

***Helicobacter pylori* et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

AHU Hajer Battikh Maaouia

Travaux de mastère de recherche

Année 2011

1

Helicobacter pylori:

Actualités 2012 -16 Mai 2012-Grand Hôtel

RAPPEL SUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)

2

DEFINITION

- Les MICI regroupent la **maladie de Crohn (MC)**, la **rectocolite hémorragique (RCH)** et les colites inclassables
- La physiopathologie mal connue
- Résulte de **l'inflammation chronique, intermittente** ou **continue**, d'une partie de la paroi intestinale chez des **sujets jeunes**
- Les deux maladies ont **une étiologie commune** qui associe:
 - **Facteurs génétiques**
 - **Dysrégulation de la réponse immune** contre des éléments de la flore intestinale
 - **Facteurs environnementaux**

EPIDÉMIOLOGIE

- Affections rares, mais non exceptionnelles
- Pic entre **20 et 40 ans**
- Fréquentes dans le monde occidental (*Scandinavie, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis*), à partir des années **40**
- Dans les pays en voie de développement, les MICI ont émergé à partir des années **80**

En Tunisie

- La fréquence tend à augmenter (Nb hospitalisations ↑)
- Peu d'études épidémiologiques sur les MICI
 - → Etude au Centre-Est tunisien 1985-1993 (Mehdi A et al.) : une incidence moyenne

RCH : 2,11 cas/10⁵ habitants

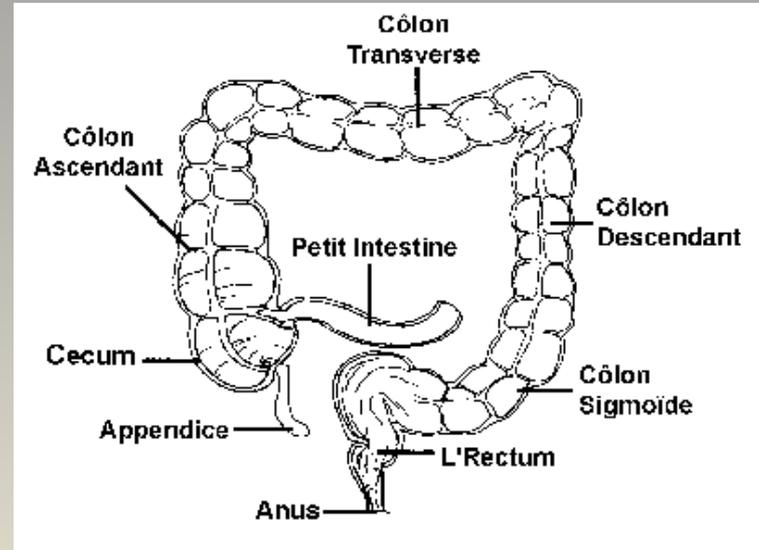
MC : 1,24 cas /10⁵ habitants.

ASPECTS ENDOSCOPIQUES

Maladie de Crohn

Les lésions de la MC siègent avec prédilection sur l'**iléon**, le **côlon** et l'**anus**.

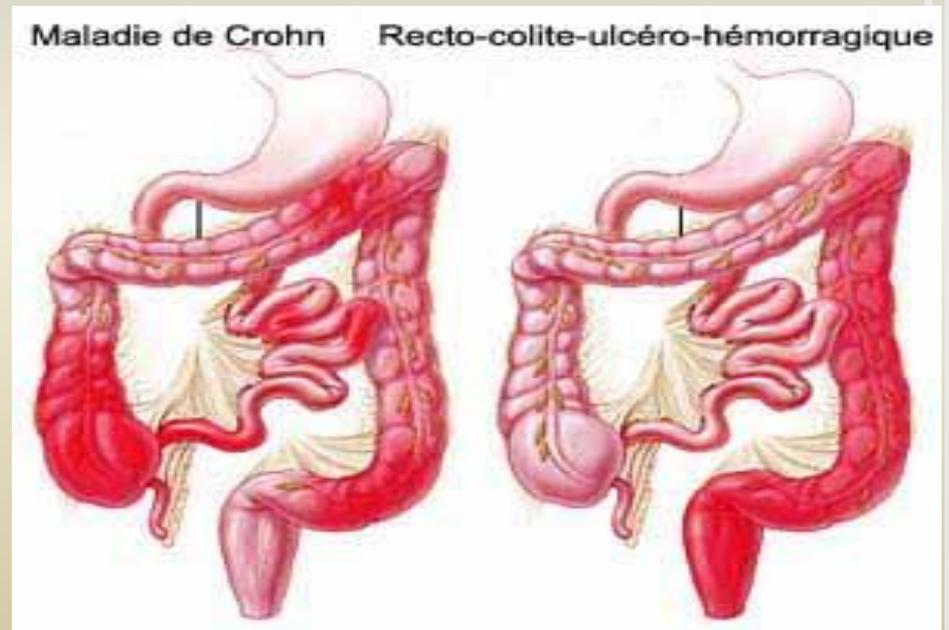
Lésions hétérogènes avec des intervalles de muqueuse saines et lésées



Rectocolite hémorragique

Les lésions de la RCH atteignent constamment le **rectum** et peut remonter sur le **côlon** et même le **cæcum**

Les lésions sont continues, sans muqueuse saine intercalaire

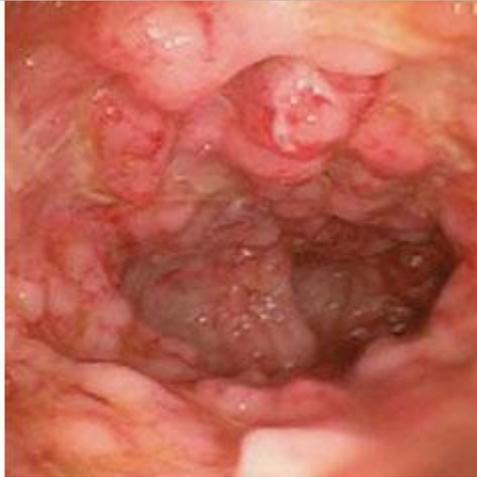


Coloscopie

Côlon normal



MC



RCH



MC

Lésions à type d'érythèmes et ulcérations de tailles variables

RCH

Muqueuse rouge, granitée, fragile, saignant spontanément. Des ulcérations peuvent se voir.

