

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

***Helicobacter pylori* :**
Étude rétrospective sur l'efficacité de Pylera®

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 Juin 2014

par

SABRI Zacharie

Né le 04 Décembre 1990 à Beauvais (Oise)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Sylvie Rogez.....Présidente et Directrice de thèse

Mr le Docteur Francis Comby.....Juge

Mr le Docteur Karim DardimJuge

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

***Helicobacter pylori* :**
Étude rétrospective sur l'efficacité de Pylera®

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 Juin 2014

par

SABRI Zacharie

Né le 04 Décembre 1990 à Beauvais (Oise)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Sylvie Rogez.....Présidente et Directrice de thèse

Mr le Docteur Francis Comby.....Juge

Mr le Docteur Karim DardimJuge

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHÂTRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIÈNE HYDROLOGIE
ENVIRONNEMENT

ROGEZ Sylvie

BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNÈRE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LÉGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

MAMMARI Nour (1/10/13 au 31/08/14)	MICROBIOLOGIE
---	---------------

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier, en premier lieu, **Dieu** pour toutes ses bénédictions qu'Il m'a offertes.

**A Madame le Professeur Sylvie Rogez,
Professeur de Bactériologie et Virologie,
Faculté de Pharmacie de Limoges,**

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'être mon Directeur de thèse,
Pour vos conseils et votre implication dans cette thèse,
Pour votre enseignement et le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,
Veuillez trouver ici ma profonde reconnaissance et le témoignage de mon profond respect.*

**A Monsieur Francis Comby,
Maitre de Conférences en Chimie organique et thérapeutique,
Faculté de Pharmacie de Limoges,**

*Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,
Pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mes études,
Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma respectueuse considération.*

**A Monsieur Karim Dardim,
Docteur en Pharmacie, Pharmacien à l'ALURAD
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,**

*Pour votre gentillesse et votre aide,
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse considération.*

A mes parents,

Pour m'avoir toujours soutenu, et m'avoir aidé financièrement et moralement.

Au Docteur Le Coustumier du Laboratoire de bactériologie et de virologie de Cahors, pour m'avoir aidé dans cet exercice.

A l'ensemble des gastroentérologues de Cahors, sans qui je n'aurais pas pu accomplir cet humble travail; Dr Beaufort, Dr Masbou et Dr Vignoboul.

A mes sœurs et à mon frère.

Merci de votre aide.

A mes amis,

Carlito, Adil, JB, JC, Tiphaine, Camille.

SOMMAIRE

Liste des Abréviations.....	10
Introduction.....	13
1. Chapitre 1 : Généralités.....	14
1.1. Historique.....	14
1.2. Caractéristiques bactériologiques :.....	16
1.2.1. Taxonomie.....	16
1.2.2. Morphologie et mobilité.....	16
1.2.3. Caractéristique génotypique :.....	17
1.2.4. Caractéristiques biochimiques et culturelles :.....	17
2. Chapitre 2 : Physiopathologie de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> :.....	19
2.1. Mécanismes de défense et de réparation de la muqueuse gastroduodénale.....	19
2.1.1. Le rôle du mucus.....	19
2.1.2. Rôle de la sécrétion de bicarbonate :.....	20
2.1.3. Rôle des cellules épithéliales :.....	20
2.1.4. Rôle de la vascularisation muqueuse :.....	21
2.1.5. Rôle du monoxyde d'azote (NO).....	21
2.1.6. Rôle des prostaglandines.....	21
2.2. Les facteurs de virulences.....	22
2.2.1. Facteurs de colonisation.....	22
2.2.2. Les facteurs de persistance :.....	22
2.2.3. Les facteurs de pathogénicité :.....	23
3. Chapitre 3 : Epidémiologie.....	26
3.1. Prévalence et incidence de l'infection :.....	26
3.2. Réservoir d' <i>H. pylori</i> :.....	26
3.2.1. L'Homme.....	26
3.2.2. Les animaux.....	27
3.2.3. L'environnement.....	27
3.3. Sources de contamination.....	27
3.3.1. Vomissures.....	27
3.3.2. Salive.....	27
3.3.3. Selles.....	27

3.3.4.	Eau	28
3.4.	Mode de transmission :	28
3.4.1.	La voie fécale orale :	28
3.4.2.	La voie orale-orale :	28
3.4.3.	La voie iatrogène :	29
4.	Chapitre 4 : Les pathologies	29
4.1.	Gastrite aiguë ou chronique à <i>Helicobacter pylori</i>	29
4.2.	Dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle	32
4.3.	L'ulcère duodénal et gastrique :	36
4.4.	L'atrophie gastrique :	39
4.5.	La métaplasie intestinale	39
4.6.	Le cancer gastrique :	40
4.6.1.	Les facteurs jouant un rôle dans la cancérogénèse	40
4.6.2.	Diagnostic du cancer	42
4.6.3.	L'intérêt d'éradiquer <i>Helicobacter pylori</i> en prévention	42
4.6.4.	Comment prévenir le cancer ?	43
4.7.	Lymphome gastrique de MALT	43
4.7.1.	Classification du lymphome de MALT	46
4.7.2.	Traitement du lymphome de MALT de l'estomac	48
4.8.	Autres pathologies associées à une infection à <i>Helicobacter pylori</i> :	49
4.8.1.	Le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) :	49
4.8.2.	L'anémie ferriprive :	49
4.8.3.	Déficit en vitamine B12 :	49
5.	Chapitre 5 : Diagnostic	50
5.1.	Méthodes invasives	50
5.1.1.	L'examen anatomo-pathologique	50
5.1.2.	Diagnostic bactériologique	51
5.1.3.	Test rapide à l'uréase :	54
5.1.4.	PCR	55
5.2.	Méthodes non invasives :	56
5.2.1.	La sérologie :	56
5.2.2.	Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 :	59
5.2.3.	Détection antigénique dans les selles :	62
5.3.	Stratégie diagnostique	63
5.3.1.	Dépistage avec biopsies gastriques :	63

5.3.2.	Dépistage sans biopsie gastriques.....	64
5.3.3.	Le contrôle d'éradication	64
5.4.	Indications de recherche et d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	65
6.	Chapitre 6 : Traitement des infections à <i>Helicobacter pylori</i>	66
6.1.	Arsenal thérapeutique.....	66
6.1.1.	Les antibiotiques :.....	66
6.1.2.	Les anti-sécrétoires	70
6.2.	Schémas thérapeutiques.....	72
6.2.1.	Le traitement de première ligne	73
6.2.2.	Le traitement de deuxième ligne :	73
6.2.3.	Le traitement de troisième ligne :.....	73
6.2.4.	Les deux options thérapeutiques actuelles :.....	74
6.3.	Facteurs d'échecs d'éradication :.....	78
6.3.1.	La mauvaise observance du traitement	78
6.3.2.	La résistance aux antibiotiques :	79
7.	Chapitre 7 : Détermination de la sensibilité d' <i>Helicobacter pylori</i> aux antibiotiques.....	82
7.1.	Les méthodes phénotypiques	82
7.1.1.	La méthode de dilution en agar	82
7.1.2.	La méthode de dilutions en milieu liquide	83
7.1.3.	La méthode de diffusion à l'aide de disques d'antibiotiques	85
7.1.4.	Le test epsilomètre (E-test)	86
7.2.	Méthodes génotypiques.....	87
7.3.	Quelles résistances sont recherchées en pratique ?.....	88
8.	Chapitre 8 : Etude rétrospective	91
8.1.	Objectifs de l'étude	91
8.2.	Matériels et méthodes	91
8.2.1.	Type d'étude.....	91
8.2.2.	Les patients.....	91
8.2.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion :.....	91
8.2.4.	Déroulement de l'étude	92
8.3.	Résultats	95
8.3.1.	Chiffres relatifs à la cohorte	95
8.3.2.	Proportion de personnes diagnostiquées suite à une fibroscopie ou à un test respiratoire	96
8.3.3.	Proportion d'analyses bactériologiques.....	97

8.3.4.	Taux de succès de Pylera®	98
8.3.5.	Analyse statistique des paramètres	98
8.3.6.	Le coût	100
8.3.7.	Proportion des dossiers étudiés inexploitable dans cette étude	101
8.4.	Discussion	101
8.4.1.	Chiffres relatifs à la cohorte	101
8.4.2.	Contrôle d'éradication.....	102
8.4.3.	Taux de succès de Pylera®	102
8.4.4.	Analyse statistique des paramètres sexe et âge	103
8.4.5.	Effets secondaires de Pylera®	103
8.4.6.	Le coût	104
8.4.7.	Évaluation des pratiques professionnelles.....	104
8.4.8.	Proposition d'amélioration des pratiques.....	105
CONCLUSION		107
BIBLIOGRAPHIE.....		108
ANNEXES.....		114
TABLE DES FIGURES		119
TABLE DES TABLEAUX.....		121
SERMENT DE GALIEN.....		122

Liste des Abréviations

ADN : Acide désoxynucleique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

Anti-H2: Antihistaminique de type 2

ARNr : Acide ribonucléique ribosomal

ARNm : Acide ribonucléique messenger

BabA : Blood group antigen binding adhesion

¹³C : Carbone marqué 13

¹⁴C : Carbone marqué 14

CO₂ : Dioxyde de carbone

Cag A : Cytotoxin associated genes A

cagPAI : Ilot de pathogenicite cag

Clo-test* : Campylobacter like organism test

CMI: Concentration minimale inhibitrice

DDL : Degré de liberté

EGF : Epidermal growth factor growth factor receptor

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay.

E-test: Epsilometer-test

FOGD : Fibroscopie œsogastroduodénale

GEFH : Groupe d'Etude Français des *Helicobacter*

HGF : Hepatocyte growth factor

H.p : *Helicobacter pylori*

H. Pylori : Helicobacter Pylori

HpSA : *Helicobacter pylori* Stool Antigen

IC : Intervalle de confiance

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

ITT : Intention de traiter

LPS : Lipopolysaccharide

MALT : Mucosa associated lymphoid tissue

NF-κB : Nuclear Factor κB

NO : Monoxyde d'azote

Nod : Nucleotide oligomerization domain

OMS : Organisation mondiale de la Santé

OR: Odds ratio

pH : Potentiel hydrogène

PCR : Polymerase chain reaction

PLP : Protéines liant les pénicillines

PP : Per-protocole

PTI : Purpura thrombopénique idiopathique

TGF : Transforming growth factor

Th : T helper

TNF : Tumor necrosis factor

TNM : *Tumor*, Node, Metastasis

Vac A : Cytotoxine vacuolisante active A

INTRODUCTION

Helicobacter pylori est un bacille spiralé à Gram négatif, présentant une prévalence mondiale de plus de 50%, qui varie en fonction de la population.

Aujourd'hui, son rôle dans les pathologies digestives est bien identifié ; responsable principalement de gastrites et d'ulcères gastroduodénaux.

Helicobacter pylori est la seule espèce bactérienne reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant cancérogène pour l'Homme.

Alors que la trithérapie à base d'amoxicilline, clarithromycine et un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) était le traitement de première intention pour éradiquer cette bactérie, l'émergence de mutants résistants vis-à-vis des antibiotiques fait que de nouvelles stratégies thérapeutiques naissent.

Depuis mai 2013, en pharmacie d'officine est disponible une thérapie bismuthée : Pylera®.

Pylera® renferme en une gélule du bismuth, du métronidazole et de la tétracycline.

Nous avons donc décidé d'évaluer son efficacité en faisant une étude rétrospective avec une cohorte de patients traités dans le département du Lot (46). Cela nous a permis par la même occasion d'évaluer la prise en charge des patients infectés.

Dans la première partie de notre travail, nous présenterons les généralités concernant *Helicobacter pylori* puis dans un second temps, nous exposerons notre étude rétrospective.

1. Chapitre 1 : Généralités

1.1. Historique

En 1893, Giulio Bizzozero, chercheur italien, avait observé des bactéries spiralées au niveau du tractus gastro-intestinal de chiens ; malgré cela ses recherches n'ont pas donné suite à des recherches plus poussées [1, 2].

Quelques années plus tard Salomon observa ces mêmes bactéries spiralées au niveau de la muqueuse gastrique de chats et de chiens.

En 1906, Krienitz mit en évidence des bactéries spiralées au niveau de la muqueuse gastrique humaine [1, 2].

En 1951 Allende semblait confirmer l'étiologie bactérienne de l'ulcère gastrique puisqu'il préconisait de le traiter par de la pénicilline [1, 2].

Les études tombèrent en désuétude et les progrès de recherche concernant les pathologies gastroduodénales se sont limitées à la thèse d'hypersécrétion acide par l'estomac pour garder sa lumière stérile, c'est ainsi que cette acidité serait responsable des lésions au niveau des muqueuses.

En 1979, la bactérie fut redécouverte par deux chercheurs australiens Barry Marshall et Robin Warren [1, 2].

En 1981, Marshall et Warren, en raison de la forme spiralée de la bactérie et de la présence de flagelles engagées définirent cet organisme comme un *Campylobacter*.

D'abord nommée *Campylobacter pyloridis*, puis *Campylobacter pylori* en 1987, en 1989 cette bactérie fut classée dans un nouveau genre, le genre *Helicobacter*.

Le 14 avril 1982 suite à un week-end de Pâques prolongé ces deux mêmes chercheurs réussirent à cultiver ces bactéries spiralées à partir d'une biopsie gastrique.

En effet, un technicien a oublié une boîte de Pétri deux jours supplémentaire avant de la jeter ce qui a permis la culture de ces bactéries à croissance lente.

Marshall et Warren ont observé une forte association entre la présence d'*Helicobacter pylori* et l'inflammation gastrique chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal.

Malgré ces travaux la communauté scientifique réfutait ces observations.

