

Infection à *Helicobacter pylori* de l'adulte

Rédacteurs : Jean-Charles Delchier, Anne Courillon-Mallet, Dominique Lamarque

Relecteurs : Philippe Aygalenq, Christophe Burucoa, Jean Dominique De Korwin, Jean Charles Delchier, Francis Mégraud, François Mion, Alexandre Pariente, Josette Raymond

Élément de référence : Management of *H. pylori* Infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report Gut.2012 sous presse

Date : juin 2015

Indications de recherche et d'éradication de *Helicobacter pylori*

Ulcère gastrique ou duodéal

Les ulcères sont des indications formelles à la recherche et l'éradication de *H. pylori*. L'éradication de *H. pylori* favorise la cicatrisation et prévient la récurrence des ulcères.

- En cas d'ulcère duodéal non compliqué, il n'est pas nécessaire de poursuivre le traitement par IPP au-delà de la fin du traitement d'éradication.
- En cas d'ulcère duodéal compliqué ou d'ulcère gastrique compliqué ou non, il est recommandé de poursuivre le traitement par IPP seul à pleine dose, pendant 3 à 7 semaines après le traitement d'éradication

Lymphome du MALT

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

AINS et aspirine

H. pylori est un facteur de risque additif d'ulcère gastroduodéal sous traitement AINS.

- L'éradication de *H. pylori* est recommandée avant de commencer un traitement prolongé par AINS,

- L'éradication ne dispense pas d'un traitement par IPP en cas de facteur de risque d'ulcère associé (âge ≥ 65 ans, antécédent d'ulcère, AINS associés à la prise d'aspirine à faible posologie ou de corticoïdes).

Reflux gastro-oesophagien

L'éradication de *H. pylori* n'est pas un traitement du reflux gastro-oesophagien.

Les indications de recherche et de traitement de l'infection à *H. pylori* ne sont pas modifiées par la présence d'un reflux gastro-oesophagien.

Chez les patients infectés par *H. pylori* recevant des traitements anti sécrétoires prolongés contre le reflux, une accélération de l'extension de l'atrophie muqueuse fundique a été mise en évidence. L'éradication est donc recommandée en cas de traitement par IPP au long cours.

Prévention du cancer gastrique

L'infection par *H. pylori* est le facteur de risque principal du cancer gastrique de type intestinal ou diffus ; l'éradication de la bactérie réduit le risque de cancer gastrique et prévient la progression des lésions pré-néoplasiques de la muqueuse gastrique (l'atrophie plus que la métaplasie intestinale).

L'infection par *H. pylori* doit être recherchée et traitée dans les cas suivants :

- Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré.
- Résection localisée d'un cancer gastrique (mucosectomie ou gastrectomie partielle)
- Lésions pré-néoplasiques: atrophie avec ou sans métaplasie intestinale.
- Traitement au long cours (au moins 6 mois) par antisécrétoires gastriques
- Avant chirurgie bariatrique par by-pass gastrique (le bypass gastrique isole une grande part de l'estomac et ne permet plus la surveillance de la muqueuse gastrique)
- Prédisposition héréditaire au cancer gastrique (PAF, Peutz-Jeghers, HNPCC)

Dyspepsie

Le bénéfice de l'éradication sur les symptômes, chez les patients dyspeptiques sans lésion endoscopique, est faible. Le nombre de patients à traiter pour guérir un cas de dyspepsie est estimé à 15.

- Dyspepsie explorée par endoscopie

Chez les patients ayant une endoscopie pour dyspepsie, la recherche et l'éradication de *H. pylori* sont justifiées, même en l'absence de lésion visible, pour la prévention du cancer de l'estomac.

- Dyspepsie non explorée par endoscopie

Chez un patient ayant peu de risque d'avoir une lésion maligne (âge < 45 ou 50 ans *et* absence de signes d'alarme), la stratégie qui consiste à rechercher l'infection par une méthode non

invasive puis à éradiquer la bactérie conduit aux mêmes résultats sur les symptômes qu'un traitement par IPP dans une population ayant une faible prévalence de l'infection (comme la France).

Anémie par carence en fer ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée, Purpura thrombopénique immunologique

Dans ces 3 cas une relation avec l'infection a été évoquée et l'éradication bactérienne doit être proposée.

Diagnostic de l'infection

Les tests réalisés à partir de prélèvements endoscopiques

Le test rapide à l'uréase

Le test rapide à l'uréase est utilisable pour un diagnostic rapide, en salle d'endoscopie, de l'infection à *H. pylori*. Sa positivité est suffisante pour initier un traitement d'éradication. Sa négativité n'exclut pas une infection.

Le test n'est pas recommandé pour le contrôle de l'éradication ni chez les patients traités par IPP ou antibiotiques. En France, ce test n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

L'anatomo-pathologie

L'examen histologique détecte l'infection et évalue les lésions de la muqueuse ; cinq biopsies sont recommandées: une de l'angle de la petite courbure, deux du corps gastrique (petite et grande courbure), deux de l'antrum (petite et grande courbure). L'immuno histochimie facilite la détection de la bactérie mais n'est pas recommandée en routine.