Tableau comparatif des principales manifestations cliniques des MICI

Symptômes	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
Rectorragies	+++	±
Diarrhée	+	+++
Douleurs abdominales	++	+++
Amaigrissement	±	+++
Lésions ano-périanales	Rares, banales	++

ETIOLOGIES DES MICI

Génétique

- **NOD2/CARD15**: le 1^{er} gène identifié / plus spécifique de la MC (présent chez 1 malade sur 2 et 15% de sujets sains)
- **En 2004**: 2 nouveaux gènes décrits: **OCTN** et **DLG5**

Immunité

- Les MICI sont caractérisées par **une perte de tolérance** vav des Ag de la **flore intestinale**
- Leur persistance → **une activation de l'immunité adaptative et de l'inflammation**

Facteurs environnementaux

- **Hypothèse « meilleure hygiène »** : un niveau d'hygiène élevé dans l'enfance pourrait être associé à un risque supérieur de désordres immunologiques /**MICI**, allergies, M. auto-immunes
- **Hypothèse infectieuse**: évoquée à cause de l'existence de **formes conjugales**. Plrs agents infectieux proposés : ***H.pylori***, ***E.coli***, ***CMV***, ***M.paratuberculosis***, ***S.cerevesiae***

H.PYLORI ET MICI

MOTIVATIONS DE L'ÉTUDE

Les causes de **MICI** sont à ce jour non élucidées.

Plusieurs hypothèses ont été émises, dont certaines voulaient attribuer un rôle à *H. pylori* :

- L'implication d'espèces d'*Helicobacter* dans des **MICI** dans des **modèles animaux** (*Bohr et al., 2007; Fallone et al., 2008*)
- Une **plus faible séroprévalence** de *H. pylori* chez les MICI /population générale retrouvée dans plusieurs études (*Halme et al. 1996; Pearce et al., 2000; Väre et al. 2001,; Luther et al., 2010*)
- L'ADN de *H. pylori* a été retrouvé dans **des biopsies** de **MICI plus souvent que les contrôles**:
 - *Oliveira et al., 2006* : **39,5%** vs **13,5%**
 - *Kaakoush et al., 2010* : **41,6%** vs **22,5%**

PARTIE PRATIQUE

11

OBJECTIFS

Notre travail comprend 4 volets :

- **Séroprévalence** de *H. pylori* chez les **MICI** au CHU La Rabta
- Evaluation de la colonisation/ l'estomac des MICI séropositifs à *H. pylori* par la **culture**
- Etude de la **sensibilité aux antibiotiques**
- Etude du polymorphisme génétique **(multicolonisation)** des souches par la **PCR-RAPD**

MATÉRIEL

ETUDE DE LA SEROPREVALENCE

- **60 MICI** : 45 MC et 15 RCH
- **59 patients asymptomatiques**
- Prélèvement de sang veineux au pli du coude

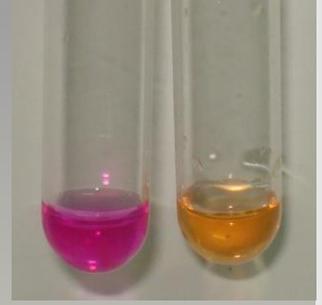
ETUDE DES BIOPSIES GASTRIQUES DES MICI SÉROPOSITIFS

- **8 MICI**
- 2 biopsies antrales
- 2 biopsies fundiques
- **au total :15 biopsies**

