



Centre National de Référence des *Campylobacter* et *Helicobacter*

Rapport annuel d'activité 2016

Directeur Scientifique : Professeur Francis Mégraud

Adjoint : Professeur Philippe Lehours

Assistante : Dr Emilie Bessède

Laboratoire de Bactériologie

INSERM-U1053

Université de Bordeaux (Site de Carreire) et Hôpital Pellegrin

33076 Bordeaux Cedex

Sommaire

Résumé des activités	Page 1
1. Missions et organisation du CNR	Page 3
Campylobacters et bactéries apparentées : Arcobacters	Page 5
2. Activités d'expertise	Page 5
3. Activités de surveillance	Page 7
4. Alerte	Page 10
5. Activités d'information, de formation et de conseil	Page 10
6. Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNR	Page 11
7. Coopération avec les laboratoires d'hygiène et environnementaux	Page 13
8. Programme d'activité pour l'année 2017	Page 15
Helicobacters	Page 19
2. Activités d'expertise	Page 19
3. Contribution à la surveillance	Page 19
4. Activités d'information, de formation et de conseil	Page 20
5. Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNR	Page 21
6. Travaux de l'Unité INSERM U853	Page 23
7. Programme d'activité pour l'année 2017	Page 26
PUBLICATIONS	Page 29
Publications originales	Page 29
Publications didactiques	Page 30
COMMUNICATIONS	Page 30
Communications orales internationales	Page 30
Communications orales nationales	Page 33
Communications affichées internationales	Page 33
CONFERENCES INVITEES	Page 35

- Résumé des activités de l'année 2016

Les activités sont restées similaires à celles de l'année 2015.

Le laboratoire reçoit régulièrement des souches de *Campylobacters* des laboratoires participant à la surveillance de cette infection ainsi que des souches posant des problèmes d'identification dans d'autres laboratoires. Le système d'envoi Chronopost introduit en août 2008 a été utilisé durant toute l'année 2016. Les souches sont repiquées le jour de leur arrivée pour être identifiées par spectrométrie de masse MALDI-TOF et leur sensibilité aux antibiotiques est déterminée avant d'être congelées à -80°C . Depuis mars 2013 un spectromètre de masse MALDI-TOF est disponible dans le laboratoire. Depuis 2013, aussi nous appliquons les recommandations de l'EUCAST pour l'érythromycine, la ciprofloxacine et la tétracycline (à la place de doxycycline). Une fois les résultats obtenus, ils sont enregistrés sur le système d'information du laboratoire (TDMicro de TechniData) et le résultat est imprimé. Les résultats sont validés par les biologistes chaque jour et envoyés par courrier. Les résultats urgents sont transmis par téléphone et fax dès qu'ils sont disponibles.

Des biopsies gastriques destinées à la recherche de *H. pylori* sont également reçues. En plus de la culture, une recherche systématique par PCR en temps réel est réalisée depuis 2007. De février 2016 à février 2017, nous avons réalisé une surveillance nationale de la résistance de *H. pylori* aux antibiotiques.

En 2016, le nombre des souches de *Campylobacter* reçues est resté stable proche de 5 000. Les caractéristiques épidémiologiques de l'infection n'ont pas évolué, mais la résistance aux fluoroquinolones a légèrement diminué. Les isollements de *Arcobacter butzleri* se maintiennent à la même fréquence. Nous avons participé à établir en lien avec le CA-SFM (correspondant Pr H Chardon) les diamètres et concentrations critiques des antibiotiques proposés par l'EUCAST, à tester pour les *Campylobacters*. Les résultats ont servi à établir les recommandations du CA-SFM en 2016 et 2017. Le même travail a été réalisé pour les antibiogrammes de *H. pylori*.

En accord avec l'évolution des techniques, nous avons réalisé en 2016 une évaluation des méthodes rapides de détection des *Campylobacters* par immunochromatographie afin de préciser leur place dans le diagnostic.

Parmi les faits marquants au niveau de l'organisation, suite au développement en 2012 d'un programme sécurisé permettant la saisie directe des informations épidémiologiques et bactériologiques par les laboratoires via internet, d'abord testé avec un laboratoire volontaire

qui répondait aux critères suivants : nombre important de souches envoyées, identifications des souches par spectrométrie de masse MALDI-TOF, résultats d'antibiogramme concordants avec les nôtres. Nous avons étendu ce mode de recueil à 2 autres laboratoires, gros pourvoyeurs de souches, en 2016. Il est prévu une alerte toutes les 10 souches afin que cette 10^{ème} souche nous soit envoyée pour contrôle, 2 255 souches ont ainsi été déclarées.

1. Missions et organisation du CNR

- Rappel des Missions

Les missions du CNR en ce qui concerne les Campylobacters et les Hélicobacters sont présentées à l'Annexe 1.

- Equipe

Le CNR des Campylobacters et Helicobacters emploie en permanence 2 assistantes ingénieurs et une technicienne pour traiter les prélèvements au jour le jour, un ingénieur pour réaliser les tests de biologie moléculaire, évaluer les nouveaux réactifs, développer les techniques et encadrer les stagiaires, et le biologiste adjoint ou l'assistante pour la validation des résultats. Une secrétaire reçoit les appels téléphoniques et contribue à tous les échanges avec nos partenaires. Une assistante ingénieur à mi-temps permet la continuité du service et participe aux études (cf. Annexe 2).

- Locaux et équipement

Les locaux principaux sont situés au niveau du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Pellegrin à Bordeaux. Ils comportent un bureau et 2 pièces de laboratoire (Annexe 2bis). S'y ajoutent une pièce contenant 7 congélateurs à -80°C à la disposition du CNR, l'utilisation de la laverie, de la pièce de préparation des milieux et l'accès à de nombreuses plateformes de l'hôpital (PCR en temps réel, SirScan, séquençage) mais aussi de l'Université (séquençage, protéomique, imagerie, PCR en temps réel, animalerie A2). Nous avons accès depuis mars 2013 au spectromètre de masse MALDI-TOF Microflex installé au niveau du laboratoire hospitalier avec le logiciel Biotyper 3.0 de Bruker Daltonics. Les locaux de l'équipe 2-INSERM 1053, à laquelle ce CNR est adossé, sont également très utilisés par le personnel du Centre. Ils sont situés sur le site de l'Université de Bordeaux, site de Carreire à moins de 100 mètres du laboratoire principal.

Les principaux équipements au niveau du laboratoire principal du CNR sont constitués de :

- une enceinte microaérobie Concept 300 (Ruskinn Technology Ltd.) qui a dû être changée en 2016 pour Concept Plus 400m (Ruskinn Technology Ltd.)
- un appareil Anoxomat (MART) et des jarres adaptées
- un appareil d'extraction d'ADN Arrow (NorDiag)
- une hotte à flux laminaire (Gelaine)
- une centrifugeuse Jouan A14 (20 μ tubes)

- une étuve à 37°C
- deux réfrigérateurs combinés congélateurs -20°C.

- cinq ordinateurs connectés au réseau de la Direction des Services Informatiques du CHU et, depuis 2013, et au système d'information du laboratoire permettant le recueil des résultats à distance, 7 congélateurs à -80°C (New Brunswick Scientific) dont 6 avec un système de surveillance de la température (Waranet-Solution) relié à un ordinateur dédié.

Au niveau du laboratoire INSERM U1053, nous disposons de 3 thermocycleurs et d'un spectromètre de masse pour l'analyse des tests respiratoires à l'urée marquée au ¹³C (AP 2003, Checker Scientific) et un lecteur multifonction.

- Démarche qualité du laboratoire

Les prélèvements sont traités pour la culture au niveau du laboratoire de Bactériologie de l'hôpital Pellegrin qui fait partie du Pôle de Biologie, qui a initié fin 2008 une demande d'accréditation COFRAC ISO 15189.

Durant cette année, nous avons poursuivi nos efforts pour avancer dans notre démarche d'accréditation. Les documents ont été mis à jour et des fiches de poste préparées.

Nous avons aussi organisé un contrôle de qualité pour le diagnostic de *H. pylori* avec le Centre National de Référence correspondant en Belgique (Y. Glupczynski) et au Portugal (M. Oleastro) de type « ring test » et nous avons participé à l'EEQ Européen organisé par le Statens Serum Institute, Danemark pour les Campylobacters.

Les chapitres suivants seront traités séparément pour les Campylobacters et les Hélicobacters.

Campylobacters et bactéries apparentées : Arcobacters

2. Activités d'expertise

La description des techniques disponibles est présentée à l'Annexe 3

2.1 Collection de souches et envoi

Nous disposons de la plupart des souches type de Campylobacter et Arcobacter congelées à –80°C. Le CNR conserve toutes les souches reçues au congélateur à –80°C depuis 2002 soit plus de 40 000 souches.

En 2016 nous avons répondu à 21 demandes d'envoi représentant 58 souches et 31 ADN de différentes espèces d'Epsilonprotéobactéries.

2.2 Technique recommandée

Il est recommandé de réaliser la recherche des Campylobacters par culture sur des milieux frais, à 37°C pour permettre la croissance d'espèces comme *C. fetus*, espèce dont beaucoup de souches poussent mal à 42°C, en incubant au moins 48h en atmosphère microaérobie. Si aucune pousse n'est observée après 48h, poursuivre l'incubation 24 à 48h de plus. La subculture doit être réalisée rapidement, les Campylobacters évoluant vers des formes coccoïdes non cultivables. L'identification peut se faire par méthode phénotypique : tests standards, galerie Api Campy ou spectrométrie de masse MALDI-TOF ou méthode de biologie moléculaire.

2.3 Travaux d'évaluation de techniques

Evaluation de tests immunochromatographiques (ICT) pour détecter les Campylobacters dans les selles (Etude CampyTest 1)

Ce projet mené par E. Bessède a bénéficié d'un soutien dans le cadre de l'Appel d'Offre Interne du CHU de Bordeaux. Le but était d'étudier les performances de deux ICT (RidaQuick (r-Biopharm) et ImmunoCard STAT ! Campy (Meridian) par rapport à une référence composite, à savoir un patient était considéré Campylobacter positif si la culture était positive et en cas de négativité de la culture si un des 2 tests ELISA utilisés et la PCR en temps réel du laboratoire étaient à la fois positifs.

La période d'inclusion s'est étendue d'avril 2014 à octobre 2015 et les résultats ont été traités par le personnel de la cellule statistiques en 2016.

Trois cent cinq patients ont été inclus à partir des services d'urgence et 56 échantillons se sont révélés positifs pour *Campylobacter* (44 par culture et 12 par ELISA et PCR) (18,6%).

Le RidaQuick a été positif 47 fois et l'ImmunoCard 44 fois correspondant à une sensibilité de 85,4% et 78,5% et une valeur prédictive positive de 94% et 84,6% respectivement. Parmi les 249 cas négatifs 10 ont été positifs avec l'ImmunoCard et 2 avec le RidaQuick. C'est-à-dire une spécificité de 97,1% et 99,1% et une valeur prédictive négative de 92,3% et 94,9% respectivement.

Le RidaQuick donne les meilleurs résultats. Du fait de sa bonne spécificité et d'une sensibilité supérieure à la culture il peut être utilisé pour le screening des selles pour *Campylobacter*.

Cette étude sera présentée au congrès CHRO 2017 et un article est en préparation.

- Evaluation d'un test moléculaire (*GeneRead Campylobacter, Orion*) et d'un test de chimioluminescence (*Liaison Campylobacter, DiaSorin*). (Etude CampyTest 2)

Le but de cette étude était de tester les performances de méthodes de diagnostic rapide alternatives aux tests immunochromatographiques. Elle a été menée durant l'été 2016.

Nous avons testé une méthode SIBA (Strand Invasion Based Amplification) qui dérive de la PCR appelée Orion GeneRead *Campylobacter* produite par Orion Diagnostic, Espoo, Finlande qui cible l'ADNr 16S, en comparaison à une référence composite.

Les conditions ont été les mêmes que pour l'étude précédente. Cent quatre-vingt-un patients ont été inclus et 33 ont été classés positifs pour *Campylobacter* (26 par culture et 7 PCR et ELISA positifs) (18,3%). Il s'agissait de 29 *C. jejuni* et 4 *C. coli*. L'Orion GeneRead a détecté 32 des 33 selles positives et 4 faux positifs parmi les 147 selles négatives selon la référence composite, soit une sensibilité de 96,9% et une spécificité de 97,2%.

Les selles de 150 patients ont aussi été étudiées rétrospectivement après congélation en utilisant un test immunologique de type chimioluminescence (*Liaison Campylobacter* de DiaSorin, Saluggia, Italie). Vingt-huit étaient positives pour *Campylobacter* (18,6%), 26 *C. jejuni* et 2 *C. coli*. Le test *Liaison Campylobacter* a détecté tous les positifs et n'a eu aucun faux positif soit une sensibilité et une spécificité de 100%.

Ces 2 méthodes ont des performances excellentes mais nécessitent chacune un appareil spécifique.

2.4 Transfert technique

Il n'y a pas eu de transfert technologique particulier vers d'autres laboratoires.

2.5 Activités d'expertise de l'année

Vu que cette activité est intégrée à celle de la surveillance, elle sera présentée dans le chapitre suivant.

3. Activités de surveillance

3.1. Evolution des caractéristiques des infections

Cette activité a débuté sous la forme actuelle en 2002 grâce à une collaboration étroite avec l'InVS, devenue l'Agence Nationale de Santé Publique en 2016, en la personne de Anne Gallay puis Anne Sophie Barret, Lisa King et maintenant Dieter Van Cauteren. Il existe actuellement deux réseaux de laboratoires qui nous envoient régulièrement leurs isolats :

- un réseau de laboratoires hospitaliers correspondant au réseau mis en place en 1986 élargi depuis à d'autres laboratoires ;
- un réseau de laboratoires d'analyses médicales de ville constitué en 2002 et maintenu depuis.

La répartition des laboratoires sur le territoire national concerne pratiquement tous les départements. Les laboratoires participants sont censés nous adresser toutes les souches de *Campylobacter* qu'ils isolent.

Une enquête auprès de l'ensemble des laboratoires participant au contrôle de qualité national, relayée par l'AFSSAPS menée en 2009 nous a permis de constater que nous recevions environ 20% des *Campylobacter* isolés en France (soit 4 026 souches/16 246).

