

Des données pour décider en médecine générale

Élisabeth Chorrin, Yves Le Noc, Gérard Bergua, Éric Drahi, Michel Gerson, Marc Dumoulin, Marie-Françoise Huez-Robert, Audrey Pousson, Anne-Claire Benoteau, Claude Scali

Pour le comité de rédaction de Bibliomed Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale

yveslenoc@icloud.com

Tirés à part : Y. Le Noc

Résumé

Helicobacter Pylori (*H. pylori*) est un germe humain commensal qui colonise plus de 50 % de la population mondiale, jusqu'à 90 % dans les pays en voie de développement. Si 10 à 20 % de la population ne fait jamais d'infection chronique (elle est liée à des facteurs propres à l'hôte), l'éradication spontanée d'HP est rare, de l'ordre de 0,1 à 1,1 % par an quand elle est mesurée par séroconversion. Isolée pour la première fois en 1982 dans la muqueuse gastrique humaine il a été associé peu après à la gastrite antrale chronique et à l'ulcère peptique, puis au cancer, au lymphome et d'autres pathologies gastriques [1]. HP est responsable de 7 ulcères gastriques sur 10 et de 9 ulcères duodénaux sur 10. Environ 80 % des cancers de l'estomac sont en relation avec une infection *H. pylori* qui colonise la muqueuse gastrique et y persiste toute la vie si elle n'est pas éradiquée. C'est la seule bactérie carcinogène confirmée [2]. Mais aucun facteur prédictif de l'infection en population générale n'a pu être mis en évidence et en dehors de la présence de signes d'alarme le risque carcinologique est exceptionnel [3]. En France un dépistage systématique en population générale n'est pas recommandé, mais un dépistage ciblé dans des indications précises. En raison de l'augmentation des résistances aux antibiotiques, un traitement documenté par les résultats de cultures ou PCR à partir de biopsies devrait être la règle.

• Mots clés

campilobacter pylori ; examens et diagnostics ; traitement médicamenteux.

Helicobacter pylori : quelles stratégies ?

Ces dossiers sont issus de textes publiés chaque semaine dans *Bibliomed*[®]. Actualisés si nécessaire en fonction des données les plus récentes, ils ne résultent pas d'une revue systématique de la littérature, mais d'une veille documentaire en continu des principales revues médicales publiant des études fondées sur les preuves, ou des recommandations en résultant. Ils ont pour ambition de fournir au médecin généraliste une actualisation des données sur les questions pertinentes pour leur pratique retenues par le comité de rédaction¹.

Quand et comment rechercher l'*Helicobacter pylori* ?

Épidémiologie

La transmission d'*H. pylori* est essentiellement oro-orale. Sa prévalence est plus importante dans les pays en voie de développement, et atteint jusqu'à 80-90 % de la population des jeunes adultes. Dans les pays développés, une réduction progressive du taux d'infection dans la petite enfance a été observée dans les cohortes de naissances successives. Elle se traduit par une diminution de la prévalence globale de l'infection. En France, le taux d'infection est actuellement de 20 à 50 % de la population adulte [2].

Un dépistage ciblé

Les autorités sanitaires françaises se sont prononcées en 2010 *contre l'opportunité d'un dépistage systématique* de l'infection à *H. pylori* en population générale asymptomatique en France « *Les inconvénients causés par le dépistage et les interventions étant nombreux au regard d'avantages incertains* » [4]. En juin 2017, *un dépistage ciblé est recommandé* et une mise à jour des indications de la recherche de l'infection est publiée par la HAS. La stratégie diagnostique recommandée vise la recherche d'*H. pylori* dans des indications précises couplées à des moyens diagnostiques [5].

Les techniques non invasives

Trois techniques sont à la disposition du médecin traitant.

– *Le Test Respiratoire à l'Urée Marquée (TRUM)* détecte une infection active par la mise en évidence d'une activité uréasique. Ce test identifie une infection active avec d'excellentes performances 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 inhibiteur de la pompe à protons. L'indication de ce test est limitée : « *surveillance de l'efficacité du traitement d'éradication de cette infection* ». Il est non remboursable hors du post-traitement.

