

# Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*

Revised french  
recommendations on the  
management of  
*Helicobacter pylori*  
infection

Dominique Lamarque<sup>(1)</sup>, Christophe Burucoa<sup>(2)</sup>, Anne Courillon-Mallet<sup>(3)</sup>, Jean-Dominique de Korwin<sup>(4)</sup>, Jean-Charles Delchier<sup>(5)</sup>, Jean-Louis Fauchère<sup>(2)</sup>, Nicolas Kalach<sup>(6)</sup>, Agnès Labigne<sup>(7)</sup>, Philippe Lehours<sup>(8)</sup>, Francis Mégraud<sup>(6)</sup>, Josette Raymond<sup>(9)</sup>, et le Groupe d'Études Français des *Helicobacter*

<sup>1</sup> Hôpital Ambroise Paré, service d'hépatogastroentérologie, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104, Boulogne-Billancourt, France

<sup>2</sup> CHU La Milétrie, service de bactériologie, Poitiers, France

<sup>3</sup> Hôpital de Villeneuve Saint Georges, service hépatogastroentérologie

<sup>4</sup> CHU de Nancy - Hôpital Central, service de médecine interne H, Nancy, France

<sup>5</sup> Hôpital H. Mondor, service d'hépatogastroentérologie, Créteil, France

<sup>6</sup> Groupe hospitalier de l'Institut Catholique de Lille, unité de pédiatrie, France

**HEPATO-GASTRO  
et Oncologie digestive**

Tirés à part : D. Lamarque

## Résumé

Les ulcères duodénaux et gastriques sont des indications formelles de la recherche et de l'éradication de *H. pylori*. L'éradication de *H. pylori* favorise la cicatrisation et prévient la récurrence des ulcères qu'ils aient été hémorragiques ou non.

L'éradication de *H. pylori* fait partie de la prise en charge initiale de tous les lymphomes gastriques du MALT. Elle peut suffire à obtenir une rémission durable particulièrement en cas de lésion localisée (stade I de la classification de Ann Arbor) et d'absence de la translocation t(11;18).

La recherche et l'éradication de *H. pylori* sont justifiées chez les patients ayant une endoscopie pour dyspepsie même en l'absence de lésion visible. Chez des patients issus d'une population à forte prévalence (> 50 %) sans facteurs de risque d'ulcère (antécédents, âge, prise d'AINS) et de cancer gastrique, la stratégie qui consiste à tester la présence de *H. pylori* et éradiquer la bactérie sans endoscopie préalable reste une option possible. Dans un pays comme la France à faible prévalence de l'infection et avec un haut niveau de résistance de *H. pylori* aux antibiotiques, l'exploration endoscopique doit-être envisagée en première intention.

L'éradication de *H. pylori* n'est pas un traitement du reflux gastro-œsophagien. Les indications de recherche et de traitement de l'infection à *H. pylori* ne sont pas modifiées par la présence d'un reflux gastro-œsophagien. L'éradication peut être envisagée en cas de traitement par IPP au long cours pour réduire la progression de l'atrophie et de la métaplasie intestinale.

La recherche et l'éradication de *H. pylori* sont recommandées avant de commencer un traitement par AINS, particulièrement en cas de traitement prolongé. La recherche et l'éradication de *H. pylori* sont recommandées en cas de prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose chez des patients ayant eu un ulcère compliqué ou non. L'éradication ne dispense pas d'un traitement par IPP en cas de facteur de risque associé.

Une infection par *H. pylori* doit être cherchée et traitée chez les patients ayant une anémie par carence en fer sans cause retrouvée, une carence en vitamine B12, un purpura thrombopénique chronique idiopathique.

Pour citer cet article : Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchère JL, Kalach N, Labigne A, Lehours P, Mégraud F, Raymond J. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro* 2012 ; 19 : 475-502. doi : 10.1684/hpg.2012.0761

<sup>7</sup> Institut Pasteur,  
Paris, France

<sup>8</sup> Unité INSERM U853,  
Université Bordeaux Segalen,  
laboratoire de bactériologie, Bordeaux,  
France

<sup>9</sup> Hôpital Cochin,  
service de bactériologie,  
Paris, France

**e-mail : <dominique.lamarque@apr.  
aphp.fr>**

L'infection par *H. pylori* doit être recherchée et traitée chez les patients ayant des antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré, une mutation des gènes de réparation de l'ADN (HNPCC), des lésions pré-néoplasiques : atrophie avec ou sans métaplasie intestinale ayant eu une résection localisée d'un cancer gastrique, un traitement au long cours (au moins 6 mois) par antisécrétoires gastriques (IPP).

La prévention du cancer gastrique justifie le dépistage et le traitement de l'infection de *H. pylori* par une endoscopie digestive avant une chirurgie bariatrique par by-pass gastrique. La présence des lésions préneoplasiques gastriques sévères ou diffuses doit faire préférer un montage chirurgical n'isolant pas la cavité gastrique.

Le test rapide à l'uréase est utilisable pour un diagnostic rapide de l'infection à *H. pylori*. Sa négativité n'exclut pas une infection. Le test n'est pas recommandé pour le contrôle de l'éradication et chez les patients traités par IPP ou antibiotiques.

L'examen histologique permet d'évaluer les lésions de la muqueuse et de détecter l'infection par *H. pylori*. Si une gastroscopie est réalisée, un minimum de cinq biopsies est nécessaire pour le diagnostic de l'infection et des lésions histologiques : une de l'angle de la petite courbure, deux du corps gastrique (petite et grande courbure), deux de l'antrum (petite et grande courbure).

La culture de *H. pylori* avec étude de la sensibilité aux antibiotiques est recommandée chaque fois que possible et particulièrement après échec d'un traitement d'éradication. L'amplification génique est une alternative à la culture avec antibiogramme. Cette technique doit être développée.

La sérologie ne permet pas de contrôler l'éradication et ne peut être utilisée seule pour le diagnostic initial. La sérologie est particulièrement recommandée dans les situations où les autres tests sont mis en défaut : ulcère hémorragique, atrophie glandulaire, lymphome du MALT, utilisation récente d'antibiotiques ou d'IPP.

Le test respiratoire à l'urée marquée au <sup>13</sup>C est utilisable pour le diagnostic et est fortement recommandé pour le contrôle de l'éradication, sous réserve de sa réalisation au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IPP.

La recherche d'antigènes bactériens par tests monoclonaux est recommandée pour le diagnostic et le contrôle de l'éradication, si le test respiratoire n'est pas réalisable.

Lorsqu'une endoscopie est nécessaire, la recherche de *H. pylori* et l'étude de sa résistance aux antibiotiques sont recommandées. L'infection doit être prouvée par culture ou l'association de l'histologie avec le test à l'uréase rapide.

La trithérapie à base de clarithromycine ne doit plus être prescrite en traitement probabiliste de première ligne en France.

La thérapie séquentielle doit être recommandée en première ligne en France.

Sous réserve de son approbation par les autorités de santé françaises, l'antibiothérapie probabiliste par une quadrithérapie associant IPP, tétracycline, métronidazole et bismuth est l'alternative la plus intéressante particulièrement chez les patients allergiques aux bêta-lactamines ou ayant reçu précédemment des macrolides quelle qu'en soit l'indication.

Le contrôle de l'éradication doit être systématique après 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 15 jours d'arrêt des IPP.

Après un échec d'éradication de *H. pylori* et en absence de l'isolement de la souche, les antibiotiques déjà employés dans les précédentes associations

thérapeutiques ne doivent pas être réutilisés. Chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de clarithromycine, le traitement séquentiel doit être proposé. Chez les patients ayant reçu de la clarithromycine, la quadrithérapie associant IPP, tétracycline, métronidazole et bismuth est une alternative, sous réserve de son approbation par les autorités de santé française.

Après un échec d'éradication la détermination par des techniques de PCR des mutations bactériennes associées aux résistances pour la clarithromycine et pour la lévofloxacine est une autre alternative permettant de prescrire une trithérapie orientée.

Après deux échecs d'éradication, la pratique d'une endoscopie pour isolement et antibiogramme de la souche est indispensable pour orienter un nouveau traitement.

■ **Mots clés** : *H. pylori*, diagnostic, traitement

### **Abstract**

*The gastric and duodenal ulcers are indications of research and eradication of H. pylori. Eradication of H. pylori promotes healing and prevents recurrence of ulcers.*

*Eradication of H. pylori is part of the initial management of all gastric MALT lymphoma. Eradication may be sufficient to achieve lasting remission especially if the lesion is localized (stage I of the Ann Arbor classification) and in the absence of t (11 ; 18) translocation.*

*Search and eradication of H. pylori are justified in dyspepsia for patients having normal endoscopy. In patients issued from area with high prevalence of infection (> 50 %) the strategy of testing the presence of H. pylori and eradicate the bacterium without endoscopy remains an option if any risk factors for ulcer (history, age, NSAIDs) or gastric cancer are absent. In a country like France where the prevalence of infection is low but with high level of strains resistance to antibiotics, endoscopy should be considered first. The eradication of H. pylori is not a treatment of gastroesophageal reflux. The indications for H. pylori search and treatment are not modified by the presence of gastroesophageal reflux. Eradication should be considered for patients with long term PPI therapy in order to reduce the progression toward atrophy and intestinal metaplasia.*

*The search and eradication of H. pylori are recommended prior treatment with NSAIDs, especially in prolonged treatment. The search and eradication of H. pylori are recommended in patient's receiving NSAIDs or low-dose aspirin and who have history of complicated ulcer or not. The eradication does not exclude a PPI treatment in patients with high risks factors.*

*Infection with H. pylori should be sought and treated in patients with iron deficiency anemia without obvious cause or with a vitamin B12 deficiency or a Idiopathic thrombocytopenic purpura.*

*Infection with H. pylori should be sought and treated in patients with a family history of gastric cancer in the first degree, mutations in DNA mismatch repair genes (HNPCC), pre-neoplastic lesions: atrophy with or without intestinal metaplasia, previous limited resection for gastric cancer, a long-term treatment by PPI (at least 6 months) .*

*The prevention of gastric cancer justifies endoscopy for screening and H. pylori treatment of prior a gastric bypass for bariatric purpose. In case of severe or diffuse preneoplastic lesions, a surgical procedure without isolating the gastric cavity must be preferred.*

*The rapid urease test allows rapid diagnosis of infection with H. pylori. Its negativity does not exclude infection. The test is not recommended for the control and eradication in patients treated with PPIs or antibiotics.*

*Histological examination assesses the mucosal lesions and detects infection by H. pylori. If a gastroscopy was performed, a minimum of five biopsies is needed for diagnosis of infection and histological lesions: one of the angle of the lesser curvature, two from the gastric body (small and large curvature), two of the antrum (small and large curvature).*