Marshall ingéra un inoculum d'*Helicobacter pylori*, contractant ainsi un ulcère et se soigna avec des antibiotiques. Il satisfaisait trois des quatre postulats de Robert Koch.

C'est ainsi que les antibiotiques firent leur apparition dans les pathologies gastro-intestinales.

En 1987 eut lieu le premier essai thérapeutique et la création du EHPSG (European *Helicobacter pylori* Study Group) qui jouera un rôle majeur dans la diffusion des connaissances.

Il faudra attendre 1989 pour que le nom d'*Helicobacter pylori* soit adopté.

En 1990 le GEFH (Groupe d'études français des *Hélicobacter*) est créée, ce dernier organise des réunions à l'Institut Pasteur.

L'année 1994 est marquée par une conférence de consensus de l'Institut national de la santé américain (NIH) recommandant d'éradiquer *H. pylori* dans le cadre des ulcères. C'est aussi en 1994 que l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) conclut que l'infection à *H. pylori* est carcinogène pour l'homme. C'est la première infection bactérienne associée à un cancer chez l'homme.

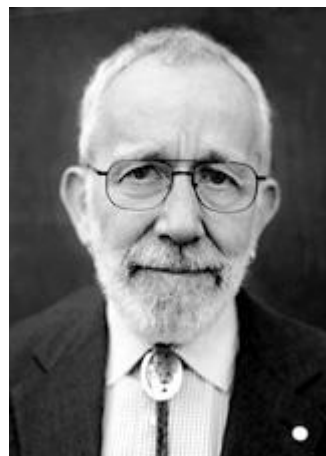
En 1995 Barry Marshall fut honoré par le prix Lasker, la plus haute distinction médicale aux Etats-Unis.

C'est seulement en 1996 que les premières associations thérapeutiques pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* furent autorisées en France [1, 2].

Cette découverte valut le prix Nobel de médecine en 2005 à Barry Marshall et Robin Warren, pour leurs travaux sur *H. pylori* [3].



Barry J. Marshall



J. Robin Warren

Figure 1 : BJ Marshall et JR Warren (Prix Nobel de Médecine et de Physiologie) [4].

1.2. Caractéristiques bactériologiques :

1.2.1. Taxonomie

Le genre *Helicobacter* comprend actuellement 23 espèces dont *Helicobacter pylori*. La bactérie est classée dans le règne des *Bacteria*, la division est *Proteobacteria*, la classe *Epsilonproteobacteria*, l'ordre des *Campylobacterales*, la famille *Helicobacteraceae*, le genre *Helicobacter* et l'espèce *Helicobacter pylori*. La famille des *Helicobacteraceae* contient aussi les genres *Thiovolum* et *Wolinella* [5, 6].

1.2.2. Morphologie et mobilité

Helicobacter pylori est un bacille à Gram négatif spiralé, incurvé, non sporulé mesurant 2 à 4 micromètres de long et 0,5 à 1 micromètre de large. Il est mobile grâce à 5 à 6 flagelles polaires engagés et en ciliature lophotriche, permettant une mobilité dans le suc gastrique et une pénétration dans le mucus.

La morphologie peut prendre la forme de U, C, S ou de O.

Lorsque les conditions de culture sont défavorables les bactéries peuvent devenir coccoïdes d'où la nécessité de repiquer le milieu [5, 6].

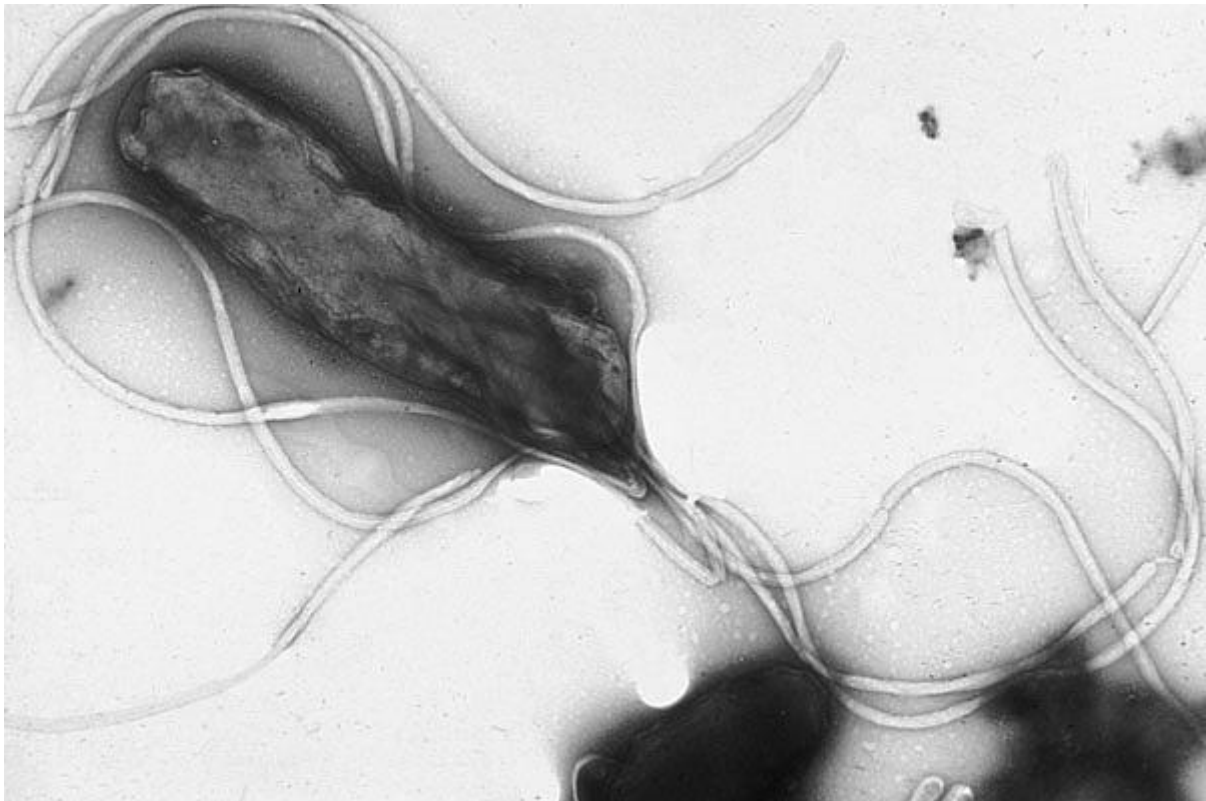


Figure 2: *Helicobacter pylori* vu au microscope électronique [7].

1.2.3. Caractéristique génotypique :

Le génome a été séquencé pour la première fois en 1997, il est ainsi composé d'un seul chromosome circulaire dont le nombre de paires de bases varie de 1,5 à 1,7 millions. Le génome contient environ 1500 gènes.

Le séquençage du génome de *Helicobacter pylori* a permis de comprendre de nombreux points concernant la pathogénicité de cette bactérie.

Il existe aujourd'hui sept génomes d'*Helicobacter pylori* qui ont été séquencés dont quatre ont été publiés :

- la souche J99
- la souche 26695
- la souche HPAG1
- la souche G27

Les génomes de ces trois premières souches ont 1379 gènes en commun et possèdent 10% de gènes spécifiques.

Toutes ces souches possèdent l'îlot de pathogénicité *cag*.

Le génome est composé d'une partie stable et d'une partie variable entre les souches d'où la diversité entre les souches.

Il existe des îlots de pathogénicité tels que *cag* et *vag*.

Helicobacter pylori est l'une des bactéries pathogènes présentant d'importantes variations génétiques entre les souches [5].

1.2.4. Caractéristiques biochimiques et culturelles :

1.2.4.1. Conditions de température et respiratoire

Helicobacter pylori est une bactérie micro-aérophile exigeant 5% d'oxygène et 10% de dioxyde de carbone et ayant un optimum de croissance à 37°C [5].

1.2.4.2. Mode nutritionnel

Helicobacter pylori n'utilise pas les sucres, cette bactérie est asaccharolytique. Elle tire son énergie d'acides aminés et d'acides organiques, elle est dite chimio-organotrophe.

Helicobacter pylori possède de nombreuses enzymes qui lui permettent de coloniser la muqueuse gastrique et d'exercer son pouvoir pathogène : une catalase, une oxydase, une uréase, des amidases, des peptidases, des phosphatases, des phospholipases, une superoxyde dismutase [5].

1.2.4.3. Conditions de culture

Helicobacter pylori est une bactérie fragile, qui, pour être isolée, nécessite des conditions particulières de transport (milieu de transport ou congélation immédiate à -80°C) et nécessite d'utiliser des milieux adaptés.

On utilise une base d'agar soit la gélose « cœur-cerveille », la gélose Coloumbia, ou la gélose Wilkins Chalgren pour cultiver cette bactérie.

Il est nécessaire d'ajouter des facteurs de croissance, des oligoéléments et des vitamines.

Afin de rendre le milieu sélectif, l'ajout d'antibiotiques est nécessaire tels que la vancomycine ou la teicoplanine de façon à éliminer les Gram positifs.

La polymixine, l'acide nalidixique, la colimycine, le triméthoprimé évitent la pousse non désirée de certains Gram négatifs.

L'ajout d'amphotéricine B permet d'éliminer les levures.

Les conditions atmosphériques sont telles que la température optimale soit de 37°C et que le pH du milieu soit entre 5 et 6, de plus il est nécessaire d'avoir une atmosphère micro-aérophile adaptée à l'aide d'une enceinte spéciale ou d'un sachet générant une atmosphère riche en dihydrogène et en dioxyde de carbone.

Il faut repiquer le milieu tous les 2 à 3 jours afin d'éviter la survenue de forme coccoïdes non cultivables.

Les colonies peuvent apparaître au bout de 2 à 3 jours mais il faut attendre 10 à 14 jours pour s'assurer de la négativité de la culture [5].



Figure 3 : Aspect d'une culture d'*Helicobacter pylori* sur milieu PYL. (Photo prise au laboratoire de bactériologie de Cahors dans le LOT).

1.2.4.4. Conditions de pH et de résistance à l'acidité :

Helicobacter pylori survit dans l'estomac à un pH situé entre 1 et 4 grâce à son activité uréasique qui provoque la libération d'ammoniac à partir de l'urée, augmentant ainsi le pH du milieu. De plus, les flagelles résistent à l'acidité gastrique grâce à une gaine protéique les entourant [5, 6].

2. Chapitre 2 : Physiopathologie de l'infection à *Helicobacter pylori* :

La muqueuse gastroduodénale présente des facteurs de défense et de réparation qui comprennent : la sécrétion de mucus, la sécrétion de bicarbonate, une vascularisation suffisante de façon à assurer un flux sanguin muqueux, la sécrétion de monoxyde d'azote (NO) et une capacité de régénération des cellules épithéliales. Malgré ces défenses, les facteurs de virulence de la bactérie sont tels qu' *Helicobacter pylori* arrive à s'adapter, se multiplier et être responsable de plusieurs pathologies. Cette bactérie représente ainsi un facteur d'agression de la muqueuse gastroduodénale.

2.1. Mécanismes de défense et de réparation de la muqueuse gastroduodénale

La muqueuse gastroduodénale possède une défense constituée d'un mucus épais, une sécrétion bicarbonatée, une barrière épithéliale et une vascularisation.

2.1.1. Le rôle du mucus

A la surface de l'épithélium gastrique et duodéal, une couche de mucus est présente. Elle a pour but de diminuer la diffusion des ions H^+ vers la lumière gastrique et duodénale.

Le gel de mucus est constitué de 67% de glycoprotéines sous forme de polymères. Lors d'ulcère, le gel de mucus est plus faible, la proportion de glycoprotéines diminue et ainsi la barrière de mucus perd sa capacité de diminuer la rétrodiffusion des ions H^+ .

L'acide sialique est un marqueur de mucus dégradé, sa concentration augmente donc lors d'ulcères gastroduodénaux [8].

2.1.2. Rôle de la sécrétion de bicarbonate :

La sécrétion de bicarbonate au niveau gastrique se fait en trois phases : céphalique, gastrique et duodénale.

La phase céphalique met en jeu la voie vagale et le système sympathico-adrénergique. C'est ainsi que, par exemple, le stress diminue la sécrétion de bicarbonate.

La phase gastrique de la sécrétion de bicarbonate est stimulée par la distension gastrique et par l'acide chlorhydrique.

L'acidification duodénale chez l'animal provoque une sécrétion de bicarbonate au niveau gastrique.

Les prostaglandines E stimulent la sécrétion de bicarbonate au niveau gastrique.

La sécrétion de bicarbonate au niveau duodéal se fait aussi en trois phases : céphalique, gastrique et duodénale.

La voie céphalique est mise en évidence lors de repas fictifs où une augmentation de la sécrétion de bicarbonate a lieu [8].

Des études faites sur des animaux ont montré que l'alimentation et l'acide dans l'estomac stimulent la sécrétion de bicarbonate duodénale, l'acide intra-luminal est donc un facteur essentiel de stimulation de cette sécrétion.

Les prostaglandines E sont d'importants stimulateurs de la sécrétion bicarbonatée duodénale d'où le fait que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) diminuent la sécrétion bicarbonatée en inhibant la synthèse de prostaglandines.

La sécrétion bicarbonatée joue donc un rôle protecteur de l'acidité gastrique et forme avec le mucus une barrière mucus bicarbonate chez les sujets dans les conditions physiologiques [8].

2.1.3. Rôle des cellules épithéliales :

Les cellules épithéliales gastriques et duodénales jouent le rôle de barrière physique en régulant le passage des ions H^+ et des macromolécules. Cette barrière est constituée de membranes cellulaires apicales et baso-cellulaires latérales et de jonctions entre les cellules.

Cette barrière est sensible aux processus inflammatoires (alcool, infection à *Helicobacter pylori*), provoquant une diminution du nombre de jonctions intercellulaires.