METHODES

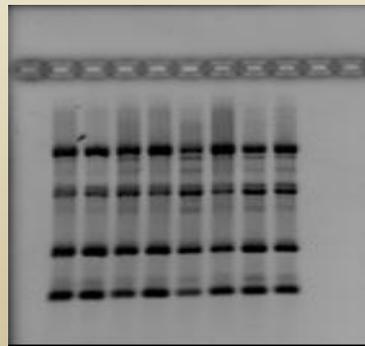
Sérologie

Détection des **IgG anti- *H. pylori*** par ELISA dans le sérum



Biopsies gastriques

1. Etude de l'uréase
2. Examen direct
3. Culture
4. Etude des colonies isolées
5. Antibiogramme
6. PCR-RAPD



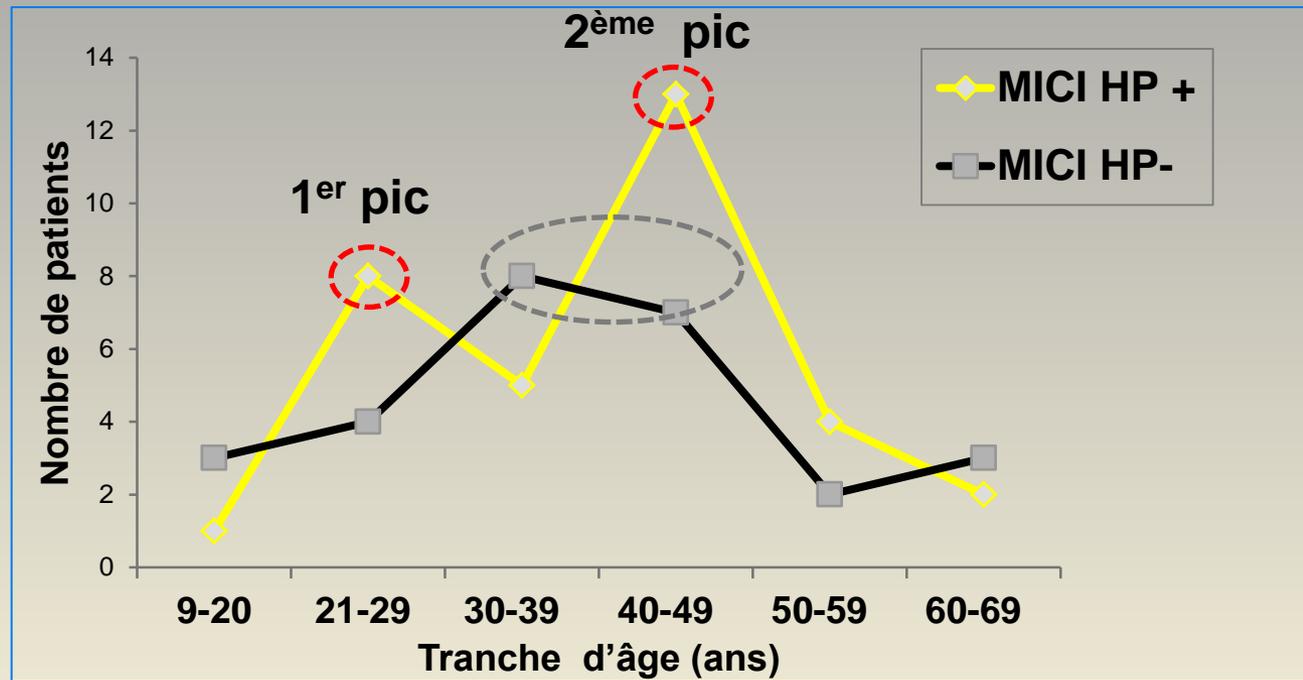
RÉSULTATS

15

SÉROPRÉVALENCE DE *H. PYLORI*

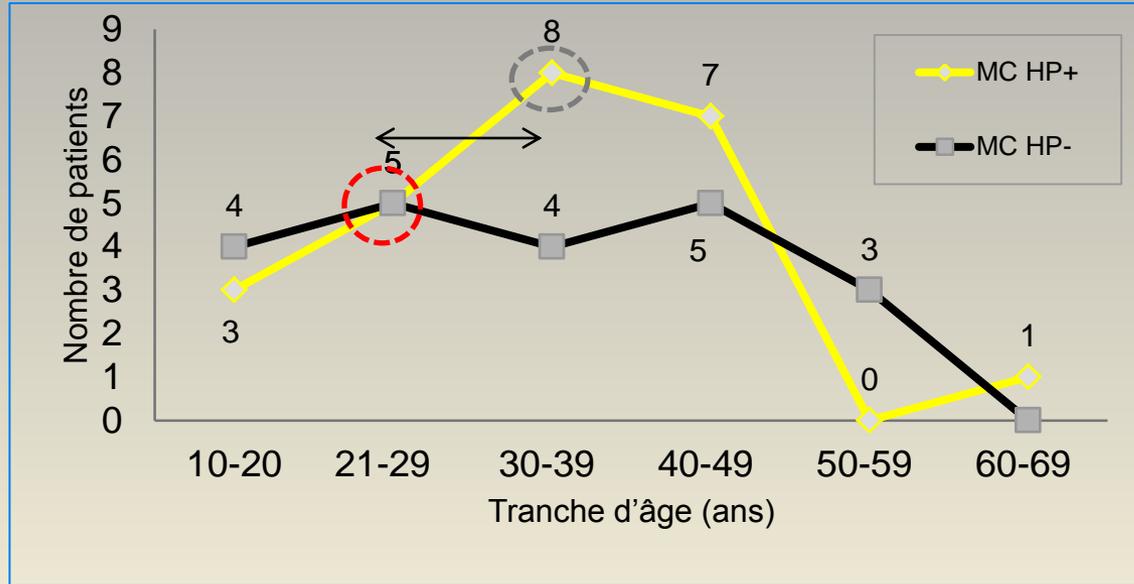
Patients	MICI	MC	RCH	Contrôles
Nombre	60	45	15	59
Ratio (M /F)	1,4	1,8	0,6	0,43
Age moyen (ans)	39,1	39,2	39,3	41,5
Age moyen au moment du diagnostic de MICI (ans)	34,05	33,9	34,3	-
Prévalence de <i>H. pylori</i>	53,3%	53,3%	53,3%	98,3%

DISTRIBUTION PAR TRANCHE D'ÂGE DES MICI HP (+) ET HP (-)