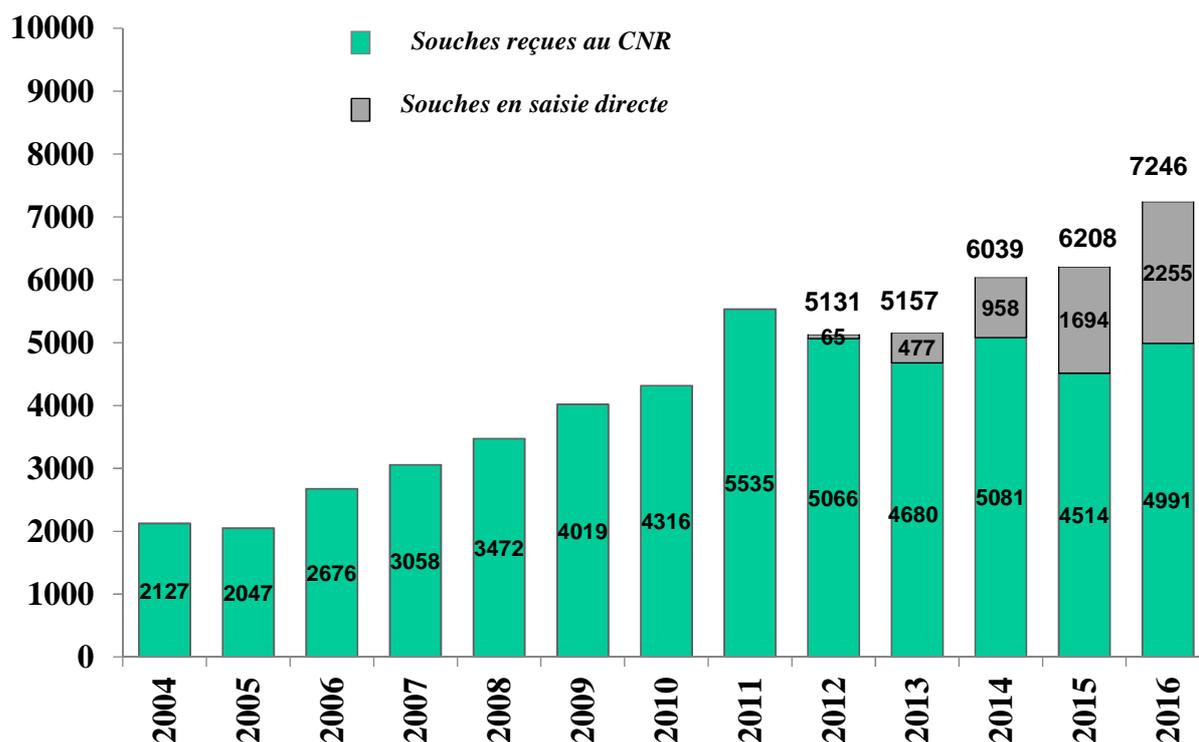
L'analyse des résultats par région administrative avait montré une bonne représentativité pour la plupart des régions. Une action de réajustement sera entreprise après stabilisation du nombre de laboratoires ce qui n'est pas encore le cas. De rares souches sont reçues de Corse et des départements et territoires d'Outremer.

- Le bilan de l'activité de surveillance en 2016 est présenté aux Annexes 4 et 5

Pour les 2 réseaux confondus, nous avons reçu 4 991 souches contre 4 514 en 2015 et 5 081 souches en 2014 (cf. Figure 1 ci-dessous). Il faut noter que durant l'année 2016, 2 laboratoires supplémentaires ont saisi directement les informations concernant les

Campylobacters isolés sur un programme créé à cet effet, soit 2 255 cas, ce qui correspond à un total de 7 246. Le rapport concernant ces 2 255 cas est présenté en Annexe 4 bis. Les méthodes de recherche n'ont pas changé significativement durant cette période mais les laboratoires sont toujours dans une phase active de regroupement qui modifie leur périmètre.

Fig 1. Evolution du nombre de souches de Campylobacters reçues au CNR (2004-2016)



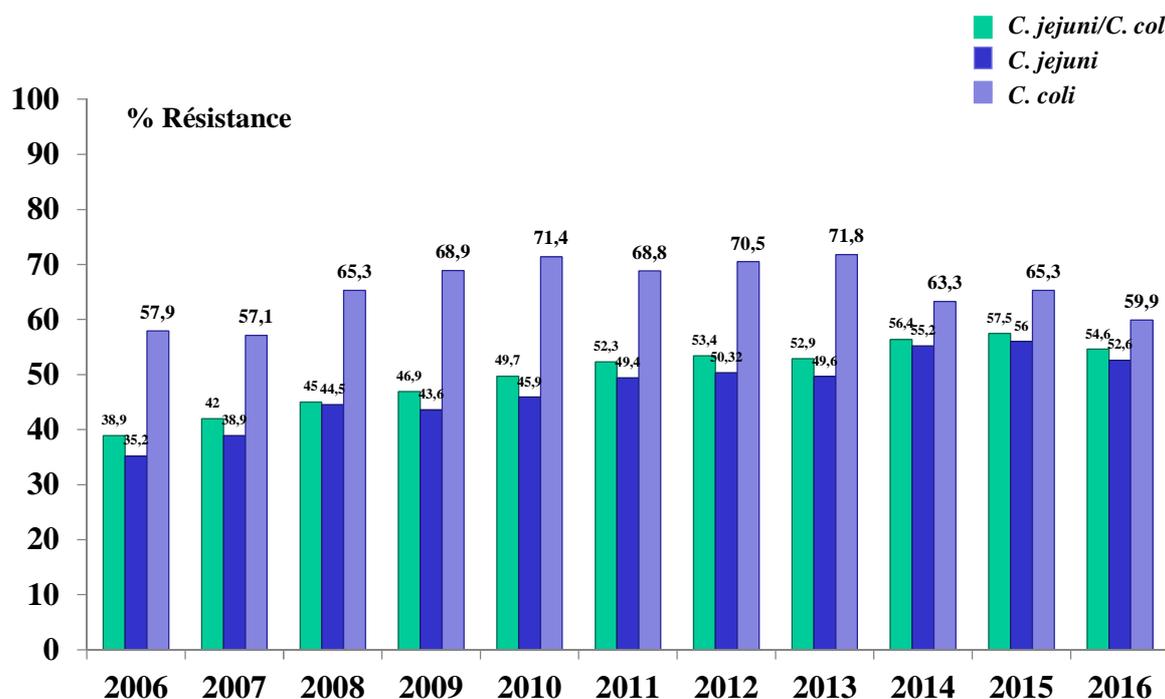
3.2. Résistance des Campylobacters aux antibiotiques

Nous avons participé en 2016 au contrôle de qualité externe concernant la sensibilité aux antibiotiques des Campylobacters envoyés par Staten Serum Institute de Copenhague, Danemark (EQA2-AST). Les antibiotiques testés (sur les 8 souches reçues : 6 *C. coli* et 2 *C. jejuni*) étaient la ciprofloxacine, l'érythromycine, la tétracycline et la gentamicine. Nous avons obtenu 100% de résultats corrects.

Tous les isolats reçus de notre réseau de surveillance, ont été testés pour leur résistance aux antibiotiques. Les critères utilisés ont été ceux de l'EUCAST pour les antibiotiques considérés dans les recommandations, à savoir érythromycine, tétracycline et ciprofloxacine. Les critères de CA-SFM ont continué à être utilisés pour les autres antibiotiques non considérés par l'EUCAST (ampicilline, amoxiclav, gentamicine). Les résultats sont présentés aux Annexes 4 et 5.

Si l'on considère les résultats de la résistance aux quinolones globalement, c'est-à-dire pour *C. jejuni* et *C. coli* ensemble pour les 2 réseaux et les laboratoires réalisant une saisie directe, la résistance a baissé légèrement cette année (cf. Figure 2)

Fig 2. Evolution de la résistance de *C. jejuni* et *C. coli* aux fluoroquinolones de 2007 à 2016.



3.3. Détection des cas groupés

Les souches obtenues dans 8 épisodes de cas groupés ont été typées (RAPD) pour confirmer leur origine commune. Les résultats sont présents à l'Annexe 6.

Par ailleurs nous avons noté ces dernières années une augmentation de la fréquence des souches de *C. coli* résistantes à 4 antibiotiques : ampicilline, tétracycline, érythromycine et ciprofloxacine reçues au CNR. Ces souches ont eu leur Sequence Type (ST) déterminé par MLST ainsi que les souches ayant les mêmes caractéristiques isolées au LNR de Ploufragan. Elles avaient toutes le même ST mais du fait de la faible hétérogénéité des ST de *C. coli* et de résultats différents par RAPD nous n'avons pas conclu à une diffusion épidémique de ces souches.

3.4. Contribution aux réseaux de surveillance internationaux

Les résultats de la surveillance ont été transmis par l'intermédiaire de l'ANSP au réseau Européen Enter-net après chaque trimestre.

4. Alerte

Une signalisation des cas groupés observés a été faite à l'InVS en principe par courriel.

En 2016, les cas groupés suivants ont été observés :

Mois	Nombre de cas groupés signalés
01/2016	0
02/2016	4
03/2016	6
04/2016	5
05/2016	6
06/2016	14
07/2016	10
08/2016	24
09/2016	12
10/2016	6
11/2016	2
12/2016	3
Total	92

5. Activités d'information, de formation et de conseil

Le site internet (www.cnrch.u-bordeaux2.fr, devenu www.cnrch.fr en janvier 2017) créé fin 2003 a été un moyen efficace de transmettre des informations sur notre sujet. Il a subi une refonte complète début 2011 (système de gestion de contenu CMS Word Press). Il a accueilli 3 918 visiteurs en 2016 qui ont vu 10 821 pages (cf. Annexe 7) soit une augmentation de 25% par rapport à 2015.

- Le bilan de la surveillance pour l'année 2015 a été préparé par D. Van Cauteren et est disponible sur le site internet de l'InVS et du CNR (Van Cauteren *et al.*, 2015).

- Enseignement

Nous avons donné des cours sur les Campylobacters à la Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales, à l'enseignement complémentaire de Bactériologie, au DES de Biologie Médicale et au DIU de Pathologie Infectieuse à Bordeaux.

- Conseil aux professionnels

Des appels téléphoniques ainsi que des courriels nous arrivent régulièrement, principalement pour des conseils thérapeutiques en cas d'infection systémique et de situations particulières. Une réponse est systématiquement donnée.

- Activités d'expertise

F. Mégraud

- Membre du sous-comité de Taxonomie des Epsilonprotéobactéries de l'International Union of Microbiological Societies.

Coéditeur en chef du journal Gut Pathogens de BioMed Central créé fin 2007 et ayant commencé sa parution en 2009.

P. Lehours

- Participation à un Comité de Thèse au LNR de Ploufragan : Amandine Thépault, HQPAP, Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané : « Capacité de différents outils de typage moléculaire pour tracer et définir l'origine des campylobactérioses à *C. jejuni* ».
- Editeur associé de BMC Gastroenterology.
- Membre du bureau éditorial de World Journal of Gastroenterology.
- Rédacteur du chapitre Campylobacter pour la 5^{ème} édition du référentiel de Microbiologie clinique (REMIC 5)

6. Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNR

- Séquençage du génome de souches de *C. lari*.

Il s'agit d'une collaboration avec le laboratoire de Microbiologie d'Ifremer à Plouzané (29), (Mme Gourmelon) et l'Institute of Science & Technology (List) du Luxembourg (C. Ponny).

Le but de cette étude est de comparer les génomes des souches de *C. lari* isolées chez l'homme à celles isolées de coquillages, d'oiseaux sauvages et d'eau par la technique WGS

Illumina. *C. lari* est le Campylobacter prédominant dans les coquillages, les oiseaux de mer et l'eau de mer. Cette étude encore en cours sera présentée au CHRO 2017.

- Séquençage du génome de souches de *C. fetus*.

Il s'agit d'une collaboration avec l'Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay et le Sanger Institute, GB. Nous avons contribué avec 40 souches de notre collection à une étude visant à déterminer le "core génome" et le génome accessoire de 182 souches de *C. fetus*, d'origines diverses animales et humaines et de différentes parties du monde, menée en 2015 par GM Iraola Bentancor au Sanger Institute et à l'Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay. En utilisant des outils phylogénétiques, il a pu diviser ces souches en 8 sous-populations ayant pour la plupart une forte association avec une espèce animale. L'ancêtre commun semblerait dater d'il y a 10 500 ans, ce qui correspond à l'époque de la domestication des bovins et il y aurait eu un passage, non pas de l'animal à l'homme mais de l'homme à l'animal. Le génome accessoire montre une division en 2 clusters, l'un contenant surtout des souches humaines et ovines pour lesquelles il y a un mélange important des génomes, l'autre essentiellement des souches bovines. Les deux lignées de *C. fetus* actuelles sont en fait présentes dans le microbiote intestinal de 8% des individus suggérant que les infections à *C. fetus* puissent être la conséquence de transmission interhumaine ou d'origine zoonotique.

Ce travail est en révision favorable pour publication dans Nature Microbiology.

- Comparaison de lots de galerie Api Campy.

Du fait des problèmes de visualisation du test H₂S de la galerie ApiCampy avec une souche de référence de *Campylobacter sputoum* ssp *bubulus*, les laboratoires bioMérieux ont souhaité que l'on réalise une comparaison de plusieurs lots de galerie avec et sans huile de paraffine sur le test H₂S. Nous avons ainsi testé 13 souches productrices d'H₂S d'espèces bien identifiées (9 *C. hyointestinalis* et 4 *C. sputorum*) et 33 souches non productrices de diverses espèces. L'ajout d'huile n'a pas eu un résultat probant.

- Détermination des valeurs seuils pour la ciprofloxacine et *C. fetus*.

L'EUCAST ne propose pas de valeurs seuils pour les Campylobacters autres que *C. jejuni* et *C. coli* alors que la fréquence et la gravité des infections à *C. fetus* montrent un besoin réel.

Nous avons testé 124 souches isolées de selles et d'hémoculture selon la méthode préconisée par l'EUCAST en utilisant à la fois des disques et des bandelettes E Test. En parallèle la

QRDR du gène *gyrA* de ces souches a été amplifiée et séquencée pour mettre en évidence les mutations associées à la résistance.

Les mutations de la QRDR connues pour être associées à la QRDR étaient présentes dans 41 cas ayant un CMI > 0,5 mg/L et un diamètre d'inhibition < 22mm. Aucune mutation n'a été détectée dans 79 souches et une mutation D91E non associée à la résistance a été trouvée dans 4 souches.

En conclusion nous proposons d'utiliser les valeurs seuils de CMI > 0,5 mg/L et de diamètre d'inhibition < 22mm pour définir la résistance à la ciprofloxacine de *C. fetus*. Un article est en cours d'écriture.

- Recherche des Campylobacters dans les selles de donneurs sélectionnés pour transplantation du microbiote fécal (FMT).

Nous avons participé à 2 études de FMT (Paris Bichat, Paris St Antoine) pour la recherche de Campylobacter par ELISA dans les selles de donneurs comme recommandé.

7. Coopération avec les laboratoires d'hygiène alimentaire et environnementaux

Une collaboration existe avec le Laboratoire National de Référence (LNR) des Campylobacters de l'ANSES de Ploufragan. Ce laboratoire s'intéresse aux isolats de Campylobacters provenant des élevages de volailles et de porcs, des abattoirs correspondants, des étals du commerce et de l'environnement.

En 2016 nous avons fourni au LNR 400 souches de *C. jejuni* isolées de 10 départements notamment de la région de Bretagne afin de les comparer à celles isolées de la filière avicole, d'abattoirs bovins, d'animaux de compagnie et de l'environnement de la même région. Ces souches ont été typées selon la méthode CGF (Comparative Genome Fingerprinting) basée sur le séquençage de 40 gènes accessoires et une sélection de 80 souches a été faite pour réaliser le WGS.