En cas de traitement antisécrétoire ou antibiotique, la recherche de la bactérie par histologie est moins sensible. La présence d'une gastrite chronique active (présence de polynucléaires neutrophiles dans la muqueuse) est un signe indirect de l'infection. Celle-ci sera confirmée par une sérologie ou un test respiratoire à l'urée 13C à distance des traitements.

La culture

La culture constitue la méthode de référence pour identifier *H. pylori* et est la seule méthode permettant de déterminer la sensibilité de *H. pylori* à tous les antibiotiques.

Elle est recommandée chaque fois que possible et particulièrement après échec d'un traitement d'éradication, cependant elle nécessite un transport rapide des prélèvements dans un milieu spécifique ou une conservation à -80°C et un transport dans la carboglace. Deux biopsies prises l'une dans l'antrum et l'autre dans le fundus sont nécessaires.

L'amplification génique (PCR)

L'amplification génique a une excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'infection. Elle permet en outre la détermination des principales mutations impliquées dans la résistance aux macrolides (clarithromycine) et, pour le test HelicoDR®, également aux fluoroquinolones (levofloxacin). Elle est donc une alternative à la culture avec antibiogramme d'autant qu'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.

Les tests non invasifs

La sérologie

La sérologie détecte les anticorps IgG spécifiques de *H. pylori* dans le sérum. Ses avantages sont son faible coût, sa large disponibilité et sa rapidité de réalisation, mais elle ne permet pas de contrôler l'éradication puisque la séroposivité peut se maintenir des années après la disparition de la bactérie.

Elle est recommandée dans les situations où les autres tests peuvent être mis en défaut: ulcère hémorragique, atrophie glandulaire, lymphome du MALT, utilisation récente d'antibiotiques ou d'IPP.

Le test respiratoire à l'urée marquée

Il 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 (¹³C) est suivie du rejet dans l'air expiré de CO₂ marqué dont la quantité peut être mesurée. Le 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 IPP.

La détection immunologique des antigènes bactériens dans les selles

La recherche d'antigènes de *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 n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

Traitement

La résistance aux antibiotiques est le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori*. En France, depuis les années 2000, les taux d'éradication obtenus avec la trithérapie à base de clarithromycine ont diminué pour être actuellement inférieurs à 70 %. La résistance primaire à la clarithromycine est la principale cause de l'inefficacité de cette trithérapie.

Il faut adapter les recommandations de traitement de première ligne aux niveaux de résistance aux antibiotiques observés en France (clarithromycine 23%, fluoroquinolones 17%). **La trithérapie de 7 jours à base de clarithromycine ne doit donc plus être prescrite en traitement probabiliste de première ligne en France.**

Le traitement probabiliste de première ligne

La thérapie séquentielle et la quadrithérapie bismuthée sont recommandées en première ligne en France.

Le traitement séquentiel

Les 5 premiers jours association amoxicilline (1 gr x 2/j) et un IPP double dose en 2 prises suivie, les 5 jours suivants, de l'association d'IPP, de clarithromycine (500 mg x 2/j) et de métronidazole (500 mg x 2/j).

Une méta-analyse reprenant 10 essais contrôlés chez 3006 patients a montré que le traitement séquentiel permettait d'obtenir un taux d'éradication significativement plus élevé (91,0 %) que la trithérapie à base de clarithromycine ou de métronidazole (75,7 %). Ce résultat pourrait être lié à une meilleure efficacité du traitement séquentiel sur les souches résistantes à la clarithromycine.

La quadrithérapie à base de bismuth

Une quadrithérapie associant IPP, tétracycline, métronidazole et bismuth est disponible sous une formulation galénique réunissant dans une seule gélule 140 mg de sous citraite de bismuth, 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline. Trois gélules sont administrées 4 fois par jour en association à 20 mg d'oméprazole deux fois par jour pendant 10 jours. Une étude randomisée multicentrique européenne a montré des taux d'éradication plus élevés avec cette quadrithérapie qu'avec la trithérapie à base de clarithromycine : 93 % en per-protocole (PP) et 80 % en ITT versus 70 % en PP et 55 % en ITT.

Dans tous les cas, le contrôle de l'éradication doit être systématique après 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 15 jours d'arrêt des IPP.

Le traitement de seconde ou troisième ligne

Après un échec de *H. pylori* et en l'absence d'isolement de la souche, les antibiotiques déjà employés dans les précédentes associations thérapeutiques ne doivent pas être réutilisés. C'est particulièrement le cas pour la clarithromycine.

En cas d'échec de traitement par quadrithérapie bismuthée chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de clarithromycine, le traitement séquentiel doit être proposé ; en cas d'échec du traitement séquentiel ou chez les malades ayant reçu une association contenant de la clarithromycine, la quadrithérapie doit être proposée.

Après un échec d'éradication, l'antibiogramme ou 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.

En fonction de la sensibilité de la souche, on proposera :

- ▶ Un traitement séquentiel ou une quadrithérapie à base de Bismuth
- ▶ Ou une tri-thérapie :
 - lévofloxacine (500 mg x 2), amoxicilline (1 gr x 2/j) et IPP double dose, en 2 prises
 - ou
 - rifabutine (150 mg x 2), amoxicilline (1 gr x 2/j) et IPP double dose en 2 prises, 10 jours