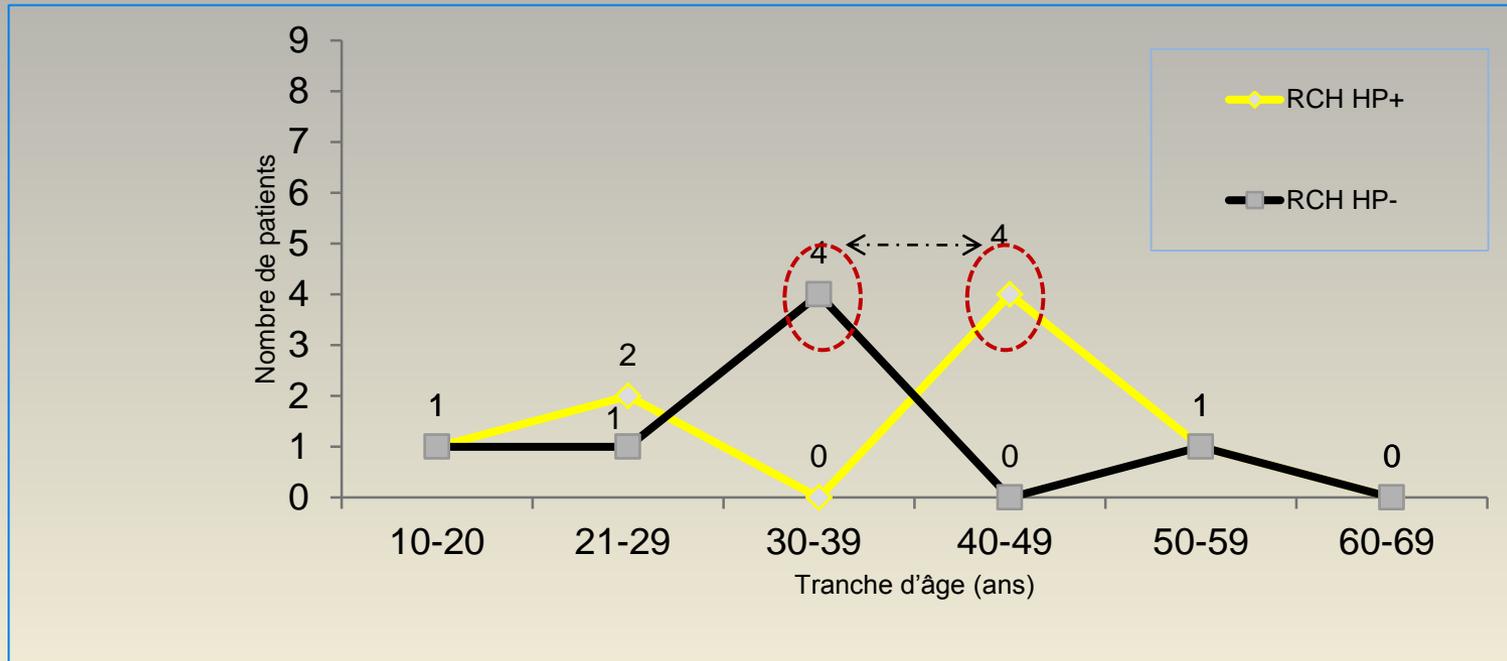
- **MICI Hp (+)** : distribution bimodale avec la présence de 2 pics à 21-29 ans et 40-49 ans
- **MICI Hp (-)** : pic entre 30 et 49 ans, ne suit pas une distribution bimodale

AGES D'APPARITION DE 1ERS SIGNES CHEZ LES MC HP (+) ET HP (-)



- **MC Hp (+)** 1 pic : **30-39 ans**
- **MC Hp (-)**: 1^{er} pic : **21-29 ans**
- On constate un décalage de 10 ans dans l'apparition des 1ers signes des M C pour les Hp+ / Hp- → **pourrait être expliqué par un rôle protecteur de *H. pylori***

DISTRIBUTION PAR TRANCHE D'ÂGE DES RCH HP (+) ET HP (-) AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE LA RCH



Décalage d'une décennie entre RCH Hp (+) et RCH Hp (-)

RCH Hp(+): pic à **40-49 ans**

RCH Hp(-) : pic à **30-39 ans**

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DES BIOPSIES GASTRIQUES

20

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DES BIOPSIES GASTRIQUES

Test	Résultat positif	
	N	(%)
Nbre de patients ayant subi une Fibro		8
-Nb de positifs /sérologie		8
-Nb de positifs /culture	6/8	(75%)
-Nb de positifs /test à l'uréase	5/8	(62,5%)
-Nb de positifs/ examen direct	5/8	(62,5%)

Meilleure sensibilité de la **culture +++**

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE LA MULTICOLONISATION

Patient N°		DO	Test à l'uréase	ED	Culture	Nb de CI	Nb de Colonies étudiées
1	A	3,09	+	+	+	6	9 (2 souches mères)
	F						
4	A	3,65	+	+	+	2	11 (2 souches mères)
	F						
57	A	3,57	+	+	+	7	8 (1 souche mère)
	F						
28	A	2,51	+	+	+	2	3 (1 souche mère)
	F						
26	A	2,23	+	+	+	5	11 (2 souches mères)
	F						
5	A	1,47	-	-	-	0	0
	F						
28	A	1,37	-	douteux	+	0	1
	F						
57	A	1,07	-	-	-	0	0
	F						
Total						34	43

Etude de la sensibilité aux antibiotiques

43 souches isolées

25 antibiogrammes

- Toutes les souches étaient **sensibles à** : amoxicilline, clarithromycine, érythromycine, tétracycline, rifampicine
- **20 % Rce** au métronidazole (2/4 ont déjà pris du MTZ)

Valeurs des CMI des souches MTZ R

Patient N°	Souche N°	CMI (µg/ml)
16	-	32
1	1A1	128
	1A12	32
4	4A	128
26	26A3	>256