*Culture of H. pylori with antibiotic sensitivity testing is recommended whenever possible and especially after failure of eradication therapy.*

*Gene amplification is an alternative to culture with antibiotic susceptibility testing. This technique must be developed.*

*Serology does not control eradication and can not be used alone for initial diagnosis. Serology is particularly recommended in situations where other tests have likewise failed: bleeding ulcer, glandular atrophy, MALT lymphoma, recent use of antibiotics or PPIs.*

*The 13C urea breath test can be used for diagnosis and is highly recommended for validate eradication, subject to its realization at least 4 weeks after discontinuation of antibiotics and at least two weeks after discontinuation of PPI therapy.*

*The search for bacterial antigens by monoclonal test is recommended for the diagnosis and validation of eradication, if the breath test is not feasible.*

*When endoscopy is required, the search for H. pylori and the study of resistance to antibiotics are recommended.*

*The infection must be proven by culture or histology associated with the rapid urease test.*

*Based triple therapy of clarithromycin should no longer be prescribed as first-line empirical treatment in France. The sequential therapy should be recommended as first line in France.*

*Subject to approval by the French health authorities, the empiric antibiotic quadruple therapy combining PPI, tetracycline, metronidazole and bismuth is the most interesting alternative especially in patients allergic to beta-lactams or in those having received previously macrolides.*

*Eradication control must be systematic 4 weeks after ending antibiotic treatment and 15 days after stopping PPIs.*

*After failure of eradication of H. pylori and in the absence of isolation of the strain, antibiotics already used in previous therapy must not be reused.*

*In patients who have not previously received clarithromycin sequential therapy should be offered. In patients who received clarithromycin, quadruple therapy combining PPI, tetracycline, metronidazole and bismuth is an alternative, subject to approval by the French health authorities.*

*After failure to eradicate the determination by PCR techniques of bacterial mutations associated with resistance to clarithromycin and levofloxacin is an alternative to prescribing guided combination.*

*After two failures to eradicate the practice of endoscopy for isolation and sensitivity testing is essential to guide further treatment.*

■ **Key words:** *H. pylori*, diagnosis, treatment

**L**es précédentes recommandations sur la prise en charge de l'infection en France datent de 1999 [1]. Les connaissances médicales ont progressé depuis 12 ans. Le rôle de la bactérie dans les syndromes dyspeptiques, les

ulcères provoqués par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les lésions précancéreuses de l'estomac a été précisé. Les schémas thérapeutiques d'éradication ont également évolué. La fréquence de la résistance aux antibiotiques a

augmenté. Il est donc nécessaire d'actualiser les recommandations concernant la recherche et le traitement de *H. pylori*.

Ce texte s'appuie sur les dernières recommandations européennes [2], nord-américaines [3] et asiatiques [4] parues en 2007 et 2008. Les dernières recommandations européennes issues de la réunion du 12 et 13 novembre 2010 (Maastricht IV consensus) viennent d'être publiées [5].

## Quelles sont les indications de la recherche et du traitement de l'infection par *H. pylori* ?

Les précédentes conférences de consensus françaises ont établi le lien entre certaines pathologies telles que les ulcères gastro-duodénaux et l'infection par *H. pylori*. [1] Ces pathologies constituent une indication de recherche et de traitement qui continue à faire consensus.

### L'ulcère gastrique et duodéal

Le rôle de *H. pylori* dans la survenue des ulcères gastriques et duodénaux est bien établi [6].

L'effet de l'éradication de *H. pylori* sur la cicatrisation des ulcères est différent selon qu'il s'agit d'un ulcère duodéal ou d'un ulcère gastrique. Une méta-analyse incluant 57 essais a montré que l'éradication seule permettait un taux de cicatrisation plus élevé des ulcères duodénaux que des ulcères gastriques [7]. L'éradication avait un effet bénéfique majeur dans la prévention de la récurrence des ulcères qu'ils soient duodénaux ou gastriques. Selon une méta-analyse, les taux de récurrence de 2 mois à 5 ans des ulcères duodénaux et gastriques étaient de 14 % et 15 %, respectivement, après éradication *versus* 64 % et 52 % sans éradication de la bactérie [7]. Une autre méta-analyse a montré que l'éradication de *H. pylori* diminuait la récurrence de l'hémorragie ulcéreuse de 17 % (taux brut) en cas de traitement antisécrétoire de courte durée, et de 4 % en cas de traitement d'attaque suivi de traitement d'entretien au long cours (ranitidine 150 à 300 mg/j ou IPP 20 mg/j) [8]. Une revue Cochrane a montré que l'obtention de la cicatrisation par éradication de *H. pylori* était aussi efficace sur la récurrence hémorragique que le traitement d'entretien par antisécrétoires [9].

Dans le cas des ulcères associés à une infection par *H. pylori* dont l'éradication n'a pas été obtenue, le traitement par IPP doit être maintenu jusqu'à la réussite d'une nouvelle tentative d'éradication [10]. En cas d'ulcère duodéal compliqué ou d'ulcère gastrique non compliqué ou compliqué, il est recommandé de poursuivre le traitement par IPP seul à pleine dose, pendant 3 à 7 semaines selon la symptomatologie clinique (douleurs, hémorragies) et/ou la taille de l'ulcère à l'endoscopie.

“ L'éradication de *H. pylori* favorise la cicatrisation et prévient la récurrence des ulcères gastro-duodénaux hémorragiques ou non ”

### Le lymphome extraganglionnaire de la zone marginale de type lymphome du MALT

Chez les patients ayant un lymphome gastrique du MALT la prévalence de l'infection à *H. pylori* est de 92 % [11, 12]. Des études prospectives ont montré que l'éradication de *H. pylori* permet la régression du lymphome chez 60 à 90 % des patients [13] avec maintien de la rémission à 5 ans chez 87 à 97 % des patients initialement répondeurs [14-17]. Une analyse faite à partir de 34 études incluant 1 271 patients a montré une régression des lésions chez 973/1 250 (77,8 %) patients ayant un lymphome gastrique du MALT dont l'infection à *H. pylori* avait été traitée avec succès [18].

La régression tumorale est plus fréquente en cas de lymphome du MALT localisé (stade I de la classification de Ann Arbor) [19, 20]. En revanche, la présence d'adénopathies péri-gastriques à l'écho-endoscopie et d'une translocation t(11;18) entraînant une fusion des gènes *API2-MALT1* sont des facteurs de mauvaise réponse tumorale après l'éradication de la bactérie [21, 22]. Cependant, les auteurs s'accordent pour recommander l'éradication de *H. pylori* chez tous les patients infectés atteints d'un lymphome du MALT. En pratique, compte tenu de la difficulté du diagnostic de l'infection en cas de lymphome du MALT, un traitement d'éradication systématique est généralement recommandé, même si la bactérie n'est pas mise en évidence [23].

“ La présence d'adénopathies péri-gastriques à l'écho-endoscopie et d'une translocation t(11;18) sont des facteurs de mauvaise réponse tumorale après l'éradication de la bactérie ”

### Dyspepsie

#### • Dyspepsie fonctionnelle explorée par endoscopie

Le bénéfice symptomatique de l'éradication chez les patients dyspeptiques n'ayant aucune lésion endoscopique est resté longtemps controversé [24-32]. Les méta-analyses et revues rapportent un bénéfice clinique faible mais significatif par rapport au placebo (8 %) avec un risque relatif de persistance des symptômes de 0,91 (intervalle de confiance 95 % : 0,86-0,95) [33-35]. Le nombre de patients à traiter pour guérir 1 cas de

dyspepsie est de 15 (Intervalle de confiance 95 % : 10 à 28) [35].

“ Le nombre de patients à traiter pour guérir un cas de dyspepsie est estimé à 15 ”

#### • Dyspepsie non explorée par endoscopie

La stratégie qui consiste à rechercher la présence de *H. pylori* par une méthode non invasive puis à éradiquer la bactérie en l'absence de signe d'alarme (amaigrissement, anémie ou hémorragie extériorisée, dysphagie, prise d'AINS, altération de l'état général...) chez un patient ayant peu de risque d'avoir une lésion maligne (âge < 45 ou 50 ans) reste recommandée dans certains pays [3]. Le bénéfice de cette stratégie est controversé dans les pays à faible prévalence de l'infection comme la France. Certains recommandent plutôt le traitement par IPP [3]. Une méta-analyse de trois essais contrôlés totalisant 1 547 patients dans lesquels le taux d'infection variait de 24 à 29 %, a montré une efficacité symptomatique équivalente à 12 mois entre le traitement d'éradication et le traitement par antisécrétoire (OR = 0,99 ; IC 95 % : 0,95-1,03) [36]. Cette stratégie n'apporte pas de bénéfice à long terme dans une population à faible prévalence [37].

“ Le taux de résistance de *H. pylori* aux antibiotiques et les taux d'éradication inférieurs à 70 % en première ligne actuellement observés en France sont des arguments contre la recherche de *H. pylori* par une méthode non invasive suivi de son éradication ”

#### Le reflux gastro-œsophagien

Les études épidémiologiques ont montré une relation inverse entre la prévalence de l'infection à *H. pylori* et celle du reflux gastro-œsophagien ainsi que celle de l'adénocarcinome de l'œsophage [38]. Toutefois, l'effet protecteur de l'infection n'est pas démontré. La revue systématique de 27 études n'a pas montré d'apparition ou d'aggravation de symptômes de reflux, ou d'apparition d'une œsophagite après éradication chez des patients ayant un ulcère duodénal [39]. Une méta-analyse évaluant le risque d'apparition des symptômes de reflux chez les sujets ayant eu un traitement d'éradication de *H. pylori* par rapport à ceux n'ayant pas reçu de traitement d'éradication n'a pas montré d'augmentation des fréquences de l'œsophagite et des symptômes de reflux [40]. Aucune aggravation de symptômes préexistants n'était observée

après éradication. L'exposition de l'œsophage à l'acide, la sévérité de l'œsophagite et l'efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons est similaire entre les patients infectés ou non [41-43].

“ L'éradication de *H. pylori* ne favorise pas l'apparition de symptômes ou d'une œsophagite ou l'aggravation de symptômes de reflux préexistants ”

Une méta-analyse des études cas-témoin employant la sérologie montre une moindre prévalence de l'infection par *H. pylori* chez les patients ayant une muqueuse de Barrett par rapport aux sujets témoins (OR = 0,50, 95 % IC : 0,27-0,93) [44].