Par ailleurs nous avons noté ces dernières années une augmentation de la fréquence des souches de *C. coli* résistantes à 4 antibiotiques : ampicilline, tétracycline, érythromycine et ciprofloxacine reçues au CNR. Ces souches ont eu leur Sequence Type (ST) déterminé par MLST ainsi que les souches ayant les mêmes caractéristiques isolées au LNR de Ploufragan.

Elles avaient toutes le même ST mais du fait de la faible hétérogénéité des ST de *C. coli* et de résultats différents par RAPD nous n'avons pas conclu à une diffusion épidémique de ces souches.

8. Programme d'activité pour l'année 2017

L'activité 2017 sera conditionnée par le budget qui sera alloué à notre CNR. Les éléments listés ci-dessous se limitent aux éléments les plus évidents à développer.

8.1. Expertise

8.1.1 Identification et typage des souches de Campylobacters et bactéries apparentées

Etude de l'infection à *Arcobacter* : Clinique et Réponse au traitement

Suite à notre première publication sur 29 cas, Prouzet-Mauleon et al (Emerg Infect Dis 2006;12:307-9) nous avons systématiquement demandé le remplissage d'une fiche synthétisant les informations cliniques et thérapeutiques sur ces malades.

Après 10 ans nous avons un nombre de cas suffisants pour décrire cette infection avec plus de précision que cela a été fait dans le passé. Nous pouvons aussi juger de l'impact des souches multirésistantes qui sont apparues ces dernières années. Nous pourrions aussi noter la distribution géographique. Cette multirésistance apparente des *Arcobacters* est peut-être également liée à l'utilisation de diamètres critiques non adaptés

Etude de l'infection à *Sutterella*

Suite à l'introduction du genre dans la banque des données de spectrométrie de Masse MALDI-TOF, l'isolement de ces bactéries apparaît relativement fréquent. Nous en avons isolé 30 au laboratoire de l'hôpital en 2016 de l'espèce *S. wadsworthensis* et d'autres souches nous ont été envoyées.

Cette espèce bactérienne est isolée à partir des selles sur les milieux destinés à isoler les *Campylobacters* et parfois seule et en abondance chez des malades ayant des troubles digestifs. Cette bactérie a été décrite dans le microbiote intestinal sans que l'on sache son rôle commensal ou pathogène.

Notre but sera de comparer son isolement dans des selles de sujets sains et ayant des symptômes digestifs et d'initier une étude de sa pathogénicité notamment d'observer son impact sur des cellules intestinales.

Un séquençage des génomes a été réalisé en collaboration avec C. Irola Bentacor de l'Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay. Nous participerons à l'analyse des données génomiques et au recueil des données épidémiologiques des cas cliniques associés à

l'isolement de ces souches. L'un des objectifs est d'identifier les facteurs de virulence présents dans ces souches.

- Maintien de souches

Les souches de *Campylobacter* jugées potentiellement intéressantes soit par leur rareté ou l'origine du prélèvement des 15 dernières années seront transférées au Centre de Ressources Biologiques de l'hôpital en 2017.

Nous continuerons à garder les souches de *Campylobacter* congelées et envisageons un transfert annuel au CRB à partir de 2017.

8.1.2 Etude des mécanismes de la résistance aux antibiotiques

Etude des mécanismes de résistance aux carbapénèmes dans une souche de *C. jejuni*

Nous avons reçu en 2010 plusieurs isolats de *C. jejuni* d'un même patient Suisse, présentant une résistance inhabituelle aux carbapénèmes. Des données préliminaires obtenues en 2011 semblaient indiquer que cette résistance pourrait éventuellement être liée à un mécanisme d'imperméabilité. Ces souches ont depuis été séquencées et les résultats seront exploités en collaboration avec nos collègues Portugais.

8.2. Contribution à la surveillance

*8.2.1. Contribution à la surveillance épidémiologique des infections à *Campylobacter**

La surveillance initiée en 2002 en collaboration avec l'InVS devenue l'ANSP sera poursuivie afin d'appréhender les tendances évolutives dans le temps et dans l'espace. En parallèle, nous continuerons à élargir la saisie directe des informations sans envoi de souches à de gros laboratoires qui utilisent les mêmes méthodes que nous (5 nouveaux laboratoires ont été recrutés et ont commencé en mars 2017).

8.2.2 Contribution à la surveillance et à l'évaluation de la résistance aux antibiotiques

Nous continuerons à surveiller systématiquement la résistance des *Campylobacter* aux antibiotiques et notamment aux fluoroquinolones. En cas d'augmentation, les autorités en seront informées.

- Participation aux recommandations du CA-SFM pour l'antibiogramme des bactéries du genre *Campylobacter* et *Arcobacter*

Nous testerons différentes températures de pousse des *Campylobacters* lors de la réalisation de l'antibiogramme : 35°C, 37°C et 42°C pour étayer les recommandations du CA-SFM.

A l'image des travaux réalisés récemment pour *C. fetus*, nous déterminerons sur un minimum de 100 souches les 'cut-offs' épidémiologiques permettant de catégoriser de manière fiable les *Arcobacters* vis à vis des principaux antibiotiques testés pour les *Campylobacters*.

Ces données seront proposées au CA-SFM pour être intégrées dans les recommandations 2018.

8.2.3 Contribution à l'investigation des cas groupés

Lors de cas groupés, l'identification des souches au niveau de l'espèce sera réalisée, et s'il s'agit de la même espèce, des méthodes de typage seront mises en œuvre, notamment une comparaison par séquençage global du génome. Cette approche sera menée en étroite collaboration avec l'ANSP et le LNR de l'ANSES afin de comparer les souches d'origine humaine et alimentaire si nécessaire.

8.2.4 Contribution aux réseaux de surveillance nationaux et internationaux

- Collaboration aux réseaux de surveillance internationaux notamment Européens

Nous continuerons à transmettre à un rythme trimestriel les informations sur les infections à *Campylobacter* requises par l'Union Européenne dans le cadre du réseau de surveillance Enter-net de l'ECDC en accord avec la directive zoonose 2003/99/CE.

8.3. Information et formation

Nous continuerons à délivrer l'information sur les infections à *Campylobacter* et à participer aux formations concernant ces infections.

En 2017, le congrès dénommé « *Campylobacter, Helicobacter & Related Organisms* » (CHRO) se tiendra pour la première fois en France (Nantes, 10-14 septembre). F. Mégraud est membre du Comité d'Organisation, P. Lehours et E. Bessède sont membres du Comité Scientifique.

Nous avons proposé à l'Association des Biologistes d'Aquitaine d'organiser en novembre 2017 une formation continue sur le thème « Actualités diagnostiques pour les infections à *Campylobacter* et *Helicobacter* ».

8.4. Alerte

En cas d'augmentation du nombre de cas, d'apparition de cas groupés, de modification des formes cliniques, d'apparition d'un nouveau phénotype de résistance, l'alerte sera donnée auprès de l'InVS. La réflexion sera poursuivie avec l'InVS pour améliorer encore cette détection.

Hélicobacters

2. Activités d'expertise

La description des techniques disponibles est présentée à l'Annexe 3

2.1- Collection de souches

Le CNR garde toutes les souches isolées au congélateur à -80°C ainsi que la plupart des souches de référence.

2.2- Techniques recommandées

Le problème principal pour la culture de *H. pylori* se situe au niveau préanalytique. Il concerne l'acheminement du prélèvement qui doit éviter la dessiccation, le contact avec l'air et maintenir une température basse. Il est recommandé d'utiliser un milieu de transport semi-gélosé (type Portagerm pylori[®] bioMérieux) et de le maintenir dans un emballage pour envoi réfrigéré ce qui permet en général un envoi du jour au lendemain.

Il est par ailleurs recommandé de broyer la biopsie en utilisant un broyeur jetable pour ne pas risquer une contamination si des techniques moléculaires doivent aussi être utilisées.

Il est recommandé de réaliser la recherche de *H. pylori* et des Hélicobacters en général par culture sur des milieux frais, à 37°C en atmosphère microaérobie pendant au moins 10 jours avant de rendre un résultat négatif.

Des techniques moléculaires sont maintenant disponibles sur le marché pour détecter *H. pylori* et connaître sa sensibilité à la clarithromycine. Elles ont une bonne fiabilité et sont recommandées quand la culture ne peut être réalisée.

3. Contribution à la surveillance

3.1 Surveillance de la résistance aux antibiotiques

- Une surveillance de la résistance de *H. pylori* aux antibiotiques a été menée suite à la mise sur le marché du Pylera[®] (étude PHARE). Elle a commencé en février 2016 et s'est terminée en février 2017. Elle sera reproduite en 2018. 985 patients ont été inclus par 75 gastroentérologues répartis au hasard dans les différentes régions du pays. Les biopsies gastriques étaient adressées au laboratoire en milieu de transport et emballage réfrigéré par CEMO (Clinical Research Logistics Partner) : 355 patients (36%) ont eu une culture positive

et de ces 355, 231 patients n'avaient jamais reçu de traitement d'éradication de *H. pylori*. Une résistance primaires a été observée vis à vis de la clarithromycine pour 47 souches (20,3% IC95% 15,3-26,1). Cette résistance est en légère baisse par rapport aux résultats de 2014 qui étaient de 22,2% IC95% 17,3-27,7 (59/266). Les valeurs pour les autres antibiotiques ne sont pas encore disponibles. Il est à noter que comme en 2014, parmi les patients qui avaient été traités et avaient reçu du Pylera[®] aucune souche n'est apparue résistante à la tétracycline.

- En 2016, au laboratoire nous avons cultivé 210 souches de *H. pylori* provenant de 1 009 biopsies gastriques (20,8%). Une résistance à la clarithromycine a été trouvée pour 70 souches (32,1%), à la lévofloxacine pour 45 (20,6%), au métronidazole pour 116 (53,2%). Nous n'avons pas trouvé de souche résistante à la tétracycline, à l'amoxicilline et 3 souches résistantes à la rifampicine. Nous n'avons pas l'information sur le fait qu'il s'agisse de biopsies prétraitement qui nous permettrait d'extrapoler ces résultats à la prévalence des résistances dites primaires.

La PCR en temps réel est réalisée systématiquement sur toutes les biopsies depuis mai 2007. Elle indique outre la présence de *H. pylori*, les mutations à l'origine de la résistance aux macrolides. Sur les 1 015 biopsies testées pour *H. pylori* et sa résistance à la clarithromycine, nous avons pu détecter 43 cas supplémentaires *H. pylori* positifs et 36% étaient résistants à la clarithromycine.

- Compte tenu de l'absence de contrôle de qualité commercial pour *H. pylori*, nous avons organisé avec nos homologues de Belgique, Y. Glupczynski, et du Portugal, Monica Oleastro, un échange de souches et de biopsies pour contrôler nos procédures tant pour la culture et l'antibiogramme que la PCR. Le contrôle de qualité a été organisé par la Belgique en janvier 2016. Nous avons reçu 10 souches et 10 ADN de *H. pylori* ou bactéries apparentées reçues du CNR Helicobacter d'Yvoir. Nous les avons analysés et avons eu les résultats suivants :

Identification phénotypique et antibiogramme	100% concordance
Identification génotypique	100% concordance
Détection des mutations associées à la résistance à la clarithromycine	95% concordance

4. Activités d'information, de formation et de conseil

- Activité d'expertise

- Rédacteur du chapitre *Helicobacter pylori* pour la 5^{ème} édition du référentiel de Microbiologie clinique (REMIC 5)
- Participation au Comité Scientifique de l'étude SAPHARY visant à surveiller les effets secondaires et la bismuthémie des patients traités par Pylera-IPP.

- Accueil de stagiaires étrangers

Esther Ontsira, AHU au CHU de Brazzaville, Congo (janvier-avril 2016).

Naïma Raaf, Setif (Algérie), janvier-juin et septembre-octobre 2016

Sahima Mehasni, Constantine (Algérie), février-avril 2016

- Conseil aux professionnels

De nombreuses demandes téléphoniques et par courriel principalement pour conseil thérapeutique sont toujours honorées.

5. Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNR

- Taxonomie des Hélicobacters

Nous avons réalisé le séquençage du gène *gyrA* de la plupart des espèces d'Hélicobacters dans un but taxonomique car l'ADNr 16S et l'ADNr 23S ne sont pas suffisamment discriminants dans le genre *Helicobacter*.

Le gène *gyrA* entier de 72 souches appartenant à 41 espèces (dont 36 validées) a été séquencé en utilisant la méthode de marche sur le chromosome et la PCR. Des arbres phylogéniques ont été construits et comparés à ceux obtenus avec les séquences du gène de l'ARNr 16S, du gène *gyrB* du gène *hsp60* et des gènes *ureA-ureB*. Les séquences protéiques de GyrA, HSP60 et GyrB ont également été étudiées. La reconstruction phylogénique a montré que l'arbre basé sur la protéine GyrA était le plus stable et discriminant pour les *Helicobacteraceae*. Les résultats montrent une bonne séparation des espèces gastriques et entérohépatiques. Quelques différences par rapport aux arbres générés à partir du gène de l'ARNr 16S mais des similitudes par rapport à celui du gène de l'ARNr 23S et du gène *hsp60* confirment l'intérêt de cette approche. Une PCR ciblant 1 000 pb du gène *gyrA* des espèces de Hélicobacters a aussi été développée pour identifier les Hélicobacters et a montré son intérêt pour 2 souches de position mal définie (Ménard *et al.* Syst Appl Microbiol 2016;39:77-87).

- Evaluation de 2 nouvelles trousse de PCR pour la détection de *H. pylori* et de sa résistance aux antibiotiques

Nous avons testé 2 nouvelles trousse de diagnostic: AmpliDiag *H. pylori*+ClariR (MobiDiag, Espoo, Finlande) et Ridagene *H. pylori* (r-Biopharm, Darmstadt, Allemagne). Les cibles amplifiées sont détectées à l'aide de sondes à hydrolyse

Le test a été réalisé sur des extraits d'ADN de 200 biopsies gastriques consécutives reçues au CNRCH et représentatives des 5 grandes régions Françaises, en utilisant le MagnaPure (Roche). La référence était constituée, d'une part de la culture suivie d'un antibiogramme, et d'autre part d'une PCR en temps réel développée au laboratoire (Oleastro M et al J Clin Microbiol. 2003;41:397-402) détectant la présence de *H. pylori* et des mutations associées à la résistance à la clarithromycine. Le test AmpliDiag a été réalisé sur le CFX96 de Biorad selon les recommandations et à l'aide du logiciel de MobiDiag.

Les résultats sont présentés sur le tableau suivant

	Culture	PCR maison	PCR Ridagene HP	PCR Amplidiag HP
<i>H. pylori</i> Neg	132 (66%)	127 (63,5%)	126 (63%)	124 (62%)
<i>H. pylori</i> Pos	68 (34%)	73 (36,5%)	74 (37%)	76 (38%)
Total	200	200	200	200
Clari S	46 (67,6%)	51 (69,9%)	52 (70,3%)	54 (71,1%)
Clari R	22 (32,4%)	22 (30,1%)	22 (29,7%)	22 (28,9%)
Total	68	73	74	76

La PCR maison a permis de détecter 5 souches de plus que la culture qui ont été aussi détectées par les 2 PCR commerciales. Ces dernières ont également obtenu 1 (Ridagene) et 3 (Amplidiag) résultats positifs supplémentaires.