¹ Les questions auxquelles répond ce dossier peuvent être retrouvées dans *Bibliomed* n° 873 du 4 Décembre 2017, 877 du 22 janvier 2018.



Abstract. Helicobacter Pylori: what strategies?

Helicobacter Pylori (*H. pylori*) is a commensal human germ that colonizes more than 50% of the world population and up to 90% in developing countries. If 10 to 20% of the population never have a chronic infection (it is linked to factors which are specific to the host), the spontaneous eradication of HP is rare, in the range of 0.1 to 1, 1% per year when measured by seroconversion. Isolated for the first time in 1982 in human gastric mucosa, it was associated shortly after to chronic antral gastritis and peptic ulcer and cancer, lymphoma and other gastric pathologies [1]. HP is responsible for 7 of 10 gastric ulcers and for 9 out of 10 duodenal ulcers. Approximately 80% of stomach cancers are related to a *H.pylori* infection that colonizes the gastric mucosa and persists throughout life if it is not eradicated. It is the only confirmed carcinogenic bacterium [2]. But no predictor of the general population infection could be detected and apart from the presence of warning signs the oncological risk is exceptional [3]. In France a systematic screening in the general population is not recommended, but rather a targeted screening in specific indications.

Due to the increase in antibiotic resistance, a treatment documented by the results of cultures or PCR from biopsies should be the rule.

• Key words

campilobacter pylori; examinations and diagnoses; drug therapy.

DOI: 10.1684/med.2018.303

Les techniques invasives [7, 8]

L'endoscopie permet la réalisation de *biopsies* pour analyses anatomo-pathologiques ou histochimiques si nécessaires et si possible cultures.

La *culture* de la bactérie constitue la méthode de référence pour identifier *H. pylori* et est la seule méthode permettant de déterminer sa sensibilité aux antibiotiques. Elle est recommandée chaque fois que possible et particulièrement après échec d'un traitement d'éradication. Elle nécessite un transport rapide des prélèvements dans un milieu spécifique ou une conservation à -80 °C et un transport dans la carboglace.

La *PCR* est utilisée non seulement pour la détection de la bactérie mais également pour la caractérisation de gènes pathogènes et de mutations spécifiques associées à la résistance aux antimicrobiens.

– *La recherche d'antigène fécal* : La recherche d'antigènes d'*H. pylori* par anticorps monoclonaux identifie une infection active avec d'excellentes valeurs prédictives positives et négatives. Ce test est recommandé pour « *le diagnostic et le contrôle de l'éradication, si le test respiratoire n'est pas réalisable* ». 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. En France, ce test (50 € environ), n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

– *La sérologie par test ELISA* : En 2008, l'AFSSAPS [6] a réalisé une évaluation comparative de 29 dispositifs médicaux de diagnostic in vitro permettant le diagnostic sérologique IgG de l'infection à *H. pylori* (17 tests ELISA, 12 tests de diagnostic rapide). Les résultats ont montré une sensibilité diagnostique allant de 86,7 à 100 %, un test mis à part (57,8 %), une spécificité diagnostique de 57,4 à 97,9 % et un index de performance (pourcentage de sérums bien classés) allant de 73,9 à 97,8 %.

La valeur prédictive négative était en général excellente s'échelonnant, sauf pour un test, de 93,2 à 100 %. Quatre trousseaux présentaient une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 %. La sérologie doit être réalisée avec des kits ELISA (IgG) dont les performances sont supérieures à 90 %. Elle est facilement disponible et son coût est faible (B60, soit 17 € environ). Elle n'est pas affectée par la prise d'antibiotiques ou d'anti-sécrétoires comme les deux autres tests mais n'est pas adaptée au contrôle post-thérapeutique, en raison d'une baisse lente et inconstante du titre des anticorps sériques des mois voire des années après éradication de *H. pylori* [6].

Les tests de diagnostic rapide (TDR) ont montré une moindre fiabilité et une grande hétérogénéité de résultats [6].

– La sérologie par test ELISA est maintenant recommandée en première intention pour le dépistage des infections à *H. pylori* sans signe digestif dans les indications suivantes : patients < 40-45 ans, apparentés au premier degré à un patient ayant eu un cancer gastrique ; ou avec antécédent d'ulcère (sans preuve d'éradication de *H. pylori* et/ou devant prendre des AINS ou de l'aspirine à faible dose) ; ou purpura thrombopénique immunologique.