Des systèmes de transport sont présents au niveau des cellules épithéliales, au niveau des membranes baso-latérales :

- H^+/Na^+
- Cl^-/HCO_3^-

Ces systèmes de transport permettent de rejeter les protons hors de la cellule et de maintenir le pH.

Le pH dans la lumière gastrique est de 1,2 et le pH au niveau sanguin est de 7,2 à 7,4 il y a donc un gradient de pH important.

La barrière gastrique est capable de maintenir ce gradient de pH *via* la sécrétion du mucus bicarbonaté et *via* les systèmes de transport des ions H⁺.

Les cellules épithéliales ont la capacité de régénérer ; la régénération de cette « barrière physique » se fait en trois étapes :

- Restitution de l'intégrité de la barrière au bout des 30 premières minutes qui suivent la brèche épithéliale.
- Multiplication des cellules épithéliales sous l'action de facteurs de croissance : Epidermal Growth Factor (EGF), Insuline-Like Growth Factor I (IGFI), l'Hepatocyte Growth Factor (HGF), les Transforming Growth Factor (TGFα et B1).
- Phase de réparation comprenant le recrutement de cellules inflammatoires, la résorption des débris cellulaires, la revascularisation, la régénération des matrices extracellulaires et le remodelage de l'architecture tissulaire [8].

2.1.4. Rôle de la vascularisation muqueuse :

Le flux sanguin joue le rôle de transport d'oxygène mais aussi d'élimination des ions H⁺ et donc de protection de la muqueuse contre l'agression acide.

La diminution du flux sanguin provoque ainsi une diminution de la diffusion des ions H⁺ et donc favorise les lésions de la muqueuse gastroduodénale.

2.1.5. Rôle du monoxyde d'azote (NO)

Les cellules de la muqueuse gastrique synthétisent du monoxyde d'azote qui est un composant gastro-protecteur. Il joue un rôle dans la vasodilatation mais aussi dans la régulation de la sécrétion d'acide gastrique. Il est aussi synthétisé par les cellules inflammatoires grâce à la NO-synthétase, ainsi de trop grandes quantités de NO associé aux radicaux libres peuvent provoquer des effets cytotoxiques en ayant un effet délétère sur la muqueuse [8].

2.1.6. Rôle des prostaglandines

Les prostaglandines inhibent les sécrétions acides, stimulent la sécrétion de mucus, de bicarbonate, et augmentent le flux sanguin au niveau de la muqueuse gastrique. Les prostaglandines agissent au niveau des cellules pariétales, elles vont inhiber l'adénylate cyclase et diminuer l'AMPc (cyclique), inhibant ainsi la formation d'acide chlorhydrique.

2.2. Les facteurs de virulences

Helicobacter pylori dispose de nombreux facteurs essentiels à la colonisation de l'estomac et à la survie dans l'environnement gastrique.

On les répartit en trois groupes :

- Facteurs de colonisation
- Facteurs de persistance
- Facteurs de pathogénicité

2.2.1. Facteurs de colonisation

La mobilité est un facteur indispensable à la colonisation de la muqueuse gastrique, qui grâce, à ses flagelles et à la morphologie spiralée de la bactérie, vont permettent de pénétrer dans le mucus gastrique.

Les flagelles sont codés par de nombreux gènes tels que *flgE*, *flbA*, *flgR*, *flaA*, *flaB*.

Les lipo-polysaccharides d'*Helicobacter pylori* sont porteur d'antigènes Lewis identiques à ceux retrouvés au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique permettant ainsi à la bactérie d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte.

L'activité uréasique d'*Helicobacter pylori* est primordiale à la virulence de la bactérie. Elle joue un rôle de neutralisation de l'acidité gastrique par hydrolyse de l'urée du suc gastrique en ammoniac et en dioxyde de carbone, ce qui alcalinise l'environnement gastrique favorisant ainsi l'implantation et la survie de la bactérie.

Les gènes codant l'uréase sont principalement *ureA* et *ureB*. Les souches ne présentant pas l'activité uréolytique sont incapables de coloniser la muqueuse gastrique.

Helicobacter pylori va traverser le mucus, se multiplier et adhérer à la surface des cellules épithéliales gastriques grâce à l'expression d'adhésines.

Les principales adhésines sont BabA (Blood group antigen-binding adhesin) et SabA (Sialic acid-binding adhesin).

2.2.2. Les facteurs de persistance :

Helicobacter pylori est capable de persister et de survivre des dizaines d'années au niveau de la muqueuse gastrique malgré un système immunitaire constitué d'une réponse humorale spécifique.

Helicobacter pylori possède de nombreux atouts pour résister :

- la superoxyde dismutase (qui décompose les ions superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en oxygène),
- la catalase (qui dégrade le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène),
- une famille d'enzymes dénommées peroxyrédoxines dont la plus connue est l'alkylhydroperoxyde réductase,
- des protéines antioxydantes dont une protéine (NapA),
- une thioredoxine réduisant le stress oxydactif,
- une série d'enzymes (dont une endonucléase) qui réparent les dommages oxydatifs de l'ADN.

Ces enzymes permettent la résistance au stress oxydatif généré par les cellules phagocytaires.

Helicobacter pylori peut échapper à la réponse de l'hôte par mimétisme moléculaire ; le lipo-polysaccharide de la bactérie présente une analogie de structure entre la chaîne O de HP et les déterminants Lewis X et Y exprimés par les globules rouges et à la surface des cellules épithéliales gastriques. Cela permet ainsi à de nombreuses bactéries d'échapper à la réponse humorale.

2.2.3. Les facteurs de pathogénicité :

Helicobacter pylori présente de nombreux facteurs conférant à la bactérie des propriétés pro-inflammatoires, responsables de l'inflammation et des lésions tissulaires pouvant être rencontrées.

Les principaux facteurs sont : l'îlot de pathogénicité *cag*, la protéine Cag, la protéine OipA, le gène *IceA1*, la protéine DvpA et la cytotoxine vacuolisante (*VacA*).

L'îlot de pathogénicité *cag* est un locus d'une trentaine de gènes ; il code pour un système de sécrétion de type IV, une sorte de « seringue » qui relie le cytoplasme bactérien aux cellules épithéliales gastriques.

Cette interaction provoque :

- la sécrétion et la translocation de la protéine CagA dans la cellule. CagA est phosphorylée par des kinases bactériennes au niveau des résidus tyrosine provoquant un réarrangement du cytosquelette des cellules avec formation de structures en piédestal et au phénotype dit « colibri » c'est-à-dire des cellules ayant une forme allongée.
- l'activation de la voie de signalisation mitogénique qui peut aboutir à une prolifération incontrôlée et/ou à la mort cellulaire
- l'injection d'un composant soluble du peptidoglycane bactérien (acide D-glutamyl-méso-diaminopimélique) dans la cellule. Sa reconnaissance par le récepteur intracellulaire de l'immunité innée (Nod1) entraîne une activation du facteur nucléaire kappa B (NF-kB = nuclear factor-kappa B). NF-kB active la transcription d'une série de gènes y compris ceux de certaines cytokines pro-inflammatoires notamment l'interleukine 8 (IL-8) mais aussi IL-10 et IL-12. Ce qui entraîne une inflammation de la muqueuse gastrique.

Le gène *IceA1* s'accompagne d'un risque accru d'inflammation gastrique et d'une probabilité plus élevée d'ulcère gastroduodénal.

DvpA est un facteur de virulence associé à des processus inflammatoires, aux ulcères duodénaux et il active la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-12).

OipA est une protéine de la membrane externe pro-inflammatoire qui induit la sécrétion d'IL8 et donc aggrave l'inflammation.

La cytotoxine vacuolisante *vacA* sécrétée par un système de transport de type V, induit la formation de larges vacuoles dans la membrane des cellules épithéliales, induisant une diminution de la production de mucine et l'apoptose des cellules en agissant au niveau des

mitochondries. De plus cette toxine altère les connections entre les cellules épithéliales, inhibe les effets et la prolifération des lymphocytes T arrivant au site d'infection favorisant la persistance de la bactérie.

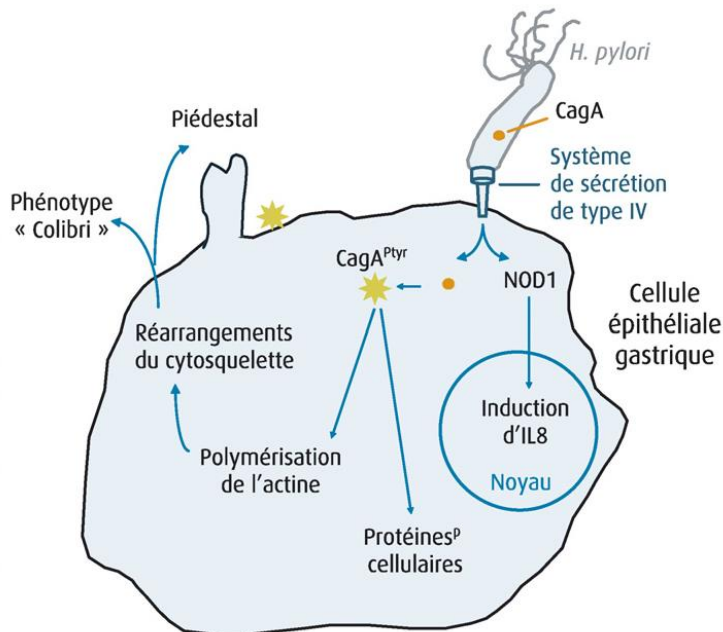


Figure 4: Effet de l'îlot de pathogénicité cag sur la cellule épithéliale [6].

De nombreux facteurs de pathogénités d' *Helicobacter pylori* ont la capacité d'induire et d'aggraver l'inflammation de la muqueuse gastrique caractérisée par la prolifération et l'infiltration de la lamina propria par des monocytes et des polynucléaires neutrophiles ; c'est cet infiltrat qui est responsable des lésions.

L'activation du facteur nucléaire kappa B entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 8 (IL-8). D'autres facteurs bactériens tels que le facteur soluble Hp- NAP (*H. pylori* -neutrophil-activating protein) et la protéine membranaire Hp -MP1 (*H. pylori* -membrane-associated antigenic protein) sont susceptibles d'activer directement les neutrophiles et les macrophages et de provoquer l'expression d'IL-1 et d'IL-8.

Il existe deux types de souche principale d' *Helicobacter pylori*:

- type I : CagA+ induisant la production de cytokines pro-inflammatoires
- type II : CagA – n'induisant pas la production de cytokines pro-inflammatoires.

En résumé, la muqueuse gastroduodénale va répondre à l'infection par *Helicobacter pylori* en sécrétant des IL surtout l'IL-8 provoquant l'influx, l'activation et la migration des polynucléaires neutrophiles qui vont infiltrer la muqueuse. Des radicaux libres et le monoxyde d'azote (NO) en forte quantité vont être libérés ; tous ces facteurs aboutissent à un état de chronicité qui est caractérisé par une infiltration par des lymphocytes T, avec initiation d'une réponse humorale locale par sécrétion d'immunoglobulines (IgA) et systémique (IgG et IgA). Ces anticorps sont dirigés contre les antigènes d' *Helicobacter pylori*. Malgré cette réponse cellulaire et humorale la bactérie persiste [6, 9, 10, 11, 12].

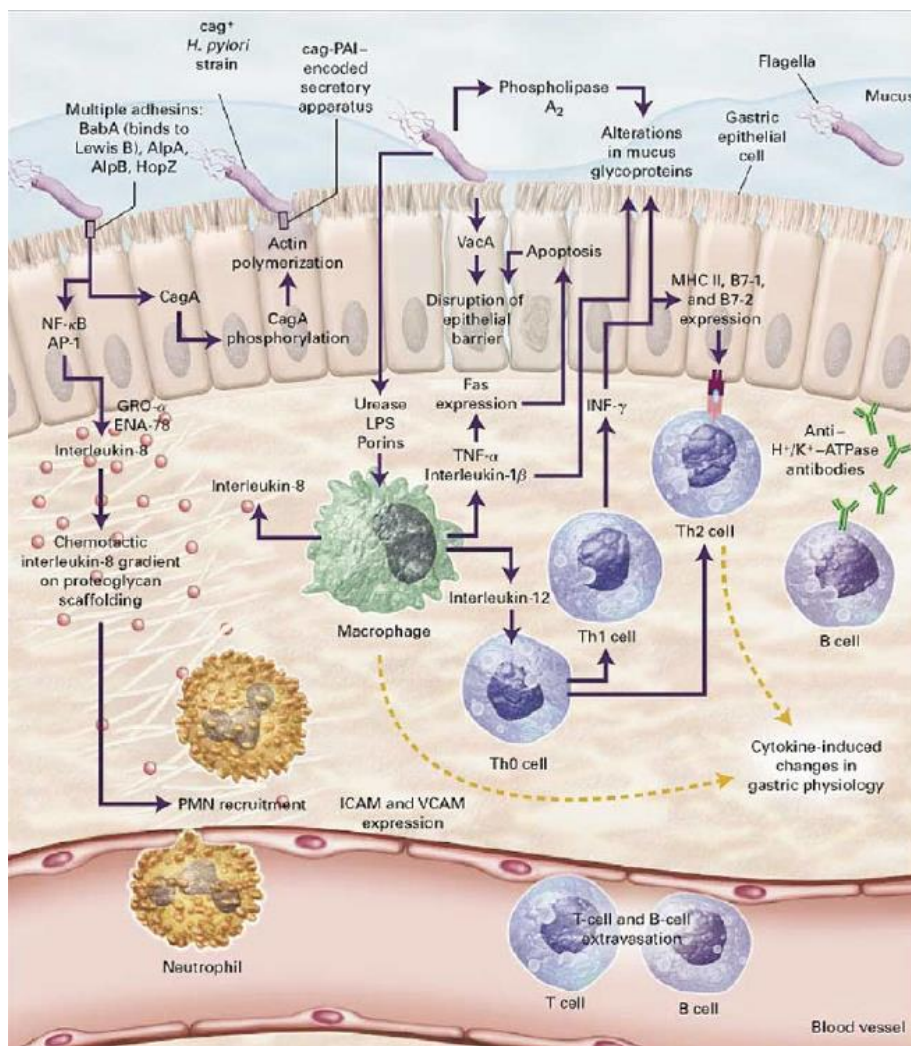


Figure 5 : Interaction entre *Helicobacter pylori* et l'hôte : mécanisme physiopathologique de l'infection [12].

