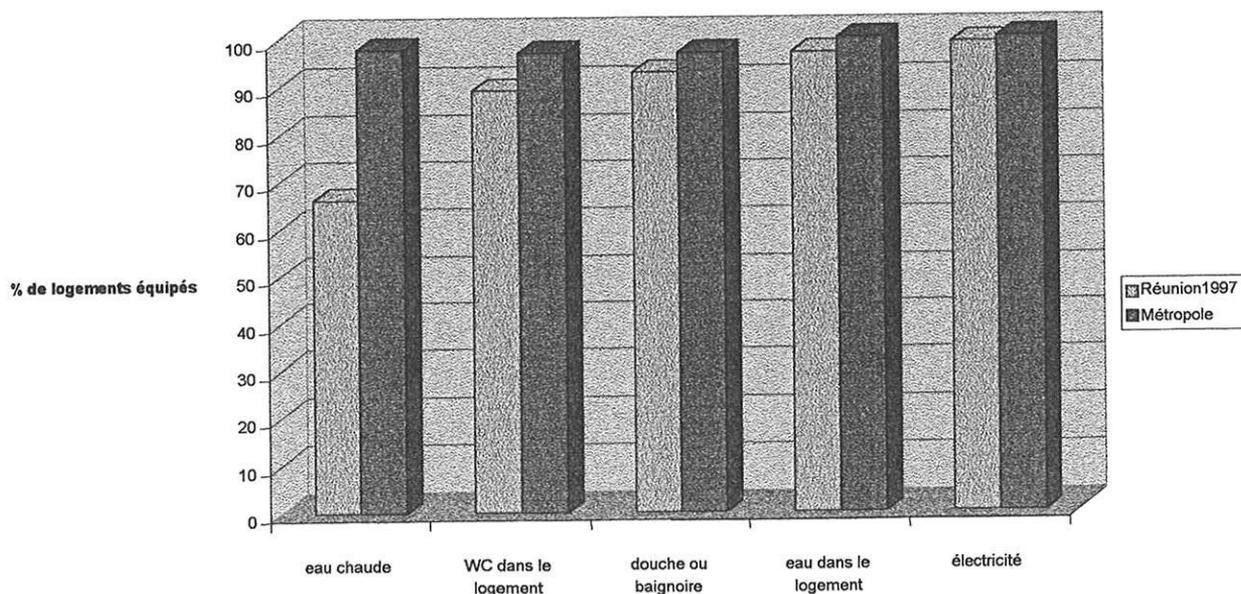
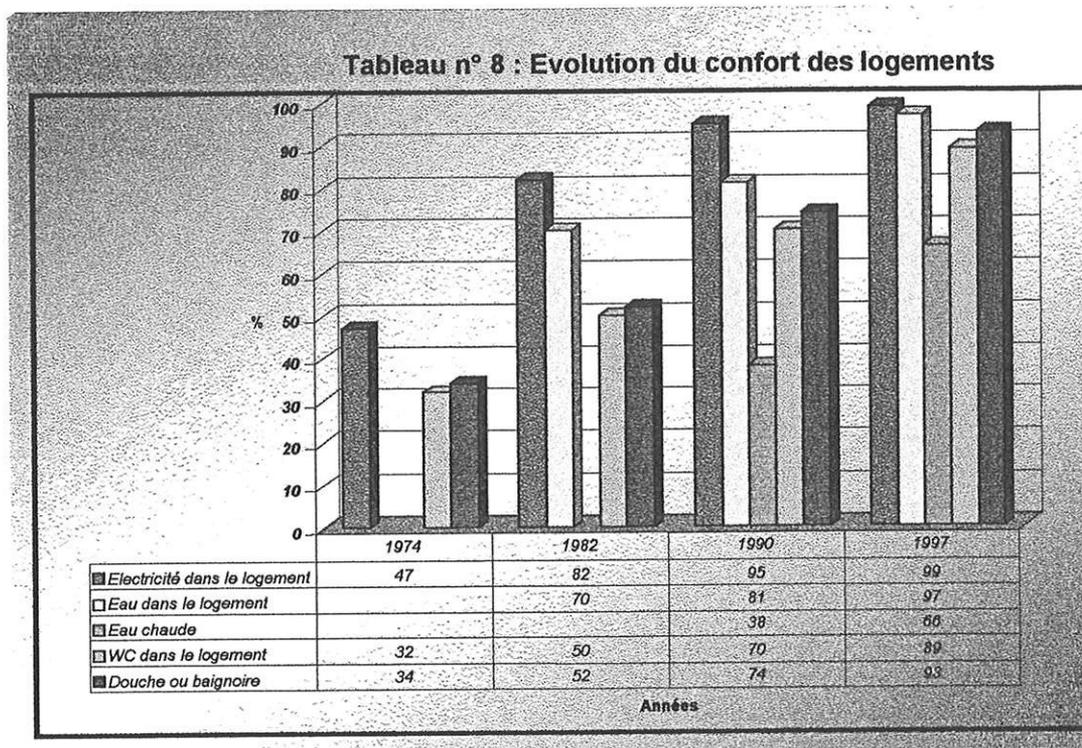


Tableau n° 7 : Comparaison du confort des logements





(Source INSEE)

I. 7 - ETAT SANITAIRE ET SOCIAL :

La situation sanitaire Réunionnaise, désastreuse en 1946, à bénéficié des progrès les plus spectaculaires de la départementalisation, aboutissant à la chute vertigineuse du taux de mortalité infantile et à l'amélioration significative de l'espérance de vie.

1) DEMOGRAPHIE MEDICALE :

Au 1^{er} janvier 1999, on dénombre plus de 5 962 personnels de santé, une évolution lente qui se rapproche de celle de la métropole. L'île compte ainsi 1346 médecins (809 généralistes, 537 spécialistes), 360 pharmaciens et 337 chirurgiens dentistes.

Depuis cinq ans, la croissance annuelle des médecins approche les 5%. A la Réunion, à la différence de la métropole, la croissance concerne uniquement les généralistes (plus 6% par an). La part des spécialistes par rapport à l'ensemble des médecins est passée de 44% en 1990 à 35% en 1998.

La densité moyenne du secteur libéral est de **137 médecins pour 100 000 habitants** à la Réunion au 1^{er} janvier 1999, 149 avec les remplaçants alors qu'elle était de 202 en 1996 en métropole. Le rythme d'installation s'est bien ralenti : il était de + 10% chaque année entre 1974 et 1986, de + 7% entre 1986 et 1990 (7 fois supérieure au taux métropolitain), 3,1% en 1997. Pour la période 1990/1995, l'accroissement annuel est de 6,5 %.

La répartition par commune des médecins libéraux reste assez inégale :

- 3 communes ont une densité relativement importante qui se rapproche de la moyenne nationale : 177 médecins libéraux pour 100 000 habitants à Saint-Denis et 218 au Port, 193 à Saint-Pierre (188 en métropole en 1994)
- les communes rurales des écarts restent sous-médicalisées : Plaine des Palmistes (31), Cilaos (46), Bras -Panon (61).

Au 1^{er} janvier 1999, on compte à la Réunion avec les remplaçants, 114 généralistes et 76 médecins spécialistes pour 100 000 habitants tous secteurs confondus. En Métropole, ces densités sont respectivement de 147 et 151. Ce sous-effectif concerne toutes les spécialités à des degrés plus ou moins importants (par exemple, on dénombre 0,6 gynéco-obstétriciens pour 1 000 naissances contre 3,3 en métropole). La pédiatrie est une spécialité également sous représentée avec 24 pour 100 000 habitants en 1996 (45 pour 100 000 en métropole).

Il n'y a pas de Faculté de Médecine à la Réunion. Seule la première année peut s'effectuer sur l'île : la formation théorique, ainsi que celle des Résidents en Médecine Générale, est effectuée par des enseignants de l'Université de Bordeaux II, déplacés en mission à cet effet.

On compte par ailleurs 2906 infirmières, soit 413 pour 100 000 habitants (premier diplôme d'état délivré en 1948 ; depuis, tous les infirmiers et tout le personnel paramédical sont formés à la Réunion) et 176 sages-femmes, soit 24 pour 100 000 habitants (seul chiffre

comparable à celui de la métropole, conséquence de la forte natalité et des habitudes locales : en 1970, 40% des femmes accouchaient encore à domicile).

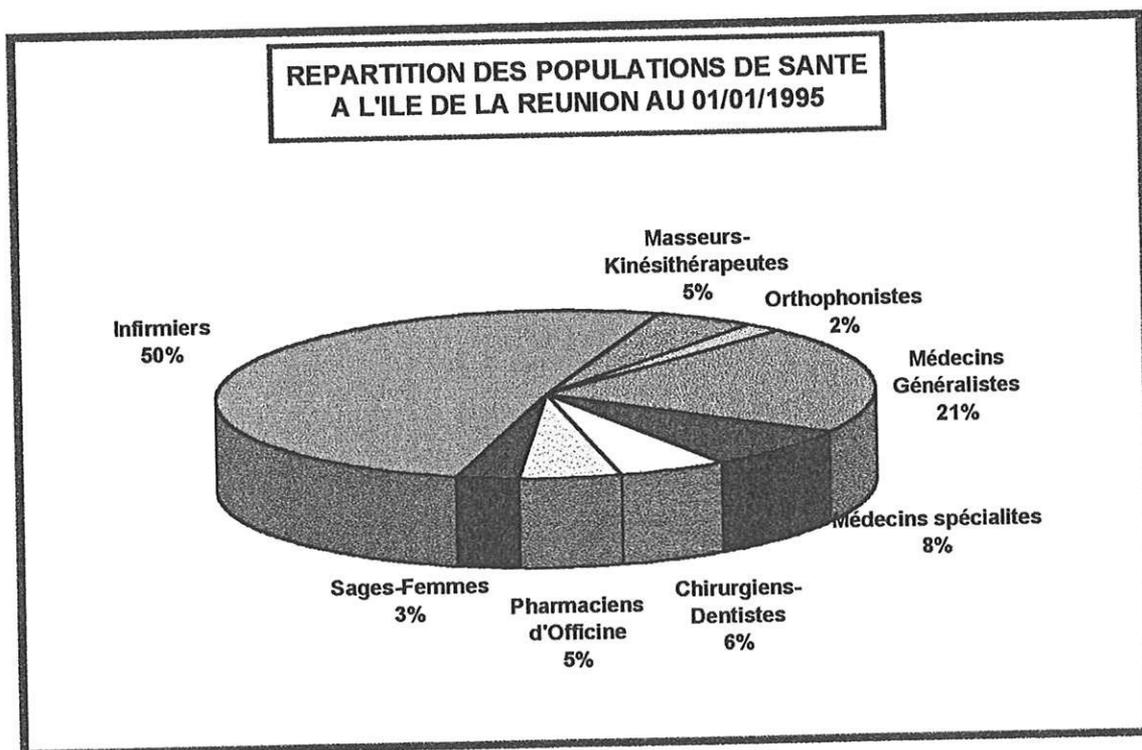
81% des infirmiers et infirmières sont salariés des centres hospitaliers et des établissements médico-sociaux.

Les officines pharmaceutiques étaient au nombre de 226 en janvier 1998.

De la même façon, on dénombrait 58 crèches, garderies, jardins d'enfants (2565 places) ; 22 établissements pour enfants handicapés (1322 places) ; 31 hospices et maisons de retraite (1500 places).

Les masseurs kinésithérapeutes sont au nombre de 421 sur l'île.

Tableau n° 9.



(Source : DDASS-INSEE)

2) PLATEAU TECHNIQUE ET INFRASTRUCTURES SANITAIRES :

Au 1^{er} janvier 1997, dix hôpitaux publics et onze cliniques ou établissements sanitaires privés offraient à la population 2 799 lits dont 2 168 en cours séjour, soit 4,1 lits pour 1000 habitants (métropole : 10 lits/1000 hab.) dont 2019 lits (69%) dans le secteur public qui reste largement prépondérant.

Cette capacité d'accueil, en augmentation constante jusqu'en 1980, (elle atteignait alors 4133 lits, soit 8 lits/1000 habitants) a par la suite diminuée jusqu'au chiffre actuel, cela correspond au souci de rationaliser les besoins de la population par rapport à l'hospitalisation et à l'essor des alternatives d'hospitalisation (HDJ, HAD, soins ambulatoires).

En 1996, on a enregistré 129 086 entrées (public ou privé), correspondant à 820 705 journées d'hospitalisation. A titre de comparaison en 1985, on avait enregistré 108 515 entrées et 970 514 journées. **La durée moyenne d'hospitalisation a donc sensiblement baissé** : de 9 jours en 1985, elle passe à 6,5 jours en 1991 et à moins de 6, 11 jours en 1996.

L'Hôpital Public Réunionnais :

Il est constitué de plusieurs établissements, parmi lesquels prédominent :

* Le **Centre Hospitalier Départemental (C.H.D.)** Félix Guyon à Saint-Denis (600 lits) pour la région sanitaire Nord - soit 300 000 Hab.

* Le **Centre Hospitalier Sud Réunion (C.H.S.R)** Alfred Isautier à Saint-Pierre (850 lits) pour la région sanitaire Sud- soit 250 000 Hab.

Notons par ailleurs pour l'Ouest, l'**Hôpital Gabriel Martin** (215 lits), et le **Centre Hospitalier Spécialisé** (Secteur psychiatrique : 340 lits)tous deux à Saint-Paul.

Les principales structures privées :

Ce sont : la **Clinique Sainte Clotilde** à Saint-Denis (232 lits) et la **Clinique Chirurgicale de l'Est** à Saint-Benoit (165 lits).

Le plateau technique médical :

Nous citerons :

***Réanimation Polyvalente** : - 16 lits au C.H.D.

9 lits au C.H.S.R

5 lits à la clinique Saint-Benoît

***Réanimation Neurochirurgicale**

9 lits au C.H.S.R

***Néonatalogie et Réanimation Néonatale :**

18 et 4 lits au C.H.D.

12 et 4 lits au C.H.S.R

4 lits à l'Hôpital d'Enfants de St-Denis

***Neurochirurgie** : - 34 lits au C.H.S.R

***Hémodialyse** : 51 lits répartis entre le C.H.D, le C.H.G., la Clinique Sainte-Clotilde

***Service d'Aide Médicale d'Urgence, Centralisé et Régulé par le Centre** 15

au C.H.D., et ses antennes **S.M.U.R.** (à Saint-Pierre, Saint-Benoît, Saint -Paul).

Plus récemment, ont été créés :

***Service de Chirurgie Cardiaque** : 6 lits au C.H.D (1991)

***Service pour les soins des Grands Brûlés** : 4 lits au C.H.D. (mai 1992)

***Service de Médecine Nucléaire : au C.H.D. (1993)**

Comme corollaire, l'équipement en matériels lourds qui dépasse parfois (éloignement oblige) les indices de besoins fixés par le Ministère de la Santé.

On compte en effet sur l'île :

*4 scanners corps entier, au C.H.S.R (84), à Ste Clotilde (88), au C.H.D. (89) au C.H. de Saint-Paul (95) (indice ministériel de juillet 1992 : 1 appareil pour 100 000 hab.)

*2 Appareils d'angiographie numérisée (C.H.D., Ste-Clotilde)

*1 Appareil de circulation extra corporelle : autorisé pour la création du service de chirurgie cardiaque en 1991 (indice ministériel : 1 unité fonctionnelle de chirurgie cardiaque/850 000 hab., arrêt de Déc.89).

*Un lithotriporteur à la clinique Ste-Clotilde (indice ministériel : 1 appareil pour 1 500 000 hab.)

*2 accélérateurs de particules (C.H.G., Clinique Ste-Clotilde)

*1 caisson hyperbare (C.H.S.R)

*1 appareil de scintigraphie, installé au C.H.D. en mars 93 (indice ministériel d'avril 87 : 1 appareil /150 000 hab.)

*1 appareil de résonance magnétique nucléaire mobile (depuis 1995)

3) CONSOMMATION MEDICALE :

Définition : la consommation médicale totale regroupe, selon la définition du Ministère de la Santé, les dépenses en soins médicaux et services de préventions dispensés dans l'année.

En 1994, la consommation médicale totale à la Réunion a été de 6,3 milliards de francs, soit un montant par habitant de 9 734 francs. Elle accuse encore un certain retard par rapport à

la métropole où la dépense par habitant était de 11 540 francs en 1994, par contre, les comportements de consommation tendent à s'aligner sur le modèle métropolitain.

La progression de la consommation médicale est extrêmement rapide. Elle suit en cela l'explosion de l'offre, l'augmentation du nombre de professionnels, le développement des progrès techniques. Il y a 10 ans, le réunionnais consacrait 35% de moins que le métropolitain à sa santé. Aujourd'hui, il dépense « seulement » 16% de moins.

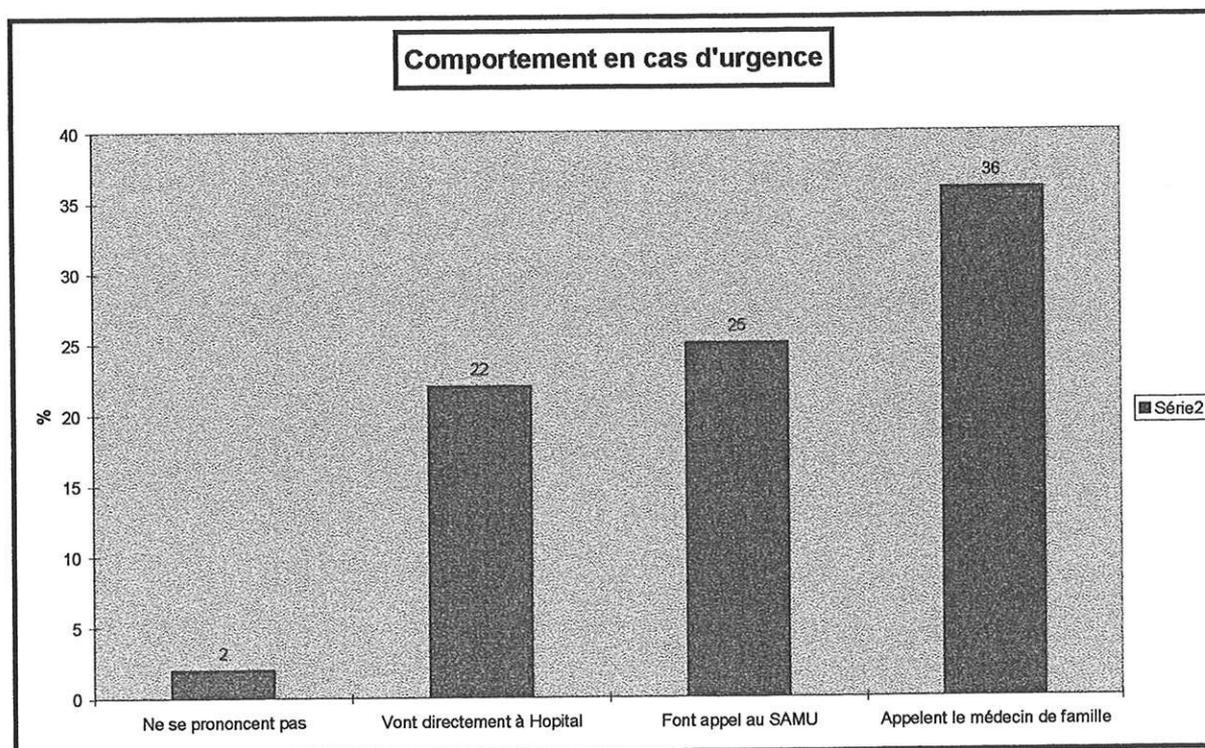
On observe une structure très différente de la consommation médicale entre la Réunion et la métropole :

- **La consommation en soins hospitaliers** : dont la progression est la plus forte (+ 10,5 % entre 1991 et 1992) mais qui reste inférieure à celle de la métropole (qui connaît un net ralentissement) Le freinage des coûts par les pouvoirs publics, s'est fait sentir, avec la mise en place d'un système de financement global dès 1984, mais à la Réunion, son impact est limité par la progression sensible du secteur privé. En 1994, la dépense dans ce secteur était de 3 947 francs par habitants, soit 71% de la valeur métropolitaine.
- **La consommation en soins ambulatoires** : qui regroupent les soins de médecins et dentistes libéraux, les auxiliaires médicaux, les analyses de laboratoire de ville et les cures thermales. En 1994, ils s'élèvent à 3165 F par habitant, presque autant qu'en métropole (3 180). Ce secteur à la Réunion ne cesse d'augmenter, parallèlement à la démographie médicale.
- La dépense en **biens médicaux** (comprenant médicaments et prothèses) : elle atteint en 1994 : 2 248 F par habitant. Malgré une progression annuelle encore importante (environ 25%), elle reste en deçà de la métropole (2 368 F / hab.). Sa croissance fléchit sensiblement comme en métropole, conséquence de la diminution du taux de remboursement de certains médicaments à partir de 1989. Par contre, il ne faut pas oublier le coût élevé des médicaments à la Réunion.
- Dans le secteur de la **Médecine préventive**, du fait de la jeunesse de la population, c'est la Protection Maternelle et Infantile qui occupe la plus large part, tandis que la Médecine du Travail et la Santé Scolaire sont encore insuffisamment représentés.

4) LES SPECIFICITES MEDICALES DE LA REUNION :

Si le bas niveau du taux brut de mortalité s'explique par la structure d'âge encore très jeune à la Réunion, l'espérance de vie plus faible que celle de la métropole ainsi que l'importante surmortalité masculine s'expliquent par des pathologies particulières. La maladie diabétique avec les multiples complications qu'elle entraîne reste une préoccupation constante des médecins et des caisses d'assurances maladies en raison du coût élevé de leur prise en charge (fréquence des hospitalisations, hémodialyse, transplantations rénales, artériopathies). De la même façon, la maladie alcoolique et ses conséquences sociales désastreuses demeure un autre problème de santé publique. Parallèlement, plus de 8 personnes sur 10 qui ne vont pas systématiquement chez le médecin en cas de maladie, déclarent se soigner toute seule. Il existe une prédominance féminine à cette situation : 88% contre 81% des hommes ; et ce comportement s'observe plus fréquemment dans le nord que dans le sud de l'île : 90% contre 79%. En cas d'urgence, un réunionnais sur trois fait appel au médecin de famille !

Tableau n° 10.



Répartition des causes médicales de décès :

Le classement en fonction de la fréquence relative des causes de décès place en tête à la Réunion comme en métropole, les **pathologies cardiovasculaires** (31,7 %). Elles surviennent par contre beaucoup plus tôt. Dès 25-34 ans pour les hommes, elles tuent trois fois plus qu'en métropole.

De la même façon les **tumeurs malignes** arrivent aujourd'hui en seconde position (18,9 %) avec un accroissement net ces dernières années, mais encore loin des 27,6 % pour la métropole.

Si l'**alcoolisme** tend à diminuer (5,2 % des causes de décès entre 1981 et 1983 contre 4 % en 1992), le taux de décès est encore 8 fois supérieur à ce que l'on observe en métropole! Faut-il parler des conséquences, qu'elles soient digestives, neurologiques ou métaboliques ? Les grandes fréquences des avitaminoses B 1 (Shoshin, Beri Beri) et du diabète (par pancréatite chronique) suffiraient à en marquer l'importance. Les **troubles mentaux** et l'alcoolisme tuent à partir de 35 ans dix fois plus d'hommes et 3 fois plus de femmes à la Réunion. Ainsi on meurt six fois plus de psychose alcoolique et deux fois plus de cirrhose à la Réunion.

Les **suicides** et les **accidents de la circulation** restent encore très répandus (avec respectivement 3,4% contre 2,2% en métropole et 2,4% contre 1,7% des causes de décès).La surmortalité masculine y est ici beaucoup plus importante.

Les maladies respiratoires sont deux fois plus élevées avec une forte population d'asthmatique.

La part des **maladies infectieuses et parasitaires** semble se stabiliser et se rapproche de celle de la métropole (2,7% contre 2,1%) Nous citerons les particularités Réunionnaises.

- Près de 40% des enfants souffriraient de parasitisme intestinal.

- Le **SIDA** occupait en 1995 : 0,6% des causes de décès contre 0,8% en métropole , le nombre de nouveaux cas par an est stabilisé depuis 92 autour de 25 contrairement à la

métropole où l'accroissement est exponentiel. En 1997, on dénombrait 229 cas de SIDA à la Réunion.

- Le **Paludisme**, qui a été officiellement éradiqué en 1979. Il a fallu près de 100 ans pour éliminer tout cas de paludisme autochtone à la Réunion. Il convient de signaler cependant que depuis les 10 dernières années, ont été détecté en moyenne 130 cas de paludisme importé par an, 1 cas de paludisme autochtone en 1988, ce qui justifie le maintien des dispositifs de surveillance et de prévention. Ces deux dernières années ont vues le nombre de paludisme importé augmenter sensiblement avec 151 cas en 1997.

- La Réunion est pour la **Leptospirose** un milieu de développement idéal. Quarante fois plus fréquente qu'en Métropole, elle touche les hommes jeunes du secteur de l'agriculture, particulièrement de janvier à avril dans les zones à forte pluviométrie.

- L'île constitue une zone d'endémie pour la **Cysticercose** ; l'incidence, encore mal évaluée, pourrait être élevée.

- La **Tuberculose**, qui a connu une recrudescence en 1992, semble en régression actuelle avec encore 108 nouveaux cas déclarés en 1994 et 81 en 1997.

Décès tous âges selon la cause	REUNION	METROPOLE	Taux standardisés (taux comparatifs pour 100 000 hab)	
Principales causes	% 1995	%1995	Réunion	Métropole
Maladies infectieuses et parasitaires	2,4	2,2	21,9	17
SIDA	0,6	0,8	1,6	4,9
Tumeurs	18,9	27,5	193,5	251,7
Maladies endocriniennes, nutrition, troubles immunitaires	4	2,5	56,5	23
Troubles mentaux	0,9	1,9	10,8	17,3
Alcoolisme	4	0,5	30,4	4,9
Maladies du système nerveux et organes des sens	2,4	2,2	30,4	19,5
Maladies de l'appareil circulatoire	31,7	32,7	455,4	311,5
Maladies de l'appareil respiratoire	8,8	7,6	112,3	63,9
Maladies de l'appareil digestif	6	4,9	73,7	48
Maladies des organes génito-urinaires	1,7	1,4	19,6	12,7
Affections d'origine périnatale	1,1	-	3	2,4
Autres maladies	1,9	2	16	15,9
Accidents de la circulation	2,8	1,6	19,6	17,3
Suicides	3	2,3	21,2	20,4
Autres morts violentes	5,9	4,8	47,9	46,1
Signes et états morbides mal définis	4,5	5,9	69,4	56
ENSEMBLE	100	100	1 181,6	927,6

Tableau n° 11 : Récapitulatif de la répartition des causes de décès ; Réunion-Métropole 1995.