Chez les patients recevant des traitements antisécrétoires prolongés pour le reflux, une accélération de l'extension de l'atrophie muqueuse gastrique a été évoquée. Mais jusqu'à présent, l'éradication préventive des malades sous IPP au long cours n'a pas été formellement recommandée [45, 46]. Une étude prospective randomisée en Chine a comparé 193 patients infectés par *H. pylori* et traités par IPP au long cours avec 100 patients non infectés [47]. Après un suivi de deux ans, l'éradication entraînait dans le groupe infecté une régression ou une moindre progression de l'atrophie et de la métaplasie intestinale par rapport au groupe non traité. Chez les patients non infectés qui avaient peu d'atrophie on n'observait pas de modification sous traitement par IPP. Ces résultats obtenus dans une population asiatique avec forte incidence d'atrophie et de métaplasie intestinale étaient très en faveur de l'efficacité d'une éradication bactérienne préventive [47].

“ L'éradication de *H. pylori* stoppe la progression des lésions pré-néoplasiques de la muqueuse gastrique lors de la prise prolongée d'IPP ”

#### Prévention des lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou l'aspirine

Une méta-analyse ayant inclus les données de 25 études observationnelles a montré que l'infection par *H. pylori* et la prise d'AINS étaient des facteurs de risque indépendants d'ulcère compliqué ou non. Ces facteurs étaient additifs [48]. Une méta-analyse portant sur 5 études a montré que l'éradication de *H. pylori* était associée à la diminution de l'incidence des ulcères chez les patients prenant des AINS (odds ratio (OR) : 0,43, intervalle de confiance 95 % : 0,14-0,49). Cette réduction n'était observée que chez les

patients n'ayant jamais pris d'AINS (OR : 0,26, intervalle de confiance 95 % : 0,14-0,49) alors que les consommateurs anciens, même occasionnels n'en tiraient pas bénéfice (OR : 0,95, intervalle de confiance 95 % : 0,53-1,72) [49, 50]. L'éradication de *H. pylori* n'élimine cependant pas le risque d'ulcère hémorragique.

Il n'y a pas d'étude publiée concernant la prévention primaire des ulcères et des hémorragies liées à la prise d'aspirine à faible dose.

La recherche et l'éradication de *H. pylori* sont recommandées en cas de prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose chez des patients ayant eu un ulcère compliqué ou non [51, 52]. Cependant, l'éradication de *H. pylori* n'élimine pas le risque de récurrence d'ulcère hémorragique sous aspirine et AINS et la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est plus efficace que l'éradication seule [52, 53]. Après prise d'aspirine à faible dose, l'impact de l'éradication sur la récurrence hémorragique est plus marqué qu'après prise d'AINS. Cependant, le traitement d'entretien par IPP reste recommandé. En effet, le risque de récurrence a été évalué à 18,8 %, 6 mois après un premier ulcère hémorragique chez des patients infectés et ayant reçu un traitement d'éradication, *versus* 4,4 % chez ceux prenant en plus un IPP ( $P < 0,05$ ) [54].

**“ Les patients recevant un traitement au long cours par aspirine et ayant eu un ulcère gastroduodéal hémorragique doivent avoir une recherche de *H. pylori* et, si elle est positive, recevoir un traitement d'éradication ”**

### **Anémie par carence en fer**

Une relation entre anémie par carence en fer et *H. pylori* a été évoquée. Plusieurs mécanismes ont été décrits pour expliquer la relation entre anémie par carence en fer et infection : malabsorption du fer non réduit en sels ferriques par achlorhydrie du fait d'une atrophie glandulaire, hémorragie occulte par micro-érosions ou consommation de fer par la bactérie en cas de gastrite active [55].

Des études cas-témoins et deux méta-analyses ont conclu que l'infection par *H. pylori* était un facteur de risque d'anémie par carence en fer [55-58]. La recherche et l'éradication de *H. pylori* est recommandée par les experts de l'anémie par carence martiale [59].

### **Carence en vitamine B12**

L'inflammation de la muqueuse du corps gastrique et l'éventuelle progression de la gastrite vers l'atrophie s'accompagnent d'une diminution de la sécrétion d'acide et de pepsinogène indispensables à la libération de la

vitamine B12 des protéines. Le déficit d'absorption provoque un défaut de méthylation de l'homocystéine dont la concentration s'accroît dans le plasma. Dans une étude prospective, la plupart des patients n'avaient pas d'atrophie glandulaire et la cause de la carence en vitamine B12 paraissait en rapport avec l'infection elle-même [60].

### **Purpura thrombopénique chronique idiopathique**

Différentes études cas-témoins ont montré que l'éradication de *H. pylori* pouvait être associée à une augmentation des plaquettes des patients atteints de purpura thrombopénique chronique idiopathique. La pathogénie de cette association reste mal connue. Une revue de la littérature a montré chez 696 patients ayant cette association, que l'éradication s'accompagnait d'une augmentation du nombre des plaquettes chez 42,7 % des patients. La réponse au traitement d'éradication était moins fréquente (20 %) chez les sujets ayant une thrombopénie plus marquée ( $< 30 \times 10^9/L$ ) [61].

### **Cancer gastrique et lésions préneoplasiques gastriques**

#### • *H. pylori* et les autres facteurs de risque du cancer gastrique

Le cancer gastrique est la troisième cause de mortalité par cancer digestif en France [62, 63]. Son pronostic est mauvais avec une survie de 20 % à 5 ans [64]. L'infection par *H. pylori* est un facteur de risque majeur du cancer, qu'il soit de type intestinal ou diffus, comme l'ont montré les études prospectives épidémiologiques réalisées à partir de données sérologiques [65, 66]. Les études sérologiques cas témoins ont montré que l'infection par *H. pylori* est associée au cancer gastrique [66-79]. Lorsque la sérologie avait été prélevée plus de 10 années avant le diagnostic du cancer, l'association avec le cancer est encore plus forte avec un OR de 5,9 (IC 95 % : 3,4-10,5). La détection d'anticorps dirigés contre l'antigène bactérien CagA, qui persistent longtemps après éradication, a montré un OR atteignant 21,0 (IC 95 %, 8,3-53,4) ce qui permettait de conclure que 71 % des adénocarcinomes distaux étaient attribuables à *H. pylori* [80]. L'analyse combinée de 12 études cas-témoin a conclu également que 65 % des cancers gastriques distaux pouvaient être attribués à l'infection dans les pays industrialisés ayant une prévalence moyenne de l'infection de 35 % [66, 81].

Plusieurs travaux ont montré une relation inverse entre l'infection à *H. pylori*, le reflux gastro-œsophagien et l'adénocarcinome du bas œsophage [82]. Cependant, il a été montré que le cancer du cardia pouvait aussi bien être lié à la gastrite atrophique à *H. pylori* qu'au reflux gastro-œsophagien [83].

L'atrophie associée ou non à la métaplasie intestinale est considérée comme une lésion préneoplasique. Le risque de cancer est augmenté lorsqu'elle est présente sur le corps gastrique [84, 85]. La classification de Sydney est habituellement employée pour évaluer l'atrophie. Elle semi-quantifie l'atrophie séparément sur le fundus et l'antrum mais ne permet pas d'établir un score global d'atrophie. Une récente classification (OLGA) qui tient compte de la localisation de l'atrophie dans l'antrum et le corps gastrique a été proposée [86]. Elle permet d'établir un score global de 1 à 4, les scores 3 et 4 étant considérés comme des scores prédictifs de la survenue future de dysplasies et cancers. Ces scores correspondent soit à une atrophie sévère dans l'antrum ou l'angle gastrique soit à une atrophie retrouvée dans l'antrum et le corps gastrique. Cette classification OLGA a été testée prospectivement chez 439 sujets dont 4 développèrent des lésions dysplasiques et un, un cancer invasif. Il existait une bonne corrélation entre la sévérité de la gastrite (scores 3 et 4) et la survenue de lésions dysplasiques. Une étude cas-témoin chez 99 sujets suivis pendant 12 ans a montré que le cancer apparaissait chez ceux ayant une atrophie sévère selon cette classification [87]. Cette nouvelle classification, éventuellement complétée par la prise en compte de la métaplasie intestinale, pourrait être utile pour sélectionner les malades devant être surveillés par endoscopie [88].

Le facteur de virulence bactérien CagA est associé à un risque accru de cancer par rapport à une souche sauvage [89]. Certains génotypes de souches présents dans des régions à forte prévalence de cancer sont associées à la présence de gènes *vacA* et *cagA* virulents [90-92]. En pratique, il n'existe malheureusement pas de moyen simple permettant d'identifier les souches virulentes afin d'instaurer un traitement préventif à la carte.

Les antécédents de cancer gastrique chez un apparenté du premier degré accroissent le risque de cancer en cas d'infection à *H. pylori*. Une réunion d'experts avait d'ailleurs conclu en 2005 à la nécessité de rechercher et de traiter *H. pylori* les patients ayant un antécédent familial de cancer gastrique au premier degré [93]. Une étude chinoise récente a montré que la présence de métaplasie intestinale était liée à l'infection par *H. pylori* (OR : 3,23 ; IC 95 % : 1,59-6,56), au sexe masculin (OR : 2,09 ; IC 95 % : 1,14-3,84), à l'âge (OR : 1,07 ; IC 95 % : 1,03-1,12) et à la survenue d'un cancer gastrique dans la fratrie (OR : 1,91 ; IC 95 % : 1,03-3,55) [94]. Une méta-analyse récente confirme une augmentation des lésions préneoplasiques en cas d'infection à *H. pylori* chez les patients avec antécédent familial par rapport aux témoins [95].

Un à trois pour cent des cancers gastriques surviennent chez des patients atteints d'un syndrome de prédisposition héréditaire : syndrome de Lynch-HNPCC (*hereditary non-*

*polyposis colorectal cancer*) ou syndrome de Peutz-Jeghers [96-98]. Le risque cumulé de cancer gastrique est de 8 % dans le premier syndrome et de 30 % dans le second. L'influence de l'infection à *H. pylori* reste dans ces cas putative.

Des facteurs environnementaux tels que l'exposition aux nitrates, nitrites, à une forte consommation de sel et un faible statut socio-économique sont également liés à un accroissement du risque de cancer [99-106]. Les lésions précancéreuses sont associées à la consommation de tabac chez les patients infectés [107]. Une étude de cohorte de 2 436 patients chinois, suivis durant 4,5 ans, montrait qu'une consommation de tabac depuis plus de 25 ans était associée de façon significative à une évolution vers la dysplasie ou le cancer gastrique (OR 1,6 ; IC = 1,0-2,1) [108].

La gastrectomie partielle est un facteur reconnu de risque de cancer sur le moignon gastrique. Il a été montré dans une étude prospective chez 197 sujets ayant eu une gastrectomie partielle pour ulcère ou cancer, que le risque de cancer sur le moignon était plus fréquent chez les sujets infectés par *H. pylori* que chez les non infectés (OR, 2,37 ; IC 95 %, 1,25-4,49 ; P = 0,007) [109].

