

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'INFECTION A HELICOBACTER PYLORI

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION

L. CHTOUROU^{1,4,*}; K. KSOUDA^{2,4}; L. GARGOURI^{3,4}; D. KHARRAT^{1,4}; M. MOALLA^{1,4}; H. AFFES^{2,4};
M. BOUDABBOUS^{1,4}; H. GDOURA^{1,4}; A. AMOURI^{1,4}; KH. ZGHAL^{2,4}; A. MAHFOUDH^{3,4};
L. MNIF^{1,4} ET N. TAHRI^{1,4}.

1 : Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax - Tunisie.

2 : Laboratoire de pharmacologie, Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax-Tunisie.

3 : Service de pédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax - Tunisie.

4 : Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax-Tunisie.

*e-mail de l'auteur correspondant : Chtourou_lassaad@medecinesfax.org

Résumé

L'Helicobacter pylori (*H. pylori*) est un bacille responsable d'une infection chronique très répandue dans le monde. Cette infection joue un rôle majeur dans la genèse de la maladie ulcéreuse gastroduodénale et d'autres pathologies digestives et extradigestives. La recherche de la bactérie fait appel à des méthodes invasives, à partir des biopsies gastriques, ou à des méthodes non invasives. Le choix du traitement doit être guidé dans la mesure du possible en fonction de la résistance aux antibiotiques. A défaut, le traitement sera probabiliste. Actuellement, les traitements probabilistes de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne de cette infection sont la quadrithérapie concomitante ou la quadrithérapie bismuthée. Cette dernière est particulièrement utile en cas d'allergie à la pénicilline. L'antibiogramme reste indispensable en cas d'échec de ces deux lignes interchangeables pour guider le choix des thérapies de 3^{ème} ligne. Tout ceci dans l'attente du développement d'un vaccin anti- *H. pylori*.

Mots clés : Helicobacter pylori ; Ulcère gastroduodéal ; Inhibiteur de la pompe à protons ; Antibiotique.

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a bacillus that is responsible for a chronic bacterial infection widespread throughout the world. This infection plays a major role in the genesis of gastroduodenal ulcer disease, and of other digestive and extra digestive pathologies. The testing of the presence of *H. pylori* uses invasive methods, from gastric biopsies, or non-invasive methods. The choice of treatment should be guided as far as possible according to the study of resistance to antibiotics. In the absence of this study, the treatment will be probabilistic. Currently, 1st and 2nd line probabilistic treatments for *H. pylori* infection are concomitant quadrithery or bismuth quadrithery. The latter is particularly used for patients with an allergy to penicillin. The antibiogram remains essential in case of failure of these two interchangeable lines to guide the choice of the 3rd line therapies. All this while awaiting the development of an *H. pylori* vaccine.

Key words: Helicobacter pylori; Peptic ulcer; Proton pump inhibitor; Antibiotic.

ملخص

هيليكوباكتر بيلوري هي عصية مسؤولة عن العدوى المزمنة واسعة النطاق في جميع أنحاء العالم. تلعب هذه العدوى دوراً رئيسياً في نشوء مرض قرحة المعدة والأمعاء، وأيضاً أمراض الجهاز الهضمي وخارج الجسم. يستخدم البحث عن البكتيريا طرقاً غازية، من خزعات المعدة، أو طرقاً غير غازية. يجب أن يوجه اختيار العلاج إلى أقصى حد ممكن وفقاً لمقاومة المضادات الحيوية. خلاف ذلك، فإن العلاج يكون احتمالياً. حالياً، العلاجات الاحتمالية للخط الأول والثاني لهذه العدوى هي علاج رباعي مصاحب أو علاج بسموت رباعي. هذا الأخير مفيد بشكل خاص في حالة الحساسية للبنسلين. يبقى المضاد الحيوي ضرورياً في حالة فشل هذين الخطين القابلين للتبديل في توجيه اختيار علاجات الخط الثالث. كل هذا في انتظار تطوير لقاح هيليكوباكتر بيلوري.

الكلمات المفتاحية : هيليكوباكتر بيلوري ; قرحة المعدة والأمعاء ; مثبط مضخة البروتون ; المضادات الحيوية

I. INTRODUCTION

L'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est une bactérie, bacille spiralé et flagellé gram-négatif, qui a été isolée et cultivée pour la première fois en 1982, à partir des biopsies gastriques, par deux chercheurs australiens J. Robin Warren et Barry J. Marshall. Cette découverte couronnée par le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2005 [1], ouvrit la voie de la recherche sur *H. pylori* et la physiopathologie des maladies associées, digestives et extradiigestives. La prise en charge de cette infection est essentiellement confrontée au développement de la résistance de la bactérie aux antibiotiques.

Différentes recommandations de prise en charge publiées et actualisées traduisant une évolution de la prise en charge des pathologies liées à l'*H. pylori*, en particulier en ce qui concerne les indications, les tests diagnostiques et le traitement [2-7].