3. Chapitre 3 : Epidémiologie

3.1. Prévalence et incidence de l'infection :

L'infection à *Helicobacter pylori* est l'infection la plus répandue dans le monde si bien que la prévalence en Asie, en Amérique latine et dans les pays en voies de développement est supérieure à 90%.

En Europe de l'Est la prévalence est de 50 à 70% et dans les pays occidentaux elle est de 30%.

La prévalence dépend de l'âge, du pays d'origine du patient, de la zone géographique et des conditions socio-économiques [13].

La prévalence de l'infection est associée à trois facteurs :

- Le taux d'acquisition de l'infection
- Le taux d'éradication
- La persistance de la bactérie entre l'infection et l'éradication [5].

Dans les pays occidentaux l'incidence annuelle est élevée chez les enfants de moins de 5 ans (3%) et faible chez l'adulte (0,3%) [13].

Les progrès socioéconomiques et l'utilisation d'antibiotiques s'accompagnent d'une baisse progressive de la prévalence de l'infection aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voies de développement [5].

3.2. Réservoir d'*H. pylori* :

3.2.1. L'Homme

L'Homme est le réservoir exclusif d' *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* est retrouvé essentiellement dans l'estomac (l'antrum et le fundus) et dans le liquide gastrique. On peut le retrouver également dans les métaplasies gastriques péri-ulcéreuses du duodénum.

On estime que les *Helicobacter* ont suivi l'évolution du tractus digestif des animaux vers la formation de l'estomac et qu'il en résulte une adaptation parfaite à leur environnement. La production d'uréase qui peut les protéger de l'acidité, la morphologie spiralée et la présence de flagelles sont des signes d'adaptation à cet environnement,

présents chez tous les *Helicobacter* gastriques. Cette bactérie ne peut être considérée comme un commensal, car sa présence s'accompagne toujours d'une inflammation et elle peut évoluer vers des maladies graves [14].

3.2.2. Les animaux

Les animaux possèdent leur propre espèce d' *Helicobacter* comme *Helicobacter suis* chez le porc, *Helicobacter bovis* chez le bœuf et *Helicobacter equorum* chez le cheval [6].

3.2.3. L'environnement

Depuis longtemps on a pensé qu'*Helicobacter* ne pouvait survivre dans l'environnement mais des études montrent que dans certaines conditions *Helicobacter pylori* peut persister dans l'eau et être isolée. Les *Helicobacter pylori* retrouvés dans l'eau semblent provenir des selles humaines [15].

3.3. Sources de contamination

À partir de l'estomac, *H. pylori* peut être retrouvé dans les selles, les vomissures ou dans la salive [14].

3.3.1. Vomissures

Les vomissures contiennent du liquide gastrique où l'on peut retrouver *Helicobacter pylori*. Des études ont montré qu'*H. pylori* pouvait être cultivé à partir de liquide gastrique [14].

3.3.2. Salive

Lors de régurgitation ou de vomissement, les bactéries contenues dans le liquide gastrique peuvent atteindre la bouche. C'est ainsi que par une technique de PCR, la salive des patients inclus dans une étude, s'est avérée positive pour *Helicobacter pylori* [14].

3.3.3. Selles

H. pylori a pu être mise en évidence dans les selles de patients infectés, en recherchant des antigènes à l'aide d'une technique de type ELISA. Mais ce test ne permet pas de conclure sur la viabilité des souches.

Des traces d'ADN d'*H. pylori* ont pu être retrouvées par amplification génique grâce aux techniques de PCR.

Les selles de sujets infectés sont donc une source potentielle de contamination par *H. pylori*. La survie dans l'environnement est toutefois difficile à imaginer compte tenu de l'adaptation de la bactérie à sa niche écologique. L'existence de formes dites viables, mais non cultivables a été proposée et reste toujours controversée [14].

3.3.4. Eau

De nombreuses études ont cherché à comprendre l'hypothèse de la contamination des eaux par *Helicobacter pylori*. Les eaux seraient contaminées par les matières fécales humaines, dans les pays où l'hygiène et les systèmes d'assainissement des eaux sont moindres. C'est ainsi que plusieurs études ont montré la présence de formes viables de la bactérie dans l'eau. Mais rien ne prouve encore une probable infection à partir de l'eau contaminée [15].

3.4. Mode de transmission :

La transmission de *H. pylori* est essentiellement interhumaine avec une transmission intra-familiale. La transmission a lieu principalement dans l'enfance et en particulier dans les cinq premières années de vie et dans la famille. La fratrie joue un rôle dans la contamination, puisqu'il est possible de mettre en évidence une différence de taux d'infection selon le rang dans la fratrie : l'infection semble transmise plus souvent des plus vieux aux plus jeunes et d'autant plus que leur âge est rapproché.

Les modalités de transmission semblent différentes entre les pays développés et les pays en développement. Les principaux modes de transmission sont fécale-orale et orale-orale [14, 15].

3.4.1. La voie fécale orale :

Helicobacter ne survit pas au passage intestinal du fait du changement de pH et de la présence de sels biliaires mais une accélération du transit lors d'une diarrhée par exemple pourrait permettre sa survie ; des bactéries viables peuvent alors être éliminées par voie intestinale. La transmission à un autre hôte à partir des selles pourrait se faire directement par les mains en cas d'hygiène déficiente. Ce mode de transmission est présent dans les pays en voie de développement où les systèmes d'assainissement ne sont pas toujours présents et où les conditions d'hygiène et le bas niveau de vie favorisent ce mode de transmission. La probabilité d'une transmission par voie fécale-oral actuellement dans les pays développés est faible compte tenu du fait que les logements sont plus grands, les familles plus petites et les conditions hygiéniques et socioéconomiques meilleures avec l'assainissement des eaux [14, 5].

3.4.2. La voie orale-orale :

Helicobacter pylori peut être éliminé par voie orale, *via* le liquide gastrique lors de vomissement ou *via* la salive lors de régurgitation.

Cette voie nécessite un contact étroit et elle est donc essentiellement intra-familiale. C'est une voie de transmission qui semble être la plus fréquente dans les pays en développement et dans les pays développés.

Certains comportements favorisent ce mode de transmission, par exemple les mères africaines dans certaines régions pré-mastiquent les aliments avant de les donner à leurs enfants.

Ainsi les conditions existant dans les pays en développement, telles que la surpopulation, les nombreux enfants, les diarrhées fréquentes, le manque d'hygiène et d'éducation, le défaut d'assainissement et d'adduction d'eau, sont des facteurs de risque de l'infection à *Helicobacter pylori* qui peuvent expliquer la transmission par l'une ou l'autre voie [14].

3.4.3. La voie iatrogène :

Il s'agit de la voie de transmission la moins fréquente ; elle se fait à partir des appareils médicaux (endoscopes, instruments d'hygiène dentaire) qui ne sont pas désinfectés entre deux patients. Mais les procédures recommandant de désinfecter les appareils font que cette voie de transmission est minime [5].

4. Chapitre 4 : Les pathologies

L'évolution de l'infection dépend de facteurs de l'hôte (sécrétion acide, réponse inflammatoire et immunitaire) de facteurs de virulence de la souche infectante et de facteurs environnementaux soit protecteurs (la vitamine C) soit aggravants (le sel).

4.1. Gastrite aiguë ou chronique à *Helicobacter pylori*

Chez toutes les personnes infectées, la colonisation de la muqueuse gastrique par cette bactérie entraîne une inflammation de la muqueuse appelée gastrite.

L'infection à *Helicobacter pylori* induit un infiltrat de polynucléaires neutrophiles au niveau de la muqueuse gastrique. Les substances toxiques libérées suite à la phagocytose des bactéries, induisent des lésions des muqueuses.

Le sujet développe initialement une gastrite aiguë qui est asymptomatique la plupart du temps.

La gastrite aiguë se caractérise par un infiltrat inflammatoire constitué de polynucléaires neutrophiles, l'inflammation est quelquefois accompagnée d'une hémorragie muqueuse ou d'une érosion muqueuse superficielle.

La gastrite aiguë se traduit cliniquement par une douleur épigastrique avec des brûlures d'estomac ou des douleurs dans le haut de l'abdomen ; ces symptômes sont souvent plus intenses après le repas. Des nausées, des vomissements et pertes

d'appétit peuvent survenir mais la gastrite peut cependant être asymptomatique [16].

Cet état inflammatoire persiste aussi longtemps que la bactérie est présente dans la muqueuse provoquant ainsi une gastrite chronique.

La gastrite chronique se caractérise par un infiltrat de lymphocytes et/ou de plasmocytes.

Une gastrite chronique est généralement asymptomatique, cependant elle peut être associée à des nausées, vomissements et gênes épigastriques avec brûlure ou douleur à l'estomac. De petites hémorragies régulières peuvent entraîner une anémie ferriprive avec pâleur, dyspnée, fatigue.

La gastrite chronique peut être associée à une atrophie épithéliale et à une métaplasie intestinale qui sont considérées comme des états pré-cancéreux [16].

En fonction de la localisation de l'infection la gastrite chronique évoluera différemment.

La gastrite antrale caractérisée par une hypersécrétion acide, aura un risque accru d'évoluer en ulcère duodénal [5].

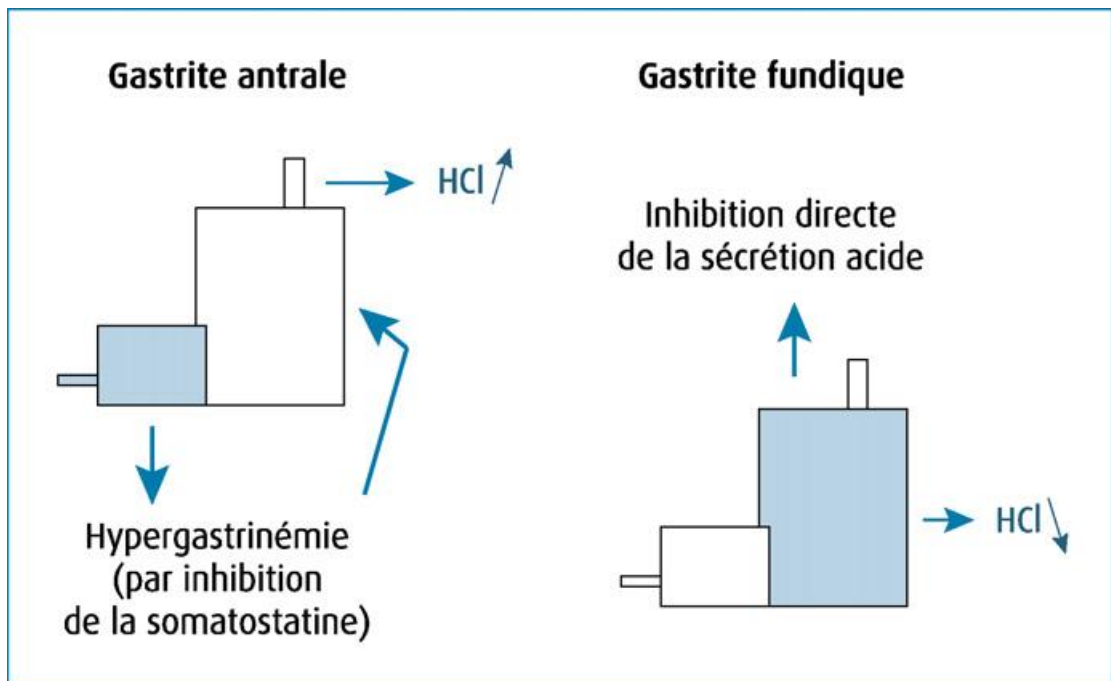


Figure 6 : Conséquences de la topographie de la gastrite sur la sécrétion acide [17].

Une gastrite fundique caractérisée par une hyposécrétion acide, évoluera vers un ulcère gastrique puis vers une gastrite atrophique avec risque par la suite de cancer

gastrique. L'hypochlorhydrie crée une hypergastrinémie qui induit une croissance tumorale.

La sévérité et la distribution des lésions de gastrite induites par *Helicobacter pylori* déterminent principalement l'expression de la maladie.

L'évolution de la gastrite chronique induite par la bactérie provoque des modifications de la sécrétion acide qui jouent un rôle majeur dans l'expression de l'infection, en particulier l'apparition des ulcères gastriques et duodénaux et la cancérogénèse gastrique [5].

Deux classifications existent à ce jour pour définir la gravité de la gastrite ; il est important de la classifier car elle peut évoluer en cancer gastrique :

La classification appelée « système de Sydney » qui tient compte des données histopathologiques, topographiques et étiologiques est une classification semi-quantitative de l'atrophie au niveau de l'antrum et du fundus mais ne permet pas d'établir un score global d'atrophie [18].