- Etude de la stabilité des mutations associées à la résistance à la clarithromycine

- Nous avons étudié la stabilité de la résistance de *H. pylori* aux macrolides, en déterminant l'impact des mutations de l'ADNr 23S sur la physiologie des bactéries (« fitness ») et en recherchant les mutations compensatoires sélectionnées.

Les différentes propriétés étudiées étaient la courbe de croissance et la survie en coculture. De plus la séquence du génome total de couples de souches (sensible et résistant) a été

réalisée après 20 passages, afin de chercher les mutations compensatoires. Ce projet réalisé en collaboration avec l'Université de Malaisie est en cours d'écriture.

- Etude ENIGMA (Epidemiological iNvestigatIon of Gastric Malignancies)

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) est en cours de réalisation d'une étude sérologique de prévalence de l'infection à *H. pylori* dans des régions de haute et basse prévalence du cancer gastrique (ENIGMA study). Chaque site doit inclure un échantillon de 700 sujets âgés de 1 à 69 ans. Notre laboratoire a été impliqué comme laboratoire de référence pour établir les valeurs sur un échantillon test. En 2016 nous avons testé 230 sérums du Costa Rica par ELISA (BioHit) et 137 (59,5%) se sont révélés positifs.

6. Travaux de l'Unité INSERM U1053-Equipe 2 intitulée « Infection à Helicobacter, inflammation et cancer » (résumé)

6.1 *H. pylori* et lymphome gastrique de type MALT (Groupe 1)

Le développement d'un lymphome gastrique du MALT (LGM) émane d'un processus inflammatoire chronique initié par *H. pylori*. A partir du matériel issu d'un modèle animal de LGM, préalablement développé au Laboratoire (Chrisment *et al*, Am J Pathol 2014), basé sur des infections chez des souris thymectomisées à la naissance, la réponse inflammatoire gastrique favorable à l'émergence de LGM a été étudiée. Une dérégulation de cytokines et chimiokines au stade LGM a été identifiée permettant de recruter, faire proliférer et faire émerger des infiltrats lymphoïdes (Floch *et al*, Oncotarget 2015). La susceptibilité des souris thymectomisées à développer des lymphomes n'est pas liée à un déficit en lymphocytes T régulateurs (Laur *et al*, Oncotarget 2016). Cinq microARNs ont été retrouvés dérégulés au stade lymphome agissant probablement en synergie pour favoriser la prolifération lymphocytaire en particulier via un mécanisme anti-apoptotique (article en révision dans Front Microbiol). Enfin, nous décrivons un modèle original de LGM basé sur l'utilisation de souris C57BL6 exprimant la chimiokine APRIL humaine au niveau des lymphocytes T infectées par des espèces du genre *Helicobacter*. Ce modèle est prometteur pour une meilleure compréhension de la lymphomagénèse gastrique (Floch *et al*, Am J Pathol 2017, sous presse).

6.2 *H. pylori* et carcinome gastrique

Le groupe 2 de l'équipe s'intéresse à l'étude des cellules souches cancéreuses dans l'adénocarcinome gastrique et aux mécanismes moléculaires de la carcinogénèse induits par l'infection à *H. pylori*.

Durant l'année 2016, nous avons publié 3 articles originaux.

Nous avons montré que l'inactivation d'un allèle de *iqgap1*, un gène codant pour une protéine des jonctions cellulaires, favorise le développement d'une transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) en réponse à l'infection par *H. pylori in vitro* et *in vivo* dans un modèle murin transgénique. Dans ces modèles, l'inactivation d'*iqgap1* et la transition épithélio-mésenchymateuse induite par *H. pylori* conduisent à l'apparition précoce de cellules CD44+ possédant des propriétés de cellules souches cancéreuses (CSC). Ceci est associé *in vivo* au développement de lésions dysplasiques plus tôt et de façon plus sévère que chez les souris sauvages congénères. Ces résultats confirment nos travaux précédents et renforcent le rôle de l'EMT induite par *H. pylori* dans l'émergence de CSC à l'origine du cancer gastrique (Bessède et al, Oncotarget 2016).

D'autre part, nous avons confirmé l'existence de CSC gastriques dans les tumeurs primaires dérivées de patients et dans des modèles originaux de xénogreffes chez la souris immunodéficiente. Dans ces modèles, nous avons montré que les CSC gastriques expriment des marqueurs qui permettent de les identifier, CD44 et l'ALDH étant les plus spécifiques. Ces CSC CD44+ et ALDH+ possèdent des propriétés de chimiorésistance aux principaux agents de chimiothérapie actuellement utilisés, renforçant la nécessité de mieux caractériser la signalisation moléculaire de ces cellules afin de pouvoir découvrir et proposer des thérapies ciblées sur ces cellules et potentiellement plus efficaces que celles actuellement utilisées (Nguyen et al, CCR 2016).

Dans cet objectif, nous avons montré que l'acide tout trans rétinoïque (ATRA) cible spécifiquement les CSC et bloque leur propriétés d'autorenouvellement et de division asymétrique, pour les forcer à se différencier ; l'utilisation de l'ATRA en combinaison avec la chimiothérapie conventionnelle pourrait ainsi permettre une meilleure sensibilité aux traitements actuels (Nguyen et al, Oncogene 2016).

Les articles en préparation concernent l'utilisation de la metformine et d'un inhibiteur de YAP/TAZ/TEAD dans le ciblage des CSC gastriques et de la croissance tumorale *in vivo* (Courtois *et al*, en préparation ; Giraud, Molina *et al*, en préparation), ainsi que l'étude des

voies mTOR et Hippo, cibles de ces drogues, dans la réponse à l'infection par les souches carcinogènes de *H. pylori* (Courtois et al, en préparation ; Molina et al, en préparation).

6.3 Autres Hélicobacters

Le groupe 3 de l'équipe s'intéresse à l'étude de la génotoxine CDT (« Cytolethal Distending Toxin ») des Helicobacters et Campylobacters. En effet, la démonstration du rôle de la CDT de *H. hepaticus* dans l'inflammation chronique et le développement de l'hépatocarcinome murin fait de cette toxine un candidat pertinent dans l'activation de processus pro-cancéreux. Comme la toxine CagA de *H. pylori*, la sous-unité active CdtB de la CDT pourrait être une oncoprotéine. Nous avons étudié le rôle de la CdtB des Hélicobacters dans l'inflammation et la carcinogenèse digestive (cellules épithéliales intestinales et hépatiques) via une stratégie lentivirale d'expression constitutive ou conditionnelle de la CdtB ou de son mutant pour l'activité DNase. Nous avons réalisé une étude du transcriptome et montré que la CdtB de *H. hepaticus* induisait une réponse inflammatoire en surexprimant des cytokines, chimiokines, peptides antimicrobiens et en activant la voie du NF- κ B des cellules épithéliales. La CdtB régule également l'expression de gènes impliqués dans la maturation de peptides antimicrobiens. Ces résultats ont été confirmés pour la CdtB de *H. pullorum*. Des expériences d'infection des cellules avec des souches sauvages et mutées pour la CDT (*H. hepaticus* & *H. pullorum*) ont permis de valider les résultats obtenus et de les attribuer à la CdtB et notamment à son activité DNase. Nous avons aussi établi plusieurs lignées permettant l'expression conditionnelle de la CdtB. Ces lignées ont été validées *in vitro* puis elles ont été greffées à des souris immunodéficientes. Ce modèle de xénogreffes de cellules épithéliales inductibles pour l'expression de la CdtB de *H. hepaticus* est original et très prometteur. Dans ce modèle, la CdtB, en plus de ses effets déjà connus, induit l'apoptose, une forte sénescence et la surexpression du marqueur nucléaire de prolifération, Ki-67, ainsi qu'une augmentation de la ploïdie cellulaire. L'ensemble de ces résultats fournit de nouveaux arguments en faveur du potentiel oncogénique de la CDT. (Péré-Védrenne et al. 2016 J Infect Dis 213 (12): 1979-1989)

7. Programme d'activités pour l'année 2017

L'activité 2017 sera conditionnée par le budget qui sera alloué à notre CNR. Les éléments listés ci-dessous se limitent aux éléments les plus évidents à développer.

7. Activités d'expertise

*7.1 Identification et typage des souches d'*Helicobacter**

Nous continuerons à identifier les souches par méthode phénotypique et génotypique et si besoin à les typer.

7.2 Maintien et diffusion des souches

Le CNR maintient congelées à -80°C les souches de référence acquises auprès des collections internationales notamment les premières souches séquencées (J99, 26695, HPAG-1, B38) et plusieurs milliers de souches provenant de divers protocoles et des malades de Bordeaux mais aussi d'autres villes de France (>5 000). Ces souches sont délivrées aux laboratoires sur demande en France. Pour l'étranger, seul l'ADN est fourni du fait des conditions difficiles de transport.

7.3 Recherche appliquée

Le CNR continuera à participer à l'évaluation de techniques de diagnostic, à la recherche de nouveaux traitements actifs sur *H. pylori* et à participer à des études cliniques.

- Etude ENIGMA

Pour les cas trouvés *H. pylori* négatif en ELISA nous réaliserons un test immunoblot afin de détecter les anticorps anti CagA.

- PHRC Hépycé

Nous serons impliqués avec 6 autres centres dans un PHRC visant à comparer plusieurs stratégies de traitement d'éradication de *H. pylori* : traitement séquentiel soit de manière empirique, soit en fonction de la sensibilité de *H. pylori* à la clarithromycine, ou bien quadruple thérapie à base de bismuth.

L'objectif est d'inclure 950 patients infectés durant 2 ans. Il s'agit d'un projet du Groupe d'Etude Français des Helicobacters coordonné par JC Delchier et C. Burucoa pour la partie bactériologie.

- Etude des Helicobacters et du microbiote gastrique des chiens et chats.

Les PCR développées pour détecter les Helicobacters non *H. pylori* retrouvés parfois chez l'homme (*H. felis*, *H. salomonis*, *H. bizzozeroni*, *H. heilmannii sensu stricto*) seront testées sur des biopsies obtenues de chiens et chats dans 2 cliniques vétérinaires de la métropole.

Un essai de culture basé sur le principe de culturomique et un séquençage du métagénome seront aussi réalisés.

7.4 Information et formation

Nous continuerons à répondre aux demandes des médecins et du public, à recevoir des stagiaires étrangers, à donner des conférences et à publier des articles de vulgarisation.

Du 6 au 9 septembre 2017, nous organisons au Palais des Congrès de Bordeaux, le XXXème Workshop de l'European Helicobacter & Microbiota Study Group, 29 ans après avoir organisé le premier en 1988. Philippe Lehours, Emilie Bessède, tous les membres de notre Equipe Inserm et les membres du Groupe d'Etudes Français des Helicobacters sont impliqués. Le programme des conférences invitées non originales a été établi (www.ehmsg.org)

7.5 Expertise

- Membre du Data and Safety Monitoring Board du Linq County large Trial.

Cette étude est organisée par l'International Digestive Cancers Alliance (M. Classen, Munich, Germany) et la Peking University School of Oncology (WC You, Peking, China). Cet essai mené en Chine a pour but d'étudier l'impact de l'éradication de *H. pylori* sur le développement du cancer gastrique (critère de jugement). Cette étude inclus des sujets *H. pylori* positifs de villages traités qui reçoivent une quadruple thérapie à base de bismuth pendant 10 jours comparés à des sujets *H. pylori* positifs de villages témoins qui reçoivent oméprazole (20mg) et citrate de bismuth (300mg) le matin pendant 10 jours.

900 villages ont été sélectionnés et randomisés pour traitement d'éradication (450) et traitement « placebo » (450). En tout, 185 908 sujets, âgés de 25 à 54 ans, ont été dépistés pour *H. pylori* par Test respiratoire à l'urée (soit 53% de la population, avec 92% d'observance). Il y a eu 94 878 sujets *H. pylori* positifs (55%) dont la moitié a reçu le traitement d'éradication (71,8% de succès) et l'autre le traitement placebo (14,8% de succès)

pendant une période de 30 mois jusqu'à novembre 2013. Le suivi est réalisé tous les 3 mois et durera encore pendant une période d'au moins 3 ans pour connaître l'incidence et le taux de mortalité par cancer gastrique. Il s'agit du plus grand essai clinique jamais réalisé dans le monde.

Publications originales

(Celles relevant de l'Unité Inserm sont en grisé. Les membres du CNR sont en gras)

2016

Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, Herbig A, Hoopmann MR, Hallows JL, Kusebauch U, Egarter Vigl E, Malfertheiner P, **Megraud F**, O'Sullivan N, Cipollini G, Coia V, Samadelli M, Engstrand L, Linz B, Moritz RL, Grimm R, Krause J, Nebel A, Moodley Y, Rattei T, Albert Zink A. The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman. *Science* 2016;351:162-5 (IF: 35.36)

Nguyen PH, Giraud J, Staedel C, Chambonnier L, Dubus P, Chevret E, Boeuf H, Gauthereau X, Rousseau B, Fevre M, Soubeyran I, Belleannee G, Evrard S, Collet D, **Mégraud F** and Varon C,. All-trans retinoic acid targets gastric cancer stem cells and inhibits patient derived gastric carcinoma tumor growth. *Oncogene* 2016;35:5619-28. (IF: 7.932)

Nguyen PH, Giraud J, Staedel C, Chambonnier L, Dubus P, Chevret E, Bœuf H, Gauthereau X, Rousseau B, Fevre M, Soubeyran I, Belleannée G, Evrard S, Collet D, **Mégraud F**, Varon C. All-trans retinoic acid targets gastric cancer stem cells and inhibits patient-derived gastric carcinoma tumor growth. *Oncogene*. 2016;35:5619-5628. (IF: 7.932)

Nyssen OP, McNicholl AG, **Megraud F**, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, Fischbach L, Bazzoli F, Gisbert JP. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 28;(6):CD009034. (IF: 6.536)

Védrenne C, Cardinaud B, Varon C, Mocan I, **Buissonnière A**, Izotte J, **Mégraud F**, Ménard A. The cytolethal distending toxin subunit CdtB of *Helicobacter* induces expression of genes related to the T-helper type 17 cell response and genes encoding antimicrobial products also involved in cancer in intestinal and hepatic cells in vitro. *J Infect Dis* 2016; 213:1979-89 (IF: 6.344)

Laur AM, Floch P, Chambonnier L, Benejat L, Korolik V, Giese A, Dubus P, **Mégraud F**, Bandeira A, **Lehours P**. Regulatory T cells may participate in *Helicobacter pylori* persistence in gastric MALT lymphoma: lessons from an animal model. *Oncotarget* 2016; 7:3394-402 (IF: 5.002)

Bessède E, Molina S, Amador LA, Dubus P, Staedel C, Chambonnier L, **Buissonnière A**, Sifré E, Giese A, Bénéjat L, Rousseau B, Costet P, Sacks DB, **Mégraud F**, Varon C. Deletion of IQGAP1 promotes *Helicobacter pylori*-induced gastric dysplasia in mice and acquisition of cancer stem cell properties in vitro. *Oncotarget*. 2016;7:80688-80699. (IF: 5.008)

Ducournau A, **Bénéjat L**, **Sifré E**, **Bessède E**, **Lehours P**, **Mégraud F**. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:715-8. (IF: 4.575)

Hanafi A, Lee WC, Loke MF, Teh X, Shaari A, Dinarvand M, **Lehours P**, **Mégraud F**, Leow AH, Vadivelu J, Goh KL. Molecular and proteomic analysis of Levofloxacin and Metronidazole resistant *Helicobacter pylori*. *Front Microbiol*. 2016;7:2015. (IF: 4.165)

Ménard A, **Buissonnière A**, Prouzet-Mauléon V, **Sifré E**, **Mégraud F**. The GyrA encoded gene: A pertinent marker for the phylogenetic revision of *Helicobacter* genus. Syst Appl Microbiol. 2016;39:77-87. (IF: 3.691)

Van Cauteren D, **Lehours P**, **Bessède E**, De Valk H, **Mégraud F**. Bilan de la surveillance des infections à *Campylobacter* en France en 2015. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Campylobacter/Donnees-epidemiologiques-des-infections-a-Campylobacter-en-France>

2017

Vale FF, Nunes A, Oleastro M, Gomes JP, Sampaio DA, Rocha R, Vítor JM, Engstrand L, Pascoe B, Berthenet E, Sheppard SK, Hitchings MD, **Mégraud F**, Vadivelu J, **Lehours P**. Genomic structure and insertion sites of *Helicobacter pylori* prophages from various geographical origins. Sci Rep. 2017;7:42471.