Dans cette mise au point nous nous proposons de résumer les indications de la recherche de l'infection à *H. pylori*, les procédures diagnostiques et le traitement.

II. EPIDEMIOLOGIE

L'infection à *H. pylori* est l'infection chronique bactérienne connue la plus répandue au monde et représente la première cause de cancer [8]. La prévalence est plus importante dans les pays en voie de développement où elle peut atteindre 80 à 90 % de la population des adultes jeunes [9] contre 40% ou moins dans les pays développés. L'estomac humain représente l'unique réservoir de l'*H. pylori*. Cette bactérie, peut survivre et se multiplier dans l'estomac grâce à une enzyme (uréase) très active qui transforme l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone, augmentant ainsi le pH et neutralisant l'acidité gastrique [10]. La transmission de l'*H. pylori* est essentiellement interhumaine en intrafamilial (parent-enfant ou dans la fratrie) [11]. L'infection a habituellement lieu au cours de la petite enfance par contamination oro-orale ou foeco-orale.

Les faibles conditions socioéconomiques sont associées à une plus forte séroprévalence d'*H. pylori*.

Dans les pays développés, on observe une réduction progressive du taux d'infection à mesure que les conditions de vie s'améliorent [12].

III. INDICATIONS DE LA RECHERCHE DE L'INFECTION A HELICOBACTER PYLORI

Actuellement, il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement et éventuellement de traiter cette bactérie dans la population générale asymptomatique [5]. Par contre, la recherche de l'*H. pylori* et son éradication sont justifiées pour les patients chez qui la guérison de la gastrite permet d'améliorer significativement leurs troubles et/ou de prévenir des risques graves [6]. La conférence de consensus de 2015, Maastricht V, avait recommandée la recherche et l'éradication de l'*H. pylori* dans les indications suivantes [7]:

1. Pathologies digestives :

- **L'ulcère duodéal ou gastrique avec ou sans complication** : il complique la gastrite à *H. pylori* dans 10 % des cas [13]. L'éradication de l'*H. pylori* dans ce cas favorise la cicatrisation de l'ulcère et prévient surtout la récurrence [14].

- **Le lymphome du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) gastrique**: L'éradication de *H. pylori* est le traitement de première ligne des lymphomes MALT gastriques localisés de bas grades avec un taux de rémission de 60 à 80% [15]. Elle est aussi indiquée dans les autres stades en association avec les autres moyens thérapeutiques.

- **La prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'aspirine**: les AINS représentent des facteurs de risques de l'ulcéro-génèse gastroduodénale. L'*H. pylori* est un facteur de risque additif d'ulcère chez les patients consommant des AINS [16]. Ainsi, la recherche de cette bactérie et son éradication est recommandée avant de commencer un traitement par AINS essentiellement lors des prises prolongées, pour prévenir les ulcères gastroduodénaux, particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'ulcère. L'intérêt d'éradiquer *H. pylori* est aussi majeur avant un traitement par aspirine à faible dose chez les patients avec antécédent d'ulcère gastroduodéal [17].

- **La prévention du cancer gastrique** : L'*H. pylori* est une bactérie cancérogène. Elle représente un facteur de risque du cancer gastrique et de progression des lésions pré-néoplasiques (atrophie ou métaplasie intestinale) de la muqueuse gastrique. Ainsi, cette bactérie doit être recherchée et traitée chez les patients ayant un risque élevé de cancer gastrique : antécédents familiaux au premier degré de cancer [18], syndrome HNPCC ou de Lynch, résection gastrique localisée ou partielle

pour cancer, atrophie et/ou métaplasie gastrique intestinale [4, 5, 19].

- **La dyspepsie :** L'infection à *H. pylori* est une cause de dyspepsie chronique. Bien que le bénéfice de l'éradication sur l'amélioration des symptômes, en cas de dyspepsie associée à *H. pylori* sans lésion endoscopique est faible (1/14) [20, 21], l'éradication de *H. pylori* est justifiée pour la prévention du cancer de l'estomac. [5].

- **Le reflux gastro-œsophagien :** La recherche et l'éradication de l'*H. pylori* n'est pas actuellement à considérer au cours du traitement du reflux gastro-œsophagien [22, 23]. Donc, les indications de l'éradication de cette bactérie ne sont pas modifiées par la présence d'un reflux gastro-œsophagien.

- **Le traitement au long cours par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :** L'infection par *H. pylori* doit être recherchée et traitée chez les patients recevant des traitements par IPP au long cours (comme le cas du reflux gastro-œsophagien). Ceci à fin de limiter l'extension de l'atrophie muqueuse gastrique fundique [24].

- **La chirurgie bariatrique par by-pass gastrique :** chez les patients candidats à un by-pass gastrique, l'éradication de l'*H. pylori* est justifiée pour prévenir la survenue ultérieure de complications de l'infection, vu que ce geste isole une grande part de l'estomac et ne permet plus sa surveillance.