Une sérologie négative suffit pour éliminer une responsabilité de *H. pylori* dans ces pathologies. Par contre une sérologie positive est une indication formelle à l'endoscopie gastrique [5, 7].

L'endoscopie est recommandée pour les pathologies du dépistage ciblé sans signes digestifs à sérologie positive et directement pour les indications ciblées avec signes digestifs :

- patients avec symptômes orientant vers une pathologie digestive haute, notamment les syndromes ulcéreux ;
- dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme dont dysphagie, amaigrissement, anémie ;
- en cas d'anémie chronique ferriprive ou par carence en vitamine B12 sans cause retrouvée ;
- patients avec facteurs de risque de cancer gastrique : personnes > 40-45 ans apparentées à un patient ayant eu un cancer gastrique ;
- patients avec autres facteurs de risque de cancer gastrique, lymphome gastrique du MALT ;
- lorsqu'une intervention de chirurgie bariatrique est prévue [5, 7].



Pour la pratique

- L'infection à *H. pylori* est mondiale, sa prévalence est très variable, très élevée dans les pays pauvres ou en voie de développement.
- Le dépistage ciblé des pathologies à *H. pylori* sans symptômes digestifs à l'anamnèse est de la responsabilité du médecin traitant.
- Bien que le dépistage systématique ne soit pas recommandé en France, le praticien doit-il prendre en compte l'origine du patient migrant ou celle du patient français né à l'étranger et/ou y ayant vécu longtemps pour modifier sa réflexion ? Les Canadiens font part de leurs doutes à propos des autochtones canadiens et des immigrants récents [9].

Traitement de l'infection à *H. pylori* : de la théorie à la pratique

Les porteurs dépistés doivent être traités et l'éradication contrôlée. Comme la plupart des bactéries, HP a acquis des résistances depuis sa découverte et les premiers traitements. Ce problème concerne toutes les zones du globe, mais les résistances varient en fonction des régions et des populations. Toutes les données de la littérature ne sont donc pas applicables partout et par tous. En France deux stratégies sont proposées après dépistage ciblé [5].

Un traitement probabiliste

Si, après endoscopie, l'évaluation de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques n'a pu être réalisée, il nécessite une quadrithérapie concomitante de 14 jours associant un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole. La quadrithérapie « concomitante » remplace le traitement « séquentiel » en raison d'une meilleure efficacité, notamment sur les souches d'HP résistantes à la clarithromycine. Un contrôle d'éradication doit être réalisé 4 à 6 semaines après la fin du traitement (c'est-à-dire arrêt des antibiotiques et des IPP) par un Test Respiratoire à l'Urée Marquée (TRUM).

En cas d'échec une deuxième ligne de traitement est recommandée : quadrithérapie avec bismuth pendant 10 jours associant l'oméprazole avec un sel de bismuth, la tétracycline et le métronidazole. La quadrithérapie avec bismuth est à privilégier en première intention en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie à l'amoxicilline [5].

Le traitement orienté

Il devrait être la règle puisque la présence d'*H. pylori* est une indication à la recherche des résistances (clarithromycine et lévofloxacine) par PCR et/ou culture sur les biopsies réalisées lors de l'endoscopie gastrique :

- Une trithérapie de 10 j (IPP + amoxicilline + clarithromycine) si la souche est sensible à la clarithromycine.
- Une trithérapie de 10j (IPP + amoxicilline + lévofloxacine) en cas de résistance à la clarithromycine.
- Devant une double résistance clarithromycine et lévofloxacine une quadrithérapie de 10 j avec bismuth est conseillée : en France l'association fixe Pylera® (sel de bismuth + tétracycline + métronidazole) + un IPP (inhibiteur de la pompe à protons). Dans cette option un TRUM doit également être réalisé. On peut donc être amené à proposer deux lignes de traitements antibiotiques de 10 à 14 jours (tri- ou quadrithérapie) sans certitude d'éradication.