CHAPITRE II

HELICOBACTER PYLORI

I. HISTORIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*.

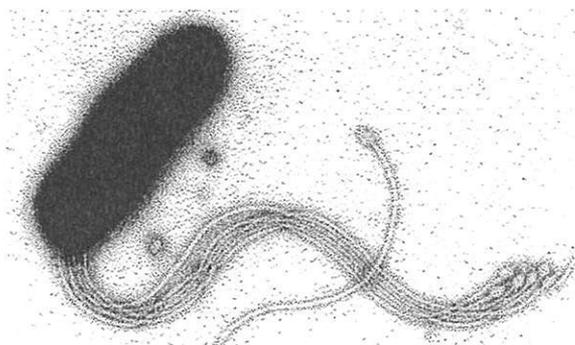


Figure 3 : *Helicobacter pylori* vu en microscopie électronique.

La première observation de bactéries sur des biopsies gastriques a été faite au début du siècle, mais ce n'est qu'au cours des années 1970 que leur association à des phénomènes inflammatoires fut suspectée (gastrites). En 1975, Howard Steer publie en Angleterre la photo en microscopie d'une bactérie spiralée rencontrée dans les gastrites, mais dont la culture reste impossible (47). En 1982, deux australiens, JR Warren et BJ Marshall, convaincus du rôle de ce germe dans la pathologie ulcéreuse, parviennent à cultiver 100 spécimens de cette bactérie, alors dénommée *Campylobacter pyloridis* (30, 47, 74). Devant le scepticisme général des milieux scientifiques, BJ Marshall et A Morris décident de s'inoculer le germe dans le but d'étayer leur thèse. Les contrôles endoscopiques, histologiques et bactériologiques ont montré l'implantation de la bactérie et l'apparition de lésions de gastrite aiguë puis chronique sur une muqueuse préalablement saine. Les signes cliniques n'ont pas été très intenses (74). La démonstration est alors faite puisque tous les deux présentent un tableau clinique de gastrite aiguë et des lésions inflammatoires très importantes de la muqueuse gastrique. Cette découverte a conduit à admettre que l'estomac jusqu'alors considéré comme peu propice à la multiplication bactérienne en raison de son pH très acide pouvait être le siège d'une croissance bactérienne (3).

Dès lors, les événements se succèdent rapidement :

- 1987 : publication de la première étude démontrant que l'éradication de cette bactérie réduit la fréquence des récurrences ulcéreuses.

- 1989 : changement du genre de cette bactérie qui prend alors le nom de *Helicobacter pylori* grâce à l'évolution des connaissances de ses propriétés microbiologiques(34).
- 1995 (octobre) : conférence de consensus intitulée « Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure de *Helicobacter pylori* » sous l'égide de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM).

B Marshall est honoré du prix Lasker, plus haute distinction médicale aux Etats-Unis.

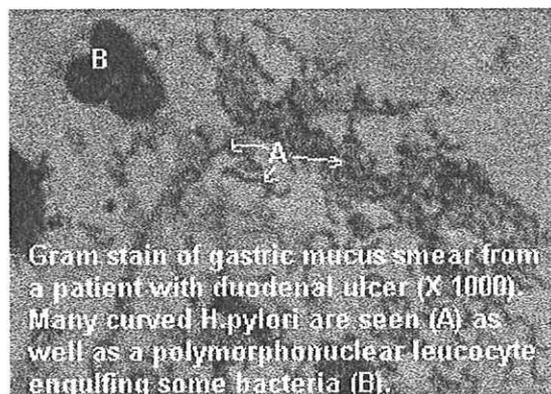


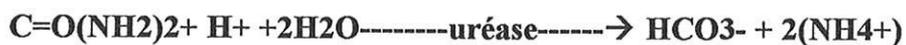
Figure 4 : *Helicobacter pylori* vus au microscope en fort grossissement.

II. EPIDEMIOLOGIE ET DONNEES ACTUELLES SUR *HELICOBACTER PYLORI*.

1) Caractéristiques microbiologiques:

A l'heure actuelle, 16 espèces d'hélicobactéries ont été dénombrées, 7 sont capables d'infecter l'homme et l'animal. 2 peuvent induire des gastrites chroniques chez l'homme : *HP* et *Helicobacter heilmannii* ; cette dernière n'étant pas cultivable in vitro mais présente en quantité importante dans 0,5% des biopsies antrales, le risque de confusion avec *HP* reste toujours possible (34, 71).

Bactérie Gram négatif spiralée ou incurvée, *HP* est muni de 4 à 6 flagelles polaires qui lui assurent une grande mobilité. Elle ne possède ni propriété de pénétration intracellulaire ni capacité à la diffusion systémique, et se voit donc à la surface des cellules gastriques et dans la lumière des glandes à mucus mais rarement dans le liquide gastrique et duodénaux. Il est toutefois capable de s'immiscer entre les cellules et de détruire le complexe intercellulaire (9, 26, 74). Ce germe est par ailleurs parfaitement adapté à l'estomac humain : en effet, il a la possibilité de se développer dans un milieu pauvre en oxygène (on dit de ce germe qu'il est microaérophile). L'idéal semble être une atmosphère de 5% d'O₂, 10% de CO₂ et 85% de NO₂ (70). D'autre part, il se protège de l'acidité gastrique en sécrétant une enzyme, l'uréase, qui transforme l'urée gastrique en ammoniaque basique (107). Cette dernière est l'une des plus puissantes du monde bactérien. Une des deux fractions de l'uréase est activée à pH faible, et permet à la bactérie de produire, à partir de l'urée du milieu, de l'ammonium et des ions bicarbonates ; il s'en suit alors une alcalinisation du micro environnement bactérien propice à son développement (115).



Toutes les souches d'*HP* produisent une uréase, mais pas toutes en même quantité (75).

Son réservoir principal est l'estomac humain mais il peut s'implanter également sur l'œsophage, le diverticule de Meckel, voire le rectum (74). Il peut même être retrouvé dans la cavité buccale ou les selles des sujets infectés. *HP* n'est hébergé par aucun animal consommé par l'homme et n'a, à ce jour, jamais été retrouvé dans les végétaux. La bactérie peut être vue sous deux formes : une forme bacillaire et une forme coccoïde ne pouvant être cultivée in vitro. Cette dernière

forme semble s'accompagner d'importants changements structuraux tels que la dégradation de l'ADN, de l'ARN, d'une perte de potentiel de membrane. Ces formes sont elles donc toujours viables et part la même toujours potentiellement infectieuses ? Toutes les modifications morphologiques observées sont en faveur d'une mort cellulaire, pourtant elles sont capables de survivre dans l'eau durant plus d'un an (34,80, 111).

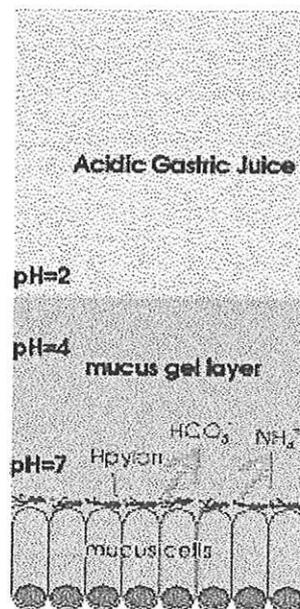


Figure 5 : Schéma de la paroi gastrique infectée par *Helicobacter pylori*.

L'acidité gastrique idéale au développement d'*HP* est comprise entre 3,5 et 8,6. Le pH extérieur permet ainsi de réguler l'activité interne de l'uréase (96).

2) Mode de contamination :

Les conditions socio-économiques défavorables (surtout pendant l'enfance), la vie en communauté et la promiscuité sont les principaux facteurs de risque de transmission de l'infection. Un travail a même rapporté un taux élevé d'infection dans les équipages de sous-marins qui vivent confinés dans des espaces réduits. (69,115). Le niveau d'hygiène semble moins déterminant que la proximité entre individus et la possibilité de contacts entre eux (115). L'infection persiste toute la

vie du sujet (en l'absence d'éradication), la disparition spontanée étant exceptionnelle, mais évoquée par certains auteurs et constatée par une équipe de Lille (40), ou dans l'évolution de maladies immunosuppressives tel que le SIDA (12).

La transmission inter humaine directe de *HP* est la plus probable. Elle se fait principalement dans l'enfance, par voie oro-orale ou féco-orale ; *HP* est présent dans la salive, dans la plaque dentaire, et est excrétée dans les selles (34, 36, 63). L'acquisition peut se faire très tôt dans la vie : dans une recherche histologique sur nécropsie, *HP* a été retrouvé chez des nourrissons de 5,6,7 semaines (117). Les mécanismes de cette transmission sont encore mal connus, mais le caractère intra familial de la transmission est évident (86, 92). La possibilité d'une contamination par les eaux de surface a été fortement évoquée (54). En parallèle, la possible transmission de l'animal à l'homme a été évoqué ; notamment par l'intermédiaire des chats, ainsi que d'insectes comme les mouches (il existerait une relation entre le taux d'infection de ces insectes et celui de l'être humain) (34, 49).

Les viandes, impliquées dans la transmission des *Campylobacter* ont été suspectées. Des travaux ont montré l'absence de différence d'infection chez les végétariens. L'habitude de faire bouillir l'eau de boisson ne réduit pas non plus le risque d'infection (115). Aucune association avec la consommation de poisson, poulet, bœuf, haricot, légumes, riz, fromage, lait n'a pu être mise en évidence ; par contre la préparation de la nourriture dans des conditions hygiéniques précaires apparaît comme un des mécanismes de transmission de l'infection dans les pays en voie de développement (7).

Le caractère infectant du liquide gastrique entraîne un risque de contamination lors de manipulation de matériel souillé (sondes gastriques, sondes à pH,

endoscopes) (86); et une mauvaise désinfection des appareils d'endoscopie a également été évoquée dans la contamination de patients comme dans celle du personnel médical ou paramédical (105). Tout matériel endoscopique doit être désinfecté pendant au moins 10 minutes par une solution contenant du glutaraldehyde entre chaque examen. En France métropolitaine, des études ont d'ailleurs montré que la prévalence de l'infection chez les gastro-entérologues était plus élevée que celle observée dans la population générale (3).

L'éthylisme ne joue aucun rôle dans la transmission de la maladie (2, 88) : les éthyliques seraient même moins souvent porteurs du germe (13). Il existerait par contre une association entre le tabagisme et l'infection par *HP* (13).

En général, dans les pays développés, l'infection ne se fait qu'avec une seule souche. Il n'est par contre pas rare de voir plusieurs souches infecter une même personne dans les pays en voie de développement (11).

On estime enfin que plus de 50% des individus infectés n'expriment aucune symptomatologie (115).

3) Prévalence de l'infection:

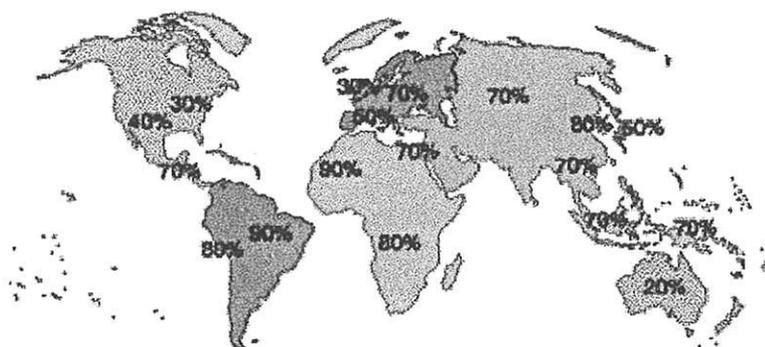


Figure 6 : Prévalence d'*Helicobacter pylori* dans le monde.

Au niveau mondial, les estimations donnent au moins 50% de la population infectée par *HP*. En France, près d'un adulte sur trois est infecté ; ce taux n'étant que de 16% si l'on s'intéresse aux sujets de moins de 20 ans. De plus, dans notre pays, les variations régionales sont importantes, mais un taux de 25,4% semble proche de la réalité de l'infection (38, 81). Une prévalence de l'infection plus importante chez les sujets âgés s'explique par l'amélioration sensible des conditions de vie au cours des décennies. La prévalence de l'infection à *HP* est beaucoup plus élevée dans les pays en voie de développement (70 à 90%) (50). Dans certains de ces pays, l'infection peut concerner toute la population adulte. En zone industrialisée, elle est de l'ordre de 20 à 30% (9). A la Réunion, la séroprévalence était de 42,9% en 1987 (pour les plus de 15 ans) (89).

Les prévalences élevées sont associées avec de faibles niveaux sociaux économiques, tant au sein d'un même continent que d'un même pays. L'acquisition de l'infection survient avec prédilection dans l'enfance et en particulier au cours des cinq premières années de la vie. La taille de la famille et la

promiscuité jouent un rôle favorisant important. Par ailleurs, il n'existe pas de différence entre les sexes ni entre les sujets de groupes sanguins différents(3, 47).

4) Incidence de l'infection :

Les variations de l'incidence se calquent sur les constatations de prévalence ; les pays en voie de développement présentent des chiffres bien plus élevés que les pays développés. En Europe occidentale et aux Etats-Unis, on estime ce taux chez l'adulte entre 0,1% et 0,5% par an. Il serait voisin de 5% par an dans les pays en voie de développement. Chez l'enfant et surtout avant 5 ans, les différences s'accroissent pour arriver à constater des taux pouvant dépasser 60% par an dans certains pays africains, mais l'incidence dans les pays développés se situe plus régulièrement autour de 2 à 5% par an (116, 117).

5) Mécanisme de formation d'un ulcère gastro-duodéal avec *Helicobacter pylori* :

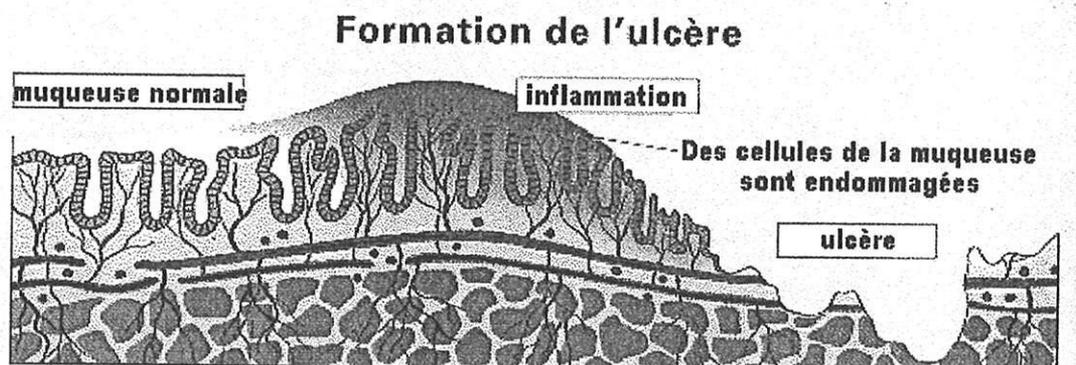


Figure 7 : Vue schématique de l'ulcèrogénèse.

L'ulcère correspond à une perte de substance de taille variable généralement ovale ou arrondie. Le fond de la lésion a une couleur blanchâtre correspondant à

un dépôt de fibrine. Les berges sont légèrement surélevées, nettes, taillées à pic (9).

Chez le sujet sain, il existe au niveau de la muqueuse gastro-duodénale un équilibre entre agression et facteurs de défense (mucus, bicarbonates...). La colonisation de l'estomac par *HP* aboutit à une gastrite chronique qui augmente le risque d'ulcère gastro-duodéal. Les mécanismes de l'ulcérrogénèse due à *HP* sont à la fois directs, liés aux propriétés cytotoxiques de la bactérie et à un effet sur les médiateurs de l'inflammation, et indirects, liés à l'augmentation de la sécrétion d'acide gastrique par le biais d'une dysrégulation des mécanismes neuro-hormonaux. Très schématiquement, le système immunitaire répond à l'infection en « envoyant » des leucocytes, des lymphocytes T killers et d'autres agents anti infectieux. L'interleukine 8 sert de médiateur à ces phénomènes ; certaines souches bactériennes sont mêmes capables d'induire la sécrétion de cette molécule. Malheureusement, la plupart des cellules de défense ne parviennent pas à franchir la paroi gastrique et de ce fait, l'infection ne peut être correctement combattue par l'hôte. Cette agression entraîne une cascade de modification : remplacement de l'épithélium intestinal de la muqueuse duodénale par un épithélium de type gastrique (métaplasie gastrique), développement d'une inflammation, d'érosion et enfin d'ulcère. La responsabilité de cette bactérie est admise pour 90% des ulcères duodénaux, et 70% des ulcères gastriques. Il existe par ailleurs une hétérogénéité pathogénique des bactéries selon les souches d'*HP*. En son absence, on recherchera la prise d'AINS, un syndrome de Zollinger-Ellison, une maladie de Crohn. Il convient également de prendre en compte le mode de vie (tabac, stress...) et la virulence de la souche (3, 30).

6) Perturbation de la sécrétion acide :

Au niveau de la muqueuse gastrique, *HP* conduit à des anomalies physiologiques majeures. Premièrement, une hypergastrinémie, c'est à dire une synthèse accrue de gastrine par les cellules G antrales, et deuxièmement, une diminution de la sécrétion de la somatostatine synthétisée par les cellules D. Ces deux anomalies disparaissent après l'élimination de la bactérie. *HP* produit donc des facteurs capables d'interférer avec la régulation de la sécrétion acide soit en induisant une hypergastrinémie stimulant la sécrétion acide, soit en inhibant la synthèse de somatostatine provoquant là encore une hypergastrinémie et une hypersécrétion acide.

HP est capable de produire de l'histamine, les mécanismes de cette synthèse sont encore inconnus, on sait simplement que la bactérie utilise l'urée exogène et l'ammoniac libéré par l'uréase comme source d'azote . Les patients infectés présentent un catabolite de l'histamine totalement inhabituel dans l'estomac : la N-alpha-méthylhistamine. Il s'agit d'un agoniste puissant des récepteurs H2 et H3 de l'histamine, présent entre autre sur les cellules D productrices de somatostatine au niveau antral. Il semble également que l'inflammation locale et la production de cytokines au niveau antral pourraient à elles seules rendre compte de l'hyperproduction de gastrine par les cellules G (32, 80).

III. ETUDE GENETIQUE D' *HELICOBACTER PYLORI* :

Ces dernières années, les travaux sur la bactérie ce sont, entre autre, axés sur le décodage de son génome. Les résultats ont permis de mieux comprendre le mode de fonctionnement du germe, mais également de découvrir sa grande complexité dans ses modes d'interaction avec son hôte, et sa pathogénicité. De ce fait, l'intérêt porté à cette bactérie c'est trouvé relancé. Ainsi, à partir de différences génotypiques observées dans les souches mondiales, on reconnaît que les souches de l'Inde sont très différentes de celles de l'Asie de l'Est ou de celles des Etats Unis, qui sont, elles, plus proches de celles de l'Europe. *HP* est l'une des espèces bactériennes présentant la plus grande diversité génétique. Son génome est petit en comparaison de celui d' *Escherichia coli* ou *Pseudomonas aeruginosa* ; il est malgré tout relativement stable dans le temps au cours de l'infection chez un individu ou au cours d'une transmission intra familiale (8, 66).

En ce qui concerne les souches européennes et nord américaines, 3 marqueurs s'illustrent :

- Ilot de pathogénicité *cag A*, segment multigénique dont les souches se multiplient plus rapidement que les autres (73). Environ 60% des souches américaines et européennes possèdent ce segment composé d'une vingtaine de gènes et dont la fonction reste inconnue (30, 75).
- Le gène *vac A*, produisant une cytotoxine vacuolisante. On observe deux grandes régions différentes : une appelée s, et une autre appelée m. Il existe trois types d'allèles dans la région s (*s1a*, *s1b* et *s2*), et deux types d'allèles dans la région m (*m1* et *m2*). Les souches produisant le plus de cytotoxine sont

les s1a. Elles sont également associées au plus au niveau d'inflammation gastrique (30, 75).

- Le motif antigénique Lewis, permettant l'adhérence spécifique des souches. Cette propriété d'adhésion semble importante pour l'induction de la gastrite et de l'ulcère, car elle permettrait la colonisation du duodénum en résistant au péristaltisme (75).

Pratiquement toutes les souches européennes synonymes de pathologies sévères (ulcères, cancer) présentent ces marqueurs, ils sont considérés comme des déterminants de virulence (11, 75, 97, 100).

Leur prévalence semble augmenter avec l'âge comme la montre une étude espagnole (1). Récemment, un quatrième gène, le *ice* A1 semble lui aussi s'associer aux pathologies sévères des souches européennes et nord américaines (11, 113). Ces fluctuations dans l'agressivité des souches suggèrent la non parfaite adaptation de ces dernières à tous les hôtes humains.

De nombreux travaux se sont appliqués à étudier la répartition des principaux gènes au sein de nombreuses populations. Parmi tout ceci, on retiendra notamment que partout dans le monde, le genotype *vacA* s1/*cagA* est toujours associé à la maladie ulcéreuse (52). Grâce aux différentes allèles, des milliers de souches ont pu être recensées. En ce qui concerne le gène *vacA*, les sous groupes s1 se répartissent mondialement de la façon suivante : dans le nord et l'est de l'Europe, 89% de s1a ; s1a et s1b sont également répartis en France, en Italie et Amérique du Nord ; s1b est majoritaire en Espagne, au Portugal, en Amérique Centrale et du Sud ; en Asie, le sous groupe s1c prédomine (112). Toutes ces données concernant la répartition géographique des gènes soulignent l'importance de poursuivre l'étude des souches

de provenance très variable, afin de mieux analyser les interactions bactérie hôte (8).

A ce jour, le gène codant pour la protéine immunodominante *cagA* présente un niveau élevé de mutation. Ces mutations sont d'ailleurs responsables de la grande diversité nucléotidique au sein des souches d'*HP*. Une autre diversité peut ensuite être générée par recombinaison entre souches différentes (8); un site de recombinaison permet des échanges d'ADN entre différentes souches, et des expériences ont pu montrer l'acquisition, par transfert, de résistances antibiotiques à des souches mises en co-incubation. Tout indique que *HP* a subi un grand nombre de recombinaison homologue au cours de son évolution en tant qu'espèce. Dans l'état actuel des connaissances, aucune autre espèce bactérienne ne présente une telle structure recombinante, mais personne ne sait depuis quand s'accumulent ces recombinants (8). Les gènes *trb* et *dprA* sont essentiels à la transformation naturelle (86).

IV. PATHOGENICITE D' *HELICOBACTER PYLORI* :

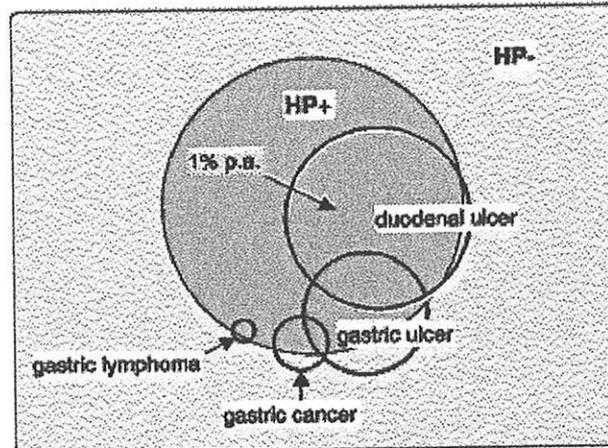


Figure 8 : Répartition des évènements pathogènes dus à *Helicobacter pylori* dans la population américaine dont 30% est *HP* +.

1) ULCERE GASTRIQUE :

Dans cette pathologie, les deux agents incriminés sont : *HP* et les anti-inflammatoire non stéroïdiens (109). La sécrétion acide est normale ou abaissée (9). La bactérie sera retrouvée dans 65 à 70% des cas d'ulcères gastriques. La présence d'*HP* est toujours pathogène ; une fois parvenue dans la cavité gastrique, la bactérie traverse la couche de mucus et colonise la surface des cellules superficielles, principalement dans l'antre. Initialement la lésion induite est une gastrite aiguë qui évolue ensuite vers une gastrite chronique. Cette dernière peut même atteindre le fundus. Outre son effet nocif sur le mucus le germe a également un effet cytotoxique direct, et une intense réaction inflammatoire libère de multiples médiateurs. Il faut également envisager que la pathogénicité puisse varier selon les souches. Le diagnostic est alors fait au cours d'une endoscopie haute accompagnée de biopsies. Dans sa forme chronique, l'ulcère gastrique est presque

constamment associé à une infection à *HP*. Le risque est dominé par les complications que sont l'hémorragie, la perforation, la sténose et la dégénérescence maligne. Cependant, l'éradication médicamenteuse du germe *HP* a permis de réduire voire de supprimer le risque de récurrence de l'infection. La guérison sera toujours contrôlée endoscopiquement. Les biopsies à la recherche d'un cancer doivent être de 8 à 10. Pour *HP*, les prélèvements portent d'une part sur l'antrum (2 biopsies) et d'autre part sur la partie haute de la grande courbure fundique. En cas de cicatrisation complète et d'éradication d'*HP*, aucun traitement d'entretien n'est institué. Par contre en cas de persistance de *HP*, un second traitement d'éradication doit être proposé (3).

2) ULCÈRE DUODÉNAL :

L'incidence annuelle de la maladie ulcéreuse duodénale est estimée à 60 à 80 000 nouveaux cas par an en France. Sa prévalence est de 7%. Sans acide pas d'ulcère ; il n'y a effectivement pas de maladie ulcéreuse en cas d'achlorhydrie. La sécrétion acide est généralement normale ou augmentée dans l'ulcère duodénal. Cet ulcère est environ quatre fois plus fréquent que le gastrique et *HP* est alors retrouvé chez plus de 90% des malades ulcéreux (10). Environ 10% seulement des patients infectés développeront un ulcère duodénal au cours de leur vie (29, 108).

Le sex ratio est actuellement de 2/1 (10).