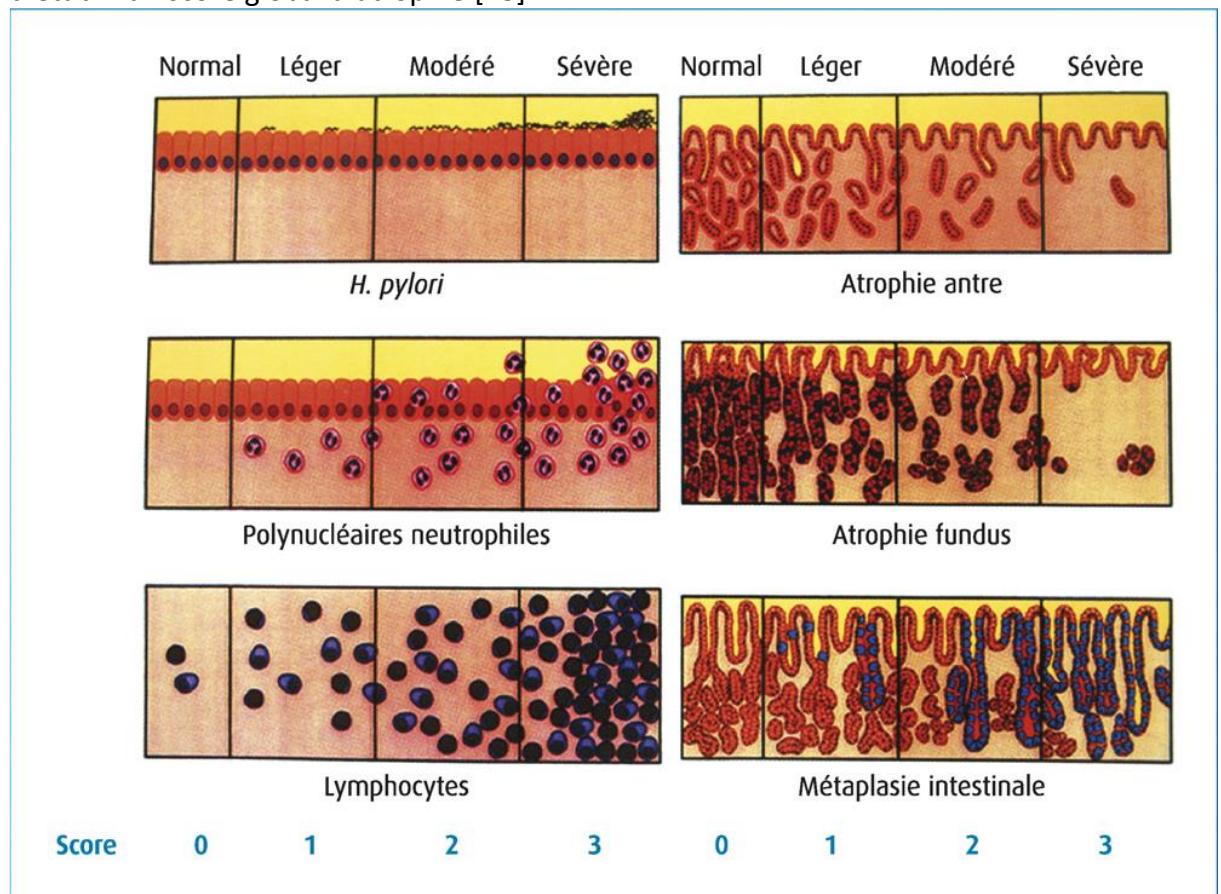


Figure 7 : Classification de Sydney [17].

La classification OLGA (Operative Link On Gastritis Assesment), elle permet de mieux préciser les patients à risque de cancer gastrique, elle tient compte des données histopathologiques et topographiques tenant compte de la localisation de l'atrophie dans l'antrum et le corps gastrique. Selon cette classification les patients

sont classés en cinq groupes (de 0 à IV) en se basant sur l'importance de l'atrophie et sur sa topographie antrale ou corporelle. Un score de III ou IV sont des scores prédictifs de la survenue de dysplasies ou de cancers. Cette classification permet donc une surveillance du patient avec un score élevé notamment une surveillance endoscopique [19].

SCORE D'ATROPHIE		CORPS GASTRIQUE			
		Absence d'atrophie (score 0)	Atrophie légère (score 1)	Atrophie modérée (score 2)	Atrophie sévère (score 3)
ANTRE GASTRIQUE	Absence d'atrophie (score 0)	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade II
	Atrophie légère (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie modérée (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	Atrophie sévère (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

Figure 8 : Classification OLGA [20].

4.2. Dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle

La dyspepsie est la digestion difficile, qui correspond selon les critères de Rome III à tous les symptômes digestifs hauts à type de douleur ou d'inconfort siégeant dans la région épigastrique. L'inconfort peut correspondre à une sensation de plénitude épigastrique, de satiété précoce, à un ballonnement ou à des nausées, éructations, douleurs ou brûlures épigastriques [22].

Ici elle est non ulcéreuse donc absence de lésion organique (gastroscopie normale).

Selon la définition la dyspepsie fonctionnelle est caractérisée par des douleurs abdominales centrées sur l'épigastre, ces symptômes ayant débuté depuis plus de 6mois, et étant présents au moment du diagnostic pendant les 3mois précédents, avec une endoscopie haute considérée normale.

La relation entre l'apparition des symptômes et l'ingestion d'aliments est essentielle dans la caractérisation du syndrome dyspepsique.

On distingue ainsi deux sous-groupes de dyspepsie fonctionnelle en fonction des caractères liés ou non au repas : le syndrome dyspeptique postprandial (SDPP) et le syndrome dyspeptique douloureux épigastrique (SDDE) [21, 22].

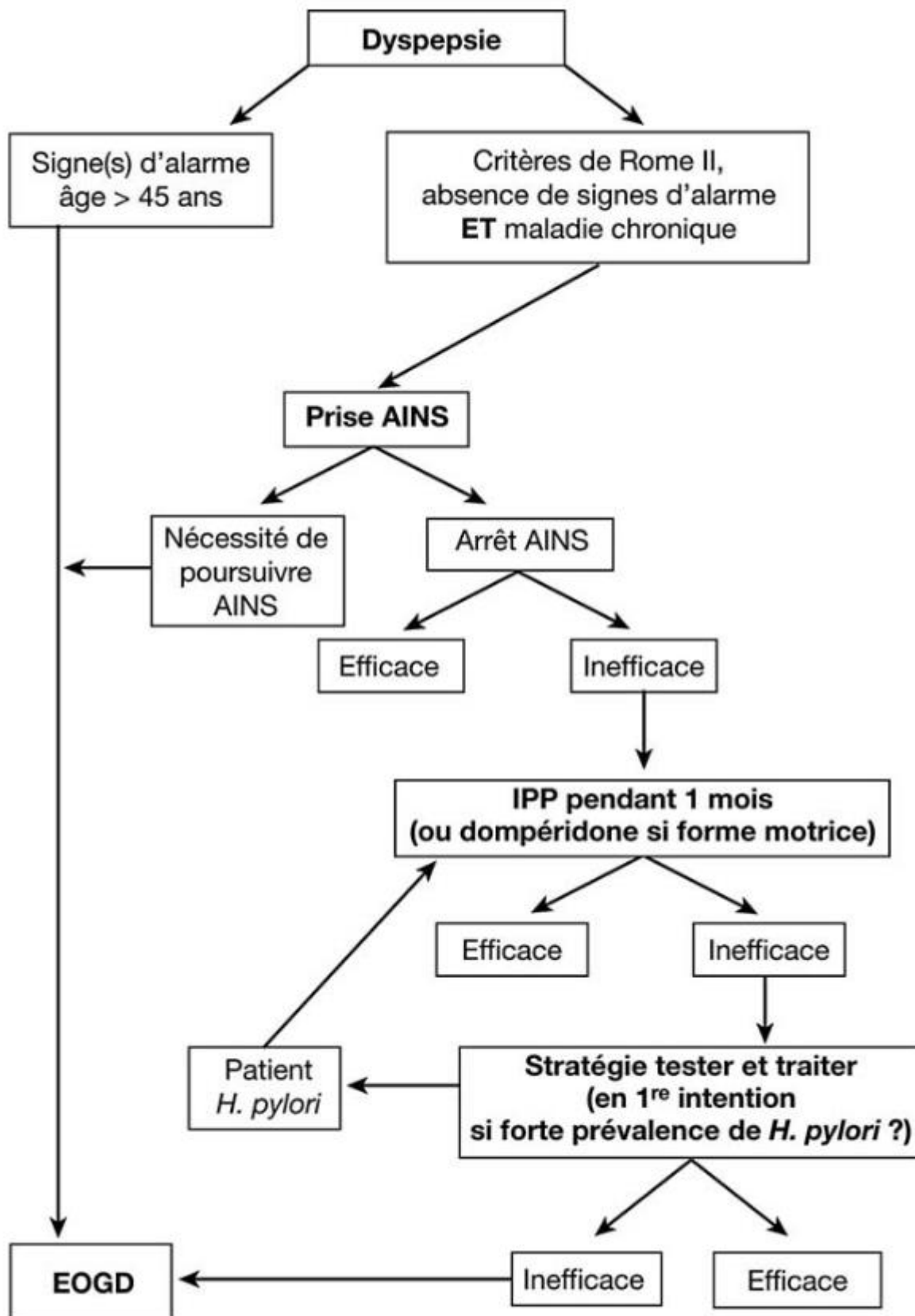


Figure 9 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'une dyspepsie [21].

Une stratégie appelée « tester et traiter » *Helicobacter pylori* en première intention a été proposée en Europe et en Amérique (appelée *test and treat*) dans le cas de dyspepsie chronique non encore explorée chez des malades ne présentant pas de symptômes de reflux gastro-oesophagien ni de signe d'alarme nécessitant une endoscopie (âge supérieur à 50 ans, altération de l'état général, hémorragie extériorisée ou anémie, vomissements, prise d'AINS, anomalies cliniques ou biologiques).

L'efficacité de la stratégie « *test and treat* » a été prouvée dans les pays où la prévalence est supérieure à 20%.

L'éradication de la bactérie est bénéfique en cas de symptômes dyspeptiques lorsque la prévalence de l'infection est élevée (>20%) et permet d'éviter en soins primaires le recours à la gastroscopie en l'absence de signe d'alarme. En cas de dyspepsie fonctionnelle, l'éradication d' *Helicobacter pylori* peut guérir les symptômes et prévenir l'adénocarcinome gastrique [5].

Stratégie chez les patients atteints de dyspepsie : les premières choses à analyser sont les signes d'alarme chez un patient, qui doivent conduire s'ils sont présents, à la réalisation d'une EOGD (endoscopie oeso-gastro-duodénale) et en fonction du résultat de cet examen, un traitement adapté doit être prescrit.

En l'absence de signe d'alarme on évalue la durée des symptômes, car la chronicité de ces derniers doit faire rechercher un trouble psychiatrique nécessitant un suivi psychothérapeutique.

En fonction du rapport coût efficacité plusieurs stratégies de prise en charge de la dyspepsie sont possibles, soit un traitement empirique par IPP, la recherche d' *Helicobacter pylori* par un test non invasif avec une éradication de la bactérie si le test est positif et que le patient ne présente pas de signe d'alarme (amaigrissement, anémie ou hémorragie extériorisée, dysphagie, prise d'AINS, altération de l'état général...) chez un patient âgé de moins de 50 ans. La dernière stratégie étant EOGD avec biopsie.

Les inconvénients de la stratégie « tester et traiter » sont le risque de résistance bactérienne, le risque de ne pas déceler une pathologie grave, le modeste bénéfice de l'éradication d' *Helicobacter pylori* dans le cas de dyspepsie (il faut traiter 15 patients pour en guérir 1). De plus l'endoscopie dans nos pays est un examen à faible coût et accessible. Les avantages sont que l'on utilise une technique non invasive, on a la possibilité d'avoir une prise en charge spécifique, et cela permet de réduire le nombre d'endoscopies.

De plus certaines études montrent que cette stratégie permet de prévenir les cancers gastriques et les ulcères [22].

<p>1. Au moins un des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - plénitude postprandiale gênante - satiété précoce - douleur épigastrique - brûlure épigastrique <p style="text-align: center;"><u>ET</u></p> <p>2. Absence de maladie organique expliquant les symptômes</p> <p>Critères présents sur les 3 derniers mois <u>ET</u> ancienneté des symptômes de plus 6 mois</p>
<p>Syndrome de dyspepsie postprandiale (<i>postprandial distress</i>)</p>
<p>1. Plénitude postprandiale gênante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - après des repas normaux - plusieurs fois par semaine <p>2. Satiété précoce</p> <ul style="list-style-type: none"> - empêchant de terminer un repas - plusieurs fois par semaine <p>Critères en faveur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ballonnement épigastrique, nausées postprandiales, éructations - syndrome douloureux épigastrique peut être présent
<p>Syndrome douloureux épigastrique (<i>epigastric pain</i>)</p>
<p>Comprend tous les symptômes et caractéristiques suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Douleurs ou brûlures épigastriques – au moins modérées – et au moins une fois par semaine 2. Douleur intermittente 3. Non diffuse ou localisée à d'autres régions abdominales ou thoraciques 4. Non soulagée par la défécation ou les émissions de gaz 5. Sans caractère clinique biliaire <p>Critères en faveur :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La douleur peut être à type de brûlure, mais pas rétrosternale 2. Fréquemment induite ou soulagée par les repas, mais peut survenir à jeun 3. Syndrome de dyspepsie postprandiale peut coexister

Figure 10 : Critères de Rome III (Dyspepsie fonctionnelle) [22].

4.3. L'ulcère duodénal et gastrique :

L'ulcère se définit comme une rupture dans la muqueuse, qui s'étend à travers la *muscularis mucosae*. On retrouve une perte de substance localisée, profonde, arrondie ou ovalaire, à bords nets recouverte d'une fausse membrane jaunâtre qui ampute la musculature qui devient scléreuse [8].