2. Pathologies extradiigestives :

A côté de ces maladies digestives, l'infection par *H. pylori* doit être recherchée et traitée dans les cas suivants :

- **Anémie ferriprive (par carence en fer) inexplicquée** [25] : l'éradication permet de corriger le déficit en fer, particulièrement chez l'enfant et la femme jeune [6].

- **Anémie liée à une carence en vitamine B12 inexplicquée.**

- **Purpura thrombopénique immunologique** [26].

Par ailleurs, le rôle de l'infection à *H. pylori* a été aussi discuté dans la genèse d'autres maladies extra-digestives notamment cardio-vasculaires (syndrome coronarien aigue, accident vasculaire cérébral ischémique), métaboliques (diabète type 2, insulino-résistance, syndrome métabolique...) et dermatologiques (urticaire chronique, vitiligo...)[6]. Cependant, ce rôle reste hypothétique, et il n'ya pas de recommandations

pour la recherche systématique de l'*H. pylori* dans ces affections.

IV. METHODES DIAGNOSTIQUES DE L'INFECTION A HELICOBACTER PYLORI

Les méthodes diagnostiques sont nombreuses. Certaines sont dites invasives, nécessitant une endoscopie avec biopsies gastriques, et d'autres non invasives.

1. Méthodes invasives :

- **Le test rapide à l'uréase :**

Utile pour un diagnostic rapide de l'infection en salle d'endoscopie. Par contre, il n'a de valeur que lorsqu'il est positif. Sa négativité n'exclut pas l'infection. Sa sensibilité est autour de 90% et sa spécificité de 95-100% [27].

- **L'examen anatomo-pathologique :**

Il s'agit d'une méthode classique qui a l'avantage de diagnostiquer l'infection et étudier les lésions muqueuses associées. Cet examen nécessite cinq fragments biopsiques (une de l'ogive gastrique, deux antraux et deux fundiques) [4]. Certaines colorations (hématoxyline et éosine) et l'immunohistochimie peuvent faciliter la détection de la bactérie.

- **La culture de l'H. pylori :**

De pratique non courante, c'est la méthode de référence pour rechercher cette bactérie. Sa spécificité est de 100% et sa sensibilité est supérieure à 90%. Cependant, elle est limitée par sa difficulté liée aux exigences de transport des biopsies (conservation à -80°C et un transport dans la carboglace), de la croissance lente de la bactérie et de la spécificité des conditions de culture. Elle permet de réaliser un antibiogramme avec une étude de la sensibilité de l'*H. pylori* aux antibiotiques (Clarithromycine, Levofloxacine, Metronidazole, Rifadine, Amoxicilline et Tetracycline) [7].

- **L'amplification génique (PCR) :** moins

délicate que la culture avec une excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'infection. La PCR permet aussi, à la fois, de détecter la bactérie et ses principales mutations de résistance aux macrolides (clarithromycine) et aux fluoroquinolones (test HelicoDR®)[4].

Ces tests nécessitent l'arrêt préalable des antibiotiques depuis plus que 4 semaines et des antiseptiques depuis plus que 2 semaines.

2. Méthodes non invasives :

Ces méthodes globales ont relativement l'avantage qu'ils ne soient pas limités par l'échantillonnage des biopsies.

- **La sérologie par ELISA** : détecte dans le sérum les anticorps de type IgG spécifiques de l'*H. pylori*. La performance des kits est variables [28]. Il s'agit d'un test facilement accessible, simple, de faible coût et ne nécessite pas l'arrêt des antibiotiques et des anti sécrétoires gastriques. Cependant, il est inutile pour le contrôle de l'éradication puisque le titre des anticorps baisse lentement et de façon inconstante même après la disparition de la bactérie. Elle trouve sa place à défaut des autres tests ou pour les études épidémiologiques. Il n'y a pas d'indication à réaliser des tests à base d'anticorps dans la salive ou les urines.

- **Le test respiratoire à l'urée marquée¹³C** : Test performant pour le diagnostic et le contrôle après traitement de l'infection à *H. pylori* et validé chez l'adulte et chez l'enfant [4]. Il permet le diagnostic d'une infection active indirectement par la mise en évidence d'une activité uréasique. Il doit être réalisé au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et deux semaines après l'arrêt des antiseécrétoires. Ce test est particulièrement intéressant pour le contrôle de l'éradication de l'*H. pylori* chaque fois que la gastroscopie n'est pas nécessaire.

- **La recherche d'antigènes bactériens dans les selles par des anticorps monoclonaux** :

Il s'agit d'un test performant, avant et après traitement, mais qui nécessite un recueil des selles et leur conservation au frais. Aussi, il est à réaliser après un arrêt du traitement antibiotique et antiseécrétoire. Il peut être utile à défaut du test respiratoire et chez le jeune enfant [4].