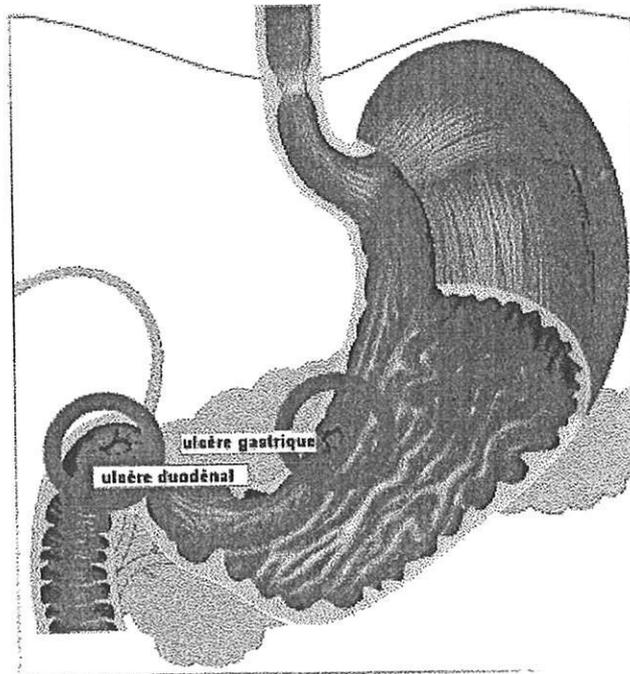
En raison de son polymorphisme clinique et de l'absence de corrélation entre la lésion anatomique et les symptômes, son diagnostic se fait par endoscopie haute. En poussée, si la recherche de *HP* après celle-ci est positive, le traitement d'éradication sur sept jours est indiqué. La guérison ne sera, en général, pas

contrôlée par endoscopie : les complications sont en effet rares et la dégénérescence inexistante. Elle se fera malgré tout chez les patients à risque (antécédents de complications, traitement anticoagulant ...).

Cette maladie ulcéreuse se caractérise par une tendance spontanée à la récurrence sous forme de poussée successives (60% de rechutes en moyenne dans l'année qui suit la cicatrisation). Ces récurrences chutent à moins de 5% à 1 an en cas d'éradication réussie d'*HP* (3).

Les duodénites érosives sont considérées par certains comme une forme variée de la maladie ulcéreuse duodénale, et à ce titre, elles relèvent du même principe de traitement (44).

Figure 9 : Vue anatomique en coupe de la cavité gastrique.



3)GASTRITE :

L'infection à *HP* une fois acquise persiste en l'absence d'éradication thérapeutique. Tous les malades infectés développent une gastrite, mais pas tous le même type de gastrite (38). Cette bactérie provoque initialement une gastrite aiguë (infiltrat de polynucléaires neutrophiles) qui peut être responsable d'une hypochlorydrie transitoire. Si la gastrite est extrêmement fréquente, elle ne s'accompagne pas toujours de signes cliniques (74). L'évolution se fait constamment vers l'installation d'une gastrite chronique définie par l'existence au sein de la muqueuse gastrique d'un infiltrat inflammatoire de lymphocytes et de plasmocytes en région inter cryptique (gastrite chronique superficielle), parfois étendu à l'épaisseur du chorion (gastrite chronique interstitielle) (62, 88, 103). En l'absence d'éradication du germe, cette gastrite évolue vers une atrophie glandulaire à laquelle s'associe une métaplasie intestinale. Elle prédomine dans l'antra et si elle s'y cantonne, elle est dite de type B (cas le plus fréquent). Si elle s'étend jusqu'au fundus réalisant une pangastrite, elle est dite gastrite AB. La présence de *HP* dans le fundus ne s'accompagne pas toujours de lésions. Les lésions antrales sont celles d'une gastrite superficielle ou intermédiaire avec des infiltrats de lymphocytes dans la lamina propria et des polynucléaires qui reflètent l'activité de la gastrite (74, 94). La liaison entre *HP* et gastrite est forte puisque le germe est présent dans 90% des cas de gastrite chronique (27, 29, 37, 55, 80). Les maladies ulcéreuses gastriques et duodénales sont constamment associées à une gastrite chronique ; strictement antrale pour l'UD et antrofundique pour l'UG. De plus, il existe une corrélation nette entre l'abondance des germes et l'importance de l'activité inflammatoire (abondance des polynucléaires neutrophiles) (29, 62).

La présence de polynucléaires neutrophiles constitue le signe d'activité d'une gastrite.

HP est à l'origine de 80% des gastrites chroniques atrophiques antrales et multifocales, et la gastrite à *HP* est particulièrement fréquente dans les populations de faible niveau socio-économiques. (28)

La gastrite est bien un facteur de risque de l'ulcère et non sa conséquence ; toutes les études ont établi que la gastrite précédait l'ulcère. Le risque de survenue d'ulcère est environ dix fois plus élevé chez les patients porteurs d'une gastrite chronique(3, 29). Il est également bien établi que la gastrite chronique augmente le risque de cancer de l'estomac (55).

Après éradication de l'infection, les signes d'activité (lésions épithéliales de surface et infiltrat à polynucléaires neutrophiles) disparaissent en quelques jours, alors que l'infiltrat lymphoïde diffus et surtout folliculaire diminue beaucoup plus lentement (29, 80).

4) LYMPHOME GASTRIQUE:

La responsabilité de *HP* dans la survenue de ce lymphome est démontrée depuis qu'un traitement d'éradication a permis une régression lésionnelle dans certain cas : lymphome de bas grade avec infiltration pariétale initiale modérée (47, 64).

La localisation gastrique est la plus fréquente des lymphomes primitifs digestifs. De récentes études épidémiologiques confirment l'augmentation de l'incidence de ces lymphomes, même si ces derniers ne représentent que 5% des tumeurs malignes de l'estomac (101).

Tout d'abord, il est important de préciser que le tissu lymphoïde du tube digestif présente une organisation différente de celle des ganglions ou de la rate : il appartient en effet au groupe des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (en anglais : mucosa-associated lymphoid tissue ou MALT). Il existe des caractéristiques histopathologiques propres aux lymphomes prenant leur origine dans le MALT. Ils se développent à partir de lymphocytes B ou T, définissant ainsi les lymphomes du MALT B et T (les lymphomes B prédominent à 90% au niveau du tube digestif). Les liens entre *HP* et lymphome gastrique ont été établis sur des arguments d'ordre anatomo-pathologiques ; à partir de 1991, des études ont montré que les lymphomes gastriques étaient associés dans 92 à 97% des cas à une gastrite chronique à *HP*. Par la suite, des études épidémiologiques démontrent qu'en cas d'infection à *HP*, le risque relatif de lymphome gastrique est de 6,3. Par contre en cas de lymphome ganglionnaire, aucune association avec une infection à *HP* n'a été observée (101).

Une hypothèse voudrait qu'une souche spécifique bactérienne provoquerait la prolifération de cellules lymphomateuses. On reste cependant frappé par la disparité entre la très forte prévalence de l'infection à *HP* dans certains pays et la faible incidence de lymphomes. Il apparaît donc que même si la bactérie semble nécessaire au développement du lymphome, elle n'est pas suffisante et d'autres facteurs entrent probablement en jeu.

5) CANCER GASTRIQUE :

Des travaux utilisant des modèles animaux ont permis de démontrer une séquence gastrite-cancer ; l'apparition d'une gastrite atrophique multifocale et de foyer de dysplasie sévère dans l'estomac de souris était suivie en 24 mois de survenue de tumeurs gastriques carcinoïdes. De façon similaire, chez l'homme, le risque cancéreux est étroitement lié à la présence d'une gastrite atrophique. Une vaste étude norvégienne a confirmé qu'à l'inverse des cancers du cardia, les autres cancers gastriques étaient associés à l'infection à *HP* et à l'atrophie gastrique (24). D'autres études ont montré qu'un délais d'environ 13 à 14 ans était nécessaire entre la séropositivité à *HP* et l'apparition du cancer. Le tabagisme est apparu comme un facteur de risque indépendant de *HP*. Depuis 1994 l'International Agency for Research on Cancer a reconnu ce germe comme facteur de risque de classe I (3, 91, 97). C'est la première et la seule infection bactérienne associée à un cancer chez l'homme (38, 80). Cependant, association n'implique pas causalité; la composition génomique des souches bactériennes apparaît fortement influencer la carcinogénèse ; une étude japonaise a ainsi pu établir une corrélation entre un niveau élevé de production d'uréase et la survenue d'un cancer gastrique (75).

Le nombre des cancers de l'estomac est estimé à 798 000 nouveaux cas par an dans le monde. Il représente le second cancer le plus fréquent dans le monde (15, 53).

HP multiplie au moins par deux le risque de développer à terme une tumeur de l'estomac, et on peut présager que 30% de ces cancers dans les pays développés et 47% dans les pays en voie de développement soient liés à cette infection (39). Dans les pays en voie de développement où l'infection survient précocement dans

l'enfance, le cancer gastrique représente la première cause de mortalité par cancer (91). Dans les pays développés comme les Etats Unis et le Canada, moins de 1% de la population souffrira cette pathologie, même si environ 30% des personnes sont infectées (92).

En Chine, la prévalence de l'infection à *HP* chez l'enfant de moins de 5 ans est corrélée à la mortalité par cancer gastrique ; il en est de même dans la plupart des autres pays : lorsque l'infection survient tôt dans la vie, le risque de voir apparaître, à plus de 10 ans un cancer, augmente. (97). En Afrique Noire, il est paradoxal de noter que malgré une fréquence très élevée de l'infection chez l'enfant, le cancer gastrique reste rare (55).

6) LA DYSPEPSIE:

La dyspepsie, mot qui vient du grec et qui signifie « mauvaise digestion », se définit comme une douleur ou un inconfort au niveau de la région épigastrique. Ce syndrome s'avère être fréquent en pratique clinique. Ainsi en 1987, aux Etats Unis, 2% de la population était concernée ; 1,5 millions de personnes ont consulté pour ce symptôme et 800 000 ont été hospitalisés en urgence du fait d'une dyspepsie. La prise en charge de la dyspepsie concerne particulièrement les médecins chez qui consulte la majorité des patients. Les symptômes ne sont cependant pas prédictifs de maladie sous jacente, mais les explorations trouvent : 15 à 18% de maladie ulcéreuse, 10 à 15% d'œsophagite, 10 à 12% de gastrites et duodénites. Dans 50% des cas, aucune cause organique n'est retrouvée. Du fait de la prévalence élevée de ce syndrome et du coût des investigations à mener, les stratégies de prise en charge ont pris une grande importance, et de nombreuses

études ont tenté de prouver un lien avec l'infection par *HP*. Actuellement, les données sur ce sujet sont contradictoires et rien ne permet d'associer *HP* de façon formelle à ce syndrome. Certaines études suggèrent en effet que son éradication pourrait apporter un bénéfice (essentiellement chez les jeunes patients), mais d'autres études suggèrent qu'elle n'a aucun intérêt (24, 47, 59, 110). Les recommandations actuelles pour la prise en charge de la dyspepsie repose sur le consensus européen de Maastricht :

« Les patients dyspeptiques âgés de moins de 45 ans n'ayant pas de symptômes d'alarme (anémie, perte de poids, dysphagie, masse anormale, malabsorption, etc.) avec un test respiratoire ou sérologique positif à *HP* et n'ayant pas été traités par le passé pour cette infection, peuvent recevoir un traitement d'éradication de leur médecin traitant. Les patients de plus de 45 ans ou ceux présentant des symptômes dyspeptiques sévères ou des signes d'alarmes doivent être explorés par endoscopie. »

Par ailleurs, l'effet placebo intervient fortement dans le traitement des patients présentant une dyspepsie fonctionnelle. Dans une étude concernant l'effet des IPP contre placebo pendant 4 semaines sur 1262 patients dyspeptiques, les résultats permettaient de constater une disparition complète des symptômes durant les trois derniers jours du traitement chez 38% des patients sous oméprazole à 20 mg, 36% des patients sous oméprazole à 10 mg, et 28% des patients du groupe placebo ; il n'y avait pas de différence significative entre les patients *HP* positifs et *HP* négatifs quant à la disparition des douleurs (110).

V. METHODES DE DIAGNOSTIC :

Pour une interprétation correcte des tests (hormis les tests sanguins), il est fondamental de veiller à ce que le sujet ne prenne ni antibiotiques (le mois précédent), ni anti-acide ou inhibiteurs de la pompe à protons (dans les 48 dernières heures). Dans le cas contraire, les faux négatifs deviennent fréquents (47).

Les méthodes sont soit invasives, soit non invasives.

1) Tests invasifs :

Ils sont réalisés après endoscopie haute et biopsies multiples (au niveau antral à plus de 3 cm du pylore, au milieu de la grande courbure pour le fundus) (62). Les biopsies auront été réalisées préférentiellement dans l'antrum, site de colonisation habituel de *HP* (80).

Le matériel devant être bien entendu décontaminé avant l'examen. Enfin ces biopsies doivent être faites à distance (2 semaines) d'un traitement antibiotique ou par IPP.

a) Test rapide à l'uréase : *HP* produit de l'uréase qui hydrolyse l'urée pour libérer de l'ammoniac et du gaz carbonique. L'ammoniac augmente le pH du milieu, faisant changer la couleur d'un indicateur de pH, en général le rouge de phénol. Cette bactérie est la seule capable de produire des quantités importantes d'uréase susceptibles d'être détectées par ce test.

Le test le plus utilisé en France est le CLO test : il s'agit d'un gel contenant de l'urée, du rouge de phénol et un agent bactériostatique. L'élévation du pH entraîne un virage du gel du jaune vif au rose. Les autres tests étant : le Pylori Tek, Hpfast. D'autres bactéries comme *Proteus* et *Pseudomonas* peuvent être à l'origine de faux positifs.

Un minimum de dix exposant quatre bactéries dans la biopsie est nécessaire pour donner un résultat positif ; cette concentration seuil provoque de faux négatifs.

La biopsie est introduite dans le milieu réactif mis à température ambiante ou chauffée avant utilisation (80, 121). L'intérêt de ce test réside dans sa facilité d'utilisation, sa rapidité (virage au rouge en 30 min à 2 heures), et surtout son coût de revient. Le diagnostic peut ainsi être fait très souvent en présence du patient. La sensibilité et spécificité étant respectivement de 85% et supérieure à 95% (3, 47, 72, 80, 107).

b) Examen anatomopathologique : Les biopsies antrales sont suffisantes en pratique pour porter le diagnostic d'infection, sauf circonstances particulières (atrophie sévère, traitement par inhibiteurs de la pompe à protons) qui peuvent nécessiter des biopsies fundiques ou cardiales : *HP* y étant également en grand nombre. En règle général, 2 prélèvements sont réalisés.

L'échantillon prélevé est immédiatement fixé dans du formol ou du liquide de Bouin ; le formol (à 10%) permet une très bonne préservation de la morphologie caractéristique de *HP* au contraire du liquide de Bouin, qui rend le diagnostic plus difficile en raison de la perte de l'aspect spiralé qu'il provoque.

On réalise ensuite une inclusion en paraffine, puis des coupes de 3 à 5 μm d'épaisseur sont faites. Une coloration par hémateïne-éosine-safran est

systématiquement faite, ainsi qu'une spéciale au choix : Giemsa, crésyl-violet ou Warthin Starry. La coloration de routine par hémateine éosine permet le diagnostique dans un grand nombre de cas si les bactéries sont nombreuses, mais le contraste de coloration est faible.

La mise en évidence de *HP* se fera en microscopie optique à fort grossissement ; le germe se présentant comme un bacille incurvé ou spiralé, de 3 à 4 μm de long et de 0,5 à 1 μm de large, présent au niveau du mucus (parfois dans les espaces intercellulaires) et pouvant adhérer aux cellules épithéliales. Cet examen permet de rechercher dans le même temps une gastrite. Elle est par contre plus longue (délai supérieur à 24 heures), nécessite un opérateur entraîné car la confusion avec *Helicobacter heilmannii* reste possible. Cette méthode est la seule à pouvoir apprécier la densité bactérienne. Les sensibilité et spécificité sont excellentes puisque comprises entre 95 et 100% chacune (3, 5, 47, 107).

c) Examen bactériologique standard avec culture : Une bonne qualité de transport des biopsies est une des conditions du succès des examens ultérieurs. La température optimale de transport est inférieure à 10 °C. Si la mise en culture doit dépasser un délai 5 heures après endoscopie, on recommande un milieu de transport. En France, un laboratoire (BioMérieux) a commercialisé un de ces milieux : le Portagerm pylori.

L'examen microscopique est réalisé après coloration d'une biopsie par méthode de Gram ou à l'acridine orange ou test immunologique. La biopsie est ensuite écrasée (et non broyée afin d'avoir une sensibilité optimale) pour libérer des bactéries. La lecture des lames peut ensuite se faire au microscope, à la recherche de bactéries à la morphologie typique.

Comme *HP* n'est pas réparti de manière homogène au niveau d'une biopsie, il est préférable, cette fois, de broyer la biopsie ; soit de manière manuelle, soit à l'aide d'un appareil automatique.

On ensemence ensuite 2 milieux : un sélectif et un non sélectif (cœur cerveau, Wilkins Chalgren, gélose pylori...). On incube le tout à 37°C en atmosphère microaérobie. Le délai d'apparition des colonies est au moins de 3 jours mais il est souhaitable de garder les milieux de culture jusqu'au douzième jours avant de rendre un résultat négatif ; cette technique difficile explique de possible faux négatifs.

La constatation de petites colonies rondes (1 à 2 mm), luisantes et regroupées peuvent orienter vers *HP*. L'identification consistera à la recherche d'enzymes : uréase, catalase, phosphatase alcaline, cytochrome oxydase sont les plus intéressantes.

La spécificité théorique de cette méthode est proche de 100% , avec une sensibilité voisine de 95%. De plus, c'est la seule méthode permettant l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (3, 16, 80, 107).

d) Amplification génique (PCR) : La technique est basée sur la répétition d'une série de 3 étapes représentant un cycle : dénaturation de l'ADN matrice, hybridation des amorces, élongation enzymatique des amorces aux brins d'ADN matrice.

Le principe réside donc dans l'amplification de séquences d'ADN spécifiques de *HP* en utilisant des couples d'amorces de 10 à 15 nucléotides, sans pour cela que la bactérie soit vivante. Il est même possible de typer des souches par certaines

techniques. Peu de centres peuvent exécuter cette méthode présentant des taux de sensibilité et spécificité de l'ordre de 95%(80).

e) Autres méthodes : nous ne détaillerons pas la possibilité d'utiliser le liquide gastrique ou les selles comme moyen de mettre en évidence une infection à *HP*, car jusqu'à présent elles s'avéraient trop souvent insuffisamment fiables. Signalons simplement le test immuno-enzymatique américain qui a le premier permis de détecter un mélange d'antigènes spécifiques de *HP* (24). Le nouveau test italien permet lui aussi la recherche d'antigènes d'*HP* dans les selles ; sa sensibilité (90%) et sa spécificité (87%) pourraient prochainement permettre son utilisation dans le contrôle de l'éradication (87).

2) Tests non invasifs :

Ils ne nécessitent pas d'endoscopie, mais ne seront pas utilisés comme moyens diagnostiques d'une infection à *HP*.

a) Test respiratoire à l'urée marquée : Ce test repose sur la mesure de l'activité uréasique dans l'estomac après absorption par le patient d'urée enrichie en isotope non radioactif du carbone (carbone 13 le plus souvent). Le patient infecté sera donc capable d'hydrolyser rapidement une solution d'urée marquée par la grande quantité d'uréase produite par *HP*. Le gaz carbonique ainsi marqué éliminé par la respiration est analysé en laboratoire par couplage d'une radiographie gazeuse et d'un spectromètre de masse. En pratique, deux prélèvements d'air expiré sont

réalisés (le premier à jeun, le second 10 à 30 min après la prise d'urée). Un enrichissement supérieur à 3 pour mille signe un test positif.

Des facteurs tels que la vitesse de la vidange gastrique, le pH intragastrique et l'importance de l'infection peuvent affecter la quantité d'urée marquée hydrolysée.

Helicobacter heilmannii, lui aussi producteur d'uréase, peut faussement positiver ce test ; mais cette bactérie est rarement rencontrée.

Ce test est le mieux adapté au diagnostic d'éradication et doit être proposé un mois après l'arrêt du traitement. Il trouve aussi sa place dans le diagnostic de l'infection chez l'enfant. Sa sensibilité va de 90 à 100% et sa spécificité de 80 à 100%. Il est coûteux et n'est pas remboursé par la sécurité sociale. (3, 5, 6, 10, 16, 33, 45, 56, 107).

b) Sérologie : Bien que *HP* ne soit pas une bactérie invasive, elle stimule le système immunitaire de son hôte par relargage de polysaccharides et de protéines immunogènes. La réponse humorale à l'infection est caractérisée par la production d'anticorps spécifiques (principalement IgG, IgA, IgM). Du fait de la chronicité de l'infection, le principe repose sur la recherche des anticorps (IgG anti-*HP*); pour y parvenir, on a le choix entre un dosage qualitatif ou quantitatif. Ce dernier est le plus souvent pratiqué au moyen d'une technique de type ELISA. Ces anticorps prouvant le portage de la bactérie, généralement dans les 3 dernières années. L'apparition des anticorps peut prendre quelques semaines ou mois, on peut donc avoir des faux négatifs après contamination. Les titres les plus élevés ont été observés quand la gastrite était la plus active. A l'inverse, les IgG diminuent lentement après éradication. Dans la population générale, le pourcentage de sujets

ayant des anticorps contre *HP* augmente avec l'âge, passant de 20% à 20 ans à 60% à 70 ans.

Les principaux tests commercialisés sont constitués par des extraits antigéniques semi-purifiés ou enrichis.

Les tests utilisant des préparations antigéniques complexes semblent donner de meilleures performances que ceux utilisant des antigènes définis. Les souches cliniques n'ayant pas toutes les mêmes profils antigéniques, les malades n'ayant pas tous les mêmes réponses, l'utilisation d'un mélange d'antigènes provenant de plusieurs souches semble préférable pour obtenir le moins possible de faux négatifs.

Ce test ne sera pas utilisé après traitement pour déterminer le statut infectieux du sujet : les faux positifs sont, dans ce cas, bien trop élevés. Son intérêt réside surtout dans des études épidémiologiques.

La sensibilité varie de 85 à 95%, la spécificité de 80 à 95%.

Peu coûteux, il est remboursé par la sécurité sociale (3, 10, 21, 45, 72, 74).

VI. MOYENS THERAPEUTIQUES :

HP est une bactérie difficile à éradiquer en raison de : la mauvaise diffusion de certains antibiotiques sur le site de l'infection, de la réduction d'activité de certains antibiotiques en pH acide, de la capacité élevée de résistance microbienne, et enfin de la lente croissance bactérienne (3).

Les trithérapies sont pour toutes ces raisons, en France , les seules à employer pour éradiquer le germe ; le choix des molécules autorise de nombreuses combinaisons. Dans tous les cas, en France, il convient d'employer un antisécrotoire avec deux antibiotiques ; leur administration se fera per os. D'autres pays comme les Etats Unis, proposent d' employer des métaux lourds tels le bismuth ou le zinc. Ces produits ne sont pas autorisés, en France, autrement qu'en préparation magistrale (106).

1) Agents antibactériens :

Les sels de bismuth agissent comme agent anti microbien en rompant l'enveloppe cellulaire de la bactérie ;ils lysent *HP* non loin de la surface gastrique, ils interfèrent également sur l'adhésion d'*HP* à la paroi gastrique, inhibent l'activité de l'uréase, de la phospholipase, entravent également l'activité protéolytique de ces bactéries. Leurs effets sont donc complémentaires à ceux des antibiotiques. En Amérique du Nord, ils sont disponibles sous deux formes :

-Bismuth subsalicylate (Pepto-Bismol).

-Colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). Cette forme est disponible dans d'autres pays. Elle s'avère être également la plus efficace des deux avec une éradication à 40% en utilisation simple (102).

2) Modificateurs de pH :

Les antisécrétoires sont indispensables à l'action des antibiotiques. L'effet de ces derniers est d'autant meilleur que le pH intragastrique est proche de 7,5. Cet objectif n'est possible qu'en employant les anti-H₂ ou mieux, les inhibiteurs de la pompe à protons. Le mode d'action de ces derniers permet d'obtenir un pH intragastrique supérieur à 3 pendant plus de 18 heures (à peine 12 heures pour les anti-H₂) (19). Pour la cimétidine, la ranitidine, la famotidine, l'oméprazole, le lansoprazole ou le pantoprazole, une double dose quotidienne en deux prises est nécessaire. De plus, l'emploi des inhibiteurs de la pompe à proton réduirait l'impact des résistances bactériennes (3, 65).

En cas d'ulcère gastrique ou bulbaire associé, la cicatrisation (après un traitement en monothérapie de 4 semaines) est obtenue dans 70 à 80% des cas pour les anti-H₂ et dans plus de 90% des cas pour les IPP.

La tolérance clinique de ces molécules est généralement bonne, et les effets indésirables sont rares (un peu plus fréquent pour la cimétidine).

Un composé hybride combinant un antisécrétoire (la ranitidine) à un agent antibactérien (sel de bismuth), est également disponible : le ranitidine bismuth citrate. Soluble dans l'eau et plus actif au cours d'un repas, il présente en combinaison avec la clarithromycine, des taux d'éradication proche de 80% (102).

En association avec l'erythromycine pendant 14 jours, le taux d'éradication obtenu est similaire à celui observé avec un inhibiteur de la pompe à proton (79).