**“ Le risque de cancer lié à l'infection dépend de la virulence de la bactérie, de facteurs génétiques de l'hôte dans certaines populations, des antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré, des facteurs environnementaux tels que l'exposition aux nitrates, nitrites, une forte consommation de sel, le tabagisme et un faible statut socio-économique ”**

#### ● Effet de l'éradication de *H. pylori* sur la prévention du cancer

Il existe une forte présomption de l'efficacité de l'éradication de *H. pylori* sur la prévention du cancer gastrique chez l'homme. La preuve formelle ne pourrait être obtenue que par le suivi prolongé de cohortes importantes car la carcinogenèse gastrique se développe sur plusieurs dizaines d'années et ne concerne que 1 à 2 % des patients infectés [84].

L'importance du suivi prolongé nécessaire pour révéler une réduction de l'incidence du cancer a été montrée dans une vaste étude de cohorte [110]. Une population de 80 255 patients taiwanais ayant eu un traitement d'éradication de *H. pylori* entre 1997 et 2004 pour un ulcère gastroduodéal compliqué a été divisée en deux groupes : l'un ayant reçu un traitement d'éradication précoce dans les jours qui suivaient la découverte de l'ulcère, l'autre ayant reçu un traitement d'éradication

tardif, en médiane 3 ans après la prise en charge initiale. La survenue de cancers gastriques dans la cohorte était comparée à celle de la population générale après un suivi de durée médiane de 5,9 ans et 7,2 ans dans les groupes éradication précoce et tardive, respectivement. Il n'y avait pas de diminution de l'incidence de cancer par rapport à la population générale par rapport à la population générale que l'éradication ait été précoce ou tardive. En revanche, dans le groupe ayant eu un traitement d'éradication précoce, c'est-à-dire la durée de suivi la plus longue depuis l'éradication, l'incidence du cancer était significativement plus faible que dans le groupe ayant eu un traitement d'éradication tardif : taux d'incidence standardisé 1,05 (IC 95 % : 0,96-1,14) et 1,36 (IC 95 % : 1,24-1,49), respectivement [110].

L'effet à long terme de l'éradication a également été évalué par une étude comparative randomisée. Un groupe de 1 630 sujets chinois asymptomatiques a été randomisé pour recevoir soit un traitement d'éradication soit un placebo [111]. À l'issue d'un suivi de 7,5 ans, une tendance à la réduction de l'incidence des cancers était trouvée chez les sujets traités avec succès de l'infection (37 % de réduction,  $P = 0,33$ ). L'analyse par sous-groupe en fonction de la présence ou non de lésions préneoplasiques ne révélait aucun cas de cancer dans le groupe des patients traités ayant initialement une gastrite sans atrophie ou métaplasie intestinale. La différence par rapport au groupe non traité était significative. En revanche, un cancer était survenu dans 7 cas (6 %) chez des sujets ayant des lésions préneoplasiques malgré l'éradication de la bactérie et la différence n'était pas significative par rapport au groupe non traité. Ces résultats suggèrent que l'éradication de *H. pylori* pourrait réduire le risque de cancer, particulièrement chez les patients ayant une gastrite sans atrophie.

Une étude randomisée a évalué l'effet de l'éradication de *H. pylori* sur la récurrence tumorale chez les patients ayant eu un cancer gastrique intramuqueux réséqué par voie endoscopique [112]. Après randomisation, 272 des 544 patients de l'étude ont reçu un traitement antibiotique. Les endoscopies annuelles de surveillance pendant 3 ans pratiquées chez 66,8 % des patients dans le groupe traité et 61,6 % des patients dans le groupe témoin montraient une réduction des cancers métachrones dans le groupe traité (OR 0,34 ; IC 95 % : 0,16-0,73,  $p = 0,003$ ) [112]. La faiblesse méthodologique induite par un suivi incomplet de la population ne permet cependant pas de conclure formellement à l'intérêt de l'éradication dans cette indication.

Une méta-analyse récente de 7 études conclut à une très probable réduction du risque de cancer gastrique après éradication de *H. pylori* avec, dans les 6 études ayant un suivi de 4 à 10 ans, un risque relatif de cancer gastrique de 0,65 (IC 95 % : 0,43-0,98) [113].

#### ● Effet de l'éradication de *H. pylori* sur l'évolution des lésions préneoplasiques de la muqueuse gastrique

Il existe de nombreuses études concluant à un effet bénéfique de l'éradication de *H. pylori* sur l'évolution des lésions préneoplasiques [111, 114-120]. Une étude réalisée en Colombie chez 795 adultes avec des lésions pré-neoplasiques a montré que l'éradication de *H. pylori* s'accompagnait d'une régression des lésions corrélée au délai de suivi [121]. Cependant, après 12 années de suivi, un tiers des patients traités avec succès avaient néanmoins une progression des lésions histologiques, ce qui a été retrouvé dans trois études comparatives asiatiques avec un suivi de 5 années [115, 117, 122]. L'analyse combinée de 5 études comparatives, comprenant les 3 études précédentes, a montré une réduction du risque de progression des lésions pré-neoplasiques observée dans le groupe traité : RR 0,66 (CI 0,41-1,04). Une méta-analyse portant sur 12 études ayant inclus 2 658 patients a montré que l'éradication de *H. pylori* n'entraînait une réduction des lésions d'atrophie que dans le corps gastrique et non dans l'antrum. Les lésions de métaplasie n'étaient pas modifiées [123].

Les traitements antisécrétoires prolongés pourraient accélérer l'extension de l'atrophie muqueuse mais, jusqu'à présent, l'éradication préventive des malades sous IPP au long cours n'a pas été formellement recommandée [45, 46]. Une étude prospective randomisée réalisée en Chine chez 193 patients infectés par *H. pylori* et traités par IPP au long cours comparés à un groupe de 100 patients non infectés a montré que l'éradication entraînait une régression ou une moindre progression de l'atrophie et de la métaplasie intestinale en comparaison de l'absence de traitement [47]. Chez les patients non infectés qui avaient peu d'atrophie on n'observait pas de modification sous traitement par IPP. Ces résultats obtenus dans une population asiatique avec forte incidence d'atrophie et de métaplasie intestinale étaient très en faveur d'une éradication bactérienne préventive [47].

#### **Prévention du cancer gastrique chez les patients devant avoir un by-pass gastrique pour traitement d'une obésité morbide**

Le by-pass gastrique est une intervention qui isole une grande part de la cavité gastrique du circuit digestif et la rendant inaccessible aux investigations endoscopiques usuelles.

L'intérêt du dépistage et du traitement de l'infection par *H. pylori* n'a pas été démontré formellement dans la prévention des ulcères anastomotiques post opératoire [124, 125]. Le risque accru de cancer gastrique en rapport avec l'infection à *H. pylori* justifie sa recherche au cours de cet examen. Dans ce contexte, la découverte de lésions préneoplasiques, atrophie glandulaire et métaplasie intes-

tinale, a été décrite dans une étude prospective chilienne chez 8,6 % et 6,5 % des patients, respectivement [126]. Le caractère sévère ou diffus de ces lésions à l'antrum et au corps gastrique, comme décrit par les classifications OLGA et OLGIM [86-88], doit faire préférer un montage chirurgical n'isolant pas la cavité gastrique.

“ **Le by-pass gastrique isole une grande part de l'estomac du circuit digestif et ne permet plus la surveillance de la muqueuse gastrique chez des patients ayant été infectés par *H. pylori* ou ayant des lésions préneoplasiques gastriques** ”

## Quelles sont les méthodes du diagnostic de l'infection par *H. pylori* ?

Les méthodes diagnostiques peuvent nécessiter ou non une endoscopie [127]. Le *tableau 1* indique les tests disponibles et leurs caractéristiques. Aucun test ne peut être considéré comme le plus performant. L'usage de ces tests dépend des circonstances cliniques, de la nécessité de connaître la sensibilité aux antibiotiques, de la disponibilité et du coût individuel.

La diminution de la sécrétion acide induite par les IPP provoque une baisse de la densité bactérienne. Dans ce cas, tous les tests diagnostiques hormis la sérologie sont moins sensibles. Il convient d'arrêter les IPP au minimum 15 jours avant leur réalisation.

### Les tests réalisés à partir de prélèvements endoscopiques

Ils sont réalisés à partir de biopsies gastriques prélevées lors d'une endoscopie et incluent le test rapide à l'uréase, l'histologie, la culture et les méthodes de diagnostic moléculaires.

#### • Le test rapide à l'uréase

Ce test détecte la bactérie par son activité uréasique qui transforme l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone provoquant une augmentation du pH dans l'environnement bactérien. Une modification de la couleur de l'indicateur dans un délai de 60 minutes indique la présence de la bactérie. La sensibilité et la spécificité des différents tests commercialisés sont de l'ordre de 90 % chez des patients non traités [128, 129].

Les traitements qui modifient la densité bactérienne et/ou l'activité uréasique tels que les antibiotiques, les IPP ou les sels de bismuth peuvent diminuer la sensibilité de ce test

[128]. La présence de sang dans la cavité gastrique lors d'une hémorragie ulcéreuse pourrait diminuer la sensibilité du test rapide à l'uréase [130-134]. En pratique, la fréquence de la prise d'IPP en cas de symptômes digestifs hauts, ne permet pas de recommander le test à l'uréase comme seule méthode diagnostique mais associée à au moins une autre pour confirmer le résultat. En France, ce test n'est pas pris en charge par l'Assurance-Maladie.

#### • L'anatomo-pathologie

L'examen histologique est la méthode la plus utilisée pour la détection de *H. pylori* en France. La détection de la bactérie dépend de la densité bactérienne, du nombre et de la taille des biopsies, de la méthode de coloration et de l'expérience de l'anatomo-pathologiste [135]. Cette méthode a en outre l'intérêt d'évaluer les lésions de la muqueuse, telles que l'inflammation, l'atrophie, la métaplasie intestinale et la dysplasie [136]. L'inflammation ne permet pas d'affirmer une infection active si la bactérie n'est pas retrouvée. En revanche, l'absence de cellule inflammatoire dans le chorion est un marqueur d'absence d'infection [137]. Ces constatations histologiques sont au mieux exprimées à l'aide de la classification de Sydney [136].

La densité de la population bactérienne étant hétérogène et pouvant être affectée par un traitement antérieur par antibiotique ou par IPP, de multiples biopsies sont nécessaires pour affirmer l'infection [138, 139].

Pour le diagnostic de l'infection et des lésions histologiques, un minimum de cinq biopsies est nécessaire : une de l'angle de la petite courbure, deux du corps gastrique (petite et grande courbure), deux de l'antrum (petite et grande courbure) [135]. En effet la réalisation de biopsies dans le corps gastrique accroît la sensibilité de la détection par rapport aux seules biopsies antrales, en particulier chez les patients traités par IPP [140].