La lésion observée dans le cadre de l'ulcère gastroduodénal est une altération de la couche muqueuse de l'estomac ou du duodénum. L'ulcère se distingue des érosions par le fait qu'il pénètre dans la *muscularis mucosae* ou dans la couche musculaire de la paroi de l'estomac ou du duodénum. L'ulcère gastroduodénal est la conséquence d'un déséquilibre entre les mécanismes de défense de la muqueuse et des facteurs d'agression [23].

A. Mécanismes de défense de la muqueuse	B. Facteurs d'agression
• sécrétion de mucus	• acide/pepsine
• production de bicarbonate	• acides biliaires
• flux sanguin muqueux	• AINS
• mécanismes de réparation cellulaire	• infection à <i>H. pylori</i>
• prostaglandines E	• tabagisme
• facteurs de croissance	• alcool, stress, café

Tableau I: Mécanismes de défense et facteurs d'agression de la muqueuse gastroduodénale [23].

Le lien entre *Helicobacter pylori* et les ulcères gastro-duodénaux a été clairement établi ; on retrouve *Helicobacter pylori* dans 90% des cas d'ulcères duodénaux et 70% des ulcères gastriques.

En fonction de la topographie de la gastrite chronique, cette dernière évoluera différemment, soit en ulcère duodénal, soit en ulcère gastrique.

L'ulcération duodénale survient plus fréquemment en cas d'infection à *Helicobacter pylori* localisé de façon prédominante au niveau de l'antrum, la bactérie va ainsi diminuer la production de somatostatine antrale. Ceci réduit le rétrocontrôle négatif de la somatostatine sur la production de gastrine par les cellules antrales G. La production accrue de gastrine augmente la masse de cellules pariétales et le débit acide. L'excès d'acide qui pénètre au niveau du duodénum entraîne une métaplasie gastrique de la muqueuse qui peut à son tour être infectée par *Helicobacter pylori*.

La métaplasie gastrique étant la présence de cellules muco-sécrétantes de type gastrique similaires à celles de l'épithélium gastrique [8].

Helicobacter pylori entraîne ainsi une inflammation appelée duodénite, une lésion épithéliale et réduit la sécrétion duodénale de bicarbonates. Cette altération de la défense de la muqueuse duodénale prédispose à la formation d'ulcère [23].

L'éradication d' *Helicobacter pylori* favorise la cicatrisation de l'ulcère duodénal et prévient la récurrence des ulcères duodénaux (98% à 1 an) et de leurs complications [5].

L'infection par *Helicobacter pylori* est plus susceptible d'entraîner une ulcération gastrique si l'infection s'étend de manière plus diffuse au niveau de l'estomac. La pangastrite (ou gastrite multifocale) qui en résulte cause une inflammation des cellules pariétales et une réduction de la sécrétion d'acide gastrique. L'inflammation va aussi altérer la défense muqueuse ce qui peut entraîner une ulcération gastrique [23].

L'éradication de la bactérie favorise la cicatrisation de l'ulcère gastrique et prévient la récurrence des ulcères gastriques (97% à 1 an) et de leurs complications [5].

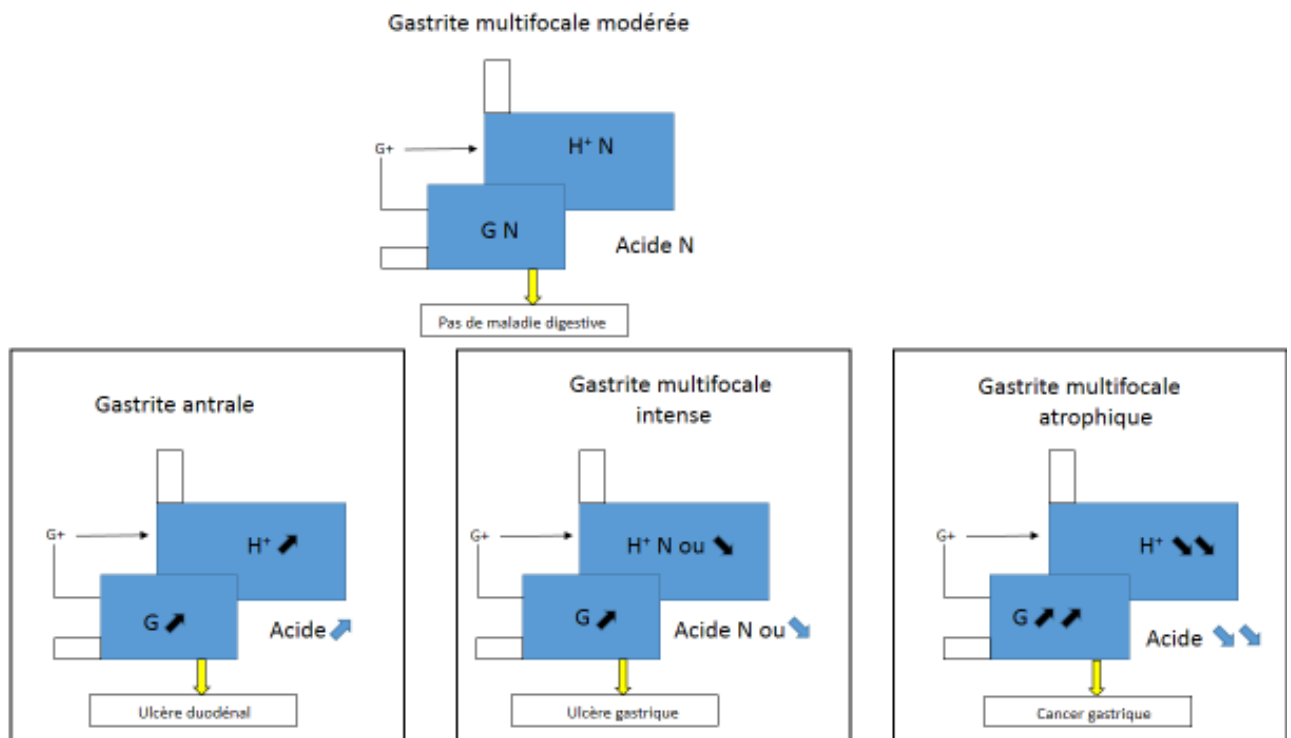


Figure 11: Expression de l'affection gastroduodénale à *Helicobacter pylori* en fonction de la topographie de la gastrite chronique et de ses conséquences sur la sécrétion acide. (G : gastrine; H+: acide; N : normal) [5].



Figure 12: Physiopathologie des maladies ulcéreuses gastrique et duodénale secondaires à l'infection à *Helicobacter pylori* [5].

L'ulcère gastro-duodénal se définit cliniquement dans 40 % des cas par un syndrome ulcéreux typique ressenti par le patient comme :

- une douleur épigastrique à type de crampes postprandiales tardives (1 à 4 heures après le repas), parfois nocturne et insomniente, calmée par l'alimentation et les anti-acides ;
- d'intensité variable ;
- d'irradiation parfois vers le dos ou le thorax ;
- d'évolution souvent périodique (parfois saisonnière : printemps et automne) par des crises ulcéreuses de 2 ou 3 semaines.

Dans 60 % des cas, il s'agirait de formes dites atypiques avec :

- une douleur à type de brûlure ou de torsion ;
- une douleur de l'hypochondre droit ;
- une douleur permanente ;
- ou un ulcère indolore, révélé par une complication comme une hémorragie digestive [24].

En l'absence de traitement, il y a un risque de récurrence de la maladie ulcéreuse, voire une complication de cette dernière par une hémorragie (dans 20% des cas), une perforation (dans 10% des cas) ou par une sténose qui est un cas plus rare (2% des cas) de complication.

Les hémorragies ulcéreuses se manifestent par une anémie hypochrome microcytaire ferriprive, soit sous la forme d'une hémorragie aiguë avec hématomèse et/ou méléna.

Le traitement des hémorragies aiguës fait appel aux mesures classiques de réanimation médicale, à l'hémostase endoscopique et aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

La perforation se caractérise par une douleur épigastrique "en coups de poignard" suivie d'une péritonite généralisée avec contracture abdominale (abdomen dit "de bois"). Il s'agit alors d'une urgence chirurgicale.

Pour les sténoses, un tableau d'occlusion digestive avec vomissements postprandiaux précoces itératifs est noté. Il s'agit soit d'une sténose inflammatoire œdémateuse cédant sous traitement médical (sonde naso-gastrique en aspiration et inhibiteurs de la pompe à protons), soit d'une sténose fibreuse compliquant l'évolution d'un vieil ulcère chronique et relevant d'un traitement chirurgical après échec du traitement médical [24].

Les AINS et *Helicobacter pylori* sont deux facteurs de risques d'ulcères gastroduodénaux. Les interactions entre AINS et *Helicobacter pylori* restent controversées mais il est évident que la présence de ces deux facteurs amplifie le risque d'ulcère gastroduodéal et les complications hémorragiques.

L'éradication d' *Helicobacter pylori* avant l'induction d'un traitement par AINS, diminue le risque de complications gastroduodénales liées aux AINS [5].

4.4. L'atrophie gastrique :

L'atrophie gastrique se définit par une raréfaction des glandes gastriques. Elle peut aller de l'atrophie légère avec une réduction de moins d'un tiers du volume des glandes à l'atrophie sévère avec une réduction des deux tiers du volume des glandes.

La localisation de l'atrophie gastrique est fonction de la localisation de la gastrite chronique. Dans le cas d'une gastrite multifocale, l'atrophie gastrique va entraîner une hypochlorhydrie avec hypergastrinémie et constitue une lésion pré-néoplasique [25].

4.5. La métaplasie intestinale

La métaplasie intestinale est caractérisée par le remplacement de la muqueuse gastrique par une muqueuse de type intestinale, souvent de type intestin grêle (métaplasie complète), soit de type colon (métaplasie incomplète). Une métaplasie intestinale de type incomplète est associée à un plus fort risque de cancer que la métaplasie de type complète [25].

Une classification a été proposée tenant compte de la localisation au niveau du corps gastrique et/ou de l'antrum gastrique et de l'intensité de la métaplasie.

SCORE DE METAPLASIE INTESTINALE (MI)		CORPS GASTRIQUE			
		Absence de MI (score 0)	MI légère (score 1)	MI modérée (score 2)	MI sévère (score 3)
ANTRE GASTRIQUE	Absence de MI (score 0)	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade II
	MI légère (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	MI modérée (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	MI sévère (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

Figure 13: Score de métaplasie intestinale [20].

4.6. Le cancer gastrique :

Le cancer gastrique au niveau mondial représente le 2^{ème} cancer par le nombre de mortalité. Le cancer présente une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1 sur 2 (masculin). L'incidence en France est de 9000 nouveaux cas par an ; avec une survie à 5 ans de 25%. On estime que 80% des cancers gastriques distaux sont liés à l'infection à *Helicobacter pylori*. En 1994, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) conclut que l'infection à *H. pylori* est carcinogène de type I pour l'homme. C'est la première infection bactérienne associée à un cancer chez l'homme.

Le cancer gastrique est l'évolution terminale d'un processus allant d'une gastrite chronique à l'atrophie gastrique puis de métaplasie gastrique, plus tard apparaissent des signes de dysplasie voire de cancer gastrique.

4.6.1. Les facteurs jouant un rôle dans la cancérogénèse

L'association de facteurs liés à l'hôte, de facteurs liés au type de souche d' *Helicobacter pylori* et des facteurs environnementaux joue un rôle dans la cancérogénèse.

Comme précédemment vu, le point de départ est l'inflammation de la muqueuse due à la présence d' *Helicobacter pylori*. Les lésions de l'épithélium sont médiées par des radicaux libres et le monoxyde d'azote (NO) synthétisé par la NO-synthétase qui joue un rôle délétère au niveau du DNA.

Les souches d' *Helicobacter pylori* CagA+ et VacA s1m1+ sont liées à un risque augmenté de cancer.

La réponse inflammatoire va dépendre aussi des caractéristiques de l'hôte si bien que les patients avec un immunogénotype Th1, IL1, TNF ont un risque plus important d'avoir un cancer gastrique.

Des facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le tabac, les agents antioxydants jouent un rôle dans la cancérogénèse.

Par exemple l'apport de sel augmente la mutagénicité et la réponse inflammatoire, cela a été prouvé sur des animaux.

Il est connu depuis les années 1970 que le cancer gastrique de type adénocarcinome gastro-intestinal est l'étape finale de la gastrite chronique avec évolution successive vers l'atrophie gastrique, la métaplasie intestinale, la dysplasie et le cancer [17].

L'adénocarcinome gastrique représente la 14^e cause de mortalité toute catégorie confondue dans le monde et la 2^e cause de mortalité par cancer. En France, il se situe au 5^e rang, avec près de 6 000 nouveaux cas par an.

Il existe deux types d'adénocarcinomes :

- L'adénocarcinome de type intestinal (80% des cas lié à *Helicobacter pylori*)
- L'adénocarcinome de type diffus qui est beaucoup plus rare

L'adénocarcinome résulte de mutations issues de l'inflammation de la muqueuse et notamment les radicaux libres oxygénés et azotés libérés. Il a été retrouvé de nombreuses mutations au niveau de gènes responsables de la régulation de la prolifération cellulaire, soit au niveau des gènes inhibiteurs suppresseurs de tumeurs, soit il s'agit de l'acquisition de gènes codant pour des oncogènes responsables d'une prolifération cellulaire qui donne lieu au cancer.

La dysplasie est définie comme l'association d'une architecture glandulaire altérée et des troubles de la différenciation cellulaire sans signe d'infiltration néoplasique.