Une troisième ligne de traitement requiert un avis du Groupe d'Etudes Français des Helicobacter (GEFH) et du centre national de référence des Campylobacters et des Hélicobacters (CNRCH).

Les facteurs d'échec des traitements ?

• Les résistances

Une vaste enquête menée pour la troisième fois par le CNRCH, pour évaluer la résistance d'HP aux antimicrobiens a été réalisée en France en 2014 : 984 patients ont été recrutés par 75 gastro-entérologues répartis dans le pays.

– Parmi les 783 patients qui n'avaient jamais reçu de traitement d'éradication auparavant, 266 (33,9 %) étaient positifs pour HP. Parmi eux 59 souches (22 % ; IC95 % : 17,3-27,7) présentaient une résistance à la clarithromycine, 41 (15,4 % ; 11,3-20,3) à la lévofloxacine et 121 (45,9 % ; 39,8-52,1) au métronidazole.

– 187 patients avaient reçu un traitement antérieur, dont 115 étaient HP positifs avec 85 souches (73,9 % ; 64,9-81,7) résistantes à la clarithromycine et 90 (78,3 % ; 69,6-85,4) au métronidazole.

– Aucun des patients recevant Pylera® + IPP n'a développé de résistance à la tétracycline.



Une PCR en temps réel appliquée à des échantillons de biopsie gastrique a détecté 416 cas de biopsies positives en culture incluant 30 nouveaux cas supplémentaires. Globalement une équivalence a été trouvée entre 158 cas de mutations de HP associées à la résistance aux macrolides et 144 cas de résistance à la clarithromycine détectée par les tests de sensibilité aux antimicrobiens (37,9 % vs. 37,7 %).

La résistance primaire à la clarithromycine, aujourd'hui > 20 %, est un facteur majeur d'échec de l'éradication d'*H. pylori*. La situation est aggravée par une augmentation de résistance post-traitement dite secondaire pour 73,9 % des souches d'*H. pylori*. Elle a jusqu'à récemment continué d'augmenter mais apparemment de façon plus lente au cours des 15 dernières années, peut être grâce à l'intense promotion de l'utilisation plus rationnelle des antibiotiques. La consommation de macrolides, notamment à longue durée d'action associés à la résistance d'*H. pylori*, a diminué de 27 % entre 2003 et 2013 [10].

• Des freins au traitement orienté

La fibroscopie gastrique est de règle dans les situations prévues par le dépistage ciblé de HP en France, mais la culture n'est pratiquée que dans quelques dizaines de centres en France, et la recherche par PCR des résistances à la clarithromycine et/ou la lévofloxacine ne sont pas inscrits à la nomenclature et donc non remboursables [6, 11].

• La non-observance

Après l'absence de documentation sur les résistances (traitement probabiliste), la mauvaise observance est le deuxième facteur d'échec à l'éradication d'*H. pylori*.

Les traitements sont longs et les molécules employées ont chacune des effets secondaires qui peuvent se cumuler. Les prescriptions doivent être accompagnées d'explications pour éviter une auto-modification du traitement par le patient avec baisse de posologie voire suppression d'une ou plusieurs molécules voire abandon du traitement en cours.

Une étude randomisée monocentrique en Irlande du Nord a comparé l'efficacité d'une trithérapie à base de clarithromycine et l'observance du traitement dans deux groupes de patients *H. pylori* + : l'un ayant bénéficié d'une information structurée et d'un suivi (groupe intervention, n = 38) l'autre d'une prescription simple par le médecin généraliste (groupe contrôle, n = 38). Les patients avaient été adressés à l'hôpital pour investiguer une dyspepsie par endoscopie. Le taux d'éradication (94,7 et 73,7 % ; p = 0,027) et l'observance (92,1 et 23,7 % ; p < 0,001) étaient significativement plus élevés dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle. La fréquence d'évènements indésirables ne différait pas entre les deux groupes (50 et 44,7 % ; ns) [12].

~ **Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.