- **16%** de **Rce** à la ciprofloxacine (4 /25 souches)

Caractère **hétérogène** de la résistance (Cip et MTZ)
(chez un même patient: souches S et souches R)



Confirme la caractère **hétérogène+++** de *H. pylori*

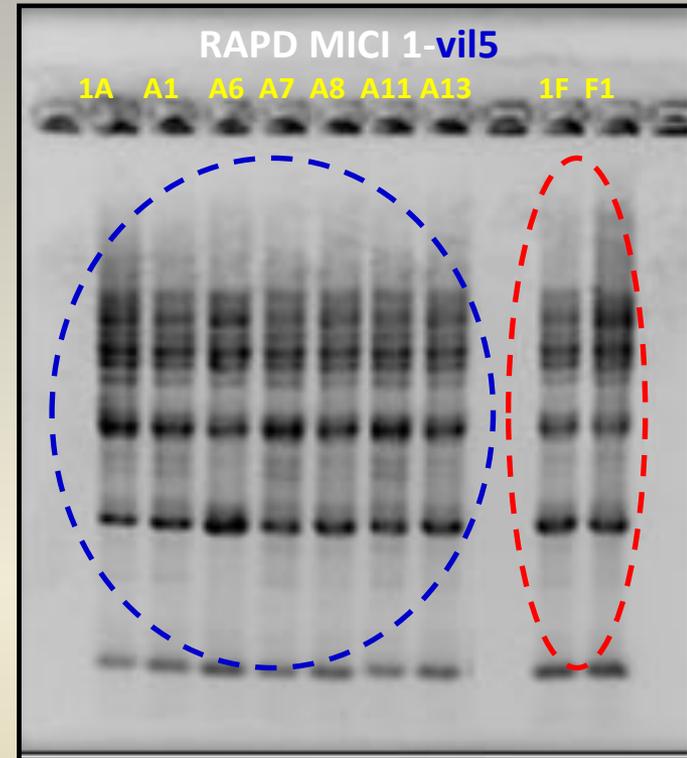
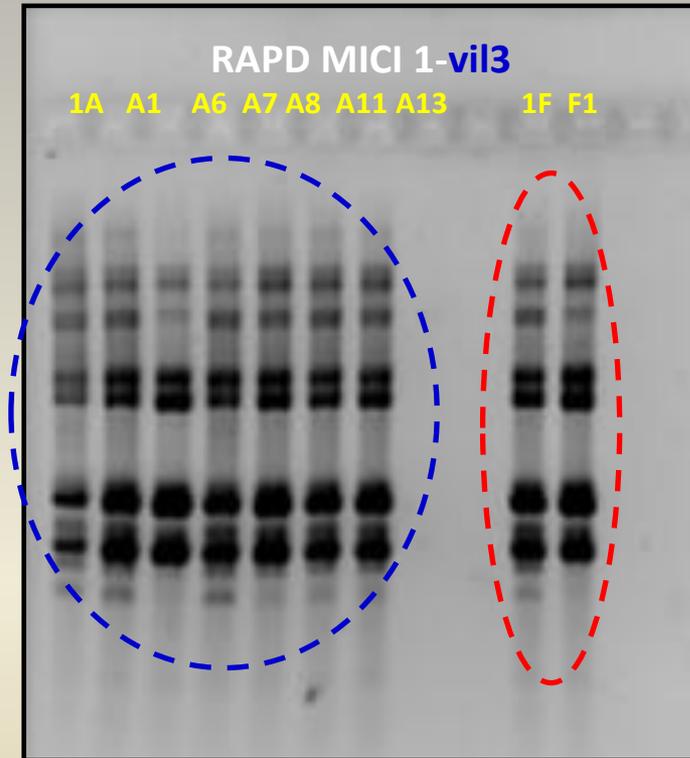


Intérêt de l'étude de la **multicolonisation** dans
le suivi et traitement des malades