Par ailleurs, la visualisation directe de l'*H. pylori* colonisant la muqueuse gastrique par l'endoscopie microscopique confocale est l'un des progrès récents et marquants de l'endoscopie digestive. Ceci permet l'examen de la muqueuse gastrique et la détection de l'*H. pylori* au fort grossissement avec des résultats qui semblent corrélés à ceux de l'examen anatomopathologique [29].

V. TRAITEMENT

L'objectif du traitement est l'éradication de la bactérie. L'éradication consiste à la disparition de

l'*H. pylori* après la fin du traitement de minimum un mois. Après éradication, la fréquence de la réinfection est faible, de l'ordre de 3% à 1 an [30].

Le traitement de l'infection à *H. pylori* consiste à l'association d'antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine, metronidazole, tinidazole, cyclines (tétracycline, doxycycline), levofloxacine, rifabutine et sels de Bismuth) et d'antiseécrétoires gastriques en particulier les IPP (Oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole et esomeprazole). Ces derniers sont prescrits afin d'augmenter le pH intra-gastrique et améliorer l'efficacité des antibiotiques.

Les schémas de traitement de l'infection à *H. pylori* ont connu une évolution régulière à travers le monde en fonction de la prévalence des résistances bactériennes aux antibiotiques, la facilité d'observance thérapeutique, des effets secondaires des différentes molécules et du coût de la cure. Ainsi, ont été proposées les bithérapies, les trithérapies, le traitement séquentiel et les quadrithérapies. Dans tous les cas, le contrôle de l'éradication doit être systématique.

1. Les bithérapies :

Elle consiste à l'association d'un IPP et de l'amoxicilline. Des études récentes reviennent sur cette association thérapeutique. [31, 32]. Une étude chinoise avait montré l'efficacité (95,3% en ITT) de la bithérapie par rabéprazole 20 mg associée à l'amoxicilline 3 g/jour pour une durée totale du traitement de 14 jours. Et ceci chez les patients naïfs mais aussi ceux qui ont déjà reçu un traitement antérieur [31]. Une étude turque vient consolider ces constatations avec une efficacité de ce schéma (IPP – amoxicilline) non inférieure à la quadrithérapie (IPP- bismuth-tétracycline-métronidazole) avec le rabéprazole comme IPP (84,9 % versus 87,8 %). L'autre point remarquable de cette bithérapie est la meilleure tolérance par rapport à la quadrithérapie [32].

2. Les trithérapies :

Les trithérapies consistent à associer un IPP à dose standard deux fois par jour à la clarithromycine (500 mg deux fois par jours), et à l'amoxicilline (1g deux fois par jour) ou au métronidazole (500 mg deux à trois fois par jour), pendant 7 à 14 jours en fonction des résultats des études épidémiologiques de résistances locales [2]. En effet, la plupart des experts soulignent l'importance de la considération des résultats des études de

résistance locales afin de dicter au mieux la durée de traitement (entre 7 et 14 jours).

Cette trithérapie, recommandée comme traitement de choix pendant plus qu'une décennie d'année, a été abandonnée devant une baisse de son efficacité vu la résistance microbienne croissante notamment à la clarithromycine.

La trithérapie (IPP-amoxicilline-levofloxacin) a montré une efficacité variable en première ligne en fonction de la résistance aux fluoroquinolones [33]. Les recommandations françaises réservent cette trithérapie ainsi que la cure avec rifabutine aux traitements de recours en cas d'échec des quadrithérapies et après réalisation de l'antibiogramme [4]. La durée du traitement recommandée est de 10 à 14 jours. Une étude chinoise a montré que la trithérapie (IPP-amoxicilline-levofloxacin) utilisée chez les patients en échec de la trithérapie standard est plus efficace lorsqu'elle est prescrite pour une durée totale de 14 jours comparée à 10 jours (84,8% versus 67,1%)[34].

Par ailleurs, certains auteurs ont montré que l'association des probiotiques (Bifidobacterium, Lactobacillus...) permet d'optimiser le taux d'éradication des trithérapies et d'améliorer leurs tolérances notamment digestives [35].

3. Les quadrithérapies:

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques et en particulier à la clarithromycine constitue un des principaux facteurs d'échec du traitement. Ceci est favorisé par la prescription de l'antibiotique en monothérapie pour d'autres indications. Ainsi, des nouveaux schémas thérapeutiques ont été proposés [3].

La quadrithérapie séquentielle utilise de façon séquentielle les trois antibiotiques des trithérapies classiques (amoxicilline-clarithromycine-métronidazole). En association à un IPP à dose simple deux fois par jour pendant 10 jours, l'amoxicilline (1g x2/j) est prise pendant 5 jours, suivie du clarithromycine (500mg x2/j) et du métronidazole (500mg x2/j) les 5 jours suivants. Ce schéma proposé par des équipes italiennes a montré des résultats très encourageants avec des taux d'éradication initiaux supérieurs à 80% [36]. L'efficacité globale du traitement séquentiel, a été supérieure à celle de la trithérapie standard de 7 ou de 10 jours (gain de réponse chez 10 à 20 % des patients) [37]. Le taux d'éradication était de proche de 73% en cas de résistance à la clarithromycine dans cette même méta-analyse.