Secka, O, Vale FF, **Buissonnière A**, Thomas J.E., **Mégraud F**, **Lehours P**. Phylogeographic agreement between prophage and bacterial housekeeping genes in *Helicobacter pylori* strains from The Gambia. Helicobacter 2017 (sous presse)

Floch P, Izotte J, **Sifré E**, Costet P, Rousseau B, Giese A, **Mégraud F**, Dubus P, Hahne M, **Lehours P**. New animal model of gastric lymphomagenesis: APRIL transgenic mice infected by *Helicobacter* species. Am J Pathol 2017 (sous presse).

Publications didactiques

2016

Mégraud F, Gisbert JP. Towards effective empirical treatment for *Helicobacter pylori* eradication.. Lancet. 2016;388:2325-2326. (IF: 44.002)

Mégraud F, **Lehours P**, Vale FF. The history of *Helicobacter pylori*: from phylogeography to paleomicrobiology. Clin Microbiol Infect. 2016;22:922-927. (IF: 4.575)

Mégraud F, Floch P, Labenz J, **Lehours P**. Diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2016;21 Suppl 1:8-13. (IF: 3.92)

Mégraud F. Failed eradication for *Helicobacter pylori*. What should be done? Digestive Diseases 2016;34:505-9 (Falk Symposium 200) (IF: 1.777)

Pellicano R, Ribaldone DG, Fagoonee S, Astegiano M, Saracco GM, **Mégraud F**. A 2016 panorama of *Helicobacter pylori* infection: key messages for clinicians. Panminerva Med. 2016;58:304-317. (IF: 1.6)

Roubaud Baudron C, Varon C, **Mégraud F**, Salles N.[Alzheimer's disease and *Helicobacter pylori* infection: a possible link?]. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2016;14:86-94. (IF: 0,59)

2017

Malfertheiner P, **Megraud F**, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017 Jan;66(1):6-30(IF: 14.921)

Floch P, **Mégraud F**, **Lehours P**. *Helicobacter pylori* strains and gastric MALT Lymphoma. Toxins 2017;9 [Epub ahead of print] (IF: 3,942)

Smith S, Boyle B, Brennan D, Buckley M, Crotty P, Doyle M, Farrell R, Hussey M, Kevans D, Malfertheiner P, Megraud F, Nugent S, O'Connor A, O'Morain C, Weston S, McNamara D. The Irish *Helicobacter pylori* Working Group consensus for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adult patients in Ireland. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan 21.. [Epub ahead of print] (IF: 1.90)

Chapitres 2016

Mégraud F, **Bessède A**, **Lehours P**. Infections à Campylobacters. EMC Maladies Infectieuses. 2016

Mégraud F. Chapter 23. Synopsis of antimicrobial resistance. p371-378. In: Kim N (Ed). *Helicobacter pylori*. Springer, 2016.

Koletzko S, **Mégraud F**. Chapter 19. *Helicobacter pylori* infection in children. p 443-467. In: Backert S, Yamaoka Y (Eds) *Helicobacter pylori* research. Springer. 2016.

Mégraud F, Musso D, Drancourt M, **Lehours P**. Chapter 182. Curved and spiral bacilli. p1600-1610. In : Cohen, Roderly, Opal (Eds). Infectious Diseases 4th edition. 2016.

McDermott PF, **Mégraud F**. Antimicrobial resistance in *Helicobacter* and *Campylobacter*. Marchaim D (Ed). In: Antimicrobial Drug Resistance. Springer. 2016

Communications 2016

Communications orales internationales

F. Mégraud. Où en est-on avec la résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques en France? Atelier Déjeuner. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie & d'Oncologie Digestive (JFHOD). Mars 17-20, Paris, France.

A.G. McNicholl, **F. Mégraud**, B. Tepes, M. Venerito, K. Przytulski, J.C. Delchier, AM Courillon-Mallet, B R. Molard, D. Vaira A. A. Perez-Aisa, L. Fernandez-Salazar, L. Bujanda, J. Ortuno, M.G. Donday, O. P. Nyssen, C. O'Morain, J.P. Gisbert Hp-EuReg investigators. Pan-European registry on *Helicobacter pylori* management (HP-EUREG); Interim analysis of the single-capsule bismuth quadruple treatment (Pylera®). XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

L. Bénéjat, A. Ducournau, P. Lehours, F. Mégraud. *H. pylori* in gastric biopsies. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

R. Herrero, C. Ferreccio, J. Acevedo, P. Cook, J. Gahona, C. Gonzalez, K. Heise, E. Bertran, S. Vargas, S. Rinaldi, R. Murillo, J. Park, M. Camargo, **F. Mégraud**, A. Hildesheim, M. Hernandez, P. Gonzalez. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and cofactors in high and low gastric cancer risk areas in Chile: The ENIGMA 1 Study. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

P. Floch, J. Izotte, E. Sifré, P. Costet, B. Rousseau, A. Giese, **F. Mégraud**, P. Dubus, H. Michael, **P. Lehours**. A new animal model of gastric lymphomagenesis? hAPRII transgenic mice infected by *Helicobacter* species. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

F.F. Vale, A. Nunes, M. Oleastro, J.P. Gomes, D.A. Sampaio, R. Rocha, J. Vitor, L. Engstrand, B. Pascoe, E. Berthenet, S. Sheppard, M.D. Hitchings, **F. Mégraud**, J. Vadivedu, **P. Lehours**. Genomes of prophages. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

S. Molina-Castro, C. Staedel, S. Fernandez, J. Giraud, **E. Bessède, P. Lehours, F. Mégraud**, C. Varon. Activation of the Hippo/YAP signalling pathway in gastric epithelial cells in response to *Helicobacter pylori* infection. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

A. Ménard, C. Péré-Védrenne, A. Buissonnière, J. Izotte, A. Giese, B. Cardinaud, **F. Mégraud**. The cytolethal distending toxin cdtb subunit of *Helicobacter* triggers the expression of the MafB oncoprotein in intestinal and hepatic cell lines. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

L. Bénéjat, A. Ducournau, P. Lehours, F. Mégraud. Evaluation of the new kit RIDA®GENE *Helicobacter pylori* real-time PCR for diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

A.G. McNicholl, **F. Mégraud**, B. Tepes, M. Venerito, A. Gasbarrini, D. Bordin, M. Castro, F. Bermejo, J. Ortuno, J. Molina-Infante, J. Barrio, J.C. Delchier, M.G. Donday, O. P. Nyssen, C. O'Morain, J.P. Gisbert Hp-EuReg investigators. Pan-European registry on *Helicobacter pylori* management (HP-EUREG); Interim analysis of the rescue treatment with bismuth, levofloxacin and amoxicillin. 24th United European Gastroenterology Week. October 15-19, 2016 Vienna Austria

A.G. McNicholl, **F. Mégraud**, B. Tepes, M. Venerito, K. Przytulski, J.C. Delchier, AM Courillon-Mallet, B R. Molard, D. Vaira A. A. Perez-Aisa, L. Fernandez-Salazar, L. Bujanda, J. Ortuno, M.G. Donday, O. P. Nyssen, C. O'Morain, J.P. Gisbert Hp-EuReg investigators. Pan-European registry on *Helicobacter pylori* management (HP-EUREG); Interim analysis of the single-capsule bismuth quadruple treatment (Pylera®). 24th United European Gastroenterology Week. October 15-19, 2016 Vienna Austria.

S. Courtois S, J. Izotte J, J. Giraud J, E. Sifré, B. Rousseau, **F. Mégraud, P. Lehours**, R.V. Duran, C. Varon, **E. Bessède**. Can metformin target gastric cancer stem cells and what are the molecular mechanisms involved? Fit for the Future in Gastroenterology meeting 2016. November 18-19, Berlin, Germany.

Floch P, Capdevielle C, Staedel C, Mégraud F, **Lehours P**. Deregulation of microRNAs in a mouse model of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphomagenesis. ePoster mini-oral session (Abstract No: 2195). 26th ECCMID, April 2016, Amsterdam, The Netherlands.

Floch P, Izotte J, Sifré E, Costet P, Rousseau B, Giese A, Mégraud F, Dubus P, Hahne M, **Lehours P**. A new animal model of gastric lymphomagenesis? hAPRIL transgenic mice infected by *Helicobacter* species. 9th International Workshop on Pathogenesis and Host Response in *Helicobacter* Infections. Helsingor, Danemark, 29 Juin-2 Juillet 2016.

Floch P, Izotte J, Sifré E, Costet P, Rousseau B, Giese A, Mégraud F, Dubus P, Hahne M, **Lehours P**. A new animal model of gastric lymphomagenesis? hAPRIL transgenic mice infected by *Helicobacter* species. 28^{ème} International workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation. European Helicobacter Study Group (15-18 Septembre, Magdeburg, Allemagne, 2016).

Molina-Castro S., C. Staedel, S. Fernandez, J. Giraud, **E. Bessède, P. Lehours, F. Mégraud**, C. Varon. Activation of the Hippo/YAP signaling pathway in gastric epithelial cells in response to *Helicobacter pylori* infection Novembre 2016, Congrès Berlin ,Allemagne

Communications orales nationales

C. Péré-Védrenne, A. Buissonnière, J. Izotte, A. Giese, B. Cardinaud, C. Grosset, **F. Mégraud, A. Ménard**. La sous-unité cdtb de la toxine cdt de *Helicobacter* induit l'expression de l'oncoprotéine mafb dans des lignées cellulaires intestinales et hépatiques. Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter* (GEFH) La 24^{ème} Journée d'Actualités consacrée aux bactéries du genre *Helicobacter*, Bordeaux, 29 janvier 2016.

L. Bénéjat, A. Ducournau, E. Sifré, E. Bessède, Mégraud F. Lehours P. Résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques. Bilan d'une étude nationale menée en 2014. Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter* (GEFH) La 24^{ème} Journée d'Actualités consacrée aux bactéries du genre *Helicobacter*, Bordeaux, 29 janvier 2016

N. Ontsira Ngoyi, **L. Bénéjat, C. Guilloteau, P. Lehours, F. Mégraud**. Stabilité de la résistance de *Helicobacter pylori* à la clarithromycine. Société Française de Microbiologie (SFM). 22-23 mars 2016, Paris.

P Lehours. *Helicobacter pylori* : les nouvelles recommandations. « Diagnostic : place de la culture en 2016 ». 36^{ème} RICAI, 12-13 décembre 2016, Paris.

Communications affichées internationales

L. Bénéjat, A. Ducournau, D. Roux, C. Lecaille, F. Zerbib, E. Sifré, P. Lehours, F. Mégraud. Evaluation of the new immunochromatographic test bioNexia *Helicobacter pylori* Ag for rapid diagnosis of *H. pylori* in stools. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

F. Mégraud, A. Ducournau, L. Bénéjat, E. Siffré, E. Bessède, P. Lehours. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

A.G. McNicholl, **F. Mégraud**, B. Tepes, M. Venerito, A. Gasbarrini, D. Bordin, M. Castro, F. Bermejo, J. Ortuno, J. Molina-Infante, J. Barrio, J.C. Delchier, M.G. Donday, O. P. Nyssen, C. O'Morain, J.P. Gisbert Hp-EuReg investigators. Pan-European registry on *Helicobacter pylori* management (HP-EUREG); Interim analysis of the rescue treatment with bismuth, levofloxacin and amoxicillin. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

A. Ménard, C. Péré-Védrenne, L. Chambonnier, B. Rousseau, E. Siffré, M. Prochazkova-Carlotti, P. Dubus, C. Varon, **F. Mégraud**. The cytolethal distending toxin subunit cdtb of **Helicobacter hepaticus** induces apoptosis, senescence and an increase in ploidy in intestinal and hepatic epithelial cell xenograft mouse models. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation & Cancer. September 15-17, 2016, Magdeburg, Germany.

A. Ducournau, L. Bénéjat, E. Siffré, E. Bessède, P. Lehours, F. Mégraud. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014. 24th United European Gastroenterology Week. October 15-19, 2016 Vienna Austria.

Conférences invitées

2016

F. Mégraud

- 24ème Réunion du Groupe d'Etude Français des Helicobacters (GEFH). Bordeaux. 29 janvier 2016. Co-organisateur et Modérateur.
- Réunion d'experts en gastroentérologie. Madrid, Espagne. 19-20 février 2016. Conférence.
- Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et oncologie Digestive. Paris. 17-20 mars 2016. Conférence.
- Iceman Stomach Meeting. Bolzano, Italie. April 19-20, 2016. Conférence.
- Digestive Disease Week. San Diego, CA, USA. May 21-24, 2016. Modérateur.
- International Union of Basic and Clinical Pharmacology-Gastrointestinal section meeting. Novigrad, Croatia. June 9-11 2016. Conférence.
- EAGEN Post-graduate Course "Gastric cancer-from bench to bedside". Nantes. June 17-18, 2016. Conférence.
- *Helicobacter pylori* Working Group to develop Irish guidelines on the treatment of *H. pylori* infection. Dublin, Ireland, June 22, 2016. Paneliste.
- Reunion d'experts en Gastroentérologie. « La gestione dell'infezione da *Helicobacter pylori* nel 2016» Rome, Italie; 24 juin 2016. Conférence.
- 33rd Sino-Luso Forum Medico International, Porto, Portugal September 3, 2016. Conférence.
- Semana Pan Americana de las Enfermedades Digestivas. VII International Symposium on *Helicobacter pylori* infection and Gastric Cancer. Cartagena, Colombia. September 11, 2016. Conférence.