ÉTUDE DE LA CLONALITÉ DES SOUCHES D'*H. PYLORI*

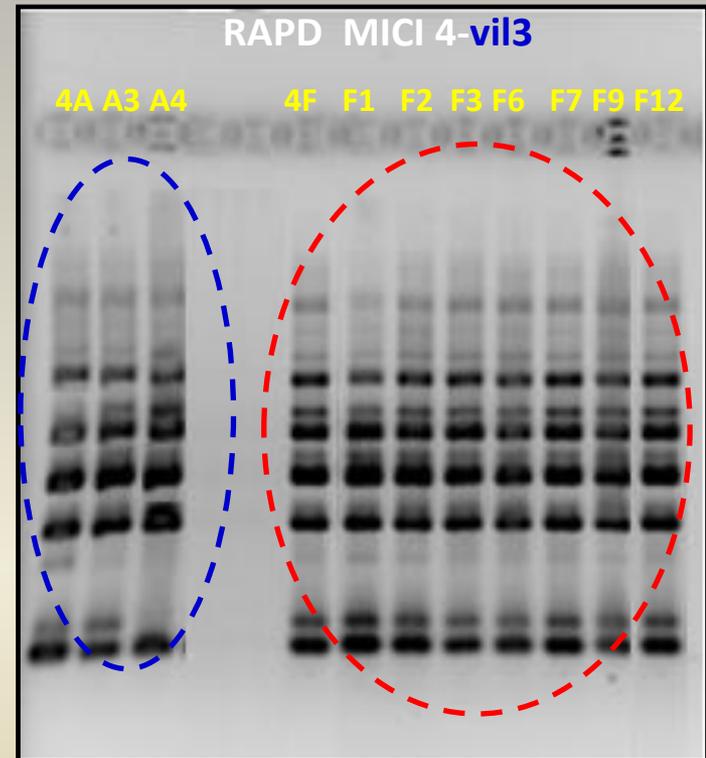
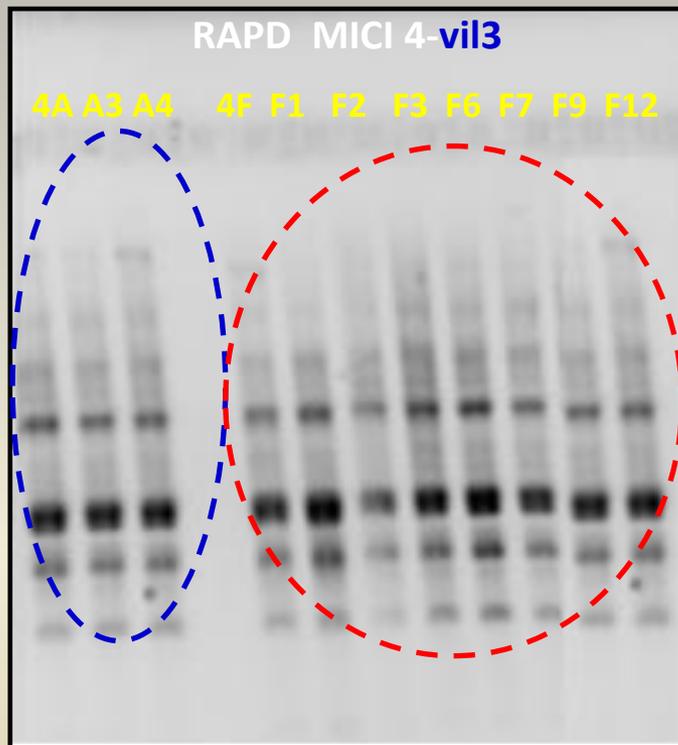
25

PROFILS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES COLONIES ISOLÉES CHEZ LE PATIENT N°1



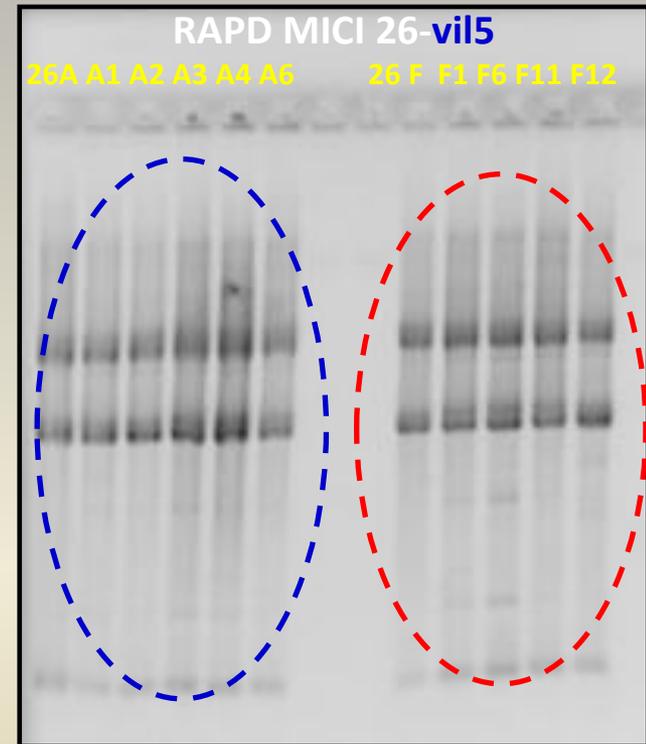
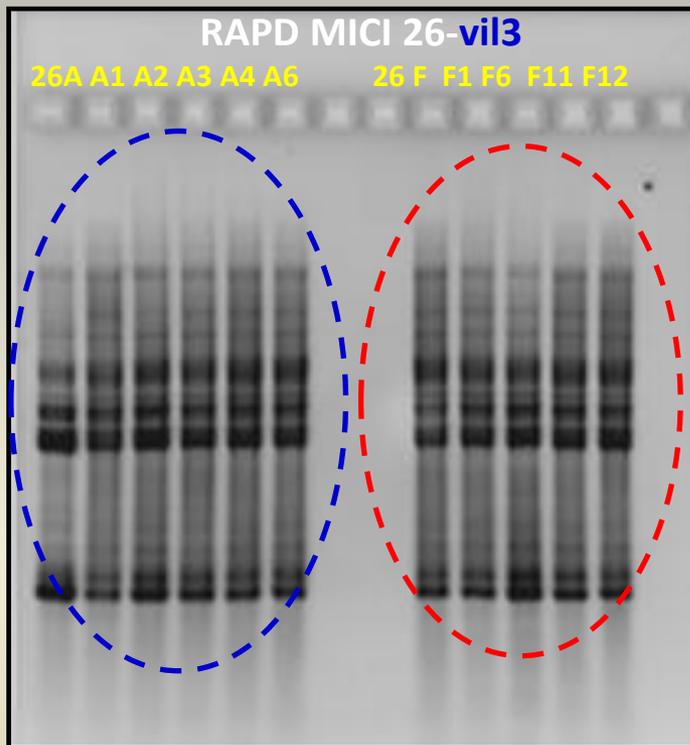
Identité parfaite entre les profils au niveau antral et fundique