3) Antibiotiques :

Les principaux antibiotiques efficaces sont l'amoxicilline, les nitroimidazolés (métronidazole et tinidazole), certains macrolides (clarithromycine et azithromycine), les fluoroquinolones, les tétracyclines.

a) Pénicilline :

En ce qui concerne l'amoxicilline, tout comme les autres pénicillines, son mode d'action consiste à inhiber la synthèse des parois cellulaires bactériennes. L'antibiotique est sécrété de manière active dans le suc gastrique par l'intermédiaire du courant sanguin. En monothérapie, le taux d'éradication d'*HP* est tout juste de 20% (102). La posologie recommandée est de 2 grammes par jours en deux prises. La quasi totalité des souches est toujours très sensible à cet antibiotique. Récemment, de rares cas de résistance ont été décrits (48); notamment aux Pays-Bas, chez un patient de 82 ans, bronchitique chronique et ayant reçu une douzaine de traitement par ampicilline au cours des 6 dernières années. Des expériences menées à partir de cette souche isolée montrent que la résistance observée est stable, avec une CMI 400 fois supérieure à celle des souches sensibles, mais surtout qu'elle pouvait être transmissible. Or, les souches d'*HP* peuvent échanger des séquences d'ADN et par ce moyen faire progresser les résistances (114). Habituellement, la résistance aux bêta-lactamines résulte : soit de la production d'une bêta-lactamase, soit d'une altération de la perméabilité

membranaire ou de changements structuraux des protéines de liaison à la pénicilline. Pour l'instant, aucune bêta-lactamase n'a été détectée, par contre une équipe de chercheurs aurait noté l'absence d'une protéine de liaison sur une souche résistante (86).

b) Nitroimidazolés :

Métronidazole et tinidazole sont sécrétés au niveau de la muqueuse gastrique avec des concentrations élevées dans le mucus, leur activité est donc peu sensible aux variations du pH. Par contre, la résistance de la bactérie est élevée, souvent croisée pour les deux molécules. Elle est favorisée par des traitements antérieurs, et serait dose dépendante (59). Cette situation se rencontre fréquemment dans les pays en voie de développement où les taux de résistance peuvent atteindre 80 à 90% (Burkina Faso, Zaïre) (78)! Dans les pays développés, la cause des résistances (environ 30%) (59, 65, 116) pourrait être l'utilisation de ces molécules dans les infections génitales car les souches isolées chez les femmes sont plus souvent résistantes que celles des hommes. Le mécanisme serait attribué à une mutation d'une souche porteuse d'une nitro réductase défectueuse car pour être actif, le groupement NO₂ du métronidazole doit être réduit et ainsi former un dérivé hydroxylamine nocif sur l'ADN cellulaire. Cette enzyme est issue de l'expression du gène rdxA (48, 59, 77, 78, 79).

c) Macrolides :

La clarithromycine fait partie d'une nouvelle génération de macrolides, stable en milieu acide, avec une bonne diffusion tissulaire, une bonne concentration dans le mucus gastrique et une bonne absorption intestinale. Son activité antibactérienne

est similaire à celle de l'érythromycine mais son action sur *HP* est bien meilleure car son activité in vitro est supérieure : 40 à 60% d'éradication en monothérapie (102). Pour l'éradication, la posologie idéale à utiliser est de 1 gramme par jour en deux prises. Son mode d'action consiste à pénétrer dans la cellule bactérienne, puis à se lier fortement aux ribosomes. Le site d'action exact se situe sur le RNA ribosomal. Les résistances sont estimées à près de 10% en France (116). Dans les cas de résistance (avec une CMI supérieure à 2 mg/l), l'affinité entre les ribosomes et la clarithromycine diminue fortement; la mutation du gène 23S rRNA en position 2143 et 2144 en est responsable ; une adénine normalement présente est remplacée par une guanine ou une cytosine. La PCR permet de détecter cette mutation. La mutation adénine-guanine en 2143 provoque les CMI les plus élevées. De plus, la résistance est croisée pour tous macrolides ! (48, 77, 78, 79).

L'azithromycine peut également être employée, mais elle présente une efficacité légèrement inférieure à celle de la clarithromycine ; l'intérêt de doses plus élevées reste à évaluer (61).

d) Fluoroquinolones :

Leur utilisation ne se fait en principe pas en première intention, mais seulement en cas de résistance. Elles interfèrent une DNA gyrase qui agit pendant la réplication cellulaire en déroulant l'ADN super enroulé. Des résistances en rapport avec des mutations (3 ponctuelles et une double) du gène *gyrA* ont déjà été signalées, elles sont en général aux alentours de 1% et également croisées pour les différentes molécules de cette classe (77, 78, 79).

e) Tétracyclines :

Leur introduction dans le traitement d'éradication d'*HP* s'est faite à partir de 1990 et le ribosome constitue leur site d'action, mais le mécanisme d'action reste encore mal défini. Une souche résistante a été décrite en Australie (48, 77, 78, 79).

VII. PRINCIPES DE TRAITEMENT ET PROBLEMES RENCONTRES :

En France, la durée du traitement d'éradication de *HP* est de 7 jours en trithérapie aux doses précitées, avec un traitement complémentaire par antisécrétoire seul pendant encore 3 semaines en cas d'ulcère bulbaire associé et 5 semaines pour un ulcère gastrique.

Il existe quelques effets secondaires essentiellement imputables aux antibiotiques et souvent bénins: possibilité de nausées et autres troubles digestifs dont la diarrhée, de sensation de goût métallique. Ces effets peuvent toutefois survenir dans 30 à 40% des cas et pour obtenir une meilleure observance, il est important de prévenir le patient de la survenue de ces événements et de ne pas suspendre le traitement pour autant. L'arrêt du traitement ne concerne que 1 à 3% des cas (23).

La résistance bactérienne est très clairement impliquée dans les échecs thérapeutiques ;il s'agirait même de la première cause d'échec (59). On estime que la résistance aux macrolides est observée dans deux tiers des cas d'échecs lorsque la clarithromycine est employée. Une résistance simultanée aux imidazolés et macrolides est encore rare, mais tend elle aussi à s'amplifier (4% aux E.U, environ 8% à 10% en France et Belgique), compromettant toute ressource thérapeutique

dans les pays où le bismuth n'est pas disponible (59). Comme le souligne la conférence de consensus de Maastricht, les trithérapies sont encore assez efficaces pour ne pas réaliser un antibiogramme en première intention : le traitement doit d'abord être probabiliste, basé sur des données épidémiologiques nationales et dans le meilleur des cas régionales (79, 106). Les antibiogrammes sont donc à réserver en cas d'échec d'une première ligne de traitement (59). Cependant, les observations mondiales confirment l'augmentation constante des résistances ! On a même mis en évidence des mutations génomiques expliquant la résistance au métronidazole.

Le problème se pose donc en cas d'échec d'une première ligne de traitement : qu'elle attitude thérapeutique ultérieure adopter ?

Chez des patients présentant une résistance au métronidazole, une triple thérapie comportant malgré tout oméprazole-clarithromycine-métronidazole reste efficace (77, 102). De la même façon, si on allonge la durée de traitement en passant par exemple de 7 à 14 jours, les taux d'éradication s'améliorent et ce pour la plupart des protocoles employés (106). En pratique, il est bien difficile d'obtenir des patients une telle observance thérapeutique. Le nombre élevé de prises ainsi que les effets secondaires, conduisent le plus souvent à un arrêt du traitement.

Aucune conduite à tenir consensuelle (dans ce cas) ne se dégage des différents travaux réalisés de part le monde ; L'attitude consistant à réaliser un antibiogramme, après constatation d'un échec d'une première ligne de traitement bien conduit, semble toutefois être l'attitude la plus logique à adopter. Elle permet en effet d'adapter les molécules à chaque souche.

De plus, l'emploi des IPP (en modifiant profondément, même après traitement, la sécrétion acide gastrique) (42) s'accompagne parfois d'une augmentation du nombre des atrophies gastriques multifocales, et certains auteurs se demandent même si ce biais ne facilite pas le lit du cancer en transformant une inflammation gastrique relativement bénigne en un processus pré malin plus destructeur. Jusqu'à présent, aucunes preuves pharmacologiques ne sont venues appuyer ces hypothèses (91).

En France, l'association amoxicilline+clarithromycine+antisécrétoire à double dose reste le traitement de référence de l'infection à *HP* (3).

Le Japon recommande lui aussi d'adopter ce protocole en première ligne de traitement (51).

Il est couramment accepté qu'en présence de taux de résistance inférieur à 15% pour la clarithromycine et 30% pour le métronidazole, il est encore raisonnable d'utiliser ces thérapeutiques (77, 79). Les dernières études présentées aux « Journées de pathologies digestives » en mars 99 à Nantes, montrent des pourcentages d'éradication de 72% avec amoxicilline + clarithromycine, 62% avec clarithromycine + métronidazole, 37% avec amoxicilline + azithromycine. Les échecs de la trithérapie sont donc proches de 30%, très loin des 95% d'éradication obtenus lors des premières études. Les deux grandes raisons invoquées expliquant cette situation sont : l'observance incomplète du traitement (souvent due aux effets secondaires des antibiotiques), et le développement des résistances (prés de 40% in vitro pour les imidazolés et de 10% pour la clarithromycine). Pour limiter les échecs, il est obligatoire de toujours prescrire 2 antibiotiques dont les prises doivent être concomitantes, et ce pendant la durée requise (3).

Il faut également rappeler que les études d'obtention d'AMM en France ont été menées sur des populations certes européennes mais Nordiques (essais MACH), et qu'avec la grande variabilité génomique des souches et leur sensibilité propre, les résultats y sont probablement différents (73). D'ailleurs, aucune étude française n'a depuis réussi à atteindre des taux d'éradication si remarquables (82).

Au cours de ces mêmes journées, une étude menée par l'équipe d'Amiens (J.L Dupas) semble montrer qu'en cas d'ulcère duodéal en poussée, le traitement de 3 semaines par antisécrétoire suivant la semaine d'éradication ne semble pas nécessaire. En effet, les taux de cicatrisation (85%) et d'éradication (68%) ne varient pas avec la durée du traitement antisécrétoire. Le protocole utilisé comportait : ranitidine 600mg/j, amoxicilline 2gr/j et clarithromycine 1gr/j. Ces données nouvelles sur le sujet pourraient bien modifier prochainement l'attitude thérapeutique (31).

Les protocoles d'éradication d'*HP* à travers le monde sont nombreux (22), leur efficacité très variable en fonction des souches et des doses employées ; après étude de la littérature mondiale, un récapitulatif des protocoles les plus intéressants a été réalisés par une équipe de Washington. Les cinq protocoles obtenant des taux d'éradication supérieure à 90% sont les suivants (102) :

1. Colloidal bismuth subcitrate 120 mg x4 par jour, métronidazole 250 mg x4 par jour, tétracycline 250 mg x4 par jour, le tout pendant 14 jours avec un taux d'éradication de **96,3%**.
2. Bismuth subsalicylate 302 mg x4 par jour, clarithromycine 500 mg x3 par jour, tétracycline 500 mg x4 par jour, le tout pendant 14 jours avec un taux d'éradication de 93%. Il s'agit là du premier traitement considéré comme

vraiment efficace ; il a été proposé en 1990 lors d'un congrès mondial de gastro-entérologie (77).

3. Oméprazole 20 mg x2 par jour, amoxicilline 1gr x2 par jour, clarithromycine 500 x2 par jour, pendant 7 jours avec un taux d'éradication de 96% (58, 65).
Ce protocole n'a pourtant pas obtenu l'agrément de la Food and Drug Administration en raison de sa trop courte durée ; les Nord-Américains considérant que dans leurs essais, les taux d'éradication à 7 jours ne sont pas suffisants. Ils ont d'ailleurs abandonnés tous les essais multicentriques à 7 jours (il semble en effet, comme le montre leurs études, exister une moindre efficacité des thérapeutiques anti-ulcéreuses en Amérique du Nord) (30, 82).
4. Colloïdal bismuth subcitrate 120 mg x4 par jour, tétracycline 500 mg x4 par jour, métronidazole 500 mg x3 par jour, oméprazole 20 mg x2 par jour, pendant 7 jours avec un taux d'éradication de 98%.
5. Colloïdal bismuth subcitrate 108 mg x4 par jour, tétracycline 250 mg x4 par jour, métronidazole 200 mg x4 par jour, oméprazole 20 mg x2 par jour, pendant 12 jours avec un taux d'éradication de 97,6%.

A ces cinq peut s'ajouter celui associant : bismuth + métronidazole + clarithromycine, qui obtiendrait des taux d'éradication supérieurs à 90%, même en cas de résistance au métronidazole (59).

Un nouveau protocole basé sur une quadruple thérapie d'une semaine (oméprazole, amoxicilline, métronidazole, roxithromycine), proposé par les japonais dans les cas de souches résistantes au métronidazole, amoxicilline et roxithromycine, présenterait pour tous les patients un taux d'éradication supérieur à 90% (90).

En France, une étude, menée par une équipe de Rennes en 98 sur la stabilité de l'éradication de *HP* au long cours, montre qu'un an après le taux de récurrence de l'infection est faible (1,8 à 3,3% selon le type d'analyse en intention de traiter ou per protocole). Ce taux n'est pas différent entre ulcère duodéal et dyspepsie non ulcéreuse. Enfin, la récurrence authentifiée à l'endoscopie est également très faible (1,7%) (14). En général, les traitements présentant des taux d'éradication supérieurs à 90% (les trithérapies) ne sont que très rarement associés à la récurrence d'*HP*. Les susceptibilités individuelles et les réexpositions bactériennes sont invoquées dans les rares cas de réinfections (4, 46, 85, 119, 120).

Pour expliquer les échecs et les réinfections, l'hypothèse d'une persistance bactérienne dans des « sanctuaires » de la muqueuse gastrique moins accessibles aux antibiotiques, a été proposée. Les bactéries persisteraient dans ces zones en réduisant leur métabolisme, ce qui les rendrait moins sensible aux antibiotiques. Ce modèle se base sur le fait que la réapparition de la bactérie, après traitement éradicateur, est liée à une récurrence et non à une recontamination. D'autres études chez l'homme sont nécessaires pour explorer cette voie (59).

Hormis les traitements conventionnels, la vaccination contre *HP* pourrait dans l'avenir stopper la propagation de l'infection. On pourrait ainsi voir diminuer le risque de cancer de l'estomac dans les populations à haut risque et traiter les patients en offrant une alternative à l'antibiothérapie. L'émergence constante de résistance rend souhaitable le développement rapide d'un vaccin. Il repose sur quatre éléments essentiels :

- disposer d'un modèle animal adapté afin d'étudier des vaccins prototypes.
- définir les marqueurs de l'immunité liés à la protection.

-définir les antigènes protecteurs.

-disposer de formulations et d'adjuvants optimaux pour induire la réponse immune adaptée au niveau de la muqueuse gastrique.

Les premiers travaux ont débuté en 1990, depuis les progrès ont permis de définir les composants : adjuvants muqueux (LT,CT), antigènes (uréase, catalase KatA, cytotoxine VacA, HspA...) et les caractéristiques du vaccin ; seule reste à mieux comprendre la réponse immune à l'infection naturelle : il semble qu'il existe « un compromis » entre l'hôte et la bactérie qui aboutit à un équilibre et à la persistance de l'infection. Il faudra donc que le vaccin soit capable de rompre cet équilibre. Les premiers tests humains ont été menés en 1996, ils n'ont permis d'observer chez environ 30% des sujets qu'une diminution de la densité bactérienne (non trouvée dans le groupe témoin). L'ensemble des résultats obtenus par les différentes équipes permet de penser qu'un vaccin sera disponible dans la première décennie du XXIème siècle (30, 95).

CHAPITRE III

**ETUDE DE LA PREVALENCE D'*HP*
DANS UNE POPULATION
SOUFFRANT D'EPIGASTRALGIES
A L'ILE DE LA REUNION**

A) ETUDE : SUJETS ET METHODES

1. PRESENTATION DE L' ETUDE :

L'objectif de cette étude prospective était double :

1. Rechercher la prévalence d'*Helicobacter pylori* au sein d'une population de malade consultant pour des épigastalgies et dans les sous groupes de patients porteurs d'un ulcère bulbaire, gastrique ou d'une gastrite chronique à l'île de la Réunion.
2. Evaluer l'efficacité du protocole d'éradication recommandé par la conférence nationale de consensus (3) et appliqué aux patients porteurs d'un ulcère bulbaire et gastrique dans cette île.

Entre le 1^{er} décembre 1998 et le 10 juillet 1999, tous les patients consultant pour des épigastalgies, auprès de 2 gastro-entérologues, dans le service de gastro-entérologie du Centre Hospitalier Sud Réunion et dans un cabinet libéral de la ville de Saint Pierre, ont été inclus dans l'étude. Ont été exclus de l'étude les patients répondant à au moins un des critères suivant :

- Antécédents de pathologie gastro-duodénale ayant bénéficié d'un traitement d'éradication antérieur.
- Prise d'anti inflammatoire non stéroïdien ou d'un quelconque antibiotique dans les 2 mois précédents la consultation.

Tous les patients inclus dans le protocole ont été interrogés au moyen d'un questionnaire sur les facteurs pouvant avoir été à l'origine de la contamination par

HP et ont bénéficié d'une endoscopie haute (oeso-gastro-duodénale) avec biopsies, et d'une sérologie *Helicobacter*.

2. QUESTIONNAIRE HABITAT ET CONDITIONS DE VIE :

Les patients inclus dans ce travail ont donc été interrogés par le gastro-entérologue consultant sur les facteurs socio-économiques et environnementaux connus comme associés au risque de contamination par *HP*. Le questionnaire portait sur les critères permettant d'estimer l'hygiène, la salubrité et le confort de l'habitat qu'occupait les patients pendant leur enfance et au moment de leur inclusion dans l'étude (cf annexe p 139).

Ces renseignements permettaient de définir 3 types d'habitat :

- un habitat salubre se définissant par la présence d'eau courante et de WC dans la maison.
- un habitat insalubre présentant une absence d'eau courante ou de WC dans la maison.
- un habitat vétuste se caractérisant par la présence de l'un des trois critères suivants : logement sans électricité, en bois recouvert de tôle, avec un sol en terre.

D'autres renseignements portant sur l'habitus des patients ont été recueillis : tabagisme en nombre de paquet-années, éthylogisme chronique défini par une consommation d'au moins 40 g d'alcool pur par jour chez les femmes et 60 g par jour chez les hommes.

3. EXAMEN ENDOSCOPIQUE :

L'endoscopie était réalisée sous anesthésie locale à la xylocaïne au moyen d'un des appareils suivant : Olympus Gif E, XQ 20 ou EVIS 140.

Biopsies : pour chaque patients 4 biopsies étaient réalisées dans l'antre gastrique à 2 cm du pylore.

- Une biopsie placée dans du liquide de Bouin pour étude anatomopathologique.
- Une biopsie pour un test à l'uréase.
- Deux biopsies enfoncées dans une gélose Portagerm pylori étaient acheminées au laboratoire de bactériologie dans les 24 heures (accompagnées de la fiche de renseignements complétée) et conservées à température ambiante pendant 48 heures maximum.

Test à l'uréase : Réalisé en salle d'endoscopie, sur la paillasse, par le gastro-entérologue.

Technique : la biopsie était écrasée dans 1 ml de milieu urée indole, dans un tube sec avec un écouvillon individuel pour chaque patient.

Le changement de couleur de l'indicateur coloré était lu une heure après le prélèvement.

Les résultats de l'endoscopie permettait le classement de notre échantillon en 5 groupes de patients :

- Ulcères gastriques
- Ulcères bulbaires
- Ulcères gastriques et bulbaires

- Gastrites
- Groupe muqueuse gastroscopiquement saine (contrôle)

4. MOYENS DIAGNOSTIQUES :

Le diagnostique d'infection à *HP* était porté lorsque la culture bactérienne était positive, mais également lorsque l'examen histologique ou l'uréase s'avéraient positifs en cas de culture négative. Seule la sérologie ne faisait pas partie des critères de diagnostique.

Les prélèvements arrivaient au laboratoire dans un milieu Portagerm pylori ; chaque milieu comportait 2 biopsies à traiter dans les 48 heures. Leur analyse se faisait après extraction du Portagerm à l'aide d'une oese stérile.

Examen direct avec coloration de Gram : Technique : la biopsie n°1 était frottée côté mucus sur une lame porte objet, puis la lame était séchée sur une plaque chauffante avant d'être colorée.

Coloration : violet cristal : 1 minute, lavage à l'eau.

lugol : 1 minute, lavage à l'eau.

décoloration rapide avec alcool acétone, lavage à l'eau.

safranine : 1 minute, lavage à l'eau.

séchage sur plaque chauffante.

Lecture par microscope optique (objectif 50) à immersion : recherche de bactéries incurvées, spiralées, gram négatives, souvent regroupées dans certaines zones du frottis.

Test à l'uréase : Au laboratoire, la biopsie n°1, après avoir servie à l'étape précédente de coloration, était écrasée dans 0,5 ml de milieu urée-indole (BioMérieux). Le changement de couleur (orange à violet) mettant en évidence l'hydrolyse de l'urée était lu une heure après.

Culture : La biopsie n°2 était broyée et déposée avec asepsie dans une boîte de Pétri. L'ensemencement se fait sur un milieu sélectif (gélose pylori). A 37°C en atmosphère microaérobie, mise en jarre campylobacter avec changement du système générateur d'atmosphère (sachet Gazpac) toutes les 48 heures. L'apparition de colonies suspectes se faisait généralement en 3 à 5 jours. Elles étaient petites (0,5 à 1 mm), rondes, translucides, bombées, à bord net. Elles étaient identifiées par examen microscopique, uréase intense, et éventuellement par positivité des réactions oxydase et catalase.

Les géloses étaient conservées durant 12 jours avant de conclure à un résultat négatif.

Conservation des souches : Les souches étaient conservées jeunes (après 48 heures de croissance). La conservation se faisait en bouillon cœur-cerveille glycérolé à 20% et congelé rapidement à -80°C. Elles étaient éventuellement utilisées pour la réalisation d'un antibiogramme en cas d'échec du traitement de première ligne.

Sérologie : Technique : test immunoenzymatique permettant la détection et le dosage des anticorps IgG éventuellement présent dans le sérum du patient. Test utilisé : Enzygnost (Anti-Helicobacter pylori II / IgG), laboratoire Dade Behring, Marburg.

Anatomo-pathologie : Les biopsies acheminées dans du liquide de Bouin au laboratoire d'anatomo-pathologie étaient analysées de la façon suivante :

- Technique : inclusion en paraffine
 - coupes de 3 à 5 μm d'épaisseur
 - colorations, 1 Hématéine-éosine-safran et 1 GIEMSA
- Lecture : à l'objectif x 40
 - recherche de lésions inflammatoires
 - typage de la gastrite
 - recherche de *HP* sur les colorations

Les gastrites étaient typées avec la classification de Whitehead (94).

5. TRAITEMENT :

Tous les patients souffrant d'ulcère gastriques et/ou duodénaux et *HP* positifs ont reçu un traitement d'éradication du germe. Le protocole employé était celui recommandé par la Conférence Nationale de Consensus sur *HP* (3) :

- Un inhibiteur de la pompe à proton : oméprazole 40 mg/j, en deux prises, pendant 7 jours.
- Une pénicilline : amoxicilline 2 grammes/j, en deux prises, pendant 7 jours.

- Un macrolide : clarithromycine 1 gramme/j, en deux prises, pendant 7 jours.

Un traitement d'entretien par oméprazole a été ensuite poursuivi, à la dose de 20 mg/j, pendant 3 semaines pour l'ulcère bulbaire et 5 semaines pour l'ulcère gastrique.

Les patients qui présentait un ulcère associé à *HP* ont été contrôlés endoscopiquement 6 semaines après l'arrêt du traitement. Une nouvelle série de biopsies permettait la recherche d'*HP* par test à l'uréase, étude anatomopathologique et bactériologique comme précédemment décrites.

6. ETUDE STATISTIQUE :

Les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du test du Chi². Ce test permet de comparer deux pourcentages de deux échantillons différents afin de savoir s'il existe ou non une différence significative pour un certain degré de liberté.

Pour évaluer et comparer la performance de nos tests diagnostics, nous avons eu recours à l'étude des critères suivants :

- La sensibilité, qui détermine la fréquence d'un test positif chez les patients infectés ; nombre de vrais positifs / (vrais positifs + faux négatifs)
- La spécificité, qui détermine la fréquence d'un test négatif chez les patients non infectés ; nombre de vrais négatifs / (vrais négatifs + faux positifs)

- La valeur prédictive positive (VPP) = nombre de vrais positifs / nombre total de patients positifs. Cette valeur est étroitement dépendante de la prévalence (ou de l'incidence) de la maladie.
- La valeur prédictive négative (VPN) = nombre de vrais négatifs / nombre total de patients négatifs.
- L'efficacité = nombre de vrais positifs + vrais négatifs / nombre total de patients. Cette valeur détermine la fréquence des individus bien classés par le test.

B) RESULTATS :

1. CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION ETUDIEE:

1.1) AGE, SEXE, PREVALENCE GLOBALE DE L'INFECTION :

Sur la période étudiée de 7 mois, 222 patients ont accepté de participer à l'étude et ont été inclus.

Il s'agissait de 79 femmes et 143 hommes (sex ratio : 1,81).

L'âge moyen était de 51 ans (extrêmes : 17-90 ans dans les deux sexes)

L'âge moyen des femmes était de 54,7 ans.

L'âge moyen des hommes était de 48,8 ans.

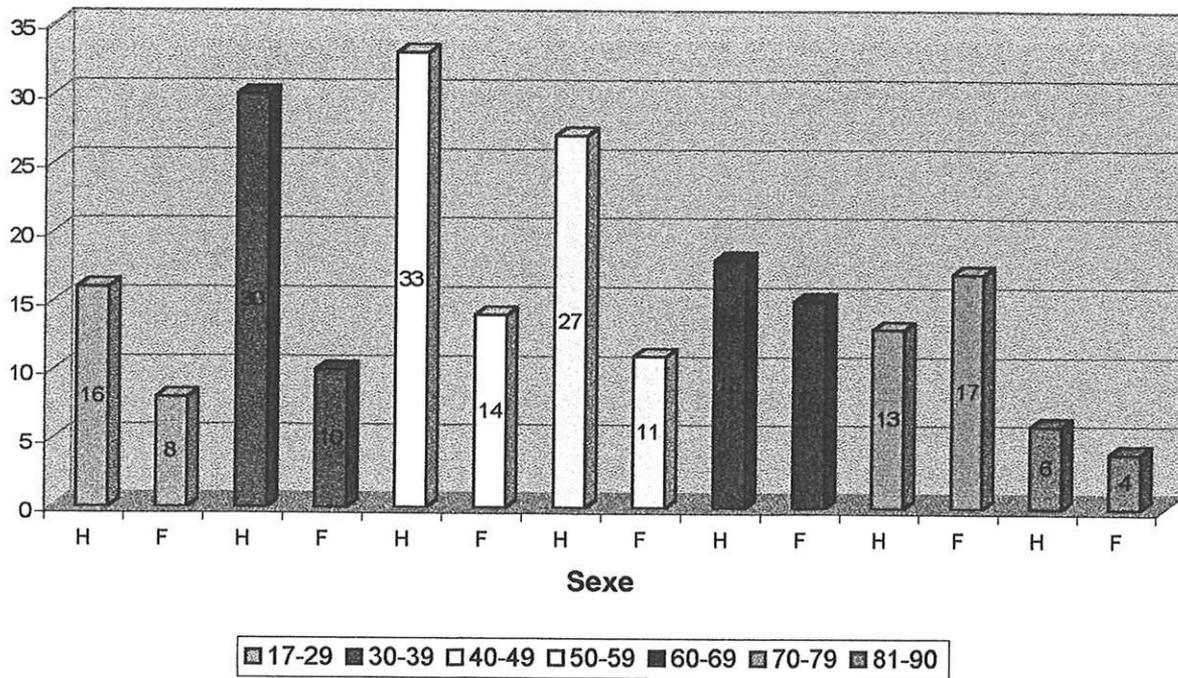
La répartition par tranche d'âge est figurée dans le tableau n°12.