“ **Les performances de l'examen histologique dépendent de la densité bactérienne, de la taille et du nombre des prélèvements et de l'expérience du pathologiste** ”

#### • La culture de *H. pylori*

La culture est la méthode de référence pour identifier *H. pylori*. Son principal intérêt est de permettre la détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques. Elle peut aussi, détecter des marqueurs bactériens de virulence ou d'intérêt épidémiologique [141]. Cependant, la culture nécessite un transport rapide des prélèvements dans un milieu spécifique et sa réalisation nécessite un personnel entraîné. Deux biopsies prises l'une

Tableau 1. Méthodes diagnostiques de l'infection par *H. pylori*.

Tests à partir des prélèvements gastriques		Tests non invasifs				
Test rapide à l'uréase	Anatomo-pathologie	Culture	Amplification génique	Sérologie	Test respiratoire	Recherche antigéniques dans les selles
Performances pour le diagnostic préthérapeutique	– Excellente si 5 biopsies réalisées	– Excellente spécificité – Sensibilité dépend des conditions d'acheminement des prélèvements et de l'expérience du laboratoire	– Excellente	– Excellente pour certains kits ELISA. Mauvaise pour tous les tests rapides	– Excellente	– Excellente pour les kits ELISA
Performances pour le contrôle de l'éradication	– Bonne	– Bonne	– Données insuffisantes	– Inadaptée dans cette indication	– Excellente	– Excellente
Principales caractéristiques	– Diagnostic rapide – Non utilisable pour le contrôle de l'éradication – Non remboursé	– Résultat dépendant de la densité bactérienne et de l'expérience du pathologiste – Important pour détecter les lésions de la muqueuse gastrique	– Méthode de référence pour identifier <i>H. pylori</i> et identifier les résistances aux antibiotiques – Recommandée chaque fois que possible et particulièrement après échec d'un traitement d'éradication	– Recommandée pour le diagnostic initial quand les autres tests sont mis en défaut: ulcère hémorragique, atrophie, lymphome du MALT, prise récente d'antibiotiques ou d'IPP – Non influencée par la charge bactérienne	– sous réserve de sa réalisation au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IPP	– Recommandée pour le diagnostic et le contrôle de l'éradication, si le test respiratoire n'est pas réalisable

dans l'antre et l'autre dans le fundus sont nécessaires. Dans les laboratoires spécialisés, sa sensibilité est voisine de celle de l'histologie ou du test respiratoire [142, 143].

**“ La culture est la seule méthode permettant de déterminer la sensibilité de *H. pylori* à tous les antibiotiques ”**

- **L'amplification génique**

L'amplification génique (*polymerase chain reaction* : PCR) est une technique qui permet d'obtenir rapidement de multiples copies d'un fragment d'ADN bactérien cible. Plusieurs techniques sont utilisées : la PCR standard multiplex et la PCR temps réel détectent plusieurs cibles (présence de *H. pylori* et résistance à la clarithromycine) et la PCR multiplex couplée à l'hybridation sur bandelette détecte en plus la résistance aux quinolones [144-152]. Les performances diagnostiques sont supérieures à celle de l'histologie et de la culture [153]. Elle nécessite des conditions de transport moins contraignantes que la culture. Plusieurs techniques de PCR sont commercialisées mais aucune n'est encore remboursée par l'Assurance-Maladie.

**“ L'amplification génique a une excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'infection par *H. pylori* et permet la détermination des principales mutations impliquées dans la résistance aux macrolides et aux fluoroquinolones ”**

- **Les tests non invasifs**

Trois méthodes sont disponibles : la sérologie, le test respiratoire à l'urée marquée et la recherche d'antigènes de *H. pylori* dans les selles. La sérologie est peu coûteuse et largement disponible mais avec une valeur prédictive positive variable selon les tests ELISA commercialisés, certains pouvant dépasser 90 %. Le test respiratoire à l'urée marquée et la recherche d'antigènes bactériens dans les selles sont les tests les plus performants pour identifier une infection active ou vérifier l'éradication de la bactérie dans un délai d'au moins 4 semaines après un traitement antibiotique.

- **La sérologie**

La sérologie détecte les anticorps IgG spécifiques de *H. pylori* dans le sérum. Les anticorps sont habituellement mesurés par méthode ELISA (*enzyme-linked immunosor-*

*bent assay*). D'autres méthodes de diagnostic rapide ont été proposées mais leurs performances sont très inférieures [154]. Les tests utilisant les urines ou la salive ont aussi des performances limitées. Les avantages de la sérologie sont son faible coût, sa large disponibilité et sa rapidité de réalisation. Une récente étude réalisée en France chez 113 patients a montré que certains tests commercialisés atteignaient une sensibilité et une spécificité de 97,8 et 97,9 %, [154]. La sérologie ne permet pas de contrôler l'éradication puisque la séroposivité peut se maintenir des années après un traitement d'éradication efficace [155]. La sérologie permet de confirmer la négativité des tests dans les situations où les autres tests pourraient être faussement négatifs du fait de la présence de sang (ulcère hémorragique) ou d'une faible densité bactérienne (atrophie glandulaire étendue ou lymphome du MALT) [143, 156].

**“ La sérologie est particulièrement utile dans les situations où les autres tests pourraient être faussement négatifs : ulcère hémorragique, atrophie glandulaire, lymphome du MALT, utilisation récente d'antibiotiques ou d'IPP ”**

- **Le test respiratoire à l'urée marquée**

Le test respiratoire à l'urée marquée détecte une infection active par la mise en évidence d'une activité uréasique. En présence de *H. pylori*, l'ingestion d'urée marquée par un isotope non radioactif du carbone (<sup>13</sup>C) est suivie du rejet de CO<sub>2</sub> marqué dans l'air expiré dont la quantité peut être mesurée [157-160]. Les tests employant le carbone 14 radioactif, sont interdits en France. L'usage du carbone 13 non radioactif est seul autorisé du fait de son innocuité [157, 161]. La sensibilité et la spécificité de ces tests dépassent 95 % dans la plupart des études [157, 158]. Ces performances sont également excellentes pour contrôler l'éradication [158, 160, 162, 163]. La reproductibilité est excellente [160]. La plupart des tests utilisent une solution de citrate (1 g à 1,4 g d'acide citrique dans 200 mL d'eau), qui est administrée avant l'urée marquée [157]. La sensibilité du test est diminuée par les traitements par IPP, les antibiotiques et le bismuth qui réduisent la densité bactérienne et l'activité uréasique. Le test doit être réalisé au moins 4 semaines après l'arrêt du bismuth ou des antibiotiques et au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IPP [164-166]. L'influence d'un traitement par antisécrétoire antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine est plus controversé et un arrêt de 24 à 48 heures avant le test est recommandé [167-169]. Les anti-acides ne modifient pas les résultats du test [170].

Les performances du test respiratoire sont excellentes chez les enfants de plus de 6 ans. Chez les plus jeunes, une baisse de la spécificité est observée [171]. Chez la personne âgée, ce test non invasif est le plus performant [172]. Il est de réalisation simple même chez les personnes ayant des troubles cognitifs sévères [173].

**“ Le test respiratoire à l'urée marquée au 13C identifie une infection active avec d'excellentes performances ”**

- **La détection des antigènes bactériens dans les selles**

La recherche d'antigène de *H. pylori* dans les selles est réalisée par ELISA ou immuno-chromatographie (test rapide) avec un anticorps monoclonal dirigé contre la

bactérie [174, 175]. Ce test détecte une infection évolutive et peut être utilisé pour contrôler l'éradication. Une revue systématique comparant la recherche d'antigène dans les selles par anticorps monoclonaux a montré d'excellentes sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative en diagnostic préthérapeutique et contrôle d'éradication [174]. Les données concernant les tests unitaires rapides sont encore insuffisantes pour conclure. Le délai de la pratique du test dans les selles après un traitement antibiotique ne doit pas être inférieur à 4 semaines. La nécessité de recueillir et manipuler des selles puis de conserver le prélèvement au frais jusqu'à son analyse est un obstacle à la diffusion de cette méthode.

### La recherche de *H. pylori* en pratique

Les recommandations de recherche et d'éradication de *H. pylori* sont résumées dans le *tableau 2*.

**Tableau 2. Recommandations de recherche et d'éradication de *H. pylori*.**

Indication	Niveau de recommandation
Ulcère gastroduodénal, évolutif ou non, incluant les ulcères compliqués	Élevé
Lymphome du MALT	Élevé
Prise d'AINS ou d'aspirine faible dose chez des patients ayant eu un ulcère compliqué ou non.	Élevé
Traitement au long cours par aspirine chez des patients ayant eu un ulcère gastroduodénal hémorragique	Élevé
Prévention des ulcères avant de débiter un traitement par AINS, particulièrement en cas de traitement prolongé, chez des patients sans antécédent d'ulcère et non précédemment traités par AINS	Élevé
Patients ayant une endoscopie pour dyspepsie	Élevé
Traitement au long cours (au moins 6 mois) par antisécrétoires gastriques (IPP)	Élevé
Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré	Moyen
Mutations des gènes de réparation de l'ADN (syndrome de Lynch)	Moyen
Lésions pré-néoplasiques de la muqueuse gastrique : atrophie avec ou sans métaplasie intestinale	Moyen
Antécédents de résection localisée d'un cancer gastrique	Moyen
Anémie par carence en fer sans cause retrouvée	Moyen
Carence en vitamine B12	Moyen
Purpura thrombopénique chronique idiopathique	Moyen
Prévention du cancer gastrique chez les patients devant avoir un by-pass gastrique pour traitement d'une obésité morbide	Faible
Enfants avec des douleurs épigastriques sans étiologie évidente	Faible

- **Dans le cas où une endoscopie est indiquée**

Dans ce cas les méthodes de diagnostic basées sur les biopsies sont les plus appropriées. La forte prévalence de la résistance de la bactérie aux antibiotiques justifie la pratique de biopsies pour culture avec antibiogramme ou PCR avec étude des résistances [176]. Pour ces raisons, il est nécessaire de faire cinq biopsies pour l'histologie (une de l'angle de la petite courbure, deux du corps gastrique (petite et grande courbures), deux de l'antra (petite et grande courbures) et deux pour la bactériologie (une dans l'antra et l'autre dans le fundus).

Les patients ont souvent reçu un traitement antisécrétoire ou des antibiotiques et la recherche de la bactérie par histologie ou par test rapide à l'uréase est moins sensible. Dans ce cas, l'absence de bactérie détectable n'exclut pas l'infection mais la présence d'une gastrite chronique active (présence de polynucléaires dans la muqueuse) justifie la réalisation soit d'une sérologie soit à distance de l'arrêt des traitements d'un test indirect : test respiratoire ou recherche d'antigène dans les selles.