De nombreux facteurs sont responsables de l'évolution de l'affection en cancer :

Il existe tout d'abord un polymorphisme concernant certains gènes qui codent pour les interleukines (IL) comme IL-1B et son récepteur IL-1RN, les gènes codant TNF- α , IL-8 et IL-10. Les interleukines participent activement au processus inflammatoire, on comprend donc que le polymorphisme associé à une réaction inflammatoire élevée est retrouvé plus fréquemment chez les patients atteints de cancer gastrique. Les patients ayant un polymorphisme du gène de l'interleukine 1 susceptible d'augmenter la production de la cytokine pro-inflammatoire interleukine 1 β , ont un risque élevé d'hypochlorhydrie induite par *H. pylori* et de cancer gastrique.

Des facteurs environnementaux rentrent en ligne de compte comme facteurs de risque de cancer :

L'alimentation riche en antioxydants comme l'acide ascorbique, les polyphénols sont des facteurs protecteurs.

Il a été montré que l'infection par des helminthes ou par des schistosomes serait un facteur protecteur de la survenue d'un cancer car la réaction de type Th1 créée par l'infection par *Helicobacter pylori* serait détournée en réaction de type Th2 inhibant la réponse inflammatoire intense.

La consommation d'aliments salés, riches en saumures (viandes ou poisson fumés), viandes rouges (riche en nitrosamines), l'exposition à des facteurs environnementaux (nitrates,

nitrites), la consommation de tabac sont des facteurs favorisant la survenue d'adénocarcinome gastrique.

Les facteurs liés à *Helicobacter pylori* :

L'ilot de pathogénicité *cag* codant pour une oncoprotéine *cagA* est responsable d'une modification du cytosquelette, avec transformation des cellules épithéliales en leur donnant une forme allongée dit phénotype « colibri ».

Le gène *vacA* code pour une cytotoxine vacuolisante constituée de 3 régions présentant une diversité allélique ; la région signal (s), la région médiane (m), la zone intermédiaire (i). Il a été ainsi démontré que les variants alléliques s1m1 présentent une toxicité plus élevée que les autres variants [26].

4.6.2. Diagnostic du cancer

Le diagnostic de cancer gastrique doit être suspecté chez les patients de plus de 50 ans présentant des symptômes à type d'épigastrie d'apparition récente, avec sensation de satiété précoce, anorexie, nausées et vomissement. Il est important de rechercher d'autres signes comme la présence d'une anémie ou la perte pondérale.

Pour déterminer le stade d'avancement du cancer et son pronostic une classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) est utilisée et permet ainsi d'initier une thérapeutique adaptée en fonction de l'état d'avancement du cancer.

4.6.3. L'intérêt d'éradiquer *Helicobacter pylori* en prévention

La prévention primaire correspond au stade où il n'y a pas encore de lésion pré-néoplasique, c'est le stade de gastrite chronique. Une étude prospective chinoise a comparé des patients traités à des patients placebos pendant 7,5 ans. Sur 1630 patients suivis, 988 n'avaient pas de lésions pré-néoplasiques à l'inclusion. Sur 485 sujets ayant reçu une antibiothérapie d'éradication aucun cancer n'a été décelé contre 6 cancers parmi les 503 ayant reçu le placebo.

La réduction du risque de cancer est donc significative en prévention primaire.

Il s'agit de prévention secondaire quand les lésions pré-néoplasiques sont apparues.

Parmi de nombreuses études (14) prospectives (éradication contre placebo, éradication contre IPP, éradication contre rien) huit d'entre elles ont montré un effet bénéfique permettant ainsi une stabilisation voire une régression de l'atrophie et de la métaplasie intestinale. Mais aucune étude n'a montré que l'éradication d' *Helicobacter pylori* avait un effet bénéfique chez les patients ayant déjà des lésions pré-néoplasiques ; il existe donc une certaine irréversibilité des lésions à un certain stade de la cascade de Correa, exigeant pour une prévention du cancer une prise en charge avec dépistage et éradication le plus précoce possible.

Le terme de prévention tertiaire est employé quand le patient présente un cancer gastrique réséqué par mucosectomie ou chirurgie.

Une étude japonaise randomisée a été réalisée sur des patients avec antécédent de cancer réséqué par mucosectomie ; 66 patients ont reçu un traitement d'éradication contre 67 n'ayant pas reçu de traitement. Cette étude a montré au bout de 2 ans de suivi qu'aucun cancer n'est survenu chez les patients traités alors que 6 cancers sont survenus chez les patients non traités [27].

4.6.4. Comment prévenir le cancer ?

Dans les pays à forte incidence et prévalence il est recommandé de dépister et d'éradiquer *Helicobacter pylori* avant l'apparition de lésions pré-néoplasiques.

Dans les pays à faible incidence il est recommandé de dépister les sujets à risque tels que :

- les apparentés au premier degré d'un patient ayant eu un cancer gastrique
- les patients ayant eu un cancer gastrique réséqué par mucosectomie
- les patients traités au long court par IPP [27].

Il est judicieux lorsqu'une gastroscopie est réalisée de faire une biopsie, cela permet de rechercher des lésions pré-néoplasiques non décelables à l'endoscopie et de proposer un traitement d'éradication d' *Helicobacter pylori* si nécessaire.

De plus il peut être possible de proposer un traitement éradicateur de la bactérie à tous les patients qui sont soucieux d'éviter le risque de cancer lié à cette infection, chez qui la bactérie peut être détectée par test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 [17].

Les règles hygiéno-diététiques sont primordiales, un régime sain, riche en fruits et en légumes, pauvre en sel, en vinaigre, en nitrates et en nitrites offre les meilleures chances de réduire le risque de cancer gastrique ; de plus la diminution ou l'arrêt du tabac est fortement recommandé.

En conclusion le pronostic de l'adénocarcinome gastrique est mauvais, avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 20 % et, en dehors de la chirurgie (gastrectomie partielle ou totale), aucune thérapie spécifique n'est utilisée excepté dans les 10 % des cas présentant une expression du récepteur Her2, traitables par l'Herceptine (Trastuzumab) [26].

4.7. Lymphome gastrique de MALT

Le lymphome gastrique de MALT est un lymphome de faible malignité de la zone marginale (Figure 15).

Environ 80% des lymphomes de MALT sont associés à *Helicobacter pylori*, il existe donc une prévalence supérieure dans les pays où l'infection présente une prévalence élevée.

Parsonnet et al. ont montré que le risque d'avoir un lymphome gastrique de MALT était six fois plus important en présence d' *Helicobacter pylori*. De plus ils ont montré que 88% des patients suivis pour ce type de lymphome possédaient des anticorps anti-HP, associant ainsi l'étroite relation entre ce lymphome et la bactérie [28].

Il s'agit d'un lymphome de bas grade de malignité, lié à une prolifération monoclonale de lymphocytes de type B qui ont des caractéristiques similaires au lymphome présent au niveau de la plaque de Payer.

La réaction inflammatoire provoquée par *Helicobacter pylori* induit un afflux de lymphoplasmocytes de type B analogues à ceux de la plaque de Payer ; alors qu'à l'état normal la muqueuse est dépourvue de lymphoplasmocytes [29].

Le lymphome gastrique de MALT se caractérise par une réponse immune de type Th2 et se développe sans signes cliniques avant-coureurs et sur une muqueuse gastrique ne présentant pas d'atrophie. Les cytokines sécrétées lors d'une réponse de type Th2, telles que l'IL-4, vont stimuler les cellules D pour produire la somatostatine qui a un effet inhibiteur sur la production de gastrine par les cellules G [26].

Dans quelques cas, l'afflux de lymphocytes B est suivi de l'apparition de follicules lymphoïdes. Lorsque le lymphome apparaît, il y a une prolifération monoclonale de lymphocytes B associés à des lésions dites « lympho-épithéliales », lésions tumorales visibles en endoscopie digestive.

Lorsque les follicules lymphoïdes sont nombreux, un aspect micronodulaire de la muqueuse gastrique peut être vu sous endoscopie [29].

La croissance du clone lymphocytaire est dépendante de la stimulation antigénique, d'où l'effet bénéfique de l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Mais le lymphome peut s'autonomiser et évoluer vers un lymphome de haut grade (Figure14).

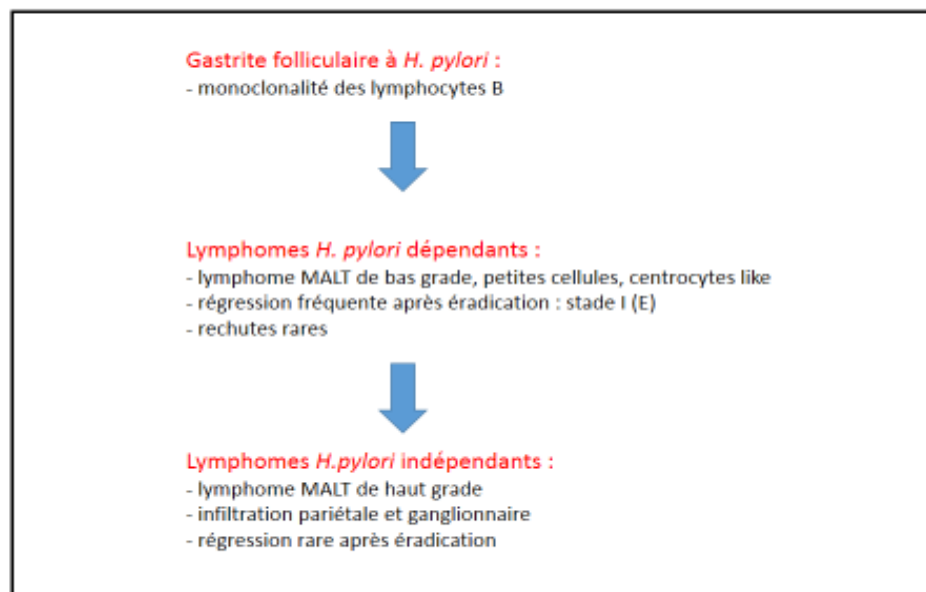


Figure 14 : Relations entre infection à *Helicobacter pylori* et lymphome gastrique du MALT [5].

Les symptômes permettant de diagnostiquer ce type de lymphome sont non spécifiques : le patient présente des douleurs épigastriques, anémie par saignements chroniques, voire parfois hémorragie digestive.

L'endoscopie montre un aspect de la muqueuse non typique avec soit un aspect ulcéré, soit une atteinte superficielle avec des érosions, soit un aspect de tumeur [30].

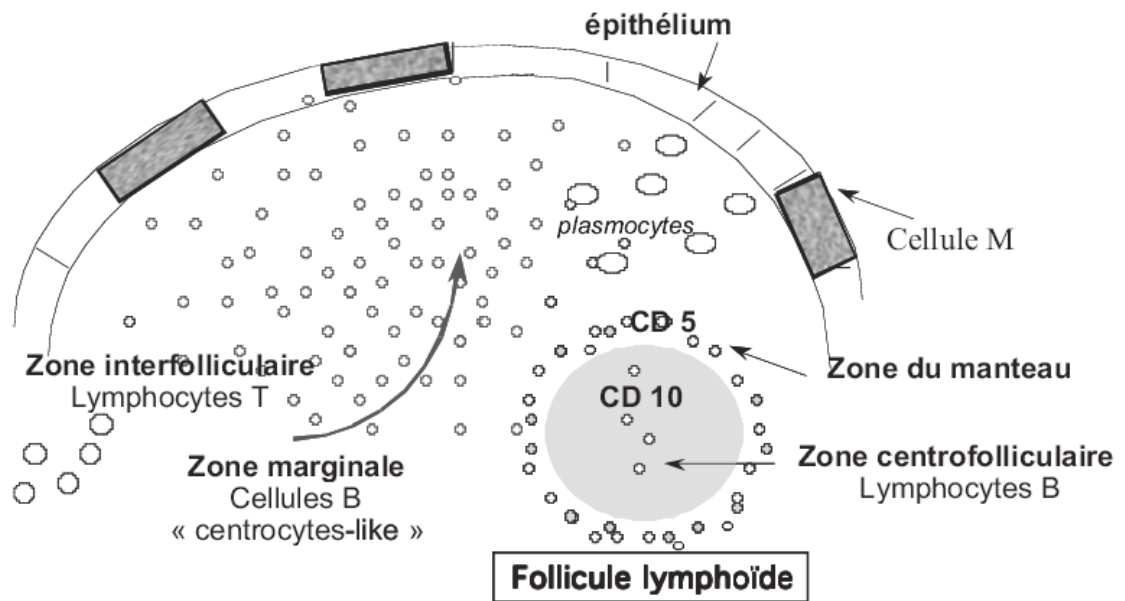


Figure 15 : Représentation schématique du tissu lymphoïde du tube digestif (MALT) [28].

4.7.1. Classification du lymphome de MALT

Deux systèmes sont employés pour évaluer le lymphome : la classification d'Ann Arbor et le système de classification TNM.

Le système de classification d'Ann Arbor a été adapté pour les lymphomes gastriques (Figure 16).

Stade	Description
I	La tumeur est confinée à l'estomac sans s'être propagée aux ganglions lymphatiques.
II	La tumeur s'étend à l'abdomen et s'est propagée aux ganglions lymphatiques. II1 - Le cancer s'est propagé à des ganglions lymphatiques locaux (comme les ganglions paragastriques). II2 - Le cancer s'est propagé à des ganglions lymphatiques éloignés (comme des ganglions para-aortiques, pelviens ou inguinaux).
III	La tumeur pénètre la séreuse pour se propager vers des organes ou des tissus voisins (adjacents).
IV	La maladie s'est largement répandue (disséminée) aux sièges extraganglionnaires ou bien s'est propagée aux ganglions lymphatiques situés au-dessus du diaphragme (atteinte ganglionnaire sus-diaphragmatique).

Figure 16 : Classification d'Ann-Arbor [31].

Le système de classification TNM s'applique aussi au lymphome gastrique de MALT (Figure17).