- XXIXth Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation and Cancer, Magdeburg, Germany. September 15-17, 2016. Modérateur, Conférence.
- 2nd Meeting Fit for the future in Gastroenterology, Berlin, Allemagne. Novembre 17-20, 2016. Modérateur
- Journée d'Information et d'Echanges sur les Campylobacters, Ploufragan. Novembre 21-22, 2016. Conférence.
- 36^{ème} RICA. Paris, décembre 11-14, 2016. Conférence.

P. Lehours

- 24^{ème} Réunion du Groupe d'Etude Français des Helicobacters (GEFH). Bordeaux. 29 janvier 2016. Co-organisateur et Modérateur.
- Journée d'Information et d'Echanges sur les Campylobacters, Ploufragan. Novembre 21-22, 2016. Conférence.
- 36^{ème} RICA. Paris. Décembre 11-14, 2016. Conférence.

E. Bessède

- 2nd Meeting Fit for the future in Gastroenterology, Berlin, Allemagne. Novembre 17-20, 2016. Modératrice.

2017

P. Lehours

- 25^{ème} Réunion du Groupe d'Etude Français des Helicobacters (GEFH). Paris. 27 janvier 2017. Modérateur.

F. Mégraud

- 25^{ème} Réunion du Groupe d'Etude Français des Helicobacters (GEFH). Paris. 27 janvier 2017. Modérateur.

- XII International Congress in Gastroenterology. Florence, Italy. February 16-19, 2017. Conférence.
- Congrès National Ukrainien de Gastroentérologie. Kiev, Ukraine. Avril 7-9, 2017. Conférence.
- Digestive Disease Week. Chicago, USA. May 6-9, 2017. Modérateur. Conférence

Annexe 3

- Techniques disponibles pour les Campylobacters

- Culture, identification standard et par galerie Api Campy
- AntibioGramme standard par diffusion et détermination des CMI par Etest ou par dilution en milieu gélosé
- PCR standard pour *C. jejuni* et *C. coli*
- PCR en temps réel pour *C. jejuni*, *C. coli* et *C. fetus* ciblant le gène *gyrA* (détection, identification) ainsi que pour *A. butzleri*, *A. cryaerophilus*, *A. nitrofigilis* et *A. cibarius*
- Séquençage de l'ARNr 16S
- PCR en temps réel pour la recherche des mutations à l'origine de la résistance des Campylobacters aux macrolides à partir de souches ou de selles
- Identification au niveau de l'espèce par spectrométrie de masse MALDI-TOF. Nous avons commencé l'utilisation de la spectrométrie de masse MALDI-TOF pour identifier les Campylobacters et bactéries apparentées en 2010 suite à une étude réalisée en 2009 avec un appareil Ultraflex (Bruker). En mars 2013, notre laboratoire hospitalier a acquis un Microflex également de Bruker qui est maintenant utilisé par le CNR pour des raisons pratiques, et une nouvelle base de données a été fournie (Biotyper 3.0) dont la dernière mise à jour date de janvier 2016.
- ELISA pour détecter les antigènes de Campylobacters (*C. jejuni* et *C. coli*) dans les selles
- Sérologie pour recherche d'anticorps anti *C. jejuni*

Marqueurs épidémiologiques disponibles

Typage par PCR-RFLP du gène *fla*, par RAPD et par MLST.

- Techniques disponibles pour les Hélicobacters

- Culture et identification standard.
- PCR en temps réel basée sur le gène de l'ARNr 23S pour détecter *H. pylori* et les mutations à l'origine de la résistance à la clarithromycine, développée au laboratoire. Une PCR en temps réel à la recherche des mutations associées à la résistance aux tétracyclines est également disponible.
- PCR en point final + séquençage Sanger à la recherche de mutations dans les gènes *gyrA*, *rpoB* et *pbp1* associées respectivement aux résistances aux quinolones, rifamycines et amoxicilline.

- Spectrométrie de masse pour déterminer le ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ dans l'air expiré (AP2003 de la Société Checker Scientific Ltd, Oldham, GB).
- Sérologie en ELISA (Enzygnost[®] Anti-Helicobacter pylori II/IgG, Siemens) et Immunoblot (Helicoblot 2-1, Genelabs, Singapour). Marqueurs épidémiologiques disponibles

Typage par RAPD et MLST

Annexe 1 – Missions du CNR.

En ce qui concerne les *Campylobacters*, bactéries responsables d'infections intestinales et très fréquemment rencontrées, il s'agit de :

- Mission d'expertise
 1. Identification et typage des souches
 2. Maintien et diffusion des souches
 3. Etudes dans le cadre de la recherche appliquée
 4. Information et formation
- Contribution à la surveillance
 1. Surveillance des caractéristiques des infections
 2. Surveillance de la résistance aux agents anti-infectieux
 3. Collaboration avec les réseaux nationaux de surveillance chez l'animal
 4. Contribution aux réseaux de surveillance européens et internationaux
- Alerte
- Conseil

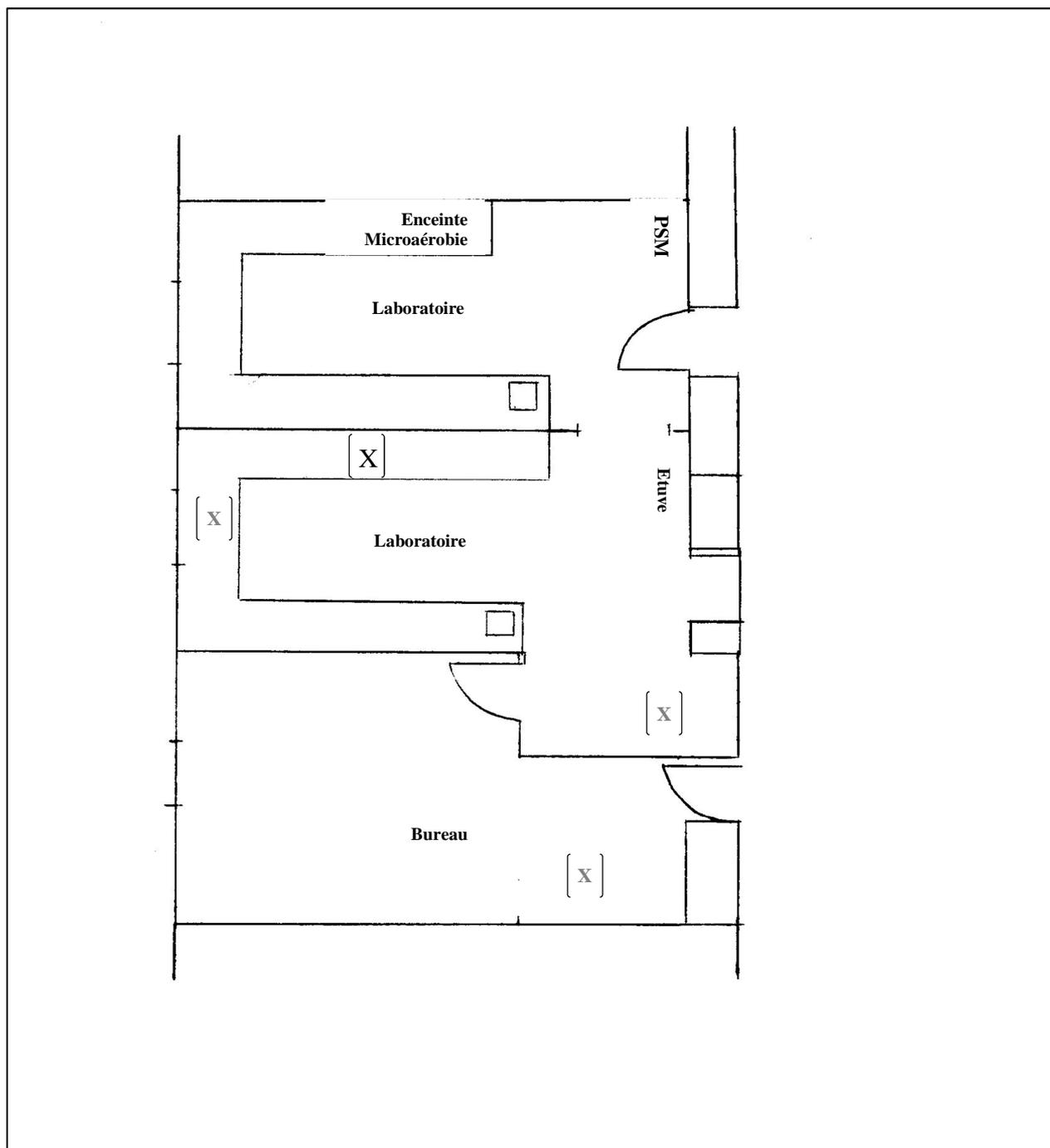
Pour les *Hélicobacters*, bactéries responsables d'infections gastriques chroniques, les missions concernent :

- Mission d'expertise
 1. Identification et typage des souches
 2. Maintien et diffusion des souches
 3. Etudes dans le cadre de la recherche appliquée
 4. Information et formation
- Contribution à la surveillance
 1. Surveillance des caractéristiques des infections
 2. Surveillance de la résistance de *H. pylori* aux agents anti-infectieux
 3. Contribution aux réseaux de surveillance internationaux
- Conseil

Organigramme 2016

Fonction	Nom	ETP	Qualification	Statut	Organisme payeur
Directeur	Francis Mégraud	0,2	Ph., Dr Med	PU-PH	UB/CHU
Directeur adjoint	Philippe Lehours	0,1	Ph., Dr. ès Sci	MCU-PH1	UB/CHU
Assistante	Emilie Bessède	0,1	Ph., Dr ès Sci	MCU-PH2	UB-CHU
Ingénieur (IE)	Lucie Bénéjat Bruhl	1	M2	CDD	UB
AI	Alice Buissonnière	1	BTS	CDD	UB
AI	Astrid Ducournau*	1	BTS	CDD	UB
AI	Elodie Sifré	0,5	BTS	Titulaire	UB
Secrétaire	Ann Carton de Wiart	0,5		CDD	UB
Technicienne	X (Hôpital)	1	BTS	CDI	CHU
Aide de laboratoire	X (Hôpital)	0,25	BTS	CDI	CHU

Plan des locaux principaux du CNR



[X] Poste informatique

- Techniques disponibles pour les Campylobacters

- Culture, identification standard et par galerie Api Campy
- Antibiogramme standard par diffusion et détermination des CMI par Etest ou par dilution en milieu gélosé
- PCR standard pour *C. jejuni* et *C. coli*
- PCR en temps réel pour *C. jejuni*, *C. coli* et *C. fetus* ciblant le gène *gyrA* (détection, identification) ainsi que pour *A. butzleri*, *A. cryaerophilus*, *A. nitrofigilis* et *A. cibarius*
- Séquençage de l'ARNr 16S
- PCR en temps réel pour la recherche des mutations à l'origine de la résistance des Campylobacters aux macrolides à partir de souches ou de selles
- Identification au niveau de l'espèce par spectrométrie de masse MALDI-TOF. Nous avons commencé l'utilisation de la spectrométrie de masse MALDI-TOF pour identifier les Campylobacters et bactéries apparentées en 2010 suite à une étude réalisée en 2009 avec un appareil Ultraflex (Bruker). En mars 2013, notre laboratoire hospitalier a acquis un Microflex également de Bruker qui est maintenant utilisé par le CNR pour des raisons pratiques, et une nouvelle base de données a été fournie (Biotyper 3.0) dont la dernière mise à jour date de janvier 2016.
- ELISA pour détecter les antigènes de Campylobacters (*C. jejuni* et *C. coli*) dans les selles
- Sérologie pour recherche d'anticorps anti *C. jejuni*

Marqueurs épidémiologiques disponibles

Typage par PCR-RFLP du gène *fla*, par RAPD et par MLST.

- Techniques disponibles pour les Hélicobacters

- Culture et identification standard.
- PCR en temps réel basée sur le gène de l'ARNr 23S pour détecter *H. pylori* et les mutations à l'origine de la résistance à la clarithromycine, développée au laboratoire. Une PCR en temps réel à la recherche des mutations associées à la résistance aux tétracyclines est également disponible.
- PCR en point final + séquençage Sanger à la recherche de mutations dans les gènes *gyrA*, *rpoB* et *pbp1* associées respectivement aux résistances aux quinolones, rifamycines et amoxicilline.
- Spectrométrie de masse pour déterminer le ratio 13C/12C dans l'air expiré (AP2003 de la Société Checker Scientific Ltd, Oldham, GB).
- Sérologie en ELISA (Enzygnost[®] Anti-Helicobacter pylori II/IgG, Siemens) et Immunoblot (Helicoblot 2-1, Genelabs, Singapour). Marqueurs épidémiologiques disponibles

Typage par RAPD et MLST

Bilan Campylobacter 2016

Réseau de surveillance des laboratoires privés

- Résultats globaux :

Nombre de souches reçues : ***3 791

Nombre de souches ayant pu être étudiées : 3 448

343 souches (9 %) n'ont pas donné de subcultures.

***(3 774 patients car 17 double population)

Ces souches ont été adressées par 149 laboratoires répartis sur le territoire national (contre 164 en 2015).