En cas d'ulcère hémorragique, des études cas témoins et de cohortes suggèrent que la sensibilité des tests directs serait réduite avec un excès de faux négatifs [130, 131, 177, 178]. En cas de négativité de ces tests, il est donc recommandé de vérifier ce résultat par un test sérologique qui a une valeur prédictive positive élevée dans le contexte d'un ulcère hémorragique. Le diagnostic de l'infection peut également être réalisé à distance par la pratique d'un test respiratoire ou d'une recherche d'antigène bactérien dans les selles. Il a été montré dans une étude rétrospective chez 72 patients ayant un ulcère hémorragique sans infection initialement prouvée que 79 % se révélaient secondairement positifs par le test respiratoire [179].

- **La recherche de l'infection sans la pratique d'une endoscopie**

En cas de dyspepsie, la recherche de l'infection sans la pratique d'une endoscopie diagnostique (stratégie du « *test and treat* ») est recommandée par les sociétés savantes américaines (American Gastroenterological Association [33] et American College of Gastroenterology [180]). Cette stratégie est particulièrement adaptée aux pays à forte prévalence de l'infection par *H. pylori*. Dans ce cas la présence de *H. pylori* doit être recherchée par un test indirect [33, 180]. En France, où la prévalence globale est faible (20 %), cette stratégie n'est pas adaptée [181-183]. Avant un traitement par AINS, la recherche et l'éradication de *H. pylori* sont recommandées en cas de prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose chez des patients ayant eu un ulcère compliqué ou non [51, 52]. Cette recherche peut être réalisée chez un patient asymptomatique par un test respiratoire à l'urée 13C.

En cas d'antécédent familial de cancer gastrique au premier degré, le dépistage de l'infection à *H. pylori* par un test respiratoire à l'urée 13C paraît suffisant chez les sujets jeunes pour prévenir les lésions précancéreuses. Selon une étude chinoise, ces lésions seraient fréquentes à partir de 40 ans [94]. On peut en déduire qu'en France, où la prévalence du cancer gastrique est moins élevée qu'en Chine, l'âge de 40 ans est une limite au dépistage par test respiratoire. Au-delà, une gastroscopie doit être pratiquée pour réaliser des prélèvements de la muqueuse antrale et du corps gastrique.

- **Le contrôle de l'éradication après un traitement antibiotique**

En France, compte tenu des hauts niveaux de résistance aux antibiotiques conduisant à des échecs de thérapeutiques fréquents, il est indispensable de vérifier l'efficacité du traitement quelle qu'en soit l'indication.

Le contrôle doit avoir lieu au moins 4 semaines après la fin du traitement antibiotique et 2 semaines après l'arrêt du traitement par IPP. Le test respiratoire a une sensibilité et une spécificité excellente dans cette indication. La recherche d'antigènes dans les selles est une alternative intéressante chez l'enfant. Si une endoscopie est justifiée par le contexte clinique, la recherche de la bactérie doit se faire par histologie et/ou culture et/ou PCR à partir de biopsies. Dans cette éventualité, le choix de la culture ou de la PCR permet en outre d'étudier la sensibilité aux antibiotiques et de guider le choix d'un traitement de seconde ligne. La sérologie doit être évitée dans cette indication car elle se négative tardivement après éradication.

La mise en évidence d'une multirésistance bactérienne à la clarithromycine, au métronidazole et aux fluoroquinolones chez des patients en échec d'une quadrithérapie à base de bismuth doit amener à la prescription d'antibiotiques coûteux et ayant des effets indésirables potentiellement sévères. Il est conseillé dans ce dernier cas de réserver ces antibiotiques à des indications formelles dont le rapport bénéfice/risque du traitement est élevé (tableau 2) et sur la base d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques par culture.

### **L'infection par *H. pylori* chez les enfants**

Cinq conférences de consensus ont résumé la prise en charge de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant [184-188]. Une réunion, en décembre 2007, entre deux sociétés savantes, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) et North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN), a actualisé ces recommandations [189].

Qui tester ? Quand faut-il rechercher l'infection à *H. pylori* chez l'enfant ?

- Le but principal de l'investigation clinique des symptômes gastro-intestinaux est de déterminer leur cause ainsi que de rechercher une éventuelle infection à *H. pylori* [190, 191].
- Il n'est pas recommandé de rechercher *H. pylori* (tests diagnostiques) chez un enfant qui souffre de douleurs abdominales fonctionnelles [192-197].
- La recherche de l'infection à *H. pylori* est recommandée chez les enfants dont l'un des parents au 1<sup>er</sup> degré est atteint de cancer gastrique.
- La recherche de l'infection à *H. pylori* est recommandée chez les enfants présentant une anémie par une carence martiale réfractaire. Les autres causes d'anémie doivent avoir été éliminées auparavant [198, 199].
- L'association de *H. pylori* avec les maladies suivantes n'est pas clairement établie : otite moyenne aiguë, infections de voies respiratoires supérieures, maladies parodontaires, allergie alimentaire, mort subite des nourrissons, purpura thrombopénique idiopathique, retard de croissance.
- Il est recommandé de surveiller l'évolution du taux de résistance aux antibiotiques des souches de *H. pylori* isolés chez les enfants.

Qui éradiquer ? Quand faut-il éradiquer l'infection à *H. pylori* chez l'enfant ?

- L'éradication de l'infection à *H. pylori* est recommandée lors de la maladie ulcéreuse [200-203].
- La stratégie « *test and treat* » n'est pas recommandée chez l'enfant [204].

Quel test faut-il utiliser pour le diagnostic et le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant ?

- Parmi les méthodes de diagnostic invasives de l'infection à *H. pylori*, les tests suivants ont été validés et pourront être utilisés pour décider d'un traitement : histologie, test rapide à l'uréase, culture bactérienne, méthodes moléculaires (PCR en temps réel).
- Lors de l'endoscopie, il est recommandé de prélever 5 biopsies gastriques (2 dans l'antra, 2 dans le fundus et 1 dans l'incisure). À partir de ces biopsies, un examen histologique utilisant la nouvelle classification de Sydney sera réalisé.
- Le diagnostic positif de l'infection à *H. pylori* est basé sur 3 tests : la présence de *H. pylori* sur les coupes histologiques, un test à l'uréase rapide positif, une culture positive. Le statut *H. pylori* est considéré comme étant positif si la culture est positive et/ou si au moins deux autres tests sont positifs.
- Le test respiratoire à l'urée marquée au 13C est considéré comme un test non invasif valable pour contrôler l'éradication de *H. pylori* chez l'enfant [204].

– La détection de l'antigène *H. pylori* dans les selles par des anticorps monoclonaux est un test non-invasif valable pour contrôler l'éradication de *H. pylori* [205, 206].

– Les tests basés sur la détection des anticorps (IgG, IgA) dirigés contre *H. pylori* dans le sérum, le sang, les urines ou la salive ne sont recommandés ni pour le diagnostic, ni pour le contrôle d'éradication. Ils sont réservés aux études épidémiologiques [207, 208].

– Les tests de diagnostic invasifs (biopsies) ou non-invasifs (13C-TRU, recherche d'antigène dans les selles) ne doivent être effectués qu'après 6 à 8 semaines au moins d'arrêt des IPP et des antibiotiques.

## Quel est le traitement de l'infection par *H. pylori* ?

### Facteurs prédictifs d'échec de traitement d'éradication

En France, le traitement de première ligne de l'infection par *H. pylori* recommandé par la conférence de consensus de 1999 est l'association IPP, clarithromycine et amoxicilline ou métronidazole chez les sujets allergiques aux bêtalactamines [1]. Cette triple thérapie à base de clarithromycine est administrée pendant 7 jours.

Il est admis que le traitement de première ligne doit être une association d'efficacité prouvée afin de réduire les risques d'échecs et de résistance des souches [209]. Depuis les années 2000, les taux d'éradication en intention de traiter (ITT) obtenus avec la trithérapie à base de clarithromycine ont diminué pour être actuellement inférieurs à 70 % [112, 209-253]. Cette diminution est particulièrement nette en Europe du sud [210].

Les deux facteurs prédictifs de l'échec du traitement d'éradication sont les résistances des souches aux antibiotiques, particulièrement à la clarithromycine, et la faible observance [254]. Les autres facteurs ne semblent pas avoir d'effet significatif (tabac, consommation d'alcool, alimentation) [255].

La résistance aux antibiotiques est le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori* [256]. La résistance à l'amoxicilline est exceptionnelle et n'a jamais été retrouvée en France. En revanche, différentes études réalisées en France montrent, comme en Italie, en Espagne ou au Portugal, un taux élevé de résistance des souches à la clarithromycine qui est passé de 15 à plus de 20 % [176, 257-261]. La résistance au métronidazole concernerait jusqu'à 59 % des souches [176]. La prévalence de la résistance en 2009 évaluée en France sur 530 souches a montré que 13 % étaient résistantes à la fois à la clarithromycine et au métronidazole [176].

L'apparition d'une résistance primaire à la clarithromycine est la principale cause de l'inefficacité de la trithérapie à

base de clarithromycine [259, 262-266]. Cette résistance est associée à différentes mutations dans le domaine V du gène de l'ARN ribosomique 23S [127, 245, 267].

L'impact clinique de la résistance au métronidazole est plus faible [255, 268, 269]. Cette résistance peut être surpassée par l'usage de fortes doses de métronidazole et/ou l'addition d'IPP, de bismuth et de tétracycline [211, 212, 256, 270]. Une importante étude a trouvé qu'un traitement préalable par métronidazole, quelle qu'en soit la raison, augmente le risque de résistance de *H. pylori* à cet antibiotique [271].

En conséquence, le clinicien doit systématiquement s'enquérir auprès du patient d'un traitement antérieur par macrolide ou métronidazole, quelle qu'en soit l'indication, avant de prescrire un traitement d'éradication. Dans les pays où le bismuth est disponible, la quadrithérapie comprenant un IPP doit être préférée en cas de traitement préalable par clarithromycine ou métronidazole.

**“ La résistance aux antibiotiques est le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori* ”**

Concernant l'observance, il est important pour les cliniciens d'insister auprès des patients sur la nécessité de prendre l'ensemble du traitement et les patients doivent également être informés des effets secondaires attendus. L'efficacité optimale des IPP nécessite une prise double journalière 30 à 60 mn avant le repas [272]. Les effets secondaires les plus fréquents de la clarithromycine sont la dyspepsie, la diarrhée et une sensation de goût métallique. Les effets secondaires les plus fréquents associés à l'amoxicilline sont la dyspepsie, les céphalées et la diarrhée. Les effets secondaires du métronidazole sont dépendants de la dose et correspondent à un goût métallique dans la bouche, une dyspepsie et un effet antabuse. La tétracycline incluse dans la quadrithérapie à base de bismuth peut provoquer une dyspepsie et une photosensibilité. Cet antibiotique ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans à cause d'une possible coloration des dents. Le bismuth peut être responsable d'un aspect foncé de la langue et des selles, de nausées et d'une dyspepsie [273]. Les patients informés dès la prescription des effets secondaires sont moins inquiets et ont tendance à moins souvent arrêter leur traitement.