Une autre alternative thérapeutique a été testée dans plusieurs études représentée par la quadrithérapie hybride. Ici, et à la différence de la quadrithérapie séquentielle, l'amoxicilline est poursuivie pendant la deuxième phase du traitement (IPP matin et soir pendant 10 à 14 jours en association à l'amoxicilline (1gx2/j) pour la même durée et la clarithromycine et la métronidazole sont ajoutée à la deuxième moitié de la période du traitement (après le 5^{ème} ou le 7^{ème} jour du traitement)). Cette quadrithérapie hybride (pendant 14 jours) a été jugée supérieure par rapport à la quadrithérapie séquentielle (pendant 10 jours) avec un taux d'éradication proche de 90% dans certains essais thérapeutiques [38, 39]. Bien qu'une méta-analyse comparant le traitement hybride au traitement séquentiel n'a pas montré de différence significative [40].

Les autres schémas thérapeutiques proposés, sont représentés par les quadrithérapies concomitantes et Bismuthées [7].

La quadrithérapie concomitante associe un IPP à dose standard matin et soir, à l'amoxicilline (1g x 2 à 3/j), la clarithromycine (500mgx2/j) et la métronidazole (500 mgx2/j). Cette cure est prescrite pour une durée totale de 10 à 14 jours [41]. Il paraît évident que ce traitement est plus onéreux que les schémas précédents. L'optimisation de cette cure par l'utilisation de l'esoméprazole comme IPP à la dose de 40 mg, deux fois par jour a permis d'améliorer les taux de réponses [42]. L'efficacité de la quadrithérapie concomitante est démontrée dans plusieurs essais randomisés et méta-analyses avec des taux d'éradications de 85 à 94% [35, 43, 44].

Les quadrithérapies avec le bismuth ou les quadrithérapies bismuthées combinent pendant 10 à 14 jours, un IPP à double dose, au subcitrate de Bismuth, à la tétracycline et au métronidazole [33]. Ce schéma thérapeutique paraît complexe (plusieurs molécules, quatre prises par jours) avec une tolérance limitée. Une triple gélule, le PYLERA® (sous-citrate de bismuth potassique 140 mg, métronidazole 125mg et chlorhydrate de tétracycline 125 mg), est commercialisée permettant une meilleure observance thérapeutique mais nécessitant la prise de 3 gélules, 4 fois par jour. Une étude européenne randomisée multicentrique a montré la supériorité de la quadrithérapie bismuthée par rapport aux trithérapies contenant la clarithromycine (93% (IC 95 % : 89-97 %) en per protocole versus 70 % (IC 95 % : 72-77 %) en per protocole (P < 0,0001) [45].

Cette quadrithérapie à base de bismuth représente une alternative aux autres schémas thérapeutiques particulièrement chez les patients allergiques à la pénicilline. Aussi, elle est d'un grand apport chez les patients en échec de la trithérapie standard (taux d'éradication à 93% en 2^{ème} ligne [46] ou ceux ayant déjà reçu les macrolides (étant donné un taux de résistance secondaire à la clarithromycine dépassant les 50%).

D'autres facteurs, en dehors des schémas thérapeutiques prescrits, peuvent influencer les taux d'éradication de l'*H. pylori*. La compliance au traitement est un facteur primordial pour le succès thérapeutique [47]. Ainsi, une explication minutieuse au patient du traitement proposé et de la façon de sa prise est nécessaire à chaque prescription d'une cure d'éradication de l'*H. pylori*. Par ailleurs, il a été démontré que le tabagisme est un facteur prédictif de l'échec de l'éradication de la bactérie [48]. D'autres éléments peuvent influencer la réponse au traitement comme le polymorphisme du cytochrome P450 hépatique (CYP2C19).