- Répartition par espèces et par prélèvements :

1) Espèces identifiées au Centre

	Selles	Sang	Autres sites*	Total	
<i>C. jejuni</i>	2 854	13	4*	2 871	(83,16%)
<i>C. coli</i>	492	2	1**	495	(14,33%)
<i>C. fetus</i>	11	11	2***	24	(0,70%)
<i>C. lari</i>	6	0	0	6	(0,17%)
<i>C. upsaliensis</i>	5	0	0	5	(0,14%)
<i>C. peloridis</i>	1	0	0	1	(0,02%)
<i>A. butzleri</i>	42	0	0	42	(1,21%)
<i>A. cryaerophilus</i>	4	0	0	4	(0,11%)
	3 415	26	7	3 448	

Parmi les souches reçues nous avons également identifié en plus 3 *Sutterella wadsworthensis* et 1 *Laribacter hongkongensis*

Les prélèvements d'autres sites correspondaient

- pour *C. jejuni** à 1 biopsies duodénale, 1 biopsie rectale, 1 biopsie non précisée, 1 liquide péritonéal

- pour *C. coli*** à 1 liquide de ponction non précisé

- pour *C. fetus**** à 1 liquide articulaire et 1 liquide pleural

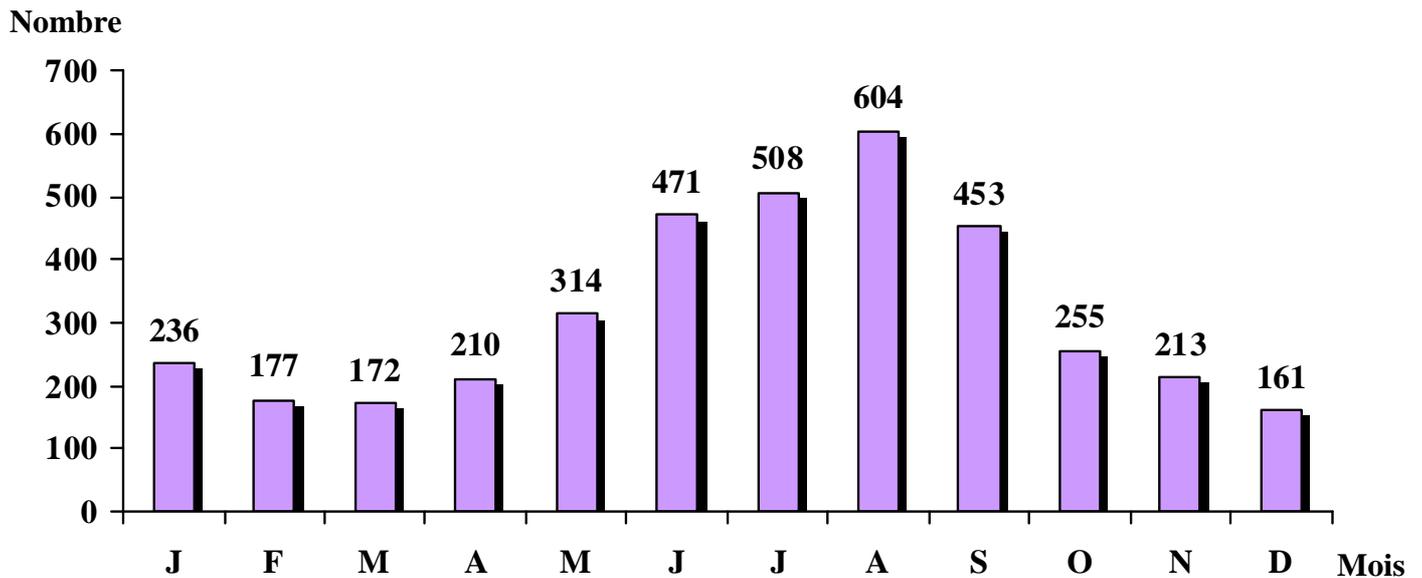
- Résistance aux antibiotiques :

	<i>C. jejuni</i>		<i>C. coli</i>		<i>C. fetus</i>		<i>A. butzleri</i>		Total	
	Testé	Résist.	Testé	Résist.	Testé	Résist.	Testé	Résist.	Testé	Résist.
Erythromycine	2 871	2 (0,07%)	495	33 (6.7 %)	24	0	42	27 (64.2 %)	3 448	65 (1.9 %)
Tétracycline	2 871	1 274 (44,3%)	495	389 (78.5 %)	24	2 (8.3 %)	42	42 (100 %)	3 448	1 716 (49,7 %)
Ciprofloxacine	2 871	1 358 (47,3 %)	495	339 (68.4 %)	24	2 (8.3 %)	42	14 (33.3 %)	3 448	1 721 (49.9 %)
Gentamicine	2 871	0	495	5 (1.0 %)	24	0	42	0	3 448	5 (0,1 %)
Ampicilline	2 871	954 (33.2 %)	495	144 (29,0 %)	24	0	42	32 (76.2 %)	3 448	1 134 (32,9 %)
Augmentin®	2 871	0	495	0	24	0	42	8 (19 %)	3 448	9 (0,2 %)

La différence entre le total et la somme des 4 espèces représentées correspond aux autres espèces isolées (n :16).

Il est intéressant de considérer la résistance à l'acide nalidixique, qui est utilisée comme critère d'identification.

- Répartition mensuelle des souches isolées :



Les Campylobacters ont été isolés toute l'année avec un pic en période estivale.

- Répartition par sexe :

Sexe masculin	2 024	53,6 %
Sexe féminin	1 750	46,4 %

La prédominance masculine est toujours marquée (sex ratio: 1,15).

- Répartition par âge :

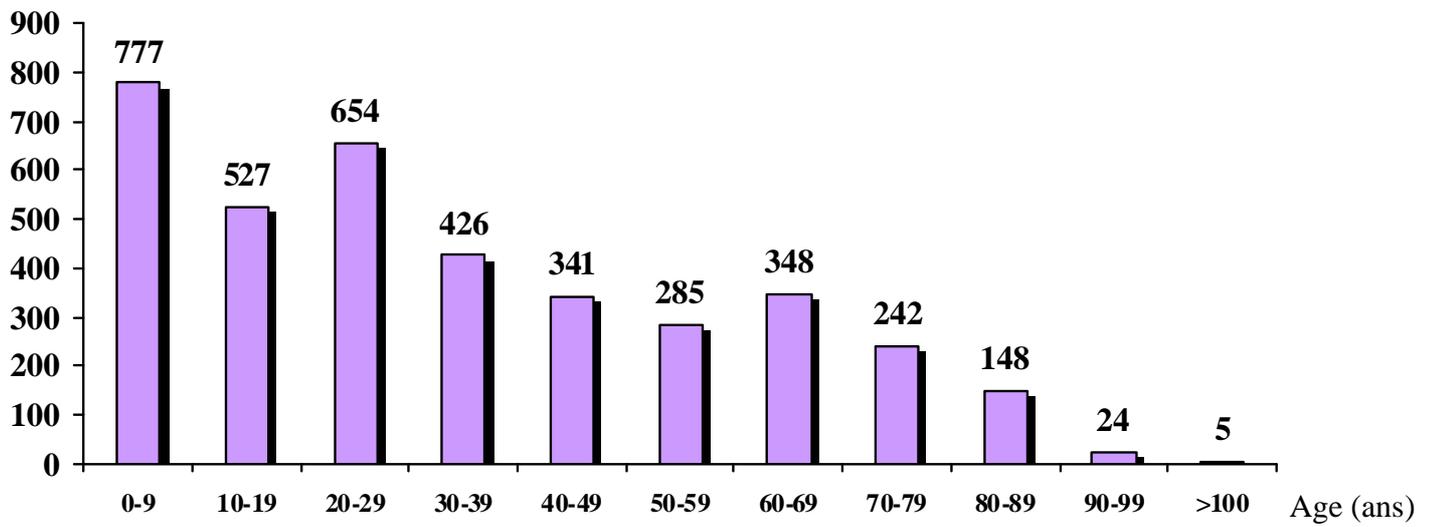
1) Catégories d'âges

Adulte (≥ 15 ans)	2 783	73,7 %
Enfant (1-14 ans)	938	24,9 %
Nourrisson (1-11 mois)	50	1,3 %
Nouveau-né (< 1 mois)	2	0,05 %
Non précisé	1	

Cette répartition est proche de celle des années précédentes.

2) Répartition par tranche d'âge pour l'ensemble des malades (nourrissons + enfants + adultes) dont on connaissait l'âge exact (N = 3773):

Nombre



L'infection à *Campylobacter* est d'abord une infection de l'enfant, mais pas seulement car les 3/4 des cas (75,5 %) sont observés après l'âge de 10 ans.

- Répartition en fonction du type de malade :

Hospitalisation	publique	65	2,0 %	3,6 %
	privée	44	1,3 %	
	non précisé	11	0,3 %	
Consultation		3187		96,3 %
Non précisé		471		

- Voyage à l'étranger :

Un voyage à l'étranger a été signalé 118 fois sur 1 036 personnes (11,5 %) pour lesquelles l'information a été recueillie. Le pays était précisé 112 fois. Les régions concernées étaient l'Afrique (30, dont 10 du Maroc), l'Asie (17), l'Amérique (20), et l'Europe (45, dont 15 de l'Espagne). Dans les autres cas l'information n'était pas donnée.

- Contexte épidémique :

Cas isolés	1 322	95,8%
Cas groupés	58	4.2 %
Non précisé	2 394	

Pour les 58 cas le lieu de contamination supposé a été précisé, dans 50 cas (90,3%) il s'agissait d'une épidémie familiale, dans 5 cas (9,6%) d'une épidémie dans une collectivité et dans 3 cas ce n'était pas précisé.

Les aliments en cause ont été précisés dans 6 cas : poulet (2), veau (2), steak, poisson tous mal cuits.

Statistiques saisie directe (CampyInternet) pour l'année 2016

Annexe 4 bis

Nombre de dossiers saisies : 2255

Répartition identification des souches par nature de prélèvement

	Selles		Sang		Selles et sang		Autre	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
<i>C. jejuni</i>	1899	83	14	0,61	2	0,09	9	0,40
<i>C. coli</i>	265	0,52	2	0,09	1	0,04	0	0
<i>C. fetus ssp. fetus</i>	11	0,48	5	0,22	0	0	2	0,09
<i>C. lari</i>	5	22	0	0	0	0	0	0
<i>C. upsaliensis</i>	3	0,13	0	0	0	0	0	0
<i>Arcobacter butzleri</i>	21	0,92	0	0	0	0	0	0
Autre	13	0,62	2	0,09	0	0	1	0,04

Liste nature prélèvement "Autre"

- 3 biopsies digestives
- 4 biopsies coliques
- 1 liquide d'ascite
- 1 plaie chirurgicale
- 1 liquide articulaire
- 1 valve cardiaque
- 1 lavage colique durant coloscopie

Résistance aux antibiotiques - Global

	S		R		I		Non Fait	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Erythromycine	2131	94,5	53	2,4	0	0	71	3,2
Gentamicine	1570	69,6	20	0,89	2	0,09	663	29,5
Ciprofloxacine	897	39,8	1290	57,2	0	0	68	3,0
Augmentin	2163	95,9	18	0,8	7	0,3	67	3
Ampicilline	1302	57,7	800	35,5	85	3,8	68	3
Tétracycline	901	40	1023	45,4	0	0	331	14,7

Résistance aux antibiotiques - *C. jejuni* (n=1924)

	S		R		I		NonFait	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Erythromycine	1836	95,4	27	1,4	0	0	61	3,2
Gentamicine	1336	69,4	15	0,8	1	0,05	572	29,7
Ciprofloxacine	766	39,8	1098	57,1	0	0	60	3,1
Augmentin	1851	96,2	8	0,4	3	0,2	62	3,2
Tétracycline	814	42,3	824	42,8	0	0	286	14,9
Ampicilline	1078	56	717	37,3	67	3,5	62	3,2

Résistance aux antibiotiques - *C. coli* (n=268)

	S		R		I		Non Fait	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Erythromycine	252	94	14	5,2	0	0	2	0,7
Gentamicine	177	66	4	1,5	0	0	87	32,5
Ciprofloxacine	99	37	168	62,7	0	0	1	0,4
Augmentin	262	97,8	1	0,4	3	1,1	2	0,7
Tétracycline	58	21,6	178	66	0	0	32	11,9
Ampicilline	184	68,6	65	24,5	16	6,0	3	1,1

Résistance aux antibiotiques - *C. fetus* (n=18)

	S		R		I		Non Fait	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Erythromycine	12	66,7	3	16,6	0	0	3	16,6
Gentamicine	17	94,4	0	0	0	0	1	5,6
Ciprofloxacine	8	44,4	6	33,3	0	0	4	22,2
Augmentin	18	100	0	0	0	0	0	0
Tétracycline	10	55,6	3	16,6	0	0	5	27,8
Ampicilline	17	94,4	1	5,6	0	0	0	0

Résistance aux antibiotiques - *Arcobacter butzleri* (21)

	S		R		I		Non Fait	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Erythromycine	10	47,6	9	42,9	0	0	2	9,5
Gentamicine	20	95,2	0	0	1	4,8	0	0
Ciprofloxacine	12	57,1	9	42,9	0	0	0	0
Augmentin	11	52,4	9	0	1	0	0	0
Tétracycline	12	57,1	6	28,6	0	0	3	14,3
Ampicilline	8	38,1	12	57,1	1	4,8	0	0

Nombre de dossiers par mois

- Janvier : 121
- Février : 91
- Mars : 83
- Avril : 121
- Mai : 237
- Juin : 264
- Juillet : 290
- Août : 337
- Septembre : 302
- Octobre : 123
- Novembre : 194
- Décembre : 92

Nombre de souches par sexe

- M : 1237
- F : 1018

Nombre de souches par tranche d'âge

- Adultes (≥ 16 ans) : 1529
- Enfant (≥ 1 ans et ≤ 15 ans) : 637
- Nourrisson (≥ 2 mois et ≤ 11 mois) : 61
- Nouveau-né (≤ 1 mois) : 28

Nombre de dossiers par tranche d'âge de 10 ans

Tranche d'âge Nb

0 - 9 564

Dénombrement des nourrissons

Mois	Nb
0 mois	21
1 mois	7
2 mois	5
3 mois	5
4 mois	7
5 mois	7
6 mois	0
7 mois	0
8 mois	7
9 mois	0
10 mois	9
11 mois	21

Répartition souches pour "voyage à l'étranger"

	Nb	%
Oui	129	6
Non	1179	52
Ne sait pas	947	42

Répartition des dossiers par pays en cas de "voyage à l'étranger"

	Nb	%
Afrique	1	0.77 %
Algérie	4	3.08 %
Allemagne	2	1.54 %
Amérique du sud	1	0.77 %
Angleterre	2	1.54 %
Asie	1	0.77 %
Australie, Iles cocos	1	0.77 %
Autriche	4	3.08 %
Belgique	1	0.77 %
Bulgarie	1	0.77 %
Cameroun	1	0.77 %
Cap-Vert	1	0.77 %
Chine	1	0.77 %
Chypre	1	0.77 %
Congo	1	0.77 %

Croatie	1	0.77 %
Cuba	1	0.77 %
Espagne	22	16.92 %
Etats-Unis	1	0.77 %
Europe	1	0.77 %
Grèce	6	4.62 %
Guinée Bissau	2	1.54 %
Guinée Equatoriale	1	0.77 %
Hongrie	6	4.62 %
Inde	2	1.54 %
Indonésie	2	1.54 %
Irlande	1	0.77 %
Italie	8	6.15 %
Madagascar	1	0.77 %
Maroc	4	3.08 %
Maurice	1	0.77 %
Mayotte	2	1.54 %
Mexique	3	2.31 %
Mongolie	1	0.77 %
Pologne	1	0.77 %
Portugal	3	2.31 %
Réunion	1	0.77 %
Rep.Tcheque	1	0.77 %
Roumanie	2	1.54 %
Russie	1	0.77 %
Sénégal	2	1.54 %
Sri-Lanka	1	0.77 %
SUISSE	1	0.77 %
Thaïlande	4	3.08 %
Togo	1	0.77 %
Tunisie	4	3.08 %

Pays non précisé : 18

Répartition des dossiers par types de cas : isolé ou groupé

	Nb	%
Cas isolé	2156	95,6

Répartition des dossiers pour cas groupé : familial ou collectivité

	Nb	%
Collectivités	5	0,22
Familial	94	4,14

Nombre d'hospitalisations ambulatoires et de consultations : 1807

Nombre d'hospitalisations privées : 91

Nombre d'hospitalisations publiques : 298

Nombre de provenances autres et inconnues : 59

Répartition des dossiers par laboratoire

	Nb	%
CBM 25 Laboratoire de Terre Rouge, Service de bacteriologie (BESANCON)	149	6,60%
Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI) (Lyon Cedex 08)	99	4,39%
CHU du Pays d'Aix (Aix-en-Provence)	53	2,35%
CHU Montpellier (Montpellier cedex 5)	19	0,84%
CHU Reims (REIMS CEDEX)	36	1,60 %
L.A.M. Bio VSM (VAIRES-SUR-MARNE)	94	4,17 %
L.A.M. Schuh/Biosphère (STRASBOURG)	588	26,07%
Laboratoire Bio86 (POITIERS)	172	7,63%
Laboratoire Bioliance (NANTES)	228	10,11%
Laboratoire Biopole 66 Cabestany (Cabestany)	68	3,01%
Laboratoire BIOXA-GILLARD (REIMS)	303	13,45%
Laboratoire de Bacteriologie (TOULOUSE)	203	9,00%
LXBio-Rodez (La Primaube)	243	10,78 %

Nombre de souches C. fetus : 18

Bilan Campylobacter 2016

Réseau de surveillance des laboratoires hospitaliers**- Résultats globaux :**

Nombre de souches reçues : 1 200*
 Nombre de souches ayant pu être étudiées : 1 112

88 souches (7,35 %) n'ont pas donné de subcultures.