- 56% de la population avait entre 30 et 59 ans.
- 33% entre 60 et 90 ans.

La prévalence globale de l'infection à *HP* était de 61,2% (136 patients) en tenant compte des critères de positivité retenus et exposés précédemment.

L'analyse de la répartition des sujets porteurs ou non de l'infection à *HP*, et figurée dans le tableau n° 14, ne relevait pas de différence significative en fonction du sexe (tableau n° 13).

Les tranches d'âges 17-29, 30-39 et 81-90 ans présentaient le plus grand pourcentage de sujets infectés, avec plus de 80% de l'effectif dans la tranche 30-39 ans. La tranche d'âge 60-69 ans présentait le taux d'infection le plus bas.

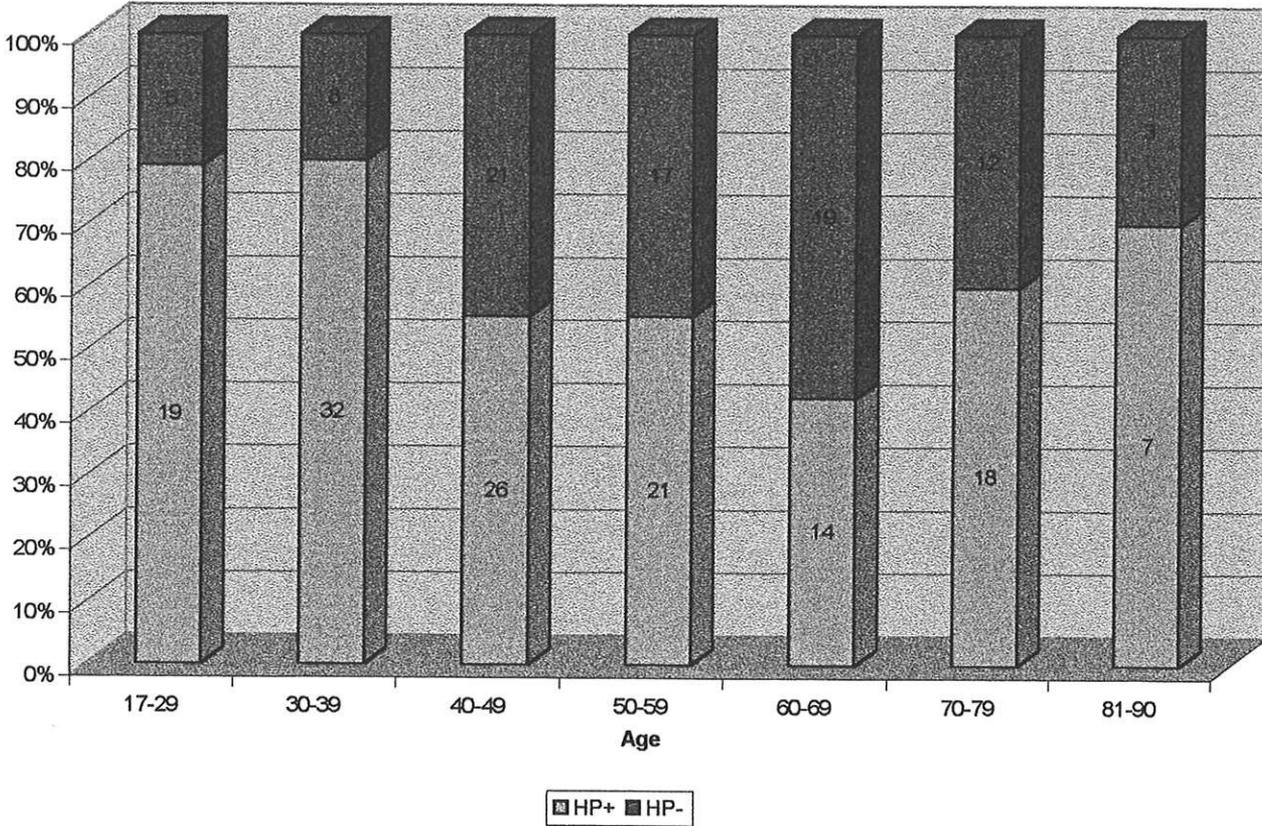
Tableau n°12 : Répartition des sujets par tranche d'âge et par sexe

L'âge moyen des sujets *HP* positifs était de 49,3 ans ; 52 ans pour les femmes et 47,8 pour les hommes.

Tableau n° 13 : Répartition de l'infection par sexe.

<i>Helicobacter</i>	Sexe		Total
	Femmes	Hommes : n (%)	
Absence	n (%) 31 (39,2)	55 (38,5)	86
Présence	48 (60,8)	88 (61,5)	136
Total	79	143	222

Tableau n° 14 : Pourcentages de patients infectés par tranche d'âge



L'analyse de la répartition du type d'ulcère retrouvé à l'endoscopie est figurée dans le tableau n° 15. Elle montre, conformément aux données de la littérature, que les ulcères bulbaires touchent plus souvent les sujets jeunes, et les ulcères gastriques les sujets plus âgés avec un point d'inversion des fréquences à 60 ans. L'association ulcère gastrique plus ulcère bulbaire touche des sujets de moins de 50 ans.

La répartition de l'infection à *HP* en fonction du type d'ulcère est figurée dans le tableau n° 16. Elle révèle l'association plus fréquente d'*HP* avec les ulcères bulbaires qu'avec les ulcères gastriques.

Tableau n° 15 : Nombre d'ulcères dans les différentes tranches d'âge

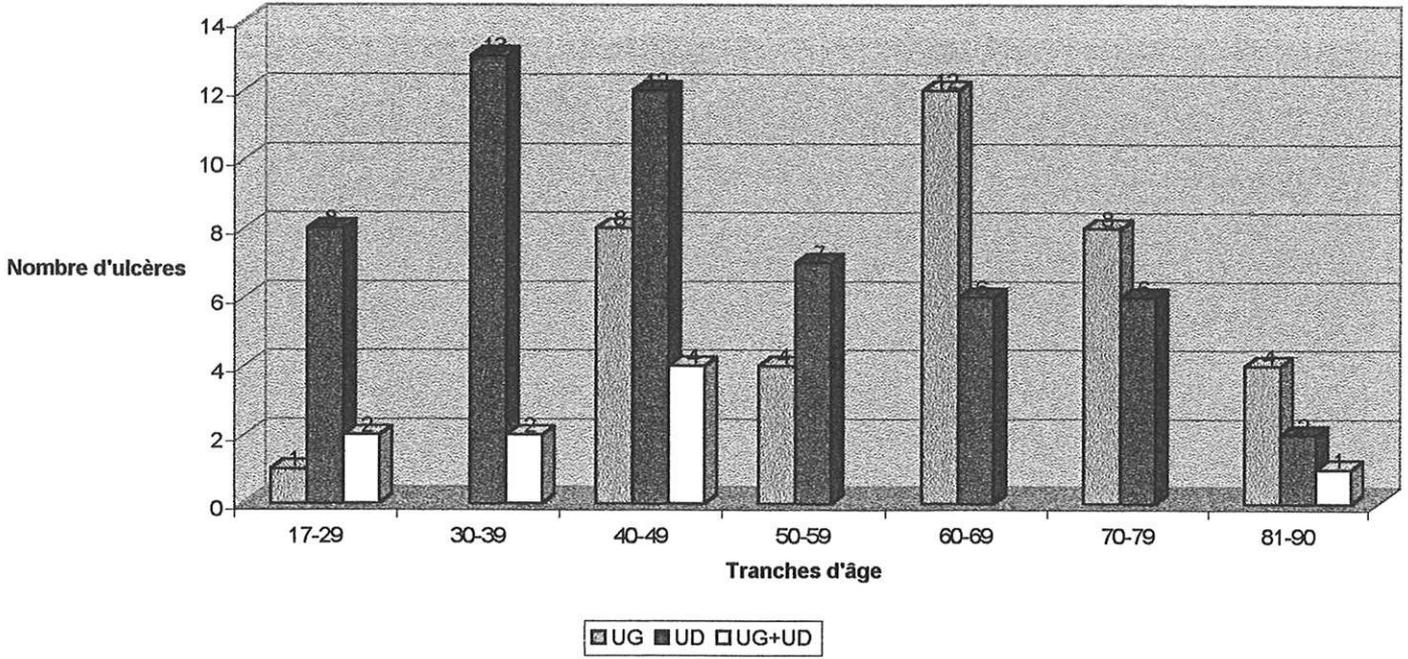
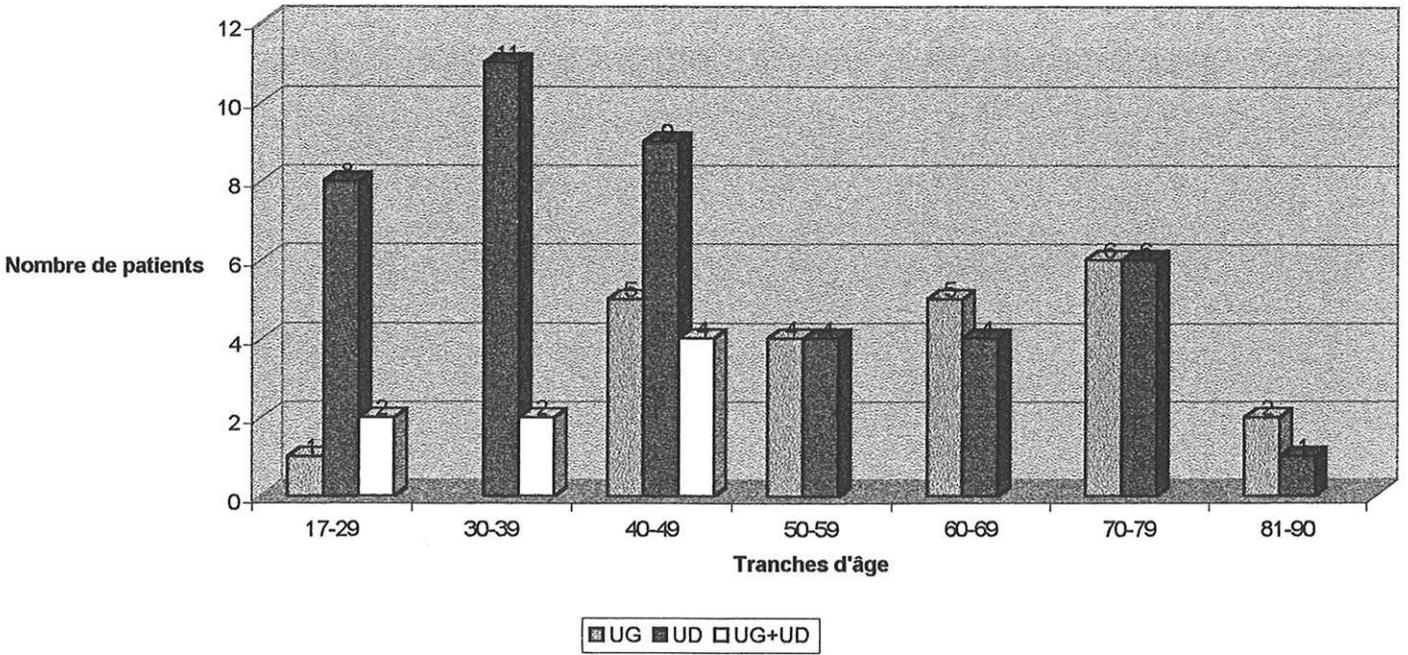


Tableau n° 16 : Répartition des ulcères associés à HP par tranche d'âge



1.2) INFLUENCE DU TABAGISME ET DE L'ALCOOLISME :**Tableau n° 17 : Répartition d'*HP* chez les fumeurs.**

Tabagisme	<i>Helicobacter</i>		
	Absence	Présence	Total
Oui	35	52	87
Non	51	84	135
Total	86	136	222

87 patients sont des fumeurs, soit 39,2% des sujets inclus, avec 80 hommes et 7 femmes. Parmi eux, 52 sont porteurs de *HP* (59,7%). Parmi les 135 non fumeurs, 72 sont des femmes et 63 sont des hommes.

Le test du Chi² donne un résultat à 0,19 avec $p = 0,66$.

Il n'existe donc pas de corrélation entre le tabagisme et la présence d'*HP*.

78 patients sont alcooliques, soit 35% des sujets. Parmi eux, 36 sont porteurs d'*HP* (46,2%). On constate donc qu'il n'existe pas de relation entre l'alcoolisme et *HP*.

1.3) INFLUENCE DES ANTECEDENTS :

Les principaux antécédents de chaque patient ont été répertoriés ; 186 ne présentaient aucun événement notable et 35 signalaient une pathologie associée. Pour 24 d'entre eux, il s'agissait d'un diabète. Parmi ces diabétiques, on trouvait 6 ulcères bulbaires et 2 ulcères gastriques.

13 patients diabétiques étaient porteurs d'*HP*, soit 41,6%. Dans cette population de diabétiques infectés par *HP*, on dénombrait 5 ulcères bulbaires et 1 ulcère gastrique.

2. RESULTATS ENDOSCOPIQUES :

Répartition des patients dans les cinq grands groupes observés après endoscopie:

- Muqueuse normale : 32 patients
- Gastrites : 90 patients
- Ulcère bulbaire : 54 patients
- Ulcère gastrique : 37 patients
- Ulcère gastrique et bulbaire : 9 patients

Tableau n° 18 : Répartition des lésions observées par endoscopie en fonction du sexe.

Sexe	Fibroscope gastrique						Total
	MN	GA	UB	UG	UG + UB		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Femmes	18 (23)	21 (26,9)	23 (29,5)	14 (18)	2 (2,5)	78 (100)	
Hommes	14 (10)	69 (48,2)	31 (21,6)	22 (15,3)	7 (4,9)	143 (100)	
Total	32	90	54	36	9	221	

Les lésions observées endoscopiquement ne présentaient pas de différence en fonction du sexe des patients ; seules les gastrites étaient observées plus fréquemment chez les hommes.

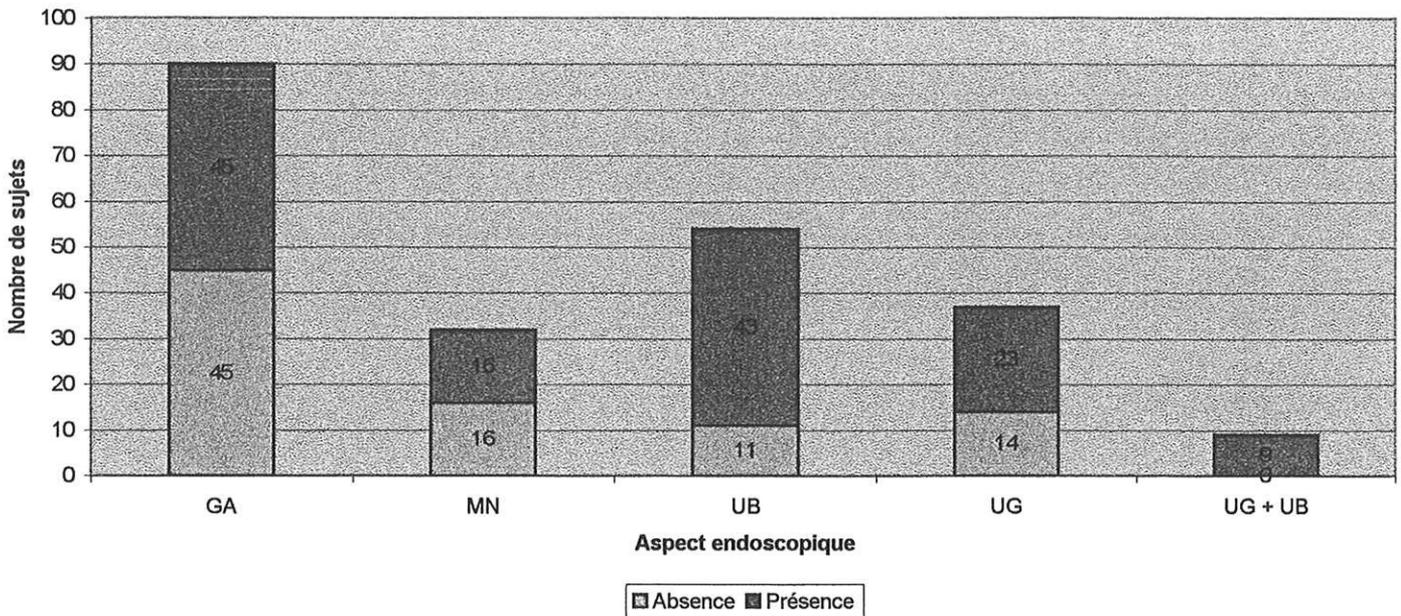
On remarque également des différences dans l'âge de survenue et parfois entre les sexes. Ainsi, si l'ulcère bulbaire se retrouve en moyenne à 47,5 ans, l'ulcère gastrique s'observe lui en moyenne à 62,2 ans.

L'association ulcère gastrique et bulbaire se rencontre dans la population masculine étudiée à 37,4 ans alors que les femmes présentent de telles lésions en moyenne à 64,5 ans !

L'âge auquel les différentes gastrites ont pu être constatées est peu différent en fonction du sexe : en moyenne 50,9 ans.

La répartition des sujets positifs à *HP* selon l'aspect endoscopique de la muqueuse est figurée dans le tableau n° 19 :

- **Muqueuse normale : 50% d'infection.**
- **Gastrite : 50% d'infection.**
- **Ulcère bulbaire : 79,6% d'infection.**
- **Ulcère gastrique : 62% d'infection.**
- **Ulcère gastrique et bulbaire : 100% d'infection.**

Tableau n° 19 : Aspect endoscopique et présence d'*Helicobacter*

3. RESULTATS HISTOLOGIQUES :

Sur l'effectif de 222 biopsies analysées, l'examen anatomo-pathologique a retrouvé :

- 22 muqueuses normales (10%).
- 193 gastrites (87%).
- 6 autres lésions (1 carcinome, 1 lymphome du MALT, 2 antrites et 2 gastrites granulomateuses)

L'effectif de chaque type de gastrite et parmi elles la répartition des sujets porteurs d'*HP* est figurée dans le tableau n° 20.

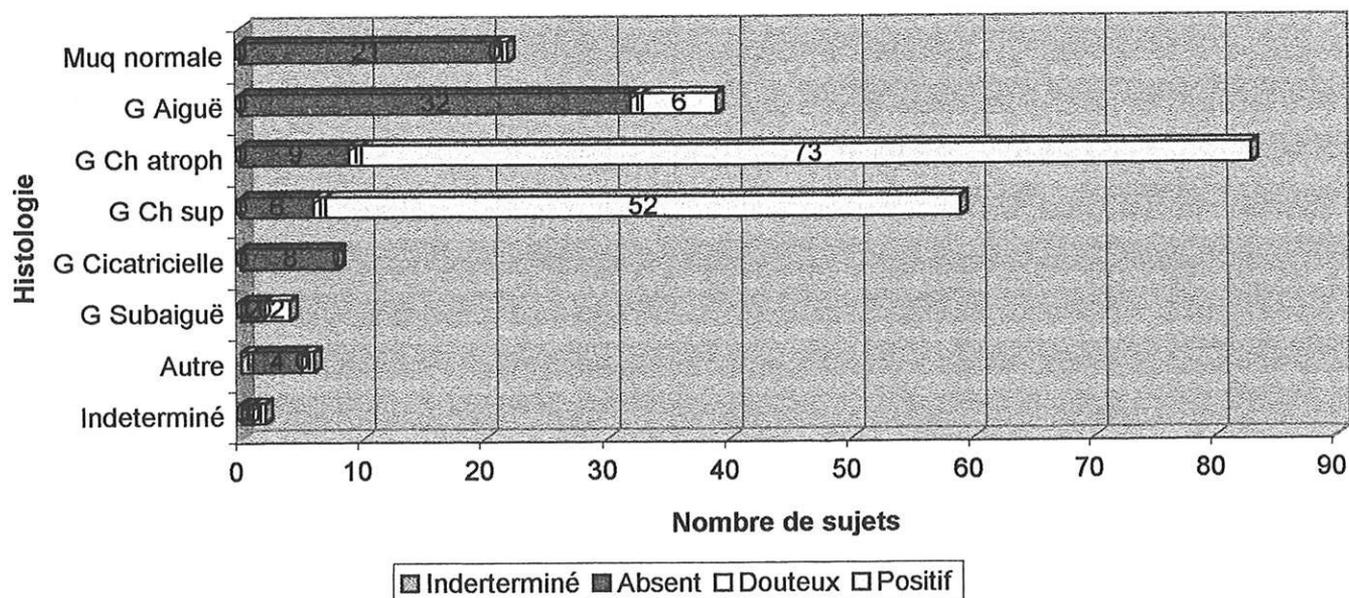
Dans le groupe des examens histologiques comprenant les gastrites (6 sous groupes) et les muqueuses normales, on trouve 114 positifs à *HP* et 6 douteux,

soit un pourcentage d'infection à *HP* de 51,5%. 1 prélèvement c'est avéré non interprétable.

La répartition par sous groupe est la suivante :

- Gastrite aiguë : 39 patients et 15,3% d'infection.
- Gastrite chronique atrophique : 83 patients et 87,9% d'infection.
- Gastrite chronique superficielle : 59 patients et 88,1% d'infection.
- Gastrite subaiguë : 4 patients et 50% d'infection.
- Gastrite cicatricielle : 8 patients et aucune infection.
- Autre : 6 patients et 16,6% d'infection.
- Muqueuse normale : 22 patients et 4,5% d'infection.

Tableau n° 20 : Présence d'*Helicobacter* en fonction des lésions histologiques



La gastrite chronique touchait 142 des 222 sujets étudiés, soit 64% de notre population, et 125 patients étaient infectés par *HP*, soit 91,9% des sujets infectés.

84,6% des patients qui présentaient une gastrite aiguë n'étaient pas infectés par *HP*; 95,4% de ces mêmes patients *HP* négatifs avaient des muqueuses normales.

4. PERFORMANCE DES TESTS DIAGNOSTIQUES :

Les tests ont permis de diagnostiquer 136 porteurs d'*HP* dans notre population de 222 sujets. Voici le nombre de positifs détectés pour chaque test :

- Examen direct (Gram) : 99
- Uréase (laboratoire) : 78
- Uréase (gastro-entérologue) : 71
- Culture : 113
- Histologie : 114

La répartition par test des patients considérés positifs est la suivante :

- **113 étaient positifs à la culture.**
- **23 étaient positifs à l'histologie et à l'uréase (avec une culture négative).**

Le test à l'uréase ne s'est jamais révélée positif isolément.

1.

Tableau n° 21 : Résultats obtenus par culture bactérienne.

<i>Helicobacter</i>	CULTURE		
	Négatif	Positif	Total
Absence	86	0	86
Présence	23	113	136
Total	109	113	222

Les cultures bactériennes ont été 113 fois positives sur les 136 porteurs de *HP*.

Sensibilité = 83% ; Spécificité = 100% ; VPP = 100% ; VPN = 78,9% ;

Efficacité = 0,89.

2.

Tableau n° 22 : Résultats obtenus par test à l'uréase en bactériologie.

<i>Helicobacter</i>	UREASE (laboratoire de bactériologie)		
	Négatif	Positif	Total
Absence	86	0	86
Présence	58	78	136
Total	144	78	222

Le test à l'urée n'a permis de trouver une infection que 78 fois sur 136. Il existait donc 58 faux négatifs avec ce test.

Sensibilité = 57,3% ; Spécificité = 100% ; VPP = 100% ; VPN = 59,7% ;

Efficacité = 0,73.

3.

Tableau n° 23 : Résultats obtenus par test uréase en salle d'endoscopie.

UREASE (test rapide après endoscopie)			
<i>Helicobacter</i>	Négatif	Positif	Total
Absence	85	0	85
Présence	62	71	133
Total	147	71	218

Le test à l'uréase n'a pu être réalisé que chez 218 personnes, et s'est avéré positif dans 71 cas seulement (62 faux négatifs).

Sensibilité = 53,4% ; Spécificité = 100% ; VPP = 100% ; VPN = 57,8% ;

Efficacité = 0,71.

Il n'y avait donc pas de différence significative que le test soit fait au laboratoire ou en salle d'endoscopie.

4.

Tableau n° 24 : Résultats obtenus par la coloration de GRAM.

GRAM				
<i>Helicobacter</i>	Absent	Douteux	Présent	Total
Absence	84	2	0	86
Présence	31	6	99	136
Total	115	8	99	222

La coloration Gram a été réalisée chez 222 patients ; sa présence a été notée 99 fois, elle était douteuse dans 6 cas d'infection et absente dans 31 cas d'infection.

Les calculs ne tiennent pas compte des cas douteux.

Sensibilité = 76,1% ; Spécificité = 100% ; VPP = 100% ; VPB = 73% ; Efficacité = 0,85.

5.

Tableau n° 25 : Résultats obtenus par la coloration GIEMSA.

<i>Helicobacter</i>	GIEMSA						Total
	Abondant	Absent	Discret	Douteux	Modéré	Non interprétable	
Absence	0	81	0	3	0	1	85
Présence	40	19	30	3	44	0	136
Total	40	100	30	6	44	1	221

L'histologie retrouve *HP* sur 114 prélèvements, 6 sont douteux, 19 sont faussement négatifs. Les calculs ne tiennent pas compte des cas douteux et non interprétables.

Sensibilité = 85,6% ; Spécificité = 100% ; VPP = 100% ; VPB = 81% ; Efficacité = 0,91.

6.

Tableau n° 26 : Résultats obtenus par la sérologie.

SEROLOGIE				
<i>Helicobacter</i>	Négatif	Positif	Non faite	Total
Absence	38	31	17	86
Présence	19	87	30	136
Total	57	118	47	222

47 patients n'ont pas bénéficié de la sérologie prescrite. Sur les 175 testés, 118 étaient positifs sur les 136 porteurs de *HP*.