4. Schémas thérapeutiques recommandés:

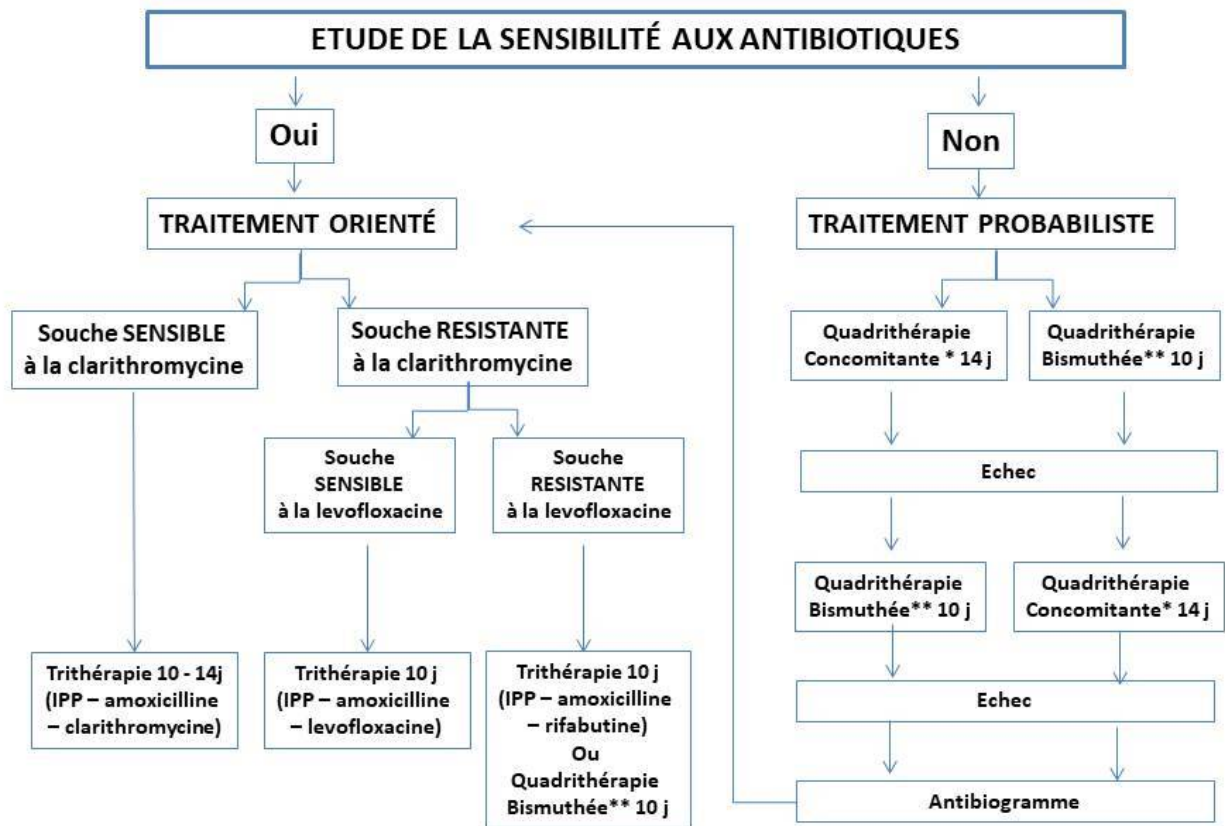
Les conférences de consensus européennes dites de Maastricht, ont permis une standardisation des pratiques cliniques en Europe, mais aussi, ils sont adoptés par plusieurs communautés scientifiques internationales. Depuis 1997, les recommandations Maastricht ont connus une évolution avec le temps. La dernière conférence de consensus européenne s'est tenue en octobre 2015 dite de Maastricht V [7]. La nouveauté apportée était l'abandon de la quadrithérapie séquentielle probabiliste, dans les pays où le taux de résistance primaire à la clarithromycine est supérieur à 15 %, du fait de son infériorité démontrée par rapport à la quadrithérapie concomitante (pendant 10 à 14 jours). Par contre, la résistance à la clarithromycine et au métronidazole entraîne un taux d'échec significatif, même de la quadrithérapie concomitante (50 %) [49]. La quadrithérapie bismuthée est une alternative pour le traitement de première ligne, avec un taux de succès d'éradication supérieur à 90 % avec le PYLERA®. La résistance au métronidazole, ici, ne semble pas modifier significativement l'éradication [45]. Ainsi, les recommandations sont d'utiliser l'une des deux quadrithérapies (concomitante ou bismuthée) si la résistance à la clarithromycine dépasse 15%. Si cette résistance s'associe à une résistance à la métronidazole, il faut proposer la quadrithérapie

bismuthée en première ligne. La trithérapie guidée par la PCR ou la culture devrait être utilisée chaque fois que possible, en première ligne, puisqu'ils sont mieux tolérées que les quadrithérapies [42]. En cas d'échec des quadrithérapies, l'antibiogramme doit être toujours étudié. Cette thérapie guidée par PCR ou antibiogramme doit être optimisée par l'utilisation d'un IPP, en privilégiant ceux ayant un métabolisme indépendant du polymorphisme de CYP2C19 (esomeprazole 40 mg ou rabeprazole 20 mg) deux fois par jour, de l'amoxicilline 1 g deux (ou au mieux trois) fois par jour, en association avec la clarithromycine 500 mg deux fois par jour en cas de souche sensible à la clarithromycine et avec la levofloxacine 500 mg deux fois par jour en cas de souche résistante à la clarithromycine et sensible aux fluoroquinolones. En cas de résistance à ces deux antibiotiques, une trithérapie (IPP - amoxicilline - métronidazole) peut être proposée avec une durée optimale du traitement de 14 jours [50]. Dans les pays où la résistance à la métronidazole est faible (comme le Japon), une trithérapie (IPP - amoxicilline - métronidazole) demeure d'actualité avec un bon taux de succès thérapeutique [51]. Dans les pays où la résistance à la clarithromycine et à la métronidazole est élevée et le bismuth n'est pas disponible, la levofloxacine, la rifabutine ou même la bithérapie (IPP - amoxicilline) peuvent être considérées [52-54].