*de 1197 malades car dans 3 cas il y avait une double population

Ces souches ont été adressées par les laboratoires de 86 hôpitaux répartis sur le territoire national.

- Répartition par espèces et par prélèvements :

1) Espèces identifiées au Centre

	Selles	Sang	Autres sites	Total	
<i>C. jejuni</i>	869	34	4*	907	(81,7%)
<i>C. coli</i>	125	2	1**	128	(11,5%)
<i>C. fetus</i>	13	34	4***	51	(4,6%)
<i>C. lari</i>	9	0	0	9	(0,8%)
<i>C. hyointestinalis</i>	2	0	0	2	
<i>C. concisus</i>	2	0	0	2	
<i>C. curvus</i>	2	0	0	2	
<i>C. rectus</i>	0	0	1	1	
<i>C. lanienae</i>	1	0	0	1	
<i>C. ureolyticus</i>	0	1	0	1	
<i>Campylobacter spp.</i>	0	0	1	1	
<i>A. butzleri</i>	7	0	0	7	(0,6%)
	1 030	71	11	1 112	

Parmi les souches reçues nous avons identifié en plus 33 souches de *Sutterella wadsworthensis*.

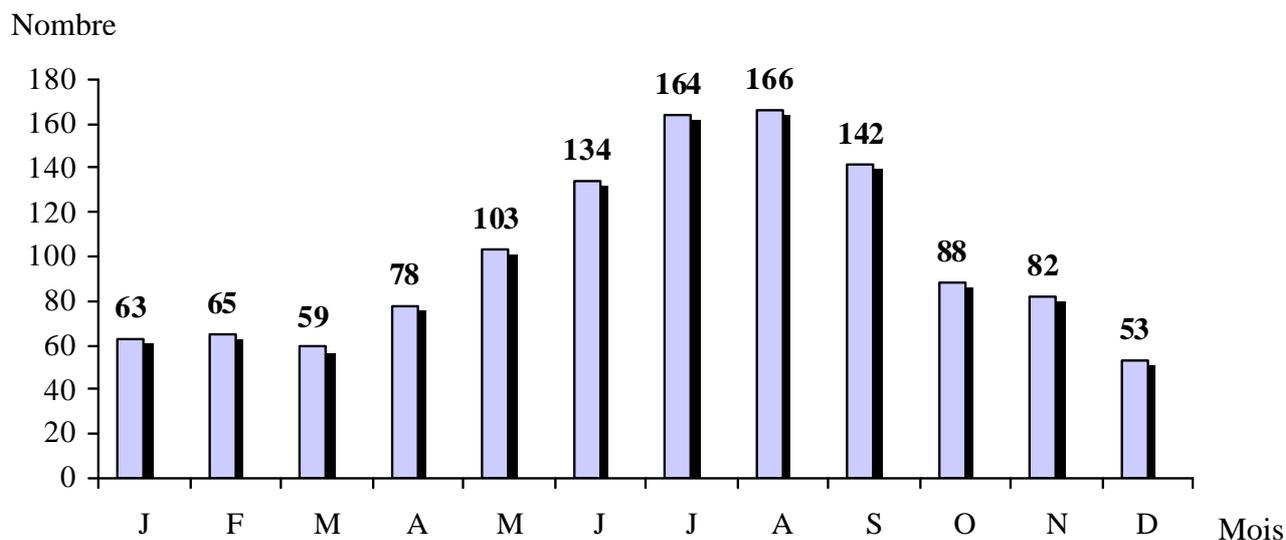
Les sites d'isolement pour les prélèvements autres que les selles et le sang ont été

- pour *C. jejuni* : Biopsies coliques 4,
- pour *C. coli* : Liquide articulaire : 1
- pour *C. fetus* : Liquide articulaire : 1, liquide d'ascite : 1, LCR : 1, Abscess : 1,
- pour *C. rectus* : Phlegmon de l'amygdale : 1
- pour *Campylobacter spp* : Cathéter : 1

- Résistance aux antibiotiques :

	<i>C. jejuni</i>		<i>C. coli</i>		<i>C. fetus</i>		<i>A. butzleri</i>		Total	
	Testé	Résist.	Testé	Résist.	Testé	Résist.	Testé	Résist.	Testé	Résist.
Erythromycine	907	3 (0,3%)	128	9 (7,03 %)	51	0	7	2 (28,5%)	1 112	14 (1,2 %)
Tétracycline	907	437 (48,1%)	128	96 (75 %)	51	5 (9,8%)	7	6 (85,7 %)	1 112	545 (49%)
Gentamicine	907	1 (0,1%)	128	4 3,13%)	51	0	7	0	1 112	6 (0,5 %)
Ampicilline	907	338 (37,2 %)	128	36 (28,1%)	51	0	7	3 (42,9%)	1 112	381 (34,3%)
Augmentin®	907	0	128	0	51	0	7	1 (14,3%)	1 112	1
Ciprofloxacine	907	507 (55,9 %)	128	89 (69,5%)	51	8 (15,7%)	7	2 (28,5%)	1 112	612 (55,0%)

- Répartition mensuelle des souches isolées :



La répartition saisonnière est moins marquée que pour les laboratoires de ville.

- Répartition par sexe :

Sexe masculin	678	56,6 %
Sexe féminin	519	43,3 %

La prédominance masculine était cette année encore très marquée (sex ratio: 1,3).

- Répartition par âge :

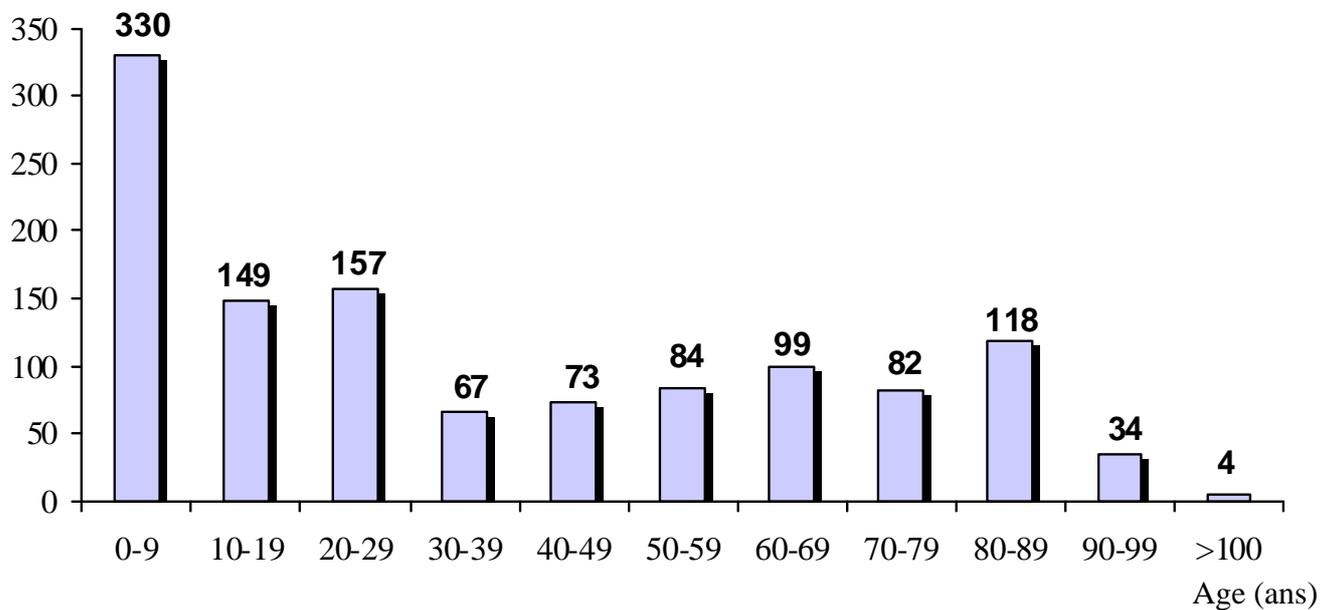
1) Catégories d'âges

Adulte (≥ 15 ans)	789	65,9 %
Enfant (1-14 ans)	350	29,2 %
Nourrisson (1-11 mois)	52	4,3 %
Nouveau-né (< 1 mois)	6	0,5 %

Cette répartition est proche de celle des années précédentes.

2) Répartition par tranche d'âge (nourrissons + enfants + adultes) dont on connaissait l'âge exact :

Nombre



L'infection à *Campylobacter* est d'abord une infection de l'enfant (plus du ¼ des cas avant 10 ans), mais il existe également un pic chez les sujets âgés (80-89).

- Répartition en fonction du type de malade :

Hospitalisation	publique	1 086	94, %	} 99 %
	privée	5	0,4 %	
	non précisé	52	4,5 %	
Consultation		12		1 %
Non précisé		42		

- Voyage outremer :

Un voyage à l'étranger a été signalé 25 fois sur 466 personnes (5,3%) pour lesquelles l'information a été recueillie. Le pays était précisé 22 fois et il s'agissait dans 7 cas d'un pays africain, dans 2 cas d'un pays asiatique, dans 9 cas d'un pays européen, dans 4 cas d'un pays d'Amérique.

- Contexte épidémique :

Cas isolé : 602	(94,6 %)
Cas groupé : 34	(5,4 %)
Non précisé : 561	

Pour 34 cas groupés où le lieu de contamination supposé a été précisé, dans 27 (79%) cas il s'agissait d'une épidémie familiale, dans 7 cas (21%) d'une épidémie dans une collectivité. Dans 2 cas d'épidémie familiale, les aliments incriminés ont été des moules et un repas Mc Donald.

Bilan 2016 CNR - Campylobacter Typage

	Date	Demandeur	Isolats	Méthode(s)	Résultat
1	Janvier	LABM Bioloie REUNIS	3 <i>C. jejuni</i>	Comparaison antibiogrammes et RAPD	2 souches sur 3 issues du même isolat
3	Janvier	CHU de Bordeaux	2 <i>H. pylori</i>		2 souches issues du même isolat
4	Avril	Hopital Pompidou / CH Necker	2 <i>C. coli</i>		2 souches différentes
5	Avril	LABM Biosud / CHU Toulouse	3 <i>C. jejuni</i>		2 souches sur 3 issues du même isolat
6	Juillet	CH Valence	2 <i>C. fetus</i>		Ininterprétable (profils identiques mais comme les témoins) - difficulté connue de typer <i>C. fetus</i>
7	Juillet	CH Firminy	3 <i>C. jejuni</i>		3 souches issues du même isolat
8	Septembre	LABM CBM25 Terre Rouge / Beaumont	5 <i>C. jejuni</i>		3 souches issues du même isolat et 2 autres souches issues d'un même autre isolat



Centre National de Référence des
Campylobacters et Hélicobacters



université
de BORDEAUX



Statistiques du site du CNRCH

Année 2016

Introduction

Cette analyse d'audience porte sur l'année 2016. Elle porte sur la totalité des pages du site internet du CNRCH (<http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr>).

Fréquentation 2016

Sur l'année 2016, le site a accueilli environ 3918 visiteurs qui ont vu plus de 10 821 pages (contre 2837 visiteurs et 8400 pages vues en 2015).

La durée moyenne de visite est d'environ 3 minutes 23 secondes pour environ 4,1 pages vues.

Les pages les plus consultées sont les suivantes :

1. page d'accueil (35% des visites)
2. page d'envoi des souches (17,5% des visites)
3. Actualité « Bordereau d'envoi courrier » (8%)
4. présentation du CNRCH (3,8% des visites)
5. Les centres CNR (3,7% des visites)

Fréquentation 2006 - 2016

Entre 2006 et 2016, le site a accueilli environ 38 940 visiteurs uniques qui ont vu plus de 104 218 pages.

Année	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Visiteurs	4281	4633	4548	3897	4078	3426	2811	2333	2178	2837	3918
Pages vues	9806	10828	10964	9188	10255	9923	8893	7983	7157	8400	10821

Affluents

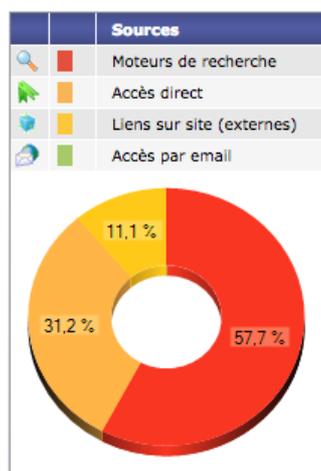
L'analyse des affluents permet de savoir par quels moyens les visiteurs sont arrivés sur le site.

Sur la période étudiée (Année 2016), une large majorité des visiteurs (57,7%) sont venus par l'intermédiaire des moteurs de recherche, soit une baisse de 3,1 points par rapport à 2015.

L'accès direct ne représente que 31,2% des visites. Ce sont tous les visiteurs ayant directement tapés l'adresse dans leur navigateur Internet. C'est en quelque sorte la notoriété spontanée du site, le nombre de personnes qui connaissent l'URL officielle du site (suite à la lecture de documents, une conférence, ...).

Les liens externes représentent plus de 11,1% des visites. En effet, le site CNRCH est très bien référencé sur de nombreux annuaires mais aussi sur un nombre important de sites traitant des mêmes domaines.

Affluents – Année 2016



Source: Xiti.com

Activité des moteurs de recherche:

Le site du CNRCH est présent dans les moteurs de recherche et annuaires les plus importants (Google, Bing) et de nombreux moteurs alternatifs (ex : Ask, Exalead,...).

Les mots-clés utilisés pour accéder au site sont : « cnr campylobacter », « cnr campylo », « cnrch », « cnr helicobacter » ou une combinaison de mots avec un de ces termes.

Géolocalisation

La majorité des visiteurs proviennent de France (82,8%), suivi par les Etats-Unis (2,6%), le Maroc (2,3%), l'Algérie (2,3%), la Belgique (1,6%), la Tunisie (1,2%), ...

Ces données sont cohérentes car le site et son contenu est en langue française, et s'adresse essentiellement à un public français.