Sensibilité = 82% ; Spécificité = 55% ; VPP = 73,7% ; VPN = 66,6% ; Efficacité = 0,71.

Tableau n° 27 : Récapitulatif des sensibilité, spécificité, VPP, VPN des tests employés.

	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %
Culture	83	100	100	78,9
Uréase (laboratoire)	57,3	100	100	59,7
Uréase (gastro)	53,4	100	100	57,8
Coloration GIEMSA	85,6	100	100	81
Coloration GRAM	76,1	100	100	73
Sérologie	82	55	73,4	66,6

5. INFLUENCE DE L'HABITAT :

Sol en terre :

146 patients ont un jour vécu dans des habitations avec un sol en terre. 84 d'entre eux sont *HP* positif. Le Chi^2 est à 2,91 et $p = 0,087$ et il n'y a donc pas de différence statistiquement significative.

Actuellement, seules 4 personnes vivent toujours sur un sol en terre ; elles ne sont pas porteuses de *HP*. Le Chi^2 est à 6,47 et $p = 0,02$.

Electricité :

174 patients ont vécu dans un logement sans électricité. Parmi eux, 105 (65,7%) sont *HP* positifs. 47 (27%) ont toujours eu l'électricité et 31 (65,9%) d'entre eux sont porteurs de *HP*. $\text{Chi}^2 = 0,49$ et $p = 0,48$.

Actuellement, 205 patients ont l'électricité dans le logement. Parmi eux, 129 (62,9%) sont *HP* positifs. 6 des 15 n'ayant pas l'électricité (40%) sont porteurs de *HP*. $\text{Chi}^2 = 3,1$ et $p = 0,078$.

Toit en tôle :

190 patients ont vécu sous un toit en tôle. 117 d'entre eux sont *HP* positif. Le Chi^2 est nul et $p = 0,97$.

Actuellement, 68 personnes vivent sous un toit en tôle et 39 sont *HP* positif. Le Chi^2 est de 0,73 et $p = 0,39$.

Habitat vétuste :

196 patients ont vécu dans une habitation vétuste (cf. déf p 85), 122 sont *HP* positif. Le Chi^2 est de 0,37 et $p = 0,57$.

Actuellement, il y a toujours 69 personnes qui vivent dans un logement vétuste. 42 d'entre elles sont porteuses de *HP*. Le Chi^2 est à 0,01 et $p = 0,91$.

En considérant l'équipement sanitaire (eau courante, eau chaude, wc) des logements, nous avons de même rechercher une éventuelle relation avec l'infection à *HP*.

Eau courante :

176 patients ont vécu dans un logement sans eau courante. 100 d'entre eux sont *HP* positif, soit 59,9%. 54 patients ont toujours vécu dans un logement possédant l'eau courante. 36 d'entre eux sont *HP* positif, soit 66,6%. Le Chi^2 est à 0,79 et $p = 0,37$.

Actuellement, 211 patients ont l'eau courante et 134 sont *HP* positifs (63,5%). 9 patients n'ont pas l'eau courante et un seul est infecté par *HP*. Le Chi^2 est à 10 et $p = 0,0024$.

Eau chaude :

205 patients n'avaient pas l'eau chaude dans leur logement. 128 d'entre eux (62,4%) sont *HP* positifs. 16 ont toujours eu l'eau chaude ; 8 soit 50% sont *HP* positifs. Le Chi^2 est à 0,97 et $p = 0,32$.

Actuellement, 138 ont l'eau chaude. Parmi eux, 85 (61,6%) sont infectés par *HP*. 82 ne sont pas équipés en eau chaude, 50 (61%) sont *HP* positifs. Le $\text{Chi}^2 = 0,01$ et $p = 0,92$.

WC :

191 patients ont eu un logement ne possédant pas de WC. Parmi eux, 117 (61,2%) sont porteurs de *HP*. 30 ont toujours eu des WC dans l'habitat, 19 d'entre eux (63,3) sont *HP* positifs. $\text{Chi}^2 = 0,05$ et $p = 0,82$.

Actuellement, 190 patients ont des WC dans l'habitation. 119 (62,6%) sont *HP* positifs. 16 des 30 sans WC sont porteurs de *HP* (53,3%). $\text{Chi}^2 = 0,94$ et $p = 0,33$.

Habitat salubre :

Il n'y a que 27 patients qui ont toujours vécu dans un logement salubre (cf. déf p 85). 17 de ces 27 sont infectés par *HP*. Le Chi^2 est de 0,03 et $p = 0,87$.

Actuellement, 191 patients vivent dans un logement salubre. 120 sont porteurs de *HP*. 29 vivent toujours dans un logement insalubre, et 15 sont *HP* positif. Le Chi^2 est à 1,31 et $p = 0,25$.

En résumé, en prenant en compte les types de logements précédents, on constate :

- Toit en tôle 86%.
- Sol en terre 66%.
- Electricité absente 78,7%.

L'habitat dit vétuste représentait 86,7% des logements habités par les patients inclus dans l'étude. **On ne retrouve pas d'association significative entre ce type de logement et *HP*.**

Eau courante absente 75,6%.

Eau chaude absente 92,7%.

WC absent 86,4%.

L'habitat dit non salubre représentait 87,8% des logements de nos patients. **On ne trouve pas d'association significative avec l'infection par *HP*.**

Les données du questionnaire nous permettent de suivre l'évolution du nouvel habitat et de le comparer à l'ancien :

Toit en tôle 30,7%.

Sol en terre 1,8%.

Electricité absente 6,8%.

L'habitat dit vétuste représente encore 31,2% des logements de nos patients étudiés. **Il n'y a pas d'association significative avec *HP*.**

Eau courante absente 4,1%.

Eau chaude absente 37,3%.

WC absent 13,6%.

L'habitat dit non salubre se rencontre chez 13% de nos patients étudiés. **On ne met pas en évidence d'association significative entre le logement salubre et *HP*.**

6. CONTROLES APRES TRAITEMENT :

Les 75 patients présentant un ulcère gastrique et/ou duodéal associé à la présence de *HP* ont donc été contrôlés endoscopiquement 6 semaines après l'arrêt du traitement d'éradication du germe.

Sur l'effectif initial, 50 se sont présentés au contrôle, soit une observance de 66,6% ; 27 hommes et 23 femmes.

- 13 patients (6 femmes, 7 hommes), soit 56,5% d'observance pour les ulcères gastriques.
- 29 patients (15 femmes, 14 hommes), soit 67,4% d'observance pour les ulcères bulbaires.
- 8 patients (2 femmes, 6 hommes), soit 88,8% d'observance pour les ulcères gastro-duodénaux.

Tableau n° 28 : Répartition d'*HP* chez les patients contrôlés.

	UB	UG	UG+UB	Total
Absence <i>HP</i>	24	8	6	38
Présence <i>HP</i>	5	5	2	12
Total	29	13	8	50

1) Ulcères gastriques :

Cicatrisation endoscopique : 13 patients, soit un taux de 100%.

Eradication de *HP* : 8 patients, soit un taux d'éradication de 61,5%.

2) Ulcères bulbaires :

Cicatrisation endoscopique : 26 patients, soit un taux de 89,6%.

Eradication de *HP* : 24 patients, soit un taux de 82,7%.

Persistance de l'ulcère malgré l'éradication de *HP* : 3

3) Ulcères gastro-duodénaux :

Cicatrisation endoscopique : 6 patients, soit un taux de 75%.

Eradication de *HP* : 6 patients, soit un taux de 75%.

La répartition de la positivité des tests à *HP* est la suivante :

GRAM : 9

Culture : 9

Uréase (laboratoire) : 8

Uréase (gastro) : 6

Giemsa (histologie) : 11

Ces tests ont permis de révéler un total de 12 patients toujours porteurs de *HP* après traitement (8 hommes et 4 femmes). Parmi ces patients, un seul présentait toujours un ulcère non guéri.

Sur le plan histologique, les deux anomalies les plus fréquemment retrouvées chez les patients éradiqués étaient : d'une part la gastrite chronique atrophique qui concernait 15 patients (39,4%), et d'autre part, la gastrite chronique superficielle qui touchait 6 patients (15,8%). A noter que 9 patients, soit 23,7%, présentaient une muqueuse normale.

Les patients non éradiqués présentaient essentiellement des gastrites chroniques superficielles dans 8 cas sur 12, soit 66,6%. Les gastrites chroniques atrophiques concernaient 2 patients, soit 16,6% des cas.

Les patients éradiqués présentaient donc une gastrite chronique dans 55,2% des cas, alors que les sujets non éradiqués conservaient cette lésion dans 83,3% des cas.

RECAPITULATIF :

- **Ulcères infectés par *HP* :**
 - 79,6% des ulcères bulbaires.
 - 62% des ulcères gastriques.
 - 100% des ulcères gastro-bulbaires.

- **Cicatrisation ulcéreuse : 45/50 patients contrôlés, soit un taux de 90%.**
 - 89,6% pour les ulcères bulbaires.
 - 100% pour les ulcères gastriques.
 - 75% pour les ulcères gastro-duodénaux.

- **Eradication bactérienne : 38/50 patients, soit un taux de 76%.**
 - 82,7% pour les ulcères bulbaires.
 - 61,5% pour les ulcères gastriques.
 - 75% pour les ulcères gastro-duodénaux.

- **Persistance ulcéreuse malgré éradication d'*HP* : 3/38 patients (uniquement des ulcères bulbaires), soit 7,9%.**

- **Persistance ulcéreuse malgré la non éradication d'*HP* : 1/12, soit 8%.**

- **Gastrite chronique** : 142/222, soit **63,9%** de la population. 125/142, soit **88%** des gastrites chroniques sont infectées par *HP*. 125/136, soit **91,9%** des patients infectés par *HP* présentaient une gastrite chronique.
- **Gastrite chronique après traitement** : **55,2%** des patients éradiqués, et **83,3%** des patients non éradiqués.

C) DISCUSSION :

1. RELATION ENTRE *HP*, HABITAT ET CONDITIONS DE VIE :

Les résultats des enquêtes épidémiologiques mondiales suggèrent l'existence de facteur « socio-économique » influençant le risque d'infection à *HP*. La plupart des travaux démontrait la relation entre la contamination bactérienne et l'origine ethnique, le niveau social et la densité d'habitation des populations infectées (117). Les études métropolitaines de Le Bodic (62) et de Rudelli (99) ont donné des résultats discordants concernant un hypothétique rapport entre l'infection et la nature urbaine ou rurale de l'habitat. L'un trouvant des citadins plus souvent infectés (62), l'autre concluant à une absence de relation (99). L'étude des conditions d'habitat (confort et surtout hygiène) a, pour sa part, l'avantage d'apporter des renseignements directs sur « l'environnement » quotidien des sujets et de permettre d'isoler un éventuel facteur de risque.

Les résultats concernant l'habitat des patients de notre échantillon s'avèrent comparables à ceux publiés par l'INSEE (cf p 27) et portent notamment sur la présence de l'électricité, des WC, de l'eau courante et l'eau chaude.

L'habitat des sujets de notre étude semble donc représentatif des conditions de vie actuelles des réunionnais.

Depuis 10 ans, l'équipement sanitaire des logements a beaucoup progressé à la Réunion. Seule l'eau chaude reste moins répandue dans les habitations; le taux des autres équipements se rapproche de ceux de la métropole.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la vétusté et à la salubrité des logements ; choisis sur des critères différents, ces deux variables sont malgré tout vraisemblablement dépendantes l'une de l'autre. Notre étude ne montre aucun lien entre les notions de vétusté ou de salubrité d'un logement et l'infection par *HP*, et ce quelque soit l'époque analysée.

Ces données s'opposent au travail de C. Olive (89) qui montrait, en 1990, une relation entre la nature insalubre et vétuste des logements et l'infection par *HP* à la Réunion. Les patients les plus jeunes (15-35 ans) habitant dans des logements défavorisés étaient plus souvent sujets à l'infection par *HP* que les plus âgés. Les critères de vétusté et de salubrité étaient les mêmes que dans notre étude.

Il serait cependant abusif de conclure que les conditions de logement ne constituent pas un facteur de risque d'infection par *HP*. On sait en effet que le facteur de risque le mieux établi est le bas niveau socio-économique ; Mendall et al. (80) ont montré qu'en Angleterre, le surpeuplement de la maison et l'absence d'eau chaude pendant l'enfance étaient des facteurs de risque d'infection à *HP*. Parallèlement, Klein et al. (80) ont montré qu'au Pérou les familles qui allaient chercher l'eau à l'extérieur de l'habitation étaient trois fois plus infectées que les familles disposant de l'eau courante.

On ne connaît pas l'époque de la contamination dans la vie des individus et surtout le mode de contamination. Si on garde à l'esprit la très probable voie de contamination féco-orale, les importants progrès réalisés en moins de 20 ans dans l'hygiène et le confort à la Réunion, peuvent en partie expliquer nos résultats. Une autre explication envisageable réside dans un meilleur accès aux soins des personnes défavorisées rendu possible par le système de gratuité des actes médicaux à la Réunion ; les traitements antibiotiques leurs sont maintenant

devenus accessibles, et la flore à *HP* pourrait avoir régressé dans cette population malgré le faible impact des monothérapies sur *HP*.

Pour affiner nos résultats, on peut regretter de ne pas disposer de la densité de population au sein d'un même logement. Si d'autres travaux intègrent ces données à la salubrité de l'habitat, on pourrait alors présumer d'un mode de contamination oro-oral. Un des facteurs de risque reconnu de transmission de l'infection est justement la promiscuité, surtout familiale. Les derniers chiffres de l'INSEE montrent un peuplement de l'habitat à la Réunion qui tend à se rapprocher de celui de la métropole : surface des logements en constante augmentation, nombre moyen des personnes par logement et logement surpeuplés en baisse (cf p 25).

La prévalence de l'infection à *HP* dans la population générale de la Réunion réalisée en 1989 était de 43% (89) ; l'amélioration de l'habitat, de l'hygiène et des conditions de vie constatée sur cette île depuis dix ans devait s'accompagner d'une baisse de cette prévalence. La prévalence de l'infection à *HP* dans notre population est plus importante (61,2%), mais notre échantillon n'est pas représentatif de la population générale. En effet, nos patients consultaient pour épigastralgies et la prévalence d'*HP* dans ce groupe est plus élevée que dans la population générale (83)

2. COMPARAISON DES TESTS :

De Korvin (25) nous rappelle le « Gold Standard » des anglo saxons dans le diagnostique de l'infection à *HP* :

- Présence d'une culture gastrique positive ou d'au moins 2 tests indirects positifs, réalisés soit sur des biopsies gastriques (histologie, uréase, PCR), soit de manière non invasive (test respiratoire à l'urée marquée, sérologie).

Notre étude utilise 3 de ces tests à visée diagnostique (culture, uréase, histologie), mais ne s'inscrit pas totalement dans ce « Gold Standard » car la positivité du test indirect histologique suffisait pour porter le diagnostique d'infection lorsque l'uréase et la culture était négative. Cette méthode a permis de révéler 23 cas de patients ulcéreux infectés par *HP* dont la culture était restée stérile. L'utilisation du « Gold Standard » n'aurait pas permis de prendre en compte tous les patients réellement infectés.

Le choix des tests devant signer l'infection est, on le constate, délicat car aucun des tests ne peut en lui même être considéré comme un test de référence en dehors de la culture (80).

Nous avons donc comparé pour chacun des tests utilisés les valeurs de la sensibilité, spécificité, VPP et VPN de notre étude avec celles des principales séries de la littérature relevé par Megraud (80).

Tableau n° 29 : Test à l'uréase :

	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %
Dunn	87-98	93-98	NP	NP
Thijs	90	100	100	95,5
Cutler	90	100	100	84
Notre uréase (gastro)	53,4	100	100	57,8
Notre uréase (labo)	57,3	100	100	59,7

NP = non précisé

Tableau n° 30 : Histologie :

	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %
Dunn	93-98	95-98	NP	NP
Thijs	98,4	100	100	97,7
Cutler : coloration Whartin Starry	93	99	99	89
Notre étude avec coloration Giemsa	85,6	100	100	73

NP = non précisé

Tableau n° 31 : Culture :

	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %
Thijs	98,4	100	100	97,4
Dunn	77-95	100	NP	NP
Notre étude	83	100	100	78,9

NP = non précisé

Tableau n° 32 : Sérologie :

	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %
Dunn	88-95	86-95	NP	NP
Thijs	98,4	88,4	92,4	97,4
Cutler	91	92	92	85
Notre étude	82	55	73,4	66,6

NP = non précisé

Nous avons comparé nos résultats pour chaque test avec la littérature de référence, et fait les conclusions suivantes :

Uréase : Dans notre étude la sensibilité du test à l'uréase pratiqué au laboratoire et en salle d'endoscopie sont similaires. Elle semble inférieure aux données de la littérature qui estiment globalement la sensibilité de ce test entre 87 et 98%. Néanmoins, l'interprétation des résultats doit tenir compte des facteurs pouvant modifier la réponse des tests rapides à l'uréase. Pour ce test, la sensibilité et la spécificité sont fonction du temps de lecture. Si la lecture est rapide, une heure ou moins, la spécificité est très bonne mais la sensibilité n'est pas optimale. En attendant 24 heures, la sensibilité augmente mais la spécificité diminue car d'autres bactéries uréase positives peuvent être présentes dans l'estomac et donner des résultats faussement positifs. Ainsi, les meilleurs résultats ont été obtenus sur des milieux de type CLO-test, incubé à 37°C avec une durée d'observation longue d'au moins 24 heures (Borromeo, 80). Le CLO-Test, test australien, premier mis sur le marché reste le test à l'uréase de référence mondial. La sensibilité des solutions semble inférieure à celle du CLO-test, et quelque soit la nature du test utilisé, la sensibilité

diminue et varie entre 43 et 80% quand la durée de lecture est limitée à une heure après le prélèvement. Par ailleurs, la température à laquelle est réalisée le test n'influence pas le diagnostic lorsque la lecture se fait à une heure (121).

Dans notre étude, nous avons utilisé une solution à température ambiante et un temps de lecture précoce à une heure ; nos résultats se comparent aux études ayant utilisées la même technique (80).

Rappelons enfin que la sensibilité est également liée au nombre de bactéries présentes dans la biopsie ; une quantité trop faible induit un résultat faussement négatif (20, 80).

Tableau n° 33 : Caractéristiques et valeurs diagnostiques de différents tests à l'uréase relevés par Bruley des Varannes (80).

Test rapide à l'uréase	Test utilisé	n=patients	Temp. = °C	Sensibilité à 1h (%)	Sensibilité à 24h (%)	Spécificité (%)
Borromeo	CLO	80	20	78	90	97
Coudron	CLO	99	35	54	78	NP
Marshall	CLO	141	30	80	98	100
Misra	CLO	165	NP	72	89	95
Coudron	Solution	99	35	43	78	89
Nichols	Solution	97	35	52	62	96
Riard	Solution	74	30	50	81	84
Notre étude	Solution	222	ambian te	53,4	NP	100

NP = non précisé

- **Sérologie** : la sensibilité d'un test utilisant un Elisa pour détecter des IgG anti-*HP* est très bonne et la spécificité satisfaisante. Les antigènes de seconde génération correspondent à un mélange d'antigènes purifiés, la spécificité des tests les employant s'en trouve accrue. Dans notre étude, le test utilisé présente pour les quatre valeurs des taux très nettement en dessous de ceux des autres études. Une explication pourrait être la composition du test employé car il semble que les tests renfermant des antigènes définis et non pas complexes, soient moins performants (80). De plus un grand nombre de patients n'ont pu bénéficier du test (examen prescrit mais non effectué). Le choix de ne pas prendre ce test comme critère diagnostique trouve, avec ces résultats, son entière justification ; il aurait fallu pour cela que la sensibilité soit supérieure ou égale à 95% (80).

- **Histologie** : la sensibilité et la spécificité du test dépendent avant tout de l'expérience de l'anatomo-pathologiste. *HP* peut en effet être difficile à identifier quand il y a peu de bactéries ou lorsqu'elles ont une morphologie atypique. Molyneux et al. (80) avait estimé à 66% le nombre de biopsies positives détectées par des non spécialistes sur des colorations de routine. L'autre limite concernant la sensibilité et spécificité de cette méthode réside dans la qualité des biopsies. Dans notre étude, la sensibilité avoisine les 90%, et démontre qu'un bon rendement peut être obtenu par des anatomo-pathologistes non experts en pathologie gastrique mais sensibilisés à la recherche d'*HP*. Il n'y a pas de corrélation entre l'aspect de la muqueuse décrit à l'endoscopie et les résultats histologiques. Ainsi, 32 sujets présentaient un aspect endoscopique de muqueuse normal avec 50%

d'infection à *HP*, mais seuls 22 sujets avaient les critères histologiques d'une muqueuse normale et 1 seul patient (4,5%) était infecté par *HP*.

- **Culture** : logiquement, la culture est la technique la plus sensible pour la plupart des bactéries. Pour *HP*, ce n'est pas forcément le cas en raison du rôle prépondérant des conditions de transport et de pousse des échantillons. Il est important d'éviter la dessiccation et tout contact avec l'air des échantillons. Si la technique de culture est bien maîtrisée, beaucoup d'experts considèrent qu'il s'agit du meilleur test diagnostique pour *HP* (80). Nos résultats obtenus grâce à ce test sont assez proches de ceux présentés par les autres études. Cette bactérie étant difficile à cultiver, la technique apparaît bien maîtrisée par le laboratoire.

3. RELATION ENTRE *HP*, TABAC ET ALCOOL :

L'étude des relations entre tabac, alcool et *HP* a donné des résultats discordants dans la littérature. Ainsi certains ont mis en évidence une relation entre le tabagisme et *HP* dans la population générale, comme Brenner et al. (13), et chez les ulcéreux duodénaux et gastriques, comme Menzel et al. (83).

Une population de 447 allemands consultant en médecine générale ont ainsi été étudiés par Brenner. Il existait bien une relation entre le tabagisme et *HP*. Cette constatation était en accord avec d'autres publications. Par contre, la consommation de boisson alcoolique (importante et modérée) avait un rôle protecteur vis à vis de l'infection ; la bière était l'alcool le plus souvent consommé. L'explication pourrait résider dans le fait que l'alcool agit sur la

muqueuse gastrique et sur la vitesse de vidange gastrique, interférant ainsi avec les conditions de vie de *HP*.

L'alcoolisme est un problème de santé publique à la Réunion où le consommateur de rhum est important dans les couches sociales défavorisées ; le tabagisme y est lui aussi fréquent. Cependant nous n'avons pas mis en évidence de relation entre la consommation d'alcool et/ou de tabac et l'infection à *HP*.

Dans une autre étude de séroprévalence qui concernait 3194 sujets asymptomatiques provenant de 17 populations d'Europe, d'Afrique du Nord, d'Amérique du Nord et du Japon, aucune association entre le tabac ou la consommation d'alcool et la prévalence d'*HP* n'a été retrouvée (80). Outre le nombre beaucoup plus faible de sujets dans la population étudiée, notre travail ne s'intéressait qu'à des sujets symptomatiques ; nos résultats en ce qui concerne le tabac, sont en accord avec cette série.

4. RELATION ENTRE INFECTION ET AGE :

Dans les pays développés (Europe occidentale, Etats Unis, Australie...), les enfants et adolescents sont peu infectés. La prévalence est de 20% à l'âge de 20 ans, elle augmente ensuite peu à peu pour atteindre 50 à 60% à 60 ans.

Dans les pays en voie de développement (Afrique, Amérique du Sud...), la prévalence s'accroît rapidement jusqu'à atteindre 50% et plus à 20 ans, puis plus lentement, et avoisine ou dépasse les 80% après 50 ans.

Les résultats obtenus par notre étude sont en accord avec la situation démographique de la Réunion : plus de 70% des réunionnais ont moins de 50 ans,

et la plus forte proportion de patients infectés se retrouvent dans ces tranches d'âge.

Rothenbacher D et al. (98), en 1997, dans une population non représentative de la population générale allemande (501 consultants en médecine générale), publie la prévalence de *HP* par tranche d'âge ; l'outil diagnostique était le test respiratoire à l'urée marquée. La prévalence globale était de 23,4%.

Notre population, nous l'avons déjà souligné, n'est pas représentative de la population générale et ne permet pas non plus d'avoir une idée de la prévalence de *HP* à la Réunion ; il reste toutefois intéressant de confronter les données de ces deux études pour tenter d'expliquer les variations retrouvées selon l'âge.

Tableau n° 34 : Différences de prévalence par tranche d'âge.

Réunion 99	17-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	81-90
	ans	ans	ans	ans	ans	ans	ans
	79%	80%	55,3%	55,2%	42,4%	60%	70%
Rothenbacher	10,8%	20,3%	30,4%	28,2%	30,8%		NP
97	15-29	30-39	40-49	50-59	60-79 ans		NP
	ans	ans	ans	ans			

NP = non précisé.

Dans l'étude allemande, la prévalence chez les sujets âgés de plus de 60 ans est faible et s'explique probablement par le nombre de faux négatifs obtenu par le test respiratoire lors d'atrophies gastriques fréquentes à ces âges ; les taux de patients *HP* positifs et de plus de 60 ans dans notre étude se rapprochent des prévalences attendues.

En revanche, dans notre étude la prévalence d'*HP* chez les patients de moins de 40 ans est très élevée dans les tranches 17-29 et 30-39 ans et moindre chez les sujets âgés. L'interprétation de ces données est délicate. Tout au plus peut on suggérer que les sujets jeunes consultent peut être plus précocement que leurs aînés en cas de symptômes digestifs et que l'infection à *HP* provoque plus de lésions symptomatiques (ulcère, gastrite aiguë) au début de son évolution.

A la Réunion, une seule étude antérieure a permis d'évaluer la prévalence de l'infection en 1989. Cette étude sérologique, réalisée dans la population générale est difficilement comparable à la notre pour juger de l'évolution locale de l'endémie.

Tableau n° 35 : Comparaison des prévalences d'*HP* par tranche d'âge à la Réunion en 1990 et 1999.