### **Le traitement de première ligne de l'infection par *H. pylori* (encadré 1)**

- *Comment améliorer les performances des traitements à base de clarithromycine ou de métronidazole ?*

Des améliorations ou des alternatives à la trithérapie à base de clarithromycine ou de métronidazole sont donc

nécessaires. Bien que de larges études randomisées aient suggéré que l'usage de l'amoxicilline ou du métronidazole en association à l'IPP et à la clarithromycine avait des résultats similaires [244], une étude récente a montré que l'association métronidazole-clarithromycine était plus efficace que l'association amoxicilline-clarithromycine (8,1 % de différence) [218].

**“ Les recommandations de traitement de première ligne doivent être adaptées aux niveaux de résistance aux antibiotiques observés en France (clarithromycine 20 %, fluoroquinolones 17 %) ”**

La durée du traitement est diversement appréciée selon les recommandations internationales à savoir 7 jours en Europe et 10 à 14 jours aux États-Unis [1, 274, 275]. Les traitements prolongés sont plus efficaces. Une méta-analyse menée à partir de 7 études ayant inclus plus de 900 patients trouvait qu'un traitement de 14 jours par une trithérapie à base de clarithromycine obtenait de meilleurs taux d'éradication que le même traitement pendant 7 jours (OR : 0,62 en faveur de 14 jours vs 7 jours ; IC 95 % : 0,45-0,84) [276]. Il y avait également une tendance à une augmentation de l'efficacité du traitement de 10 jours par rapport à 7 jours. Une méta-analyse ayant repris 11 études comparant 7 à 10 jours de traitement a montré un gain de 5 % d'éradication avec le traitement de 10 jours [277]. Ces données encouragent à penser que la durée de traitement recommandée en France n'est pas optimale. Cette durée pourrait être de 10 jours puisque aucune étude n'a montré de différence significative de taux d'éradication entre les traitements de 10 et 14 jours.

**“ La durée optimale de traitement d'éradication semble de 10 jours ”**

Toutes les molécules inhibitrices de la pompe à protons ont des performances similaires dans les associations thérapeutiques [248, 278-282]. Les données d'une méta-analyse effectuée à partir de 13 études, suggèrent qu'une prise biquotidienne est plus efficace qu'une prise unique journalière dans les associations basées sur la clarithromycine [283]. Un anti-H2 peut être substitué à l'IPP si un patient a une intolérance à ce dernier [284].

La trithérapie ayant perdu de son efficacité durant la dernière décennie, plusieurs quadrithérapies associant un IPP avec l'amoxicilline, la clarithromycine et un nitroimidazole (métronidazole ou tinidazole) ont été étudiées. L'administration séquentielle de la quadrithérapie est plus efficace que l'administration concomitante [251-

253, 285-290]. La thérapie séquentielle consiste à donner pendant 5 jours une association d'amoxicilline et un IPP suivi les 5 jours suivants, de l'association d'IPP, de clarithromycine et d'un nitro-imidazole (métronidazole ou tinidazole) [291-296]. La thérapie séquentielle a obtenu des taux d'éradication supérieurs à ceux de la trithérapie à base de clarithromycine et une bonne tolérance chez les enfants, les adultes et les sujets âgés infectés par *H. pylori* [245, 290-295, 297].

Une méta-analyse reprenant 10 essais contrôlés chez 3 006 patients a montré que la thérapie séquentielle permettait d'obtenir un taux d'éradication significativement plus élevé (91,0 % d'éradication ; IC 95 % : 89,6-92,1) que la trithérapie à base de clarithromycine ou de métronidazole (75,7 % ; IC 95 % : 73,6-77,7) [294]. Ce résultat était lié à une meilleure efficacité de la thérapie séquentielle sur les souches résistantes à la clarithromycine. Chez les 45 patients ayant une souche résistante, le taux d'éradication était de 83,3 % (IC 95 % : 60,8-94,2) avec la thérapie séquentielle et 25,9 % (IC 95 % : 13,2-44,7) avec la trithérapie. L'observance et la tolérance de la thérapie séquentielle semblent aussi bonnes que celle de la trithérapie à base de clarithromycine. Enfin, les tolérances des quadrithérapies concomitantes et séquentielles semblent équivalentes [290, 298].

“ Le traitement séquentiel a obtenu des taux d'éradication supérieurs à ceux de la trithérapie à base de clarithromycine ”

#### • La quadrithérapie à base de bismuth

Dans les pays où elle est disponible la quadrithérapie à base de bismuth (tétracycline, métronidazole, bismuth et anti-sécrétoire) a été proposée comme traitement de première intention [299-302]. Selon une méta-analyse incluant 5 études randomisées antérieures à 2003, cette quadrithérapie avait des taux d'éradication similaires à la trithérapie basée sur la clarithromycine [303]. Une méta-analyse plus récente a confirmé cette équivalence à partir de 7 études contrôlées : 78,3 % de succès d'éradication avec la quadrithérapie à base de bismuth *versus* 77,0 % avec la trithérapie à base de clarithromycine [304]. Cependant, la grande variabilité des durées de traitement et des posologies de métronidazole et de bismuth ne permettait pas d'individualiser une association de référence. Une méta-analyse suggérait que la quadrithérapie à base de bismuth était plus efficace lorsqu'elle était associée à un IPP plutôt qu'à un anti-H2 [284, 305]. Les principaux inconvénients du traitement de la quadrithérapie à base de bismuth sont sa complexité (prise 4

fois par jour d'un nombre élevé de comprimés) et la fréquence des effets secondaires.

Dans un but de standardisation, une nouvelle formulation galénique réunissant dans une seule gélule 140 mg de sous citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline a été proposée. Trois gélules sont administrées 4 fois par jour en association à 20 mg d'oméprazole deux fois par jour pendant 10 jours. Une récente étude randomisée multicentrique européenne a montré des taux d'éradication plus élevés avec cette quadrithérapie qu'avec la trithérapie à base de clarithromycine : 93 % (IC 95 % : 89-97 %) en per-protocole (PP) et 80 % (IC 95 % : 74-85 %) en ITT *versus* 70 % (IC : 72-77 %) en PP et 55 % (IC : 49-62 %) en ITT ( $P < 0,0001$ ) [306]. Deux autres études réalisées antérieurement avaient trouvé des taux d'éradication comparables [300]. La fréquence des effets indésirables de la quadrithérapie à base de bismuth est comparable à ceux de la trithérapie à base de clarithromycine [299, 304].

Dans les pays où elle est autorisée, la quadrithérapie à base de bismuth est une alternative au traitement séquentiel et peut être employée chez les patients allergiques aux bêta-lactamines ou ayant reçu des macrolides quelle qu'en soit l'indication.

“ La quadrithérapie à base de bismuth est une alternative au traitement séquentiel et peut être employée chez les patients allergiques aux bêta-lactamines ou ayant reçu des macrolides quelle qu'en soit l'indication ”

#### Traitement de seconde ligne de l'éradication des infections à *H. pylori* (encadré 1)

Après un échec d'éradication de *H. pylori*, il est nécessaire d'éviter de prescrire des antibiotiques déjà employés dans les précédentes associations thérapeutiques.

Les mutations bactériennes associées aux résistances pour la clarithromycine et la lévofloxacine peuvent être rapidement déterminées par des techniques de PCR. Ces techniques permettent de choisir une antibiothérapie adaptée après un échec [144-151]. En attendant la diffusion de ces techniques et leur remboursement, le choix probabiliste d'une thérapie de deuxième ligne est la seule alternative.

Chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de clarithromycine, une thérapie séquentielle en comportant doit être donnée en association avec l'amoxicilline et le métronidazole.

Chez les patients ayant reçu de la clarithromycine et dans les pays où le bismuth est autorisé, le traitement de

deuxième ligne le plus souvent employé est la quadrithérapie associant IPP, tétracycline, métronidazole et bismuth. Ce traitement s'est montré efficace et peu coûteux. La résistance à la tétracycline est rare et la résistance au métronidazole influence peu les résultats [255, 304, 307]. Ainsi l'association sous citrate de bismuth (140 mg × 4 par jour), métronidazole (125 mg × 4 par jour), tétracycline (125 mg × 4 par jour) et oméprazole (20 mg × 2 par jour) a été montrée efficace même en cas de résistance au métronidazole [300, 302, 306]. Une analyse combinant 16 études et 24 résumés montre des taux d'éradication de 76 % (entre 60 et 100 %) pour la quadrithérapie en deuxième ligne [308].

D'autres associations d'antibiotiques pourraient être employées comme alternative au traitement de deuxième ou troisième ligne. Des trithérapies associant IPP + amoxicilline + un autre antibiotique que la clarithromycine ou

les imidazolés ont été proposées comme alternative en deuxième ou troisième ligne de traitement.

La lévofloxacine est la fluoroquinolone qui a la meilleure activité *in vivo* contre *H. pylori*. Les trithérapies à base de lévofloxacine (IPP, lévofloxacine et amoxicilline) ont été étudiées en seconde ou troisième ligne chez les patients en échec d'éradication. En général, les essais cliniques ont inclus un faible nombre de patient et obtenu des taux d'éradication très variables entre 63 % et 94 % [309-315]. Une étude espagnole plus récente ayant inclus 300 patients en échec d'une trithérapie à base de clarithromycine a montré des taux d'éradication de 81 % (IC 95 % : 77-86 %) en PP et de 77 % (IC 95 % : 73-82 %) en ITT [316]. Une méta-analyse incluant 4 essais randomisés avec un traitement de 10 jours d'une association à base de lévofloxacine a montré des taux d'éradication supérieurs à une quadrithérapie à base de

## Encadré 1

### Propositions thérapeutiques de traitement de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte

#### Traitement probabiliste de première ligne :

Thérapie séquentielle de 10 jours :

– Les 5 premiers jours association amoxicilline (1 g × 2) et un IPP double prise suivie les 5 jours suivants, de l'association d'IPP, de clarithromycine (500 mg × 2) et de métronidazole (500 mg × 2).

En alternative en cas d'allergie aux bêta-lactamines ou chez les patients ayant reçu précédemment des macrolides quelle qu'en soit l'indication.

– Quadrithérapie de 10 jours à base de bismuth : sous citrate de bismuth (140 mg × 4 par jour), métronidazole (125 mg × 4 par jour), tétracycline (125 mg × 4 par jour) et oméprazole (20 mg × 2 par jour).