PROFILS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES COLONIES ISOLÉES CHEZ LE PATIENT N°4



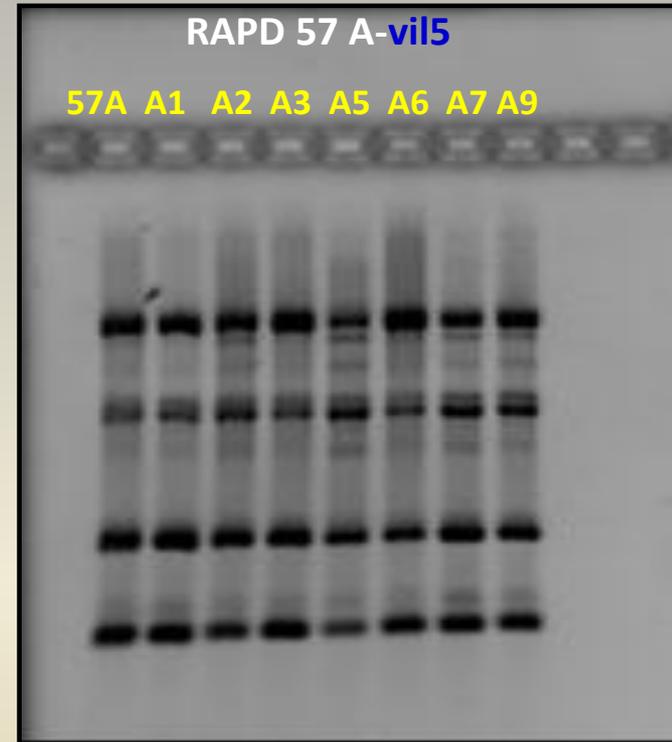
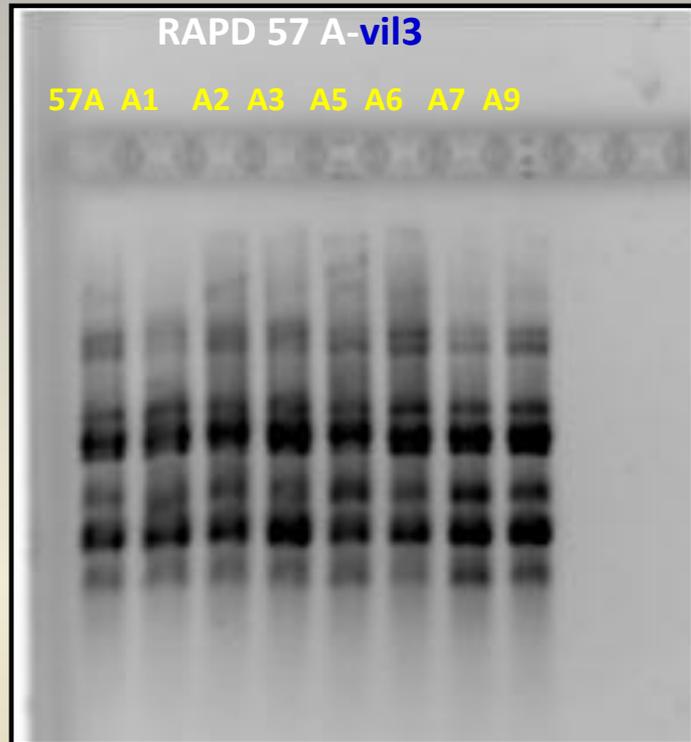
**Identité parfaite entre les profils au niveau
antral et fundique**

PROFILS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES COLONIES ISOLÉES CHEZ LE PATIENT N°26



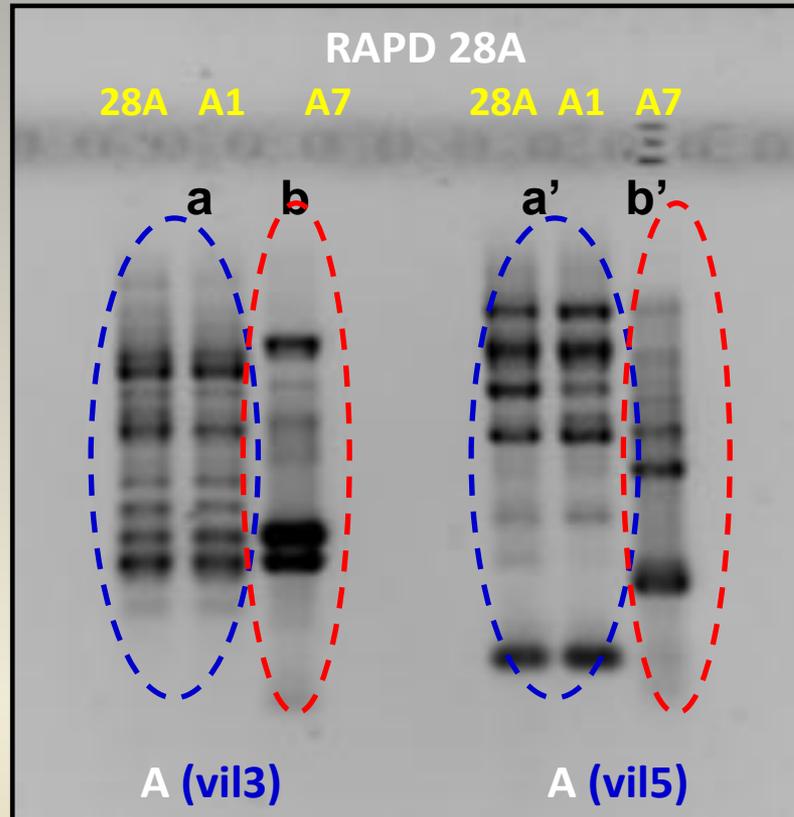
**Identité parfaite entre les profils au niveau
antral et fundique**