	Age n	15-25 ans	26-35 ans	36-45 ans	46-55 ans	56-65 ans	sup 65 ans
1990	2486	31,9%	43,7%	45,7%	49%	50,2%	52,1%
1999	222	61,5%	82,8%	64,1%	58,3%	45,4%	56,8%

On sait en effet que notre population est plus exposée que la population générale réunionnaise à l'infection. Néanmoins on constate que les pourcentages dans les tranches d'âges supérieures à 55 ans sont presque superposables, et correspondent à ceux observés dans les pays développés. Or ces tranches d'âge ont les chiffres de prévalence les plus élevés. Ces arguments nous poussent à envisager un recul de l'infection et donc une baisse de la prévalence de *HP* depuis les dix dernières

années à la Réunion. Notre étude, malheureusement, manque d'effectif dans chaque tranche d'âge, et donc de puissance pour conclure à de telles hypothèses. Elle traduit néanmoins un phénomène somme toute logique : la régression de l'infection par *HP* due à l'amélioration des conditions d'hygiène et d'habitation. Des travaux américains, anglais, coréens et vietnamiens ont d'ailleurs constaté ce phénomène de baisse de prévalence au travers des générations lorsque le niveau socio-économique augmentait (116).

5. COMPARAISON DES PREVALENCES A HP DES PRINCIPALES

ETUDES DE LA LITTERATURE :

Tableau n° 36 : Etudes, relevées par Cayla (18), comparant la prévalence d'HP dans des populations symptomatiques de l'appareil digestif haut.

	n	Age	Prévalen ce HP (%)	UG (%)	UD (%)	Gastrite (%)	Muq N (%)
Diomande 89 (Côte-Iv)	277	36,8	91,3	91	100	94,4 H	65,5 H
Pedrana 98 (Argentine)	1438	48,5	67,1	NP	NP	NP	NP
Le Bodic 85	64	55	43,8	NP	NP	NP	NP
Pateron 88	56	47	45	NP	NP	NP	NP
Rudelli 96	547	18-25	34	50	91	NP	NP
Megraud 98 (a)	696	48	31,3	NP	NP	NP	NP
Megraud 98 (b)	459	51	48	NP	NP	NP	NP
Lamouliatte 87	136	58	50	42,8	90	50 E	36,2 E
Réunion 99	222	51	61,2	62	79,6	50 E 69 H	50 E 4,5 H

- NP = non précisé.

- Côte-Iv = Côte-d'Ivoire ; France si pas d'indication.

- Age = âge moyen ou extrêmes en années.

- [UD = ulcère duodéal ; UG = ulcère gastrique ; Muq N = muqueuse normale]= infectés par HP.

- E = aspect endoscopique ; H = aspect histologique.

Les résultats de la série de Diomande et al. (27) montrent l'extrême fréquence de l'infection à *HP* chez les patients africains subissant une endoscopie digestive. Des pays géographiquement proches de la Réunion comme le Kenya et le Zimbabwe présentaient respectivement en 1988 des taux d'infection de 67 et 83%. Les gastrites étaient présentes chez 80 et 86% des patients examinés lors des études.

Les études datant des années 80 donnent des taux de prévalence dans la population générale plus élevés que ceux constatés dans les années 90 ; ces chiffres confirment la baisse de l'infection au travers des générations, mais permettent de plus d'imaginer que cette situation est transposable aux patients présentant des symptômes de l'appareil digestif haut. Nous ne possédons, à la Réunion, aucunes données antérieures concernant cette population afin de tester cette hypothèse.

Rudelli et al. (99) se sont intéressés à une population métropolitaine jeune symptomatique. La prévalence à *HP* chez les patients ulcéreux était de 29,8%. Il existait une relation significative entre l'infection à *HP* et la sévérité et l'activité de la gastrite chronique. Il n'y avait pas de relation entre l'infection à *HP* et le type d'alimentation ou d'habitat (urbain ou rural).

Megraud et al. (81), dans l'étude *HEPYLOGUE*, séparaient une population de consultant en médecine générale en trois groupes. Le premier, composé de patients asymptomatiques, présentait une prévalence à *HP* de 23,3% ; le second, constitué de patients consultants pour symptômes digestifs hauts, était séparé en deux groupes : l'un (a) sans antécédents ulcéreux, et l'autre (b) avec histoire ulcéreuse. Comme attendu, la prévalence de l'infection à *HP* était plus importante dans le groupe ayant des symptômes digestifs hauts (a = 31,3% ; b = 48%) ; par

contre, la prévalence relativement basse dans le groupe à histoire ulcéreuse (48%) méritait selon l'auteur des clarifications.

En 1987, Lamouliatte et al. (60) présentent une étude portant sur 136 patients épigastriques de la région bordelaise. Dans cette série, 50% de la population était *HP* positive. Cette donnée confirme déjà l'exposition particulière des sujets épigastriques à cette infection bactérienne ; à cette période, la prévalence globale de l'infection en France était inférieure à ce chiffre.

Nos résultats, portant sur une série plus importante de patients, sont assez proches car il ne faut pas oublier que la prévalence à la Réunion est plus élevée que celle de métropole. Notre étude révèle un taux d'ulcère duodénal moins souvent lié à *HP* (79,6%) que la plupart des publications de la littérature mondiale qui relatent plus régulièrement des chiffres de l'ordre de 85 à 90% (57, 99, 108). Néanmoins, d'autres travaux présentent des prévalences d'*HP* associé à l'ulcère bulbaire plus faibles et proches de nos résultats.

Jyotheeswaran et al. (57) ont étudié une population d'ulcéreux dans l'Etat de New York en 1998. Dans les ulcères duodénaux, *HP* était détecté par histologie et/ou CLO-test dans 61% des cas, avec une répartition de 52% de blancs et 85% de non blancs (Noirs, Hispaniques, Asiatiques). *HP* était présent dans 61% des ulcères gastriques, 53% chez des blancs, et 78% chez des non blancs. Ces résultats étaient en dessous de la prévalence globale de *HP* chez les ulcéreux aux Etats Unis, et plus particulièrement chez les blancs, sans que l'auteur puisse expliquer ce phénomène. Les ulcères gastriques et duodénaux étaient, toute race confondue, plus fréquents dans la tranche d'âge 41-50 ans. Olive (89) en 1990, montrait, lui aussi, dans son étude de séroprévalence de *HP* à la Réunion qu'il existait une

différence ethnique dans la répartition des sujets infectés. Sur les 7 ethnies retenues, les blancs métropolitains étaient les moins infectés avec 23% de séroprévalence, les plus infectés étaient les Noirs cafres (issus de population Est Africaine) et les créoles métisses avec respectivement 64,5 et 52,5% d'infection. L'auteur expliquait cette situation en termes d'exposition au risque : les métropolitains vivaient à la Réunion depuis plus d'un an, en zone principalement urbaine et littorale, mais n'y étaient pas nés à l'inverse de tous les autres sujets étudiés. On ne pouvait pas non plus écarter le facteur socio-économique qui comme nous l'avons déjà souligné, constitue un important facteur de risque à l'infection. Les études américaines ont d'ailleurs démontré que les différences ethniques disparaissaient après ajustement sur le niveau socio-économique (117).

6. REPONSE AU TRAITEMENT ET TAUX D'ERADICATION :

Le taux d'éradication de *HP* dans notre travail est de 76%. Voici résumé dans ce tableau les résultats des taux d'éradication d'études publiées dans la littérature.

Tableau n° 37 : Comparaison d'études employant amoxicilline et clarithromycine.

Auteurs, pays année	n	Age moyen (extrêmes)	Population étudiée, <i>HP</i> +	Protocole	Durée	Taux d'éradication
Habu, Japon 98 (51)	56	NP	UG	OAC (1)	14 j	84%
Habu, Japon 98 (51)	47	NP	UD	OAC (1)	14 j	91%
Labenz, Allemagne 95 (58)	60	55 (18-87)	UD et Dys	OAC (2)	7 j	88%
Mao, Vietnam 99 (68)	108	45 (17-75)	UD	OAC	10 j	89%
Gisbert, Espagne 97 (43)	102	45	UD	OAC	7 j	88%
Gisbert, Espagne 97 (44)	57	46	ED	OAC	7 j	86%
Dupas, France 99 (31)	180	NP	UD	RAC	7 j	67%
Lind, Suède (Mach 2) 99 (65)	539	NP	UD	OAC	7 j	95%
Cabooter, Belgique 99 (17)	159	51	Dys ou aUD	OAC	7 j	78%
Réunion 99	222	51	Epigastrogies	OAC	7 j	76%

NP = non précisé.

U = ulcère ; D = duodéal ; G = gastrique ; E = érosion ; Dys = dyspepsie ; a = antécédent.

OAC = omeprazole 40 mg/j ; amoxicilline 2 g/j ; clarithromycine 1 g/j.

(1) : C = 800 mg/j

(2) : C = 500 mg/j

RAC = ranitidine 600 mg/j ; amoxicilline 2 g/j ; clarithromycine 1 g/j.

Notre taux de 76% d'éradication, se situe dans la fourchette attendue pour le protocole de trithérapie utilisé : Oméprazole, Amoxicilline, Clarithromycine. Habu et al. (51) trouvent, au Japon un taux d'éradication de 84% avec un protocole thérapeutique caractérisé par un dosage en clarithromycine un peu plus faible ; Labenz et al. (58) présentaient, en Allemagne un taux d'éradication de 88%. Michopoulos et al. (18) (non mentionnés dans le tableau), constataient en Grèce un taux d'éradication de 77%.

En 1996, sur un total de 15 études (n = 768), le taux global d'éradication était de 88% (allant de 70 à 100%). Il ressortait que le protocole thérapeutique français possédait une excellente efficacité au prix d'effets indésirables souvent bénins plus fréquents (30%). Ces effets secondaires étaient associés à une dose de clarithromycine supérieure ou égale à 1 gramme par jour, ainsi qu'à une durée de traitement supérieure à 7 jours (18).

En 1997, 13 études utilisèrent ce protocole avec un taux d'éradication global de 85,3%. Une durée de traitement de 7 jours et une dose quotidienne de 1 gramme de clarithromycine étaient associées aux meilleurs taux d'éradication.

Cependant, Megraud (73) affirmait en 1998 que l'efficacité des traitements se révélait moins importante qu'elle n'avait été espérée lors des études nord européennes qui avaient servi à l'obtention de l'AMM, et que des pourcentages d'éradication de l'ordre de 70% semblaient être plus près de la réalité en France.

Le contrôle endoscopique des ulcères bulbaires infectés par *HP* pourrait alors se justifier car un tiers des malades demeure potentiellement à risque de complication. L'étude de Madeira et al. (67) vient appuyer cette opinion en montrant que les taux de résistance primaire aux antibiotiques dans une population de la région parisienne, où plus de la moitié des sujets étaient originaires

d'Afrique du Nord ou Noire, étaient très élevés : 43% pour la clarithromycine et 80% pour le métronidazole. Le taux d'éradication n'atteignait pas 60%.

Dans ces cas d'échec d'une première ligne de traitement pour éradiquer le germe, l'attitude visant à proposer une seconde ligne est légitime et justifiée d'après Lamarque (59), mais il n'existe pas de consensus sur la conduite à tenir qui reste à définir. Ainsi, comme Sobhani (106) le fait justement remarquer, en France, le praticien a le choix entre plusieurs attitudes, telles que par exemple : augmenter la durée du traitement initial, ajouter un antibiotique, changer d'antibiotiques, joindre un métal lourd tel que les sels de bismuth (toujours disponibles sur prescription magistrale), et ne rien faire en attendant un consensus sur le traitement de rattrapage. Cette dernière attitude n'est sans doute pas la meilleure car comme le signale l'auteur, les rechutes ulcéreuses sont plus grandes lorsque l'éradication n'est pas obtenue ; de la même manière, il existe très peu de récurrence ulcéreuse au long cours si l'éradication est réussie. Perre (93), en 1998, proposait une conduite à tenir chez les patients non répondeurs au traitement initial et secondaire ; la clarithromycine était remplacée par la rifabutine à la dose de 300 mg/j, et permettait d'obtenir un taux d'éradication de 78% dans cette population. Notre attitude en cas de non éradication a consisté en la réalisation d'un antibiogramme afin d'adapter un traitement de seconde intention à chaque souche résistante. Les résultats de ces antibiogrammes et des traitements de seconde ligne ne sont pas évoqués dans ce travail. Ils feront l'objet d'une nouvelle thèse réalisée par Picot S (Lyon) qui s'est intéressée à la sensibilité aux antibiotiques des souches réunionnaises d'*HP*.

7. FACTEURS INFLUENCANT L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE :

Notre étude présente un taux d'échec et par extension une prévalence de résistance aux antibiotiques légèrement supérieure à 20%. Mais cette résistance ne saurait à elle seule expliquer tous les échecs thérapeutiques.

On ne connaît pas la qualité de l'observance ni la tolérance du traitement prescrit aux sujets soumis au contrôle. Ces deux facteurs sont associés à une bonne efficacité thérapeutique. On sait simplement, en se référant aux publications, que ce traitement est souvent bien toléré, et donc bien observé (17, 51).

Dans un article datant de 1995, Fennerty (35) reprenait la littérature pour conclure en accord avec Xia et Graham (48, 119) que les échecs d'éradication sont parfois dus à des récurrences du germe et non à des réinfections, et que ce phénomène était étroitement lié au type de protocole employé : plus le traitement était efficace (taux d'éradication élevé), moins les récurrences apparaissaient (119). Tous cautionnaient l'attitude consistant à ne pas contrôler trop tôt les patients après traitement (attendre au minimum un mois). Le choix de 6 semaines pour nos contrôles s'inscrit parfaitement dans ce cadre. De plus, Lamarque (59) nous rappelle que certains auteurs avaient émis l'hypothèse que plusieurs souches d'*HP* pouvaient cohabiter chez un même patient, surtout dans les pays peu développés (en accord avec Blaser (11) et Megraud (80)), et que le traitement proposé pouvait tout à fait éradiquer la souche sensible sans agir sur les autres. Cette hypothèse n'a jamais pu être confirmée à ce jour, et Lamarque d'évoquer, comme d'autres auteurs, la possibilité pour *HP* de persister dans des zones gastriques défavorables à l'action des antibiotiques. Ces travaux se basaient sur des expérimentations animales (chez la souris soumise à une trithérapie comportant oméprazole,

amoxicilline et clarithromycine). On le voit donc, tous les échecs du traitement ne sauraient être expliqués par la simple résistance aux antibiotiques, et de nombreux autres facteurs pourraient entrer en ligne de compte. Le dernier de ces facteurs devant être cité car possible mais peu fréquent, concerne un certain nombre de patients qui auraient été réinfectés lors d'endoscopie de contrôle ou de biopsies par du matériel pourtant correctement désinfecté. Ces cas de transmission représenteraient 1 à 3% des patients (120).

Sevin et al. (104) ainsi que Megraud (79) nous rappellent qu'en France, la prévalence des résistances primaires à la clarithromycine est d'environ 10% et que cette dernière est fréquemment impliquée dans les échecs du traitement de première intention. De la même façon, Madeira et al. (67) ont étudié cette année les résistances aux antibiotiques en région parisienne ; les résultats observés confirment l'importance des résistances à la clarithromycine (43%), mais près de la moitié des sujets étaient d'origine d'Afrique Noire ou du Nord où les taux de résistance sont élevés car très souvent croisés avec le métronidazole.

Le taux de résistance à la clarithromycine semble s'accroître dans les pays qui utilisent trop largement et depuis plus de dix ans cette classe d'antibiotique (79). La Réunion, dont la croissance et l'offre médicale ont été rapides depuis ces vingt dernières années, pourrait à l'image de la métropole, ne pas échapper à cette évolution. C'est d'ailleurs ce que semblent indiquer les résultats préliminaires des antibiogrammes.

8. TRAITEMENT ET CICATRISATION ULCEREUSE :

Notre étude obtient un taux de 8% de non cicatrisation ulcéreuse chez les sujets non éradiqués (1/12), et un taux de 89,8% de guérison ulcéreuse chez les patients éradiqués (reflet de la littérature). Nous constatons dans l'étude, 3 cas d'ulcères non cicatrisés malgré l'éradication de *HP*. Gisbert et al. (43) ont étudié cette situation en Espagne, en 1997, sur une population de 308 patients présentant des ulcères duodénaux infectés par *HP*. Le taux d'éradication était de 69%, et celui de cicatrisation ulcéreuse de 90% chez les patients éradiqués et 45% chez les non éradiqués. On sait que l'éradication de la bactérie favorise la guérison ulcéreuse. Ils constatèrent, à la seconde endoscopie, que 73% de ces ulcères (chez les sujets éradiqués) avaient guéris spontanément. De plus, ils constataient qu'une seule semaine d'omeprazole suffisait à obtenir un haut niveau de cicatrisation ulcéreuse au niveau duodéal. Dupas confirme cette année cette donnée pour la France (31) en publiant un taux de cicatrisation de 88% par la seule trithérapie de 7 jours, en utilisant la ranitidine comme anti sécrétoire ; Viu et al. (118) présentent également un travail à Hong Kong soulignant la très bonne efficacité d'une trithérapie de 7 jours sur la cicatrisation ulcéreuse. Cayla (18) insiste sur l'excellente efficacité de ce protocole sur la guérison ulcéreuse observée dans les études mondiales l'utilisant.

9. EFFICACITE THERAPEUTIQUE ET AMELIORATION HISTOLOGIQUE :

En France, la prévalence de la gastrite chronique est de 53% chez les consultants ayant subi une endoscopie digestive haute (29). Dans notre étude, la gastrite chronique concernait 64% des patients ; ce qui est logique en raison de la prévalence de l'infection plus élevée à la Réunion qu'en métropole.

La guérison de l'infection bactérienne s'accompagne d'une régression assez rapide des scores d'inflammation et donc des lésions histologiques initiales (29, 69). Là encore, notre étude confirme ces données en observant une nette diminution des gastrites chroniques après traitement dans la population guérie de cette infection : passage de 91 à 55% de gastrites chroniques.

CONCLUSION

La prévalence de l'infection à *HP* dans une population de sujets souffrant d'épigastalgies est de 61,2% à la Réunion. Elle laisse présager un niveau de l'endémie plus faible dans la population générale de l'île. Néanmoins, cette prévalence bien plus faible que celle des pays voisins (Kenya, Zimbabwe, Madagascar ou Mayotte) est plus forte que celle de la population générale de la France métropolitaine.

Nous n'avons pas mis en évidence de relation entre les conditions d'habitat et d'hygiène, la consommation de tabac et d'alcool et l'infection à *HP* dans notre étude.

Comme attendu, la relation entre l'infection à *HP*, la gastrite chronique et l'ulcère bulbaire est importante, mais elle l'est un peu moins pour l'ulcère gastrique.

La trithérapie appliquée, telle que recommandée par la Conférence Nationale de Concensus, a permis d'obtenir un taux d'éradication de 76%, équivalent aux taux obtenus par les études récentes réalisées en métropole. 90% des ulcères traités ont cicatrisé.

L'étude des sensibilités des souches réunionnaises d'*HP* a été réalisée par S Picot (Lyon), et fait également l'objet d'une thèse.

ANNEXE

Fiche 1ère fibroscopie**IDENTITE :**

Nom : _____ Prénom : _____ Sexe : _____

Date de naissance : _____ Commune d'habitation : _____

Profession : _____

HABITATION :

Avez-vous habité dans/avec :

Habitat actuel :

Maison bois sous tôle	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Sol en terre ou terre recouverte	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Eau courante	<input type="checkbox"/> absence	<input type="checkbox"/> présence	<input type="checkbox"/> absence	<input type="checkbox"/> prés
Eau chaude	<input type="checkbox"/> absence	<input type="checkbox"/> présence	<input type="checkbox"/> absence	<input type="checkbox"/> prés
WC absent ou trou dans la terre	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Electricité	<input type="checkbox"/> absence	<input type="checkbox"/> présence	<input type="checkbox"/> absence	<input type="checkbox"/> prés

FIBROSCOPIE : Biopsie au niveau de l'antré. Ulcère gastrique Ulcère bulbaire Gastrite Muqueuse normale**TEST A L'UREASE :** Positif Négatif**TRAITEMENT :** amoxicilline + clarithromycine + oméprazoleSi allergie amoxi. métronidazole + clarithromycine + oméprazole**HISTOLOGIE :***Helicobacter* : présence : discrète modérée abondante
 absence douteux gastrite aiguegastrite chronique : superficielle peu active
 atrophique légère active atrophique moyenne atrophique sévère ulcère lymphome carcinome autre : _____**BACTERIOLOGIE :** N° labo: _____Gram : Présence Absence Douteux Urée : Pos NegCulture: Positive NégativeCMI amoxicilline : _____ clarithromycine : _____ ciprofloxacine : _____
tétracycline : _____ métronidazole: _____**SEROLOGIE :** Positive Négative**CLINIQUE :** Tabagisme - Nb de paquets/année : _____ AlcoolismePathologie associée : Diabète Immunodépression ATCD de chirurgie gastro-duodénale

Autre : _____

Diagnostic endoscopique associé : _____

Fiche de contrôle : 6 semaines après l'arrêt du traitement de l'ulcère gastrique et bulbaire.

IDENTITE :

Nom : _____ Prénom : _____ Sexe : _____

Date de naissance : _____

FIBROSCOPIE : Biopsie au niveau de l'antré.

Muqueuse : Normale Gastrite Autre : _____

TEST A L'UREASE : Positif Négatif

HISTOLOGIE :

Helicobacter : présence : discrète modérée abondante

absence douteux

gastrite aigue

gastrite chronique : superficielle peu active
 atrophique légère active
 atrophique moyenne
 atrophique sévère

ulcère lymphome carcinome

autre : _____

BACTERIOLOGIE : N° labo : _____

Gram : Présence Absence Douteux

Culture : Positive Négative

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Alarcon T, Domingo D, Martinez MJ, Lopez-Brea M. CagA gene and vacA alleles in Spanish *Helicobacter pylori* clinical isolates from patients of different ages. *Immunol Med Microbiol* 1999;24(2):215-219.
2. Altman C, Ladouch A, Briantais MJ, Rason T, Martin E, Jacques L et coll. Gastrite antrale au cours de l'alcoolisme chronique. Rôle de la cirrhose et d'*Helicobacter pylori*. *Presse Med* 1995;24:708-710.
3. ANDEM. Conférence de consensus 1995. Maladie ulcéreuse à l'heure de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:155-162.
4. Archimanditis A, Balatsos V, Delis V, Manika Z, Skandalis N. « Reappearance » of *Helicobacter pylori* after eradication : implication on duodenal ulcer recurrence ; a prospective 6 years study. *J Clin Gastroenterol* 1999;28(4):345-347.
5. Auroux J, Lamarque D, Tankovic J, Benamouzig R, Mahé S, Chaumette MT et al. Comparaison de la quantification de l'infection gastrique à *Helicobacter pylori* par culture, histologie, et test respiratoire à l'urée marquée au C13. *Gastroenterol Clin Bio* 1998;22:407-412.
6. Bazzoli F, Zagari M, Pozzato P, Fossi S, Ricciardiello GL, Nicolini G and al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: non invasive diagnostic tests. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(3)oct:313-314.
7. Begue RE, Gonzales JL, Correa-Gracian H, Tang SC. Dietary risk factors associated with the transmission of *Helicobacter pylori* in Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59(4):637-640.
8. Berg D. Variabilité génomique de *Helicobacter pylori* : étendue, signification. *La Lettre de l'Infectiologue* 1999;14 (sup1):9-15.
9. Bigard MA. Ulcère gastrique et ulcère duodéal : Epidémiologie, physiopathologie, diagnostique, évolution, traitement. *Rev Prat* 1999;49:547-554.
10. Bigard MA. Ulcère gastro-duodéal : de l'acide à la microbiologie. *Concours Med* 1999;121(23):1760-1761.
11. Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal : should all be eliminated ? *Lancet* 1997;349:1020-1022.

12. Blondon H, Tsakiris L, Coste T. *Helicobacter pylori*, sécrétion acide gastrique, maladie ulcéreuse et infection par le VIH. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:248-253.
13. Brenner U, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. *Brit Med J* 1997;315:1489-1492.
14. Bretagne JF, Barthelemy P, Caekaert A. Etude de la stabilité de l'éradication de *Helicobacter pylori* au long cours en France. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22(2bis):A86.
15. Broutet N, Sarasqueta AM, Cantet F, Lethuaire D, Mégraud F. Is there a link between the variation in gastric cancer mortality and differences in *Helicobacter pylori* prevalence in different regions of France? *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:754-760.
16. Burette A. How (who ?) and when to test or retest for *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61(3):336-343.
17. Cabooter M, Dekkers C, Theodors A. Ranitidine bismuth citrate or omeprazole with clarithromycin and amoxicillin for one week in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999;114(4,part2):G 1508.
18. Cayla R. Eradication de *Helicobacter pylori*. *Hepato-Gastro* 1998;5(n° spécial):S42-S50.
19. Chassagny O, Bergmann JF. Antagonistes des recepteurs H2 et inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Prat* 1998;48:893-898.
20. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and non invasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995;109:136-141.
21. Cutler AF, Prasad VM, Santograde P. Four-year trends in *Helicobacter pylori* IgG serology following successful eradication. *Am J Med* 1998;105(1):18-20.
22. Damianos AJ, McGarrity TJ. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Am Fam Physician* 1997;55(8):2765-2774.
23. De Korvin JD, Lozniewski A. Le traitement de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Presse Med* 1996;25(39):1917-1922.
24. De Korvin JD. Diagnostique, physiopathologie et maladies liées à *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998;43(2):12-14.
25. De Korvin JD. *Helicobacter pylori*. SNFGE: la lettre de la société 1999;49:21-22.