Pour la pratique

- En relation avec l'augmentation des résistances aux antibiotiques, un traitement documenté par les résultats de culture ou de PCR sur les biopsies réalisées lors de l'endoscopie devrait être la règle pour ménager l'efficacité des traitements antibiotiques. L'éducation du patient a montré son efficacité pour améliorer les scores d'éradication et l'observance. Pour y parvenir une alliance thérapeutique est nécessaire entre gastro-entérologue, médecin traitant et patient afin d'optimiser la stratégie exploration-traitement-observance-contrôle d'éradication. Des modèles de courriers sont proposés par la HAS, une fiche du GEFH est à la disposition des médecins [5, 13].



Helicobacter pylori : quelles stratégies ?

- En France, le taux d'infection à *H. pylori* est actuellement de 20 à 50 % de la population adulte.
- Les inconvénients causés par le dépistage et les interventions étant nombreux au regard d'avantages incertains un dépistage systématique en population générale chez des sujets asymptomatiques a été jugé non opportun faisant place à un dépistage ciblé dans des indications précises compte tenu des différents tests susceptibles d'être mis en œuvre, biologiques ou endoscopiques.
- Les porteurs dépistés doivent être traités, mais les résistances sont nombreuses. Le traitement orienté devrait être la règle après recherche des résistances par PCR et/ou cultures de biopsies prélevées lors de l'endoscopie, mais ces examens non-inscrits à la nomenclature ne sont pas remboursables ce qui représente un frein à la démarche.
- À défaut, un traitement probabiliste est fondé sur une quadrithérapie concomitante de 14 jours associant un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole et un contrôle d'éradication doit être réalisé 4 à 6 semaines après la fin du traitement
- La promotion d'une utilisation plus rationnelle des antibiotiques dans la pratique générale a permis un ralentissement de la progression des résistances à la clarithromycine qui atteint aujourd'hui plus de 20 % et est un facteur majeur d'échec de l'éradication de l'*H. pilory*.

RÉFÉRENCES

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al., The European Helicobacter Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012 ; 61 : 646-64.
2. de Korwin JD. Épidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* et du cancer gastrique. *Rev Prat* 2014 ; 64 : 189-93.
3. Vallée JP, Gallois P, Le Noc Y. Dyspepsie de l'adulte en soins primaires Fonctionnelle ou organique ? *Médecine* 2014 ; 10 (7) : 305-10.
4. HAS. Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* : pertinence et populations concernées. 2010.
5. HAS. Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*. 2017.
6. Afssaps. Rapport du contrôle de marché des dispositifs de diagnostic in vitro utilisés pour la recherche des anticorps IgG et/ou totaux anti-*Helicobacter Pylori*. 2009.
7. HAS. Diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Pertinence des soins. Rapport 2017.
8. Groupe d'Études Français des Helobacters. Fiche bactériologique : diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*. <http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie>.
9. Peut J. *Helicobacter pylori* chez les Premières nations et les populations d'immigrants récents au Canada. *Gastroenterol* 2012 ; 26 (2) : 97-103.
10. Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, Bessède E, Lehours P, Mégraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clin Microbiol Infect* 2016 ; 22 (8) : 715-8.
11. Groupe d'Etudes Français des Helicobacter (GEFH). Traitements. Quels traitements. <http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/techniques-moleculaires>.
12. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, McConnell JB. Management of *Helicobacter pylori* eradication—the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 53 (2) : 163-71.
13. Moëgne-Loccoz A. Protocole de prise en charge conjointe généraliste/spécialiste de l'infection à *Helicobacter pylori* à l'aide d'une fiche de recommandations : ressenti du médecin généraliste. *Médecine humaine et pathologie*. 2015.

L'expertise la plus moderne au cœur de la santé tropicale



Médecine et Santé Tropicales

- Médecine et Santé Tropicales s'adresse à une large population de spécialistes : *médecins santé tropicale, infectiologues, dermatologues, internistes, parasitologues, épidémiologistes, médecins santé publique...*
- MST propose aux lecteurs des articles de haute qualité et une large vision de la santé tropicale dans ses différents aspects : *pathologique, biologique, épidémiologique, hygiène et santé publique, thérapeutique, médecine du voyageur...*
- Indexée dans Medline, *Médecine et Santé Tropicales* s'inscrit comme une revue au contenu scientifique de haut niveau.



Découvrez la revue sur
www.medsantetrop.com