PROFILS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES COLONIES ISOLÉES CHEZ LE PATIENT N°57



**Identité parfaite entre les profils au niveau
antral (la biopsie F étant négative)**

PROFILS ÉLECTROPHORÉTIQUES DES COLONIES ISOLÉES DE L'ANTRE CHEZ LE PATIENT N°28



La souche mère a montré une identité parfaite avec la souche 1A1 et une **discordance** avec **1A7** (colonisation par **2 souches différentes** ou des clones différents d'une même souche)

CORRÉLATION ENTRE PROFILS ELECTROPHORÉTIQUES ET SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES

Il n'y a pas de corrélation entre l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et l'étude moléculaire

- Souches N°1 et 26 : les profils respectifs étaient identiques/ Rce différentes
- Souche N°28 : profils électrophorétiques différents/ Rce identiques



- Intérêt de l'étude bactériologique couplée à l'étude moléculaire

DISCUSSION

32

SÉROPRÉVALENCE

Dans la majorité des études épidémiologiques, la prévalence de l'infection à *H. pylori* était **plus faible chez les MICI que chez les contrôles**

Nos résultats étaient **en accord** avec la littérature (MICI: **53,3%** vs Contrôles **98,3%**)

PRÉVALENCE DE L'INFECTION À *H. PYLORI* DANS DIFFÉRENTES ÉTUDES

Auteur (Référence)	Année	Technique	MC	RCH	Contrôles
<i>El Omar et al.</i>	1994	ELISA IgG	22%	22%	52% ↑
<i>Halme et al.</i>	1996	ELISA IgG et IgA	13%	18%	43% ↑
<i>Parente et al.</i>	1997	ELISA IgG	56%	41%	59% ↑
<i>Pearce et al.</i>	2000	Breath-test	12%	22%	25% ↑
<i>Väre et al.</i>	2001	ELISA IgG	9%	20%	37% ↑
<i>Pronaï et al.</i>	2004	Breath-test	14%	12%	39% ↑
<i>Song et al.</i>	2009	Breath-test	17,7%	32%	52,5% ↑
Notre étude	2011	ELISA IgG	53,3%	53,3%	98,2% ↑

34

- Dans notre étude, la prévalence chez les MC et les RCH était identique (**53,5%**)
 - En accord avec d'El Omar et al. (1994)
 - Halme et al.(1996), Väre et al. (2001), Song et al (2009), Pearce et al.(2000) :**prévalence plus faible chez les MC par rapport aux RCH**
 - Parente et al.(1997) et Pronai et al.(2004) : + élevée chez les MC

PRÉVALENCE DE L'INFECTION À *H. PYLORI* DANS DIFFÉRENTES ÉTUDES

Auteur (Référence)	Année	Technique	MC	RCH	Contrôles
<i>El Omar et al.</i>	1994	ELISA IgG	22%	22%	52%
<i>Halme et al.</i>	1996	ELISA IgG et IgA	13%	18%	43%
<i>Parente et al.</i>	1997	ELISA IgG	56%	41%	59%
<i>Pearce et al.</i>	2000	Breath-test	12%	22%	25%
<i>Väre et al.</i>	2001	ELISA IgG	9%	20%	37%
<i>Pronaï et al.</i>	2004	Breath-test	14%	12%	39%
<i>Song et al.</i>	2009	Breath-test	17,7%	32%	52,5%
Notre étude	2011	ELISA IgG	53,3%	53,3%	98,2%

Prévalence plus faible de l'infection à *H. pylori* chez les MICI a été expliquée par:

- **Parente et al. et Vâre et al.:** effet bénéfique (décalage d'une décennie entre l'âge de découverte chez les MICI Hp+ et Hp-)
Rad et al. ont démontré une expression +↑ de FoxP3 chez les HP+ qui augmentent le fct de **Treg**
Pronai et al. Immunosuppression due à Hp protégerait contre d'autres infections inflammatoires
 - **El-Omar et al. (1994) et Parente et al. (1996)** : rôle la salazopyrine / éradication de *H.pylori*
Rôle controversé par Vâre et al .,2001, Mantzaris et al,1996; Feenay et al.,2002
 - **Sousa et al.:** MTZ /éradication de *H.pylori*
Pronai et al. ont comparé 2 pop utilisant les ATB au long: MICI et BPCO
- Prévalence + faible chez MICI → l'usage des ATB n'explique pas cette faible prévalence
- Les hypothèses de **El-Omar , Parente et Sousa** sont en contradiction avec nos résultats :
→ **SZP, ATB** ou **SZP +MTZ** seraient associés à une prévalence plus élevée de l'infection

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

1^{ère} étude :

- séroprévalence de l'infection à *H pylori* chez les MICI en Tunisie
- **culture** de biopsies gastriques des MICI
- étude de la **multicolonisation** par des souches différentes de *H. pylori* chez les MICI

- Faire une **sérologie** systématique pour les MICI même en absence de signes gastro-duodénaux
- Augmenter l'effectif des Bp. gastriques dans le cadre des MICI (Hp+ et Hp-) et chez des malades asymptomatiques → **prévalence réelle de *H.pylori* chez les MICI**
- **Rôle de *H.pylori* dans la pathogénèse des MICI (rôle protecteur??)**
- Traitement en présence de ***H. pylori*** dans les Bp même en absence de signes cliniques (confondus avec signes de la MICI)?

Merci de votre attention