#### Traitement après un échec d'éradication :

##### Chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de clarithromycine :

Thérapie séquentielle de 10 jours :

– Les 5 premiers jours association amoxicilline (1 g × 2) et un IPP double prise suivie les 5 jours suivants, de l'association d'IPP, de clarithromycine (500 mg × 2) et de métronidazole (500 mg × 2).

##### Chez les patients ayant reçu de la clarithromycine :

Quadrithérapie de 10 jours à base de bismuth :

– Sous citrate de bismuth (140 mg × 4 par jour), métronidazole (125 mg × 4 par jour), tétracycline (125 mg × 4 par jour) et oméprazole (20 mg × 2 par jour)

##### Soit prescription après isolement de la souche selon les données de l'antibiogramme :

– Trithérapie à base de lévofloxacine (levofloxacine (500 mg × 2), amoxicilline (1 g × 2) et un IPP double prise) ou de rifabutine (rifabutine (150 mg × 2), amoxicilline (1 g × 2) et un IPP double prise)

bismuth donnée 7 jours : 87 % (IC 95 % : 82-92 %) vs 68 % (IC 95 % : 62-74 %) ; (OR 1,4 ; IC 95 % : 1,25-1,59) [313]. Les effets secondaires étaient également moins fréquents avec la lévofloxacine (OR 0,51 ; IC 95 % : 0,34-0,75) [313]. Une étude italienne a montré que le remplacement de l'amoxicilline par le tinidazole dans la trithérapie à base de lévofloxacine permettait d'obtenir un taux d'éradication de 84 % [317]. Cependant, des taux élevés de résistance de *H. pylori* à la lévofloxacine ont été rapportés récemment à travers le monde [176, 318-321]. En France, une augmentation significative de la résistance des souches a été observée de 7,3 % en 2004 à 17 % en 2008 [322]. Les résultats récents non publiés suggèrent la poursuite de l'augmentation du taux de résistance primaire (21 % en 2010). Comme pour la clarithromycine, cette résistance est associée à des échecs d'éradication et n'est pas sensible à une augmentation des doses ou de la durée du traitement [323]. Pour ces raisons et même si certaines études européennes montrent des taux d'éradication élevés [312, 324, 325], l'usage des trithérapies ou des thérapies séquentielles à base de lévofloxacine ne peut pas être recommandée en première ligne en France. De plus, l'usage des fluoroquinolones expose à un risque de tendinite et de rupture tendineuse, particulièrement en cas d'association à une corticothérapie ou chez les sujets de plus de 60 ans ou ayant eu une transplantation d'organe. La prescription de lévofloxacine après un échec d'éradication ne peut être recommandée que sur la base des résultats d'un antibiogramme ou d'une technique moléculaire de détection des résistances.

**“ La prescription de lévofloxacine après un échec d'éradication ne peut être recommandée que sur la base des résultats d'un antibiogramme ou d'une technique moléculaire de détection des résistances ”**

La rifabutine est un antibiotique utilisé dans le traitement des mycobactéries atypiques dans le cadre du SIDA et de la tuberculose en cas de multirésistance. Elle a été utilisée comme alternative à la clarithromycine dans différentes petites études avec des taux d'éradication variant de 38 % à 91 % [326-330]. Les effets secondaires les plus fréquents avec la rifabutine sont les éruptions cutanées, les nausées, vomissements, dyspepsie et diarrhée. La rifabutine peut provoquer de rares mais sérieuses toxicités médullaires avec leucopénie et également une toxicité oculaire particulièrement si elle est associée à la clarithromycine [331, 332]. Les patients doivent être prévenus de la possibilité d'une coloration orangée des urines avec la rifabutine. Du fait de ces effets secondaires et de son coût,

la rifabutine ne peut être recommandée en traitement probabiliste de deuxième ligne. Son usage devrait être réservé à des indications formelles (ulcère, lymphome ou facteurs de risques de cancer gastrique) d'éradication, après au moins deux échecs de traitement et sur la base des résultats d'un antibiogramme.

**“ L'usage de la rifabutine devrait être réservé à des indications formelles (ulcère, lymphome ou facteurs de risques de cancer gastrique) d'éradication, après au moins deux échecs de traitement et sur la base des résultats d'un antibiogramme ”**

### Traitement de l'infection par *H. pylori* chez l'enfant

Le traitement de l'infection chez l'enfant est similaire à celui de l'adulte hormis l'absence de disponibilité de la quadrithérapie à base de bismuth.

La thérapie séquentielle à base de clarithromycine a montré une efficacité supérieure à la trithérapie associant amoxicilline-métronidazole et IPP en traitement de première ligne [292] [297], sauf en cas de présence des souches *H. pylori* résistantes à la clarithromycine [333]. Le traitement de l'infection chez l'enfant est similaire à celui de l'adulte hormis l'absence de disponibilité de la quadrithérapie à base de bismuth.

La thérapie séquentielle à base de clarithromycine a montré une efficacité supérieure à la trithérapie associant amoxicilline-métronidazole et IPP en traitement de première ligne [292].

En cas d'allergie, la trithérapie associant clarithromycine, métronidazole et IPP peut être proposée [334]. Le contrôle de l'éradication doit être systématique après 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 14 jours d'arrêt des IPP.

*En première ligne thérapeutique* le traitement séquentiel doit être adopté [189]. Il associe pendant les cinq premiers jours IPP 1-2 mg/kg/jour + amoxicilline 50 mg/kg/jour et ensuite pendant les cinq jours suivants IPP 1-2 mg/kg/jour + clarithromycine 20 mg/kg/jour + métronidazole 20 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes.

Les doses maximales ne doivent pas dépasser 2 g/jour pour l'amoxicilline, 1 g/jour pour le métronidazole et 1 g/jour pour la clarithromycine.

Après échec d'un traitement d'éradication, aucun traitement probabiliste ne peut être recommandé. La détermination des résistances bactériennes aux antibiotiques est indispensable. Une nouvelle endoscopie doit être pratiquée pour permettre soit une PCR qui déterminera les mutations associées aux résistances à la clarithromycine et à la lévofloxacine, soit une culture avec antibiogramme.

## Take home messages

- L'éradication de *H. pylori* favorise la cicatrisation et prévient la récurrence des ulcères gastro-duodénaux hémorragiques ou non.
- L'éradication de *H. pylori* peut suffire à obtenir une rémission du lymphome du MALT gastrique.
- Le bénéfice symptomatique de l'éradication chez les patients dyspeptiques sans lésion endoscopique est significatif mais faible.
- La stratégie qui consiste à rechercher la présence de *H. pylori* par une méthode non invasive puis à éradiquer la bactérie en l'absence de signe d'alarme chez un patient de moins de 50 ans n'apporte aucun bénéfice par rapport à un traitement symptomatique par IPP dans une population ayant une faible prévalence de l'infection.
- Il existe une association négative entre la prévalence de *H. pylori* et le reflux gastro-œsophagien sans relation pathogénique établie.
- L'éradication de *H. pylori* ne favorise pas l'apparition de symptômes ou d'une œsophagite ou l'aggravation de symptômes de reflux préexistants.
- L'éradication de *H. pylori* n'affecte pas les résultats de traitement par IPP chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien.
- L'éradication de *H. pylori* stoppe la progression des lésions préneoplasiques de la muqueuse gastrique lors de la prise prolongée d'IPP.
- Chez les patients n'ayant jamais été traités par les AINS, l'éradication de *H. pylori* diminue le risque d'ulcère gastroduodéal sous traitement par AINS.
- Chez les patients prenant des AINS au long cours et ayant un ulcère gastroduodéal, le traitement par IPP est supérieur à l'éradication de *H. pylori* dans la prévention de la récurrence.
- Les patients recevant un traitement au long cours par aspirine et ayant eu un ulcère gastroduodéal hémorragique doivent avoir une recherche et éradication de *H. pylori*.
- L'inflammation de la muqueuse du corps gastrique et l'éventuelle progression de la gastrite vers l'atrophie favorisent un déficit d'absorption de la vitamine B12.
- L'infection par *H. pylori* est le facteur de risque principal du cancer gastrique de type intestinal ou diffus.
- L'infection par *H. pylori* et le reflux gastro-œsophagien sont deux facteurs de risque indépendants du cancer du cardia.
- L'éradication de *H. pylori* réduit le risque de cancer gastrique.
- L'éradication de *H. pylori* prévient la progression des lésions préneoplasiques de la muqueuse gastrique (l'atrophie plus que la métaplasie intestinale).

- L'éradication de *H. pylori* prévient la progression des lésions préneoplasiques de la muqueuse gastrique lors de la prise prolongée d'antisécrotaires.
- L'examen histologique est l'examen le plus pratiqué. Ses performances dépendent de la densité bactérienne, de la taille et du nombre des prélèvements et de l'expérience du pathologiste.
- La culture est la seule méthode permettant de déterminer la sensibilité de *H. pylori* à tous les antibiotiques.
- L'amplification génique a une excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'infection par *H. pylori* et permet la détermination des principales mutations impliquées dans la résistance aux macrolides (clarithromycine) et aux fluoroquinolones (lévofloxacine).
- La sérologie ne permet cependant pas de distinguer les deux situations et ne peut être utilisée seule dans le diagnostic initial.
- Le test respiratoire à l'urée marquée au <sup>13</sup>C identifie une infection active avec d'excellentes performances.
- La résistance aux antibiotiques est le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori*.
- La résistance primaire à la clarithromycine est la principale cause de l'inefficacité de la trithérapie à base de clarithromycine.
- Un traitement antérieur par macrolide ou métronidazole, quelle qu'en soit l'indication, contre indique l'usage de ces antibiotiques dans le traitement d'éradication par trithérapie.
- La durée optimale du traitement d'éradication semble de 10 jours.
- Le traitement séquentiel a obtenu des taux d'éradication supérieurs à ceux de la trithérapie à base de clarithromycine.
- La quadrithérapie à base de bismuth est une alternative au traitement séquentiel et peut être employée chez les patients allergiques aux bêta-lactamines ou ayant reçu des macrolides quelle qu'en soit l'indication.
- Chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de clarithromycine, une thérapie séquentielle en comportant doit être donnée en association avec l'amoxicilline et le métronidazole.
- Chez les patients ayant reçu de la clarithromycine et dans les pays où le bismuth est autorisé, le traitement de deuxième ligne le plus souvent employé est la quadrithérapie associant IPP, tétracycline, métronidazole et bismuth.

**Conflits d'intérêts :** DL : interventions ponctuelles pour les laboratoires Mayoli et Aptalys

Retrouver ces recommandations gratuitement sur notre site :

<http://www.jle.com/fr/revues/medecine/hpg/>

En version courte, sans les références bibliographiques  
En version longue, avec les références bibliographiques