26. Delmée M, Debongnie JC, Warzée P, Mainguet P. Une méthode originale de prélèvement bactériologique pour l'étude de « *Campylobacter pylori* » dans l'ulcère duodéal. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:550-553.
27. Diomande MJ, Fléjour JF, Potet F, Dago-Akribi A, Ouattara D, Kadjo K et coll. Gastrite chronique et infection à *Helicobacter pylori* en Côte d'Ivoire. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15 :711-716.
28. Dobrilla G, Benvenuti S, Amplatz S, Zancanella L. *Helicobacter pylori*, gastrite chronique, métaplasie intestinale, dysplasie et cancer gastrique. *Hepato-Gastro* 1995;2(2):151-158.
29. Dorval E. Rôle d'*Helicobacter pylori* dans la pathogénie de la maladie ulcéreuse et des gastrites. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20(1bis):S22-S26.
30. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(4):720-741.
31. Dupas JL, Corallo J, Helbert T, Zaim M. Cicatrisation de l'ulcère duodéal évolutif : la poursuite du traitement antisécrétoire par ranitidine après trithérapie d'éradication de *H.pylori* est-elle nécessaire ? *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23(2bis):A74.
32. Emond JP, Mahe D, Launay JM, Courillon-Mallet A. *Helicobacter pylori* utilise l'azote de l'urée pour la synthèse d'histamine et de N-alpha-Methylhistamine. *Gastroenterol Clin Bio* 1999;23(2bis):A115.
33. Epple HJ, Kirstein FW, Bojarski C, Frege J, Fromm M, Riecken EO and al. 13C urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. Correlation to histology, origin of "false" results and influence of food intake. *Scan J Gastroenterol* 1997;32(4):308-314.
34. Euzéby JP. Les Hélicobactéries sont elles responsables de zoonoses? *Med Mal Infect* 1996;26:87-93.
35. Fennerty MB. "Cure" of *Helicobacter pylori* and "cure" of peptic ulcer: do they mean the same thing? *Am J Gastroenterol* 1995;90(8):1203-1204.
36. Figura N. Mouth to mouth resuscitation and *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1996;347(11):1342.
37. Fléjou JF. Gastrite chronique et ulcers gastro-duodénaux : aspects anatomo-pathologiques, filiation et évolution. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20(1 bis):S9-S13.
38. Fléjou JF. *Helicobacter pylori*, gastrites et tumeurs de l'estomac. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:737-739.
39. Forbes GM. Review: *Helicobacter pylori*. Current issue and new direction. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12(6):419-424.

40. Ganza-Zandzou PS, Michaud L, Vincent P, Husson MO, Wisla N, Delasalle E, and al. Histoire naturelle de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22 (2 bis):A 231.
41. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:878.
42. Gillen D, Wirz A, Ardill JE, McColl K. Rebond hypersecretion after omeprazole and its relation to on treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999;116:239-247.
43. Gisbert JP, Boixeda D, Martin De Argila C, Alvarez Baleriola I, Abraira V, Garcia Plaza A. Unhealed Duodenal Ulcers despite *Helicobacter pylori* Eradication. *Scand J gastroenterol* 1997;32(7):643-650.
44. Gisbert JP, Boixeda D, de Argila CM, Bermejo F, Redondo C, de Rafael L. Erosive duodenitis prevalence of *Helicobacter pylori* infection and response to eradication therapy with omeprazole plus two antibiotics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:957-962.
45. Glupczunski Y. Microbiological and serological diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: an overview. *Br Med Bull* 1998;54(1):175-186.
46. Goh KL, Navaratnam P, Peh SC. Reinfection and duodenal ulcer relapse in south-east Asian patients following successful *Helicobacter pylori* eradication: results of a 2 year follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(12):1161-1163.
47. Goodwin CS, Mendall MM, Northfield TC. *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1997;359:265-269.
48. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implication for therapy. *Gastroenterology* 1998;115:1272-1277.
49. Grubel P, Huang L, Masubuchi N, Stutzenberger FJ, Cave DR. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in houseflies (*Musca domestica*) on three continents. *Lancet* 1998;352:788.
50. Guisset M, Coton T, Rey P, Debonne JM. *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Med Trop* 1997;57(1):77-82.
51. Habu Y, Mizuno S, Hirano S, Kiyota K, Inokuchi H, Kimoto K and al. Triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin is effective against *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer patients as well as in duodenal ulcer patients. Results of a randomised controlled trial in Japan. *Digestion* 1998;59(4):321-325.

52. Hamlet A, Thoreson AC, NilssonSvennerholm AM, Olbe L. Duodenal *Helicobacter pylori* differs in cagA genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1999;116:259-268.
53. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, Bergstrom RS, Josefsson S, Chow WH and al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *New Eng J Med* 1996;335:242-249.
54. Hulten K, Han SW, Enorth H, Klein PD, Opekun A, Gilman R and al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996;110:1031-1035.
55. Ilbondo D, Bongouma A, Sombie R, Sawadogo A, Sanou I, Diomande I. Infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant en zone tropicale. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22 :855-857.
56. Ishizuda J, Kato M, Sugiyama T, Asaka M. The appropriate time for the assessment of *Helicobacter pylori* eradication. *Nippon Rinsho* 1999;57:111-115.
57. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Patients in Greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified ? *Am J Gastroenterol* 1998;93(4):574-578.
58. Labenz J, Stolte M, Peitz U, Tillenburg B, Becker T, Borsch G. One week triple therapy with omeprazole, amoxicillin and either clarithromycin or metronidazole for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Alim Pharm Ther* 1996;10:207-210.
59. Lamarque D. Thérapeutique de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Rev Prat Med Gen* 1999;449(13):245-248.
60. Lamouliatte H, Megraud F, De Mascarel A, Roux D, Quinton A. « *Campylobacter pyloridis* » and epigastric pain : endoscopic, histological, and bacteriological correlations. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:212-216.
61. Laurent J, Megraud F, Fléjou JF, Caekaert A, Barthélemy P. Comparaison de 4 trithérapies associant l'oéprazole et 2 antibiotiques pour l'éradication de *Helicobacter pylori*, intérêt de la bacampicilline et de l'azithromycine. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23(2bis):A116.
62. Le Bodic MF, Barré P, Freland C, Cerbelaud P, Bruley Des Varannes S, Lavignolle A. « *Campylobacter pylori* » et muqueuse gastrique : étude histologique, bactériologique, et résultats préliminaire d'une enquête épidémiologique dans la région nantaise. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:543-549.
63. Leung WK, Sung JJY, Ling TKW, Siu K, Cheng A. Does the use of chopsticks for eating transmit *Helicobacter pylori*? *Lancet* 1997;350(5):31.
64. Levy M, Lamarque D. Lymphome gastrique du MALT de bas grade : influence du traitement anti *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:179.

65. Lind T, Megraud F, Unge P, Bayerdorffer E, O'Morain C, Spiller R and al. The Mach 2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with one week triple therapies. *Gastroenterology* 1999;116: 248-253.
66. Logan R, Berg DE. Genetic diversity of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1996;348:1462-1463.
67. Madeira I, Vanjack D, Pierre J, Noui-Mehidi C, Lambert-Zechovsky N, Rusniewski P. Résistance primaire de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23(2 bis):A 114.
68. Mao HV, Lak BV, Long T, Chung NQ, Thang DM, Hop TV et al. Omeprazole or ranitidine bismuth citrate with clarithromycin and amoxicillin for 10 days to treat *Helicobacter pylori* infection : a randomised, controlled trial in Vietnamese patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1999;114(4,part2):G 0590.
69. Mahony MJ, Wyatt JJ, Littlewood JM. Management and response to treatment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Arch Dis Child* 1992;67(7):940-943.
70. Megraud F. Diagnostique bactériologique des infections à *Campylobacter*. *Rev Fr Lab* 1987;156:2-12.
71. Megraud F, De Mascarel A. Infections de l'estomac chez l'adulte. *Ann Pathol* 1994;5:311-314.
72. Megraud F. How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? *Gastroenterology* 1997;113(6):93-98.
73. Megraud F. Le diagnostique de l'infection à *Helicobacter pylori* plus que jamais d'actualité. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:405-406.
74. Megraud F, Lamouliatte H. "*Campylobacter pylori*": vers la reconnaissance d'un nouveau pathogène? *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:539-542.
75. Megraud F. Pathogenic diversity of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1997;32:278-281.
76. Megraud F. The most important diagnostic modalities for *Helicobacter pylori*, now and in the future. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(1):S13-S15.
77. Megraud F. Problèmes posés par la résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques. *Presse Med* 1997;26(37):1775-1780.
78. Megraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. *Alim Pharm Ther* 1997;11(1):43-53.
79. Megraud F. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Brit Med Bull* 1998;54(1):207-216.

80. Megraud F, Lamouliatte H. *Helicobacter pylori*: volume 1, épidémiologie, pathogénie, diagnostic. Paris, Elsevier, 1996. 382 p.
81. Megraud F, Cantet F, Dorval E, Guillou A. L'infection à *Helicobacter pylori* en médecine générale en France. L'étude HEPYLOGUE. Gastroenterol Clin Biol 1998;22:A106.
82. Megraud F. Europe-Amérique : une divergence sur l'éradication de *Helicobacter pylori* au congrès de l'AGA 97. Hepato-Gastro 1998;5(n° spécial):4-5.
83. Menzel M, Hogel J, Allmendinger G, Schmid E. Relative risks of age, gender, nationality, smoking, and *Helicobacter pylori* infection in duodenal and gastric ulcer and interactions. Z Gastroenterol 1995;33(4):193-197.
84. Michault A. Insularité et risques épidémiques à la Réunion. Bull Soc Path Ex 1998;91(1):52-55.
85. Miehke S, Lehn N, Meining A, Bastlein E, Mannes GA, Stolte M and al. *Helicobacter pylori* reinfection is rare in peptic ulcer patients cured by antimicrobial therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8(12):1161-1163.
86. Monteiro L. Microbiologie Epidemiologie. Gut 1998;43(2):4-7.
87. Monteiro L, de Mascarel A, Barberis C, Talbi P, Roux D, Schouler L et coll. Evaluation de la performance d'un nouveau test immunoenzymatique pour la détection de *Helicobacter pylori* dans les selles. Gastroenterol Clin Biol 1999;23(2bis):A116.
88. Morvan J, Teysson R, Botton A, Vialette G, Megraud F. *Campylobacter pylori* et gastrites: résultats à propos de 95 biopsies gastriques. Med Mal Infect 1987;10:543-548.
89. Olive C. Séroépidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* dans l'île de la Réunion. 90p. Th. Univ. Med. Bordeaux, 1990, n° 3028.
90. Okada M, Nishimura H, Kawashima M, Okabe N, Seo M and al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* : influence of resistant strains on treatment outcome. Alim Pharm Ther 1999;13(6):769-774.
91. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* in the stomach, a paradox unmasked. New Eng J Med 1996;335(4):278-280.
92. Parsonnet J. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. Lancet 1996;348:150-154.
93. Perre F, Festa V. Treatment of antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* infection. New Eng J Med 1998;339:53.

94. Potet F, Bogomoletz WV. Les gastrites, point de vue actuel de l'anatomo-pathologiste. *Rev Prat* 1994;44(8):1074-1079.
95. Quentin Millet MJ, Guy B, Rokbi B, Lissolo L, Cadoz M. La vaccination contre *Helicobacter pylori* : où en sommes nous en 1999 ? *La Lettre de l'Infectiologue* 1999;14:16-21.
96. Rektorschek M, Weeks D, Sachs G, Melchers K. Influence of pH on metabolism and urease activity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998;115:628-641.
97. Robert S, Bresalier MD. *Helicobacter pylori* and gastric cancer : a not so simple association. *Gastroenterology* 1998;114:408-409.
98. Rothenbacher D, Bode G, Winz T, Berg G, Adler G, Brenner H. *Helicobacter pylori* in out patients of a general practitioner : prevalence and determinants of current infection. *Epidemiol Infect* 1997;119(2):151-157.
99. Rudelli A, Vialette G, Brazier F, Seurat PL, Capron D, Dupas JL. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal lesions in 547 symptomatic young adults. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20(4):367-376.
100. Ruge M, Busatto G, Cassaro M, Shiao Y, Russo V, Leandro G and al. Patients younger than 40 years with gastric carcinoma: *Helicobacter pylori* genotype and associated gastritis phenotype. *Cancer* 1999;85(12):2506-2511.
101. Ruskoné-Fourmestiaux A. Lymphome gastrique. *Rev Prat* 1997;47:848-853.
102. Salcedo JA, AL-Kawas F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 1998;158:842-850.
103. Schmitt J, de Korwin JD, Faure G, Duprez A. La gastrite à *Helicobacter pylori* : une nouvelle maladie infectieuse, réflexions à partir d'une expérience personnelle. *Bull Acad Nat Med* 1991;175:93-102.
104. Sevin E, Lamarque D, Delchier JC, Soussy CJ, Tankovic J. Prévalence de la résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques après échec de la triple thérapie amoxicilline-clarithromycine-oméprazole. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:A107.
105. Shimada T, Terano A, Ota S, Takikawa H, Sumino S. Risk of iatrogenic transmission of *Helicobacter pylori* by gastroscopes. *Lancet* 1996;347:1342-1343.
106. Sobhani I. "Comment je traite?" l'échec d'éradication d'*Helicobacter pylori*. *Med Chir Digest* 1998;27(4):125.
107. Thieffn G, Frémond L. Ulcère gastrique chronique: épidémiologie, diagnostique, évolution, traitement. *Rev Prat* 1996;46:367-376.
108. Tytgat G. Rôle d'*Helicobacter pylori* dans la pathogénie de la maladie ulcéreuse duodénale. *Hepato-Gastro* 1995;1(2):7-11.

109. Vaira D, Menegatti M, Miglioli M. What is the role of *Helicobacter pylori* in complicated ulcer disease? *Gastroenterology* 1997;113(6):78-84.
110. Vakil N. Place de l'éradication de *Helicobacter pylori* en première intention chez le patient dyspeptique. *La Lettre de l'Infectiologue* 1999;14:27-30.
111. Vandenbroucke-Grauls CMJE, Gerrits MM, van Strijp JAG, Kusters JG. Formes coccoïdes de *Helicobacter pylori* : signification clinique et biologique. *La Lettre de l'Infectiologue* 1999;14:22-26.
112. Van Doorn L, Figueiredo C, Megraud F, Pena S, Midolo P, Carneiro F and al. Geographic distribution of vacA allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999;116:823-830
113. Van Doorn L, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, De Boer W and al. Clinical relevance of the cagA vacA and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998;115:58-66.
114. Van Zwet AA, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Thijs JC, van der Wouden EJ, Gerrits MM, Kusters JG. Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:1595.
115. Vincent P. Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* : quand et comment risque-t-on de s'infecter ? *La Lettre de l'Infectiologue* 1993;8(5):184-189.
116. Vincent P, Gottrand F, Leclerc H. Epidémiologie d'*Helicobacter pylori* : disparités dans la distribution de l'infection. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20(1 bis):S27-S33.
117. Vincent P. Données nouvelles sur les aspects épidémiologiques de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Hepato-Gastro* 1998;5(n° special):6-12.
118. Viu WT, Luk YW, Kwok ASY, Law BKB, Chau CH, Lao WC, et al. Ulcer healing drug is not necessary after eradication of *Helicobacter pylori* in bleeding duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1999;114(4, part2):G 1372.
119. Xia HX, Gilvarry J, Beattie S, Hamilton H, Keane CT, Sweeney EC and al. Recrudescence of *Helicobacter pylori* infection in patients with healed duodenal ulcer after treatment with different regimens. *Am J Gastroenterol* 1995;90(8):1221-1225.
120. Xia HX, Talley NJ, Keane CT, O'Morain CA. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication: nature and possible causes. *Dig Dis Sci* 1997;42(9):1821-1834.
121. Yousfi MM, El-Zimaity H, Cole RA, Genta RM, Graham DY. Does using a warmer influence the results of rapid urease testing for *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1996;43(3):260-260.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....p 12

• CHAPITRE I : L'ILE DE LA REUNION

1. INTRODUCTION.....p 15

2. GEOGRAPHIE.....p 17

- 1) Situation : une île de l'Océan Indien
- 2) Le relief
- 3) Le climat

3. HISTOIRE DE LA REUNION.....p 19

- 1) Naissance d'une colonie
- 2) La départementalisation, en 1946

4. QUELQUES DONNEES ECONOMIQUES.....p 21

5. POPULATION.....p 21

- 1) Une population multiraciale
- 2) Données démographiques

6. CONDITIONS DE VIE.....p 28

- 1) Le logement
- 2) Confort des logements
- 3) Equipement en biens durables

7. ETAT SANITAIRE ET SOCIAL.....p 30

- 1) Démographie médicale
- 2) Plateau technique et infra structures sanitaires
- 3) Consommation médicale
- 4) Spécificités médicales de la Réunion

• **CHAPITRE II : *HELICOBACTER PYLORI***

1. HISTORIQUE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*.....
.....p 42
2. EPIDEMIOLOGIE ET DONNEES ACTUELLES SUR
HELICOBACTER PYLORI.....p 43
 - 1) Caractéristiques microbiologiques
 - 2) Mode de contamination
 - 3) Prévalence de l'infection
 - 4) Incidence de l'infection
 - 5) Mécanisme de formation d'un ulcère gastro-duodéal avec *H pylori*
 - 6) Perturbation de la sécrétion acide
3. ETUDE GENETIQUE D'*HELICOBACTER PYLORI*.....p 52
4. PATHOGENICITE D'*HELICOBACTER PYLORI*.....p 55
 - 1) Ulcère gastrique
 - 2) Ulcère duodéal
 - 3) Gastrite
 - 4) Lymphome gastrite
 - 5) Cancer gastrique
 - 6) Dyspepsie
5. METHODES DE DIAGNOSTIQUE.....p 64
 - 1) Test invasifs
 - a) Test rapide à l'uréase
 - b) Examen anatomo-pathologique
 - c) Examen bactériologique standard avec culture
 - d) Amplification génique
 - e) Autres méthodes
 - 2) Tests non invasifs
 - a) Test respiratoire à l'urée marquée
 - b) Sérologie
6. MOYENS THERAPEUTIQUES.....p 71
 - 1) Agents antibactériens
 - 2) Modificateurs de pH
 - 3) Antibiotiques
 - a) Pénicilline
 - b) Nitroimidazolés
 - c) Macrolides
 - d) Fluoroquinolones
 - e) Tétracyclines

7. PRINCIPES DE TRAITEMENT ET PROBLEMES RENCONTRES..	p 76
--	------

• **CHAPITRE III : PREVALENCE DE L'INFECTION
A *HELICOBACTER PYLORI* DANS UNE
POPULATION SOUFFRANT D'EPIGASTRALGIES
A L'ILE DE LA REUNION**

A) SUJETS ET METHODE

1. PRESENTATION DE L'ETUDE.....	p 84
2. QUESTIONNAIRE HABITAT ET CONDITIONS DE VIE.....	p 85
3. EXAMEN ENDOSCOPIQUE.....	p 85
4. MOYENS DIAGNOSTIQUES.....	p 87
5. TRAITEMENT.....	p 89
6. ETUDE STATISTIQUE.....	p 90

B) RESULTATS

1. CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION ETUDIEE.....	p 93
1) Age, sexe, prévalence globale de l'infection	
2) Influence du tabagisme et de l'alcoolisme	
3) Influence des antécédents	
2. RESULTATS ENDOSCOPIQUES.....	p 98
3. RESULTATS HISTOLOGIQUES.....	p 100
4. PERFORMANCE DES TESTS DIAGNOSTIQUES.....	p 102
5. INFLUENCE DE L'HABITAT.....	p107
6. CONTROLES APRES TRAITEMENT.....	p 111

C) DISCUSSION

1. RELATION ENTRE *HP*, HABITAT ET CONDITION DE VIE.....
.....p 117
2. COMPARAISON DES TESTS.....p 120
3. RELATION ENTRE *HP*, TABAC ET ALCOOL.....p 125
4. RELATION ENTRE INFECTION A *HP* ET AGE.....
.....p 126
5. COMPARAISON DES PREVALENCES A *HP* DES PRINCIPALES
ETUDES DE LA LITTERATURE.....p 130
6. REPOSE AU TRAITEMENT ET TAUX D'ERADICATION.....
.....p 134
7. FACTEURS INFLUENCANT L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE..
.....p 137
8. TRAITEMENT ET CICATRISATION ULCEREUSE.....p 139
9. EFFICACITE THERAPEUTIQUE ET AMELIORATION
HISTOLOGIQUE.....p 140

• **CONCLUSION**

• **ANNEXE**

• **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

LISTE DES FIGURES

Figure n° 1 : Départements et territoires d'outre-mer.....	p 13
Figure n° 2 : Ile de la Réunion.....	p 14
Figure n° 3 : <i>Helicobacter pylori</i> vu en microscopie électronique.....	p 39
Figure n° 4 : <i>Helicobacter pylori</i> vus au microscope à fort grossissement.....	p 40
Figure n° 5 : Schéma de la paroi gastrique infectée par <i>HP</i>	p 42
Figure n° 6 : Prévalence d' <i>Helicobacter pylori</i> dans le monde.....	p 45
Figure n° 7 : Vue schématique de l'ulcérogénèse.....	p 46
Figure n° 8 : Répartition des évènements pathogènes dus à <i>HP</i> dans la population américaine dont 30% est <i>HP</i> +.....	p 52
Figure n° 9 : Vue anatomique en coupe de la cavité gastrique.....	p 54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n° 1 : Répartition des différentes ethnies à l'île de la Réunion.....	p 20
Tableau n° 2 : Espérance de vie.....	p 22
Tableau n° 3 : Accroissement de la population de l'île depuis l'origine du peuplement.....	p 23
Tableau n° 4 : Répartition de la population par groupes d'âge en 1997.....	p 24
Tableau n° 5 : Indicateur de taille et de peuplement des résidences principales.....	p 25
Tableau n° 6 : Evolution du confort des logements de 1990 à 1997.....	p 26
Tableau n° 7 : Comparaison du confort des logements.....	p 26
Tableau n° 8 : Evolution du confort des logements.....	p 27

Tableau n° 9 : Répartition des populations de santé à l'île de la Réunion au 01/01/95..	p 29
Tableau n° 10 : Comportement en cas d'urgence.....	p 34
Tableau n° 11 : Récapitulatif de la répartition des causes de décès ; Réunion- Métropole...	p 37
Tableau n° 12 : Répartition des sujets par tranche d'âge et par sexe.....	p 91
Tableau n° 13 : Répartition de l'infection par sexe.....	p 91
Tableau n° 14 : Pourcentages de patients infectés par tranche d'âge.....	p 92
Tableau n° 15 : Nombre d'ulcères dans les différentes tranches d'âge.....	p 93
Tableau n° 16 : Répartition des ulcères associés à <i>HP</i> par tranche d'âge.....	p 93
Tableau n° 17 : Répartition d' <i>HP</i> chez les fumeurs.....	p 94
Tableau n° 18 : Répartition des lésions observées par endoscopie en fonction du sexe.....	p 95
Tableau n° 19 : Aspect endoscopique et présence d' <i>HP</i>	p 97
Tableau n° 20 : Présence d' <i>HP</i> en fonction des lésions histologiques.....	p 98
Tableau n° 21 : Résultats obtenus par culture bactérienne.....	p 100
Tableau n° 22 : Résultats obtenus par test à l'uréase en bactériologie.....	p 100
Tableau n° 23 : Résultats obtenus par test à l'uréase en salle d'endoscopie.....	p101
Tableau n° 24 : Résultats obtenus par la coloration GRAM.....	p 101
Tableau n° 25 : Résultats obtenus par la coloration GIEMSA.....	p 102
Tableau n° 26 : Résultats obtenus par la sérologie.....	p 103
Tableau n° 27 : Récapitulatif des sensibilité, spécificité, VPP, VPN des tests employés....	p 103
Tableau n° 28 : Répartition d' <i>HP</i> chez les patients contrôlés.....	p 108
Tableau n° 29 : Test à l'uréase.....	p 118
Tableau n° 30 : Histologie.....	p118
Tableau n° 31 : Culture.....	p 118
Tableau n° 32 : Sérologie.....	p 119

- Tableau n° 33 : Caractéristiques et valeurs diagnostiques de différents tests à l'uréase relevés par Bruley des Varannes.....p 120
- Tableau n° 34 : Différence de prévalence par tranche d'âge.....p 124
- Tableau n° 35 : Comparaison des prévalences d'*HP* par tranche d'âge à la Réunion en 1990 et 1999.....p 125
- Tableau n° 36 : Etudes, relevées par Cayla, comparant la prévalence d'*HP* dans des populations symptomatiques de l'appareil digestif haut.....p 127
- Tableau n° 37 : Comparaison d'études employant amoxicilline et clarithromycine...p 131

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 174

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

PERAUD (Nicolas). — Prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans une population souffrant d'épigastalgies à l'île de la Réunion. — 156 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1999).

RESUME :

Les buts de ce travail ont été : d'évaluer la prévalence de l'*Helicobacter pylori* (HP) dans une population souffrant d'épigastalgies justifiant une endoscopie haute à l'île de la Réunion ; de préciser les caractères épidémiologiques de l'infection au regard des conditions de l'habitat ; de comparer les résultats obtenus avec les différentes techniques pour rechercher la bactérie ; d'évaluer l'efficacité du traitement d'éradication recommandé par la Conférence Nationale de Consensus.

METHODE : 222 patients ont participé à l'étude et ont été interrogés sur leurs conditions d'habitat, ont eu une sérologie HP et une endoscopie haute. Les biopsies prélevées ont permis d'effectuer un test à l'uréase, une étude histologique avec un examen direct après coloration et une culture. Le diagnostic d'infection à HP était posé sur chaque culture positive ou lorsqu'en cas de culture négative, l'examen histologique ou l'uréase étaient positifs. Les patients atteints d'ulcères gastriques ou bulbaires associés à la bactérie, ont été traités pendant sept jours par l'association Oméprazole 40 mg/j, Amoxicilline 2 g/j, Clarithromycine 1 g/j, puis Oméprazole 20 mg/j pendant trois et cinq semaines respectivement. Un contrôle histologique et bactériologique a été effectué six semaines après l'arrêt du traitement.

RESULTATS : La prévalence d'HP était de 61,2 %. La bactérie était trouvée chez 4,5 % des sujets ayant une histologie gastrique normale, dans 88 % des gastrites chroniques, dans 80 % des ulcères bulbaires, dans 62 % des ulcères gastriques, et dans tous les cas où ulcère gastrique et bulbaire étaient associés. Après traitement, le taux d'éradication était de 76 %, la cicatrisation ulcéreuse était constatée dans 90 % des cas. Il n'y avait pas de relation entre le type d'habitat, la consommation d'alcool et de tabac et l'infection bactérienne.

CONCLUSION : La prévalence de l'infection à HP est donc plus importante à la Réunion qu'en métropole ; le taux d'éradication est équivalent aux derniers travaux publiés.

MOTS CLES :

- *Helicobacter pylori*.
- Prévalence.
- Ulcère gastro-duodéal.
- Traitement.
- Ile de la Réunion.

JURY : Président : M. le Professeur Bernard PILLEGAND.
Juges : M. le Professeur François DENIS.
M. le Professeur Boris MELLONI.
M. le Professeur Alain VERGNENEGRE.
M. le Professeur Pierre WEINBRECK.
Membres invités : M. le Docteur Bernard FAULQUES.
M. le Docteur Grégoire LAMBERT DE CURSAY.