Au total, les schémas d'éradication de l'*H. pylori* doivent être guidés dans la mesure du possible en fonction de la sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques. Cette dernière repose sur la culture des biopsies gastriques avec antibiogramme ou les tests d'amplification génique (PCR) qui permettent de détecter les mutations de la résistance à la clarithromycine. En l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement sera à défaut probabiliste [4, 6, 7, 55] (Figure n°1). Deux lignes de traitement probabilistes, les quadrithérapies concomitantes ou bismuthées, en remplaçant l'une par l'autre en cas d'échec d'éradication. La tendance actuelle est de privilégier le traitement concomitant de 14 jours « optimisé », qui semble garantir une efficacité de 90 % comme il a été démontré l'étude OPTRICON [42]. Ces 2 lignes interchangeables permettent de combiner des antibiotiques différents, peu inducteurs de résistance comme l'amoxicilline et la tétracycline, et d'éviter le réemploi de la clarithromycine [4, 6, 37]. A noter que la re-prescription du métronidazole est possible et n'altère pas significativement la réponse

au traitement par rapport aux autres antibiotiques [17]. Chez les patients allergiques aux bêta-lactamines, on peut utiliser la quadrithérapie bismuthée ou remplacer l'amoxicilline par la levofloxacine. En 3^{ème} ligne, et après 2 échecs successifs, la détection de la résistance aux antibiotiques (clarithromycine, levofloxacine, tétracycline, métronidazole, rifabutine) devient

indispensable pour guider le choix de la thérapie de recours (trithérapies de 10 à 14 jours en remplaçant les antibiotiques inducteurs de résistance)[4, 56]. Finalement, il reste à définir l'intérêt des bithérapies, qui sont de retour, avec des fortes doses d'amoxicilline et d'IPP. Ce traitement peut être une alternative en 3^{ème} ligne probabiliste vu le très faible taux de résistance à l'amoxicilline [31].



Abréviation : IPP : inhibiteur de la pompe à protons
 * : IPP – amoxicilline – métronidazole – clarithromycine
 ** : IPP – Sel de bismuth – tétracycline – métronidazole

Figure n°1 : Algorithme de traitement de l'infection à Hélicobacter pylori [6, 55].

VI. CONCLUSION

L'infection à *H. pylori* représente l'une des infections bactériennes chroniques les plus répandues à travers le monde. Elle est impliquée dans la genèse de plusieurs pathologies représentée essentiellement par la maladie ulcéreuse gastroduodénale et le lymphome gastrique du MALT. Différentes méthodes du diagnostic de cette infection, invasives et non invasives, sont actuellement disponibles. Les schémas thérapeutiques sont choisis en fonction des facilités d'observance, des effets indésirables et du coût. Il est important d'expliquer les modalités thérapeutiques et d'obtenir l'adhésion des patients à fin de limiter l'échec du traitement. Tout ceci dans l'attente du développement d'un vaccin anti-*H. pylori* qui reste actuellement du domaine de la recherche.

VII. REFERENCES

- [1] Mignon M. The Nobel Prize in Medicine, 2005. Barry J. Marshall and J. Robin Warren. *Helicobacter pylori* honored. *Med Sci (Paris)*. 2005 Nov;21(11):993-994.
- [2] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-781.
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-664.
- [4] Lamarque D, Buruoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchère JL, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro* 2012; 19:475–502.
- [5] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
- [6] de Korwin JD. Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori*. [Internet]. FMC-HGE Post'U2016. [cité 01 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-patients-infectes-par-helicobacter-pylori/>
- [7] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. 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.
- [8] de Korwin JD. Épidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* et du cancer gastrique. *Rev Prat* 2014;64:189-193.
- [9] Heluwaert F, Nahon S, Lesgourgues B, Bour B, Paupar T, Trompette M, et al. PYLORI HEBDO, résultat d'une enquête de pratique sur la prise en charge d'*Helicobacter Pylori* dans 31 centres ANGH (Association National des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux) en 2014. [Internet]. SNFGE Conférence Live. [cité 31 juill 2016]. Disponible sur: http://www.snfge.org/conferences-live?field_cl_annee_value%5Bvalue%5D%5Byear%5D=2016&field_cl_theme_tid=847&field_cl_type_tid=All&field_cl_cofreancier_value=&title=
- [10] Mégraud F, Lamouliatte H. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. Evidence suggesting causation. *Dig Dis Sci*. mai 1992;37(5):769-772.
- [11] Mégraud F. Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*? *Gastroentérologie Clin Biol*. mars 2003;27(3-C2):374-379.
- [12] Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection Worldwide: A Systematic Review of Studies with National Coverage. *Dig Dis Sci*. 22 févr 2014;59(8):1698-1709.
- [13] Jeanblanc G, Pham-Orsetti H. Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* – Pertinence et populations concernées [Internet]. 2010 [cité 11 juill 2015]. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/argumentaire_depistage_de_linfection_a_helicobacter_pylori.pdf
- [14] Wong CS, Chia CF, Lee HC, Wei PL, Ma HP, Tsai SH, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res* 2013;182(2):219-226.
- [15] Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicenter cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2012;61:507–513.
- [16] Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14–22.
- [17] Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/ AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118:1894-1909.
- [18] Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1128-33.
- [19] Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and Gastrointestinal Malignancies. *Helicobacter* 2015;20(Suppl-1):36-39.
- [20] Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD002096. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD002096.
- [21] Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168–174.
- [22] Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1007–13; quiz 1006, 1014.
- [23] Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011;16: 255–265.

- [24] Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs JC, Snel P, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615–621.
- [25] Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 2010;86(1015):272-278.
- [26] Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 2009;94: 850-856.
- [27] Woo JS, el-Zimaity HM, Genta RM, Yousfi MM, Graham DY. The best gastric site for obtaining a positive rapid urease test. *Helicobacter* 1996;1: 256–259.
- [28] Buruoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter* 2013;18:169-179.
- [29] Kiesslich R, Goetz M, Burg J, Stolte M, Siegel E, Maeurer MJ, et al. Diagnosing *Helicobacter pylori* in vivo by confocal laser endoscopy. *Gastroenterology* 2005;128(7):2119-2123.
- [30] Actualisation du consensus du traitement de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale non compliquée de l'adulte en Tunisie. [Internet]. 2006 [cité 01 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/images/articles/ULCEREUSE.pdf>
- [31] Yang JC, Lin CJ, Wang HL, Chen JD, Kao JY, Shun CT, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(5):895-905.
- [32] Sapmaz F, Kalkan IH, Atasoy P, Basyigit S, Guliter S. A Non-Inferiority Study: Modified Dual Therapy Consisting Higher Doses of Rabeprazole Is as Successful as Standard Quadruple Therapy in Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017 Jul/Aug;24(4):e393-e398.
- [33] O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C, Ladas S. Treatment of *Helicobacter pylori* 2015. *Helicobacter* 2015;20(Suppl-1):54-61.
- [34] Tai WC, Lee CH, Chiou SS, Kuo CM, Kuo CH, Liang CM, et al. The clinical and bacteriological factors for optimal levofloxacin containing triple therapy in second-line *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One* 2014;20(9):e105822.
- [35] Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang C, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4052.
- [36] Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med*. 2008 Jun 17;148(12):923-931.
- [37] Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:f4587.
- [38] Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter* 2013;18(2):129-134.
- [39] Chen KY, Lin TJ, Lin CL, Lee HC, Wang CK, Wu DC. Hybrid vs sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Taiwan: A prospective randomized trial. *World J Gastroenterol* 2015;21(36):10435-10442.
- [40] Wang B, Wang YH, Lv ZF, Xiong HF, Wang H, Yang Y, et al. Review: Efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015;20:79-88.
- [41] Ren L, Lu H, Li HY, Zhu LY, Xu XQ, Gu LY, et al. New dual therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: A prospective randomized study in Shanghai, China. *J Dig Dis* 2014;15(11):622-627.
- [42] Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:581-589.
- [43] Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, Carrascosa MF, Ochagavía M, Fernandez-Forcelledo JL, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2376–2381.
- [44] McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, Calvet X, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014;63:244–249.
- [45] Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. Pylera Study Group. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):905-913.
- [46] Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(2):171-177.
- [47] Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992 Feb;102(2):493-496.
- [48] Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Sawaki A, Hirose K, Wakai K et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):217-224.
- [49] Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177–186.
- [50] European *Helicobacter* Study Group. EHMSG XXVIIIth International Workshop on *Helicobacter* & Microbiota in Inflammation & Cancer. *Helicobacter*. 1 sept 2015;20:72-128.
- [51] Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, Harada N, Hosoda Y, Yoshinaga M, et al. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:468–471.
- [52] Federico A, Nardone G, Gravina AG, Iovene MR, Miranda A, Compare D, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2012;143:55–61.e1; quiz e13–14.
- [53] Toracchio S, Capodicasa S, Soraja DB, Cellini L, Marzio L. Rifabutin based triple therapy for eradication of *H. pylori* primary and secondary resistant to tinidazole and clarithromycin. *Dig Liver Dis* 2005;37:33–38.

[54] Ince AT, Tozlu M, Baysal B, Şentürk H, Arıcı S, Özden A. Yields of dual therapy containing high-dose proton pump inhibitor in eradication of H. pylori positive dyspeptic patients. *Hepatogastroenterology* 2014;61:1454–1458.

[55] Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte.

Haute Autorité de Santé. [Internet]. 2017 [cité 01 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c.../en/helicobacter-fiche-pertinence-traitement>.

[56] de Korwin JD, Kalach N, Raymond J, Burucoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. *EMC-gastroentérologie*, 2014;93:1-11 [9-021-E-20].