T1	Le lymphome est confiné à la muqueuse ou à la sous-muqueuse . T1m - Le lymphome est confiné à la muqueuse. T1sm - Le lymphome est confiné à la sous-muqueuse.
T2	Le lymphome envahit la musculeuse (muscularis propria).
T3	Le lymphome pénètre la sous-séreuse .
T4	Le lymphome a traversé la séreuse ou bien il envahit des organes situés près de l'estomac.
<p>N représente le nombre de ganglions lymphatiques régionaux qui contiennent des cellules cancéreuses ainsi que leur emplacement.</p>	
N0	Absence de cancer dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1 à 3	Présence de cancer dans les ganglions lymphatiques régionaux.
<p>M signifie "métastases à distance" et indique si le cancer s'est propagé vers une partie du corps différente.</p>	
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Figure 17 : Classification selon le Système TNM [31].

Le lymphome gastrique est donc classé en fonction des données du bilan d'extension (en recherchant des atteintes ganglionnaires périphériques, abdominales ou thoraciques), de la biopsie gastrique, de l'examen clinique ; il est évident que la recherche d' *Helicobacter pylori* est nécessaire pour adapter le traitement ; de plus la biopsie médullaire est indispensable [30].

4.7.2. Traitement du lymphome de MALT de l'estomac

Le traitement sera différent en fonction de l'extension du lymphome, s'il est localisé ou disséminé, et en fonction de la réponse du patient au traitement.

Traitement du lymphome de MALT de l'estomac de stade précoce

Lorsqu'il s'agit d'un lymphome à *Helicobacter pylori* de stade précoce, l'éradication de la bactérie permet la régression du lymphome chez 60 à 90% des patients avec un maintien de la rémission à 5 ans de 87 à 97%. Ainsi une grande partie des lymphome de stade peu évolué régresse suite à l'éradication de la bactérie mais la présence d'adénopathies périgastriques à l'écho-endoscopie et la présence de la translocation t(11;18) (q21;q21) sont des facteurs de mauvaise réponse au traitement [32].

Cette translocation fait intervenir deux gènes, MLT1 (MALT lymphoma associated translocation-1), une para-caspase humaine, et API2 dont l'une des fonctions serait d'inhiber les caspases en interagissant directement avec elles. Cette translocation produirait une fusion IAP2-MLT1 qui aurait la capacité d'activer NF-kappaB d'où la protection des cellules contre l'apoptose. Cette translocation est associée à des stades plus évolués en particulier aux tumeurs ayant commencé à envahir la sous-muqueuse ainsi qu'à une absence de régression du lymphome sous traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* [28].

Après traitement antibiotique une gastroscopie et une biopsie sont effectuées afin de suivre l'évolution du lymphome et de façon à rechercher la disparition de la bactérie.

On peut avoir recours à la radiothérapie externe si les antibiotiques ne parviennent pas à faire diminuer le lymphome.

Parfois une gastrectomie partielle ou totale est effectuée si le lymphome n'a pas disparu après un traitement antibiotique ou s'il évolue.

La chimiothérapie peut être utilisée lorsque le lymphome ne répond pas aux antibiotiques. Une monothérapie à base de chlorambucil ou de cyclophosphamide peut être administrée. Ou bien une polychimiothérapie comme le protocole CHOP [cyclophosphamide, doxorubicine (Adriamycin), vincristine et prednisone].

Les anticorps monoclonaux sont un type de thérapie biologique efficace pour traiter certaines formes de lymphome. Le Rituximab, un anti CD-20, peut être une autre option si les antibiotiques ne réduisent pas la taille du lymphome [31].

Les lymphomes gastriques de MALT de stade plus avancé sont traités comme des lymphomes folliculaires, soit par radiothérapie externe lorsque le lymphome est volumineux, s'il grossit ou s'il provoque des symptômes, soit par monothérapie anticancéreuse (chlorambucil, cyclophosphamide, fludarabine) ou par polychimiothérapie avec deux protocoles :

- protocole CVP [cyclophosphamide, vincristine (Oncovin) et prednisone]
- protocole CHOP [cyclophosphamide, doxorubicine (Adriamycin), vincristine et prednisone]

lorsque le lymphome n'est plus localisé ou en cas de rechute.

Enfin le Rituximab peut être administré aussi seul ou en association avec la chimiothérapie s'il y a récurrence [31].

4.8. Autres pathologies associées à une infection à *Helicobacter pylori* :

4.8.1. Le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) :

De nombreuses études ont montré une association entre l'infection à *Helicobacter pylori* et les PTI. Plusieurs observations ont montré que l'éradication de la bactérie entraînait une amélioration du PTI avec une augmentation du taux des plaquettes et une baisse des IgG anti-plaquettes [33].

4.8.2. L'anémie ferriprive :

Plusieurs facteurs contribueraient à l'installation de l'anémie. Un pH moins acide n'est pas favorable à l'absorption de fer au niveau stomacal. Une association a été mise en évidence entre la gastrite fundique (pH élevé) et la carence en fer. *Helicobacter pylori* entre en compétition avec l'organisme pour l'absorption du fer. L'érosion ou l'ulcération provoquée par l'infection entraîne des pertes de fer. Enfin, l'infection génère une diminution de concentration de vitamine C dans le suc gastrique, ce qui entraînerait la diminution de l'absorption du fer. Ici aussi, l'éradication de *Helicobacter pylori* procure une nette amélioration clinique, même en l'absence de toute supplémentation en fer [32].

4.8.3. Déficit en vitamine B12 :

Une gastrite atrophique diffuse à *Helicobacter pylori* pourrait diminuer l'absorption de la vitamine B12 du fait de l'hypochlorhydrie et du déficit en facteur intrinsèque provoquant ainsi une anémie par déficit en vitamine B12 [5].

5. Chapitre 5 : Diagnostic

Pour faire le diagnostic d'une infection par *Helicobacter pylori*, il existe deux types de méthodes : les méthodes invasives qui nécessitent une biopsie gastrique et les méthodes non invasives.

5.1. Méthodes invasives

Il s'agit de tests effectués sur biopsies gastriques à l'aide de la fibroscopie, ce sont des tests coûteux qui n'explorent qu'une partie de la muqueuse gastrique d'où le possible biais d'échantillonnage avec une répartition de la bactérie qui peut ne pas être homogène.

5.1.1. L'examen anatomo-pathologique

Il s'agit de la technique de diagnostic pré ou post-thérapeutique la plus utilisée, surtout en France.

La fiabilité de cette technique va dépendre du nombre et du site des biopsies, du type de coloration, du pathologiste (compétence de l'observateur et temps qu'il consacre à l'observation), des circonstances de prélèvement (prise d'antibiotique, hémorragie) car les bactéries ne sont pas réparties de manière homogène au niveau de la muqueuse d'où la nécessité de faire plusieurs biopsies : deux biopsies fundiques et antrales et une biopsie au niveau de l'angulus de façon à éviter le biais d'échantillonnage.

L'examen des prélèvements se fait à l'état frais ou après fixation et coloration permettant d'éviter les problèmes de transport, le prélèvement est ainsi fixé au formol et inclus en paraffine.

Le fait de faire plusieurs biopsies permet une analyse du type de gastrite en fonction de la nature et de la répartition des lésions.

On recommande de pratiquer les biopsies après 4 semaines d'arrêt des antibiotiques et 2 semaines d'arrêt des anti-sécrétoires [34].

L'utilisation de colorants permet de révéler la présence de la bactérie ; divers colorants sont utilisés tels que l'hématoxyline-éosine, qui révèle la bactérie colorée en rose, la coloration argentique de Warthin-Starry de sensibilité élevée, la coloration de Giemsa, moins laborieuse et de coût inférieur, la coloration de Genta permettant sur la même lame l'étude histologique très précise de la biopsie et le diagnostic de l'infection.

Aujourd'hui, les colorations immunologiques utilisant des anticorps polyclonaux ou monoclonaux sont utilisées en routine et permettent d'augmenter la sensibilité et la

spécificité tout en diminuant les variations entre les différents anatomo-pathologistes [35 ; 36].

L'inconvénient de cette technique est qu'en cas d'atrophie gastrique ou de métaplasie intestinale, qui sont deux situations défavorables à la colonisation par la bactérie, la sensibilité est diminuée.

L'avantage de cet examen est qu'il permet de mettre en évidence la bactérie avec une spécificité et une sensibilité supérieures à 90% lorsque les anticorps monoclonaux sont utilisés. Il permet de typer les gastrites selon la localisation et l'intensité des lésions grâce à la classification Sydney. De plus il permet de mettre en évidence des lésions pré-néoplasique (atrophie, métaplasie) et des lésions malignes (lymphome, adénocarcinome) [37].

Il est possible de rechercher des résistances à la clarithromycine par technique d'hybridation *in situ* sur matériel fixé : le test est commercialisé sous le nom de seaFAST *H. pylori* Combi-kit® et permet ainsi de diagnostiquer une infection à *Helicobacter pylori* avec une spécificité de 94% et une sensibilité de 97% et de rechercher les résistances à la clarithromycine [34].

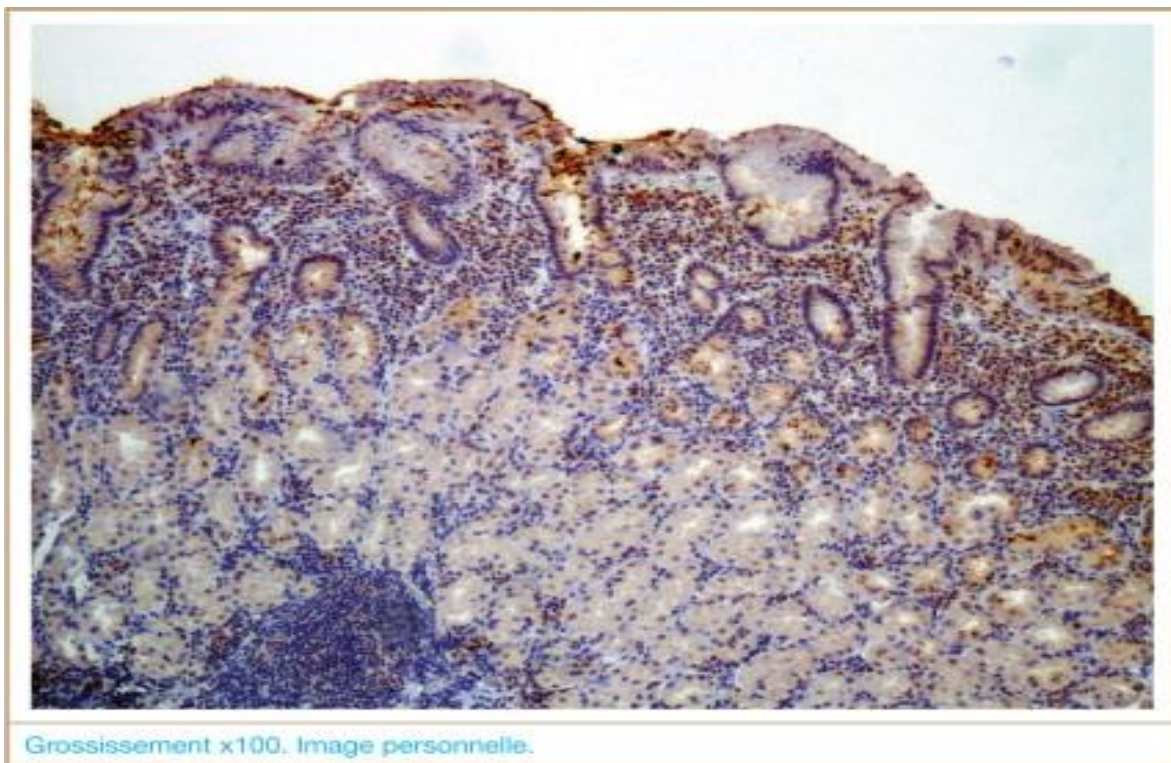


Figure 18 : *H. pylori* détecté par immunohistochimie (en brun, contre coloration hématoxyline) à la surface de la muqueuse et dans la lumière des glandes gastriques sur une coupe de muqueuse fundique présentant une gastrite. Grossissement x100 [26].

5.1.2. Diagnostic bactériologique

La culture est une technique difficile car *Helicobacter pylori* est une bactérie fragile et à croissance lente.

La culture est la méthode diagnostique la plus spécifique (100%), sa sensibilité est variable et dépend des conditions de transport, des performances du laboratoire et du biais d'échantillonnage lors du prélèvement [34].

Le diagnostic bactériologique se fait en plusieurs étapes qui incluent l'examen direct, la culture et l'identification.

5.1.2.1. Examen direct

Un examen direct est réalisé uniquement si au moins deux biopsies sont envoyées. Si une seule biopsie de taille suffisante est disponible, une découpe au scalpel du prélèvement est effectuée.

Le transport des biopsies suit un protocole précis car la bactérie est fragile :

- Si le délai de transport est compris entre 2h et 4h maximum, le transport des biopsies peut se faire à température ambiante, dans du sérum physiologique.
- Si le délai de transport est supérieur à 4h, il est impératif de congeler les biopsies à -80°C dans un tube sec.

Des milieux de transport spécifiques existent, comme par exemple le milieu Portagerm Pylori® (bioMérieux), dans lesquels une ou plusieurs biopsies sont placées directement au bloc chirurgical, puis transportées à +4°C dans un emballage réfrigéré, pour une durée de 24h au maximum.

L'examen direct se fait par écrasement sur une lame (type frottis) de la biopsie. Après séchage et coloration au Gram, la lame est observée à l'objectif 100X à immersion. On repère ainsi des bacilles à Gram négatif, spiralés ou incurvés répartis de manière hétérogène, le plus souvent regroupés au niveau des cellules épithéliales.

5.1.2.2. Culture

Une étape de prétraitement est indispensable : la biopsie doit être broyée dans un millilitre de bouillon nutritif à l'aide d'un broyeur mécanique ou manuel.

Les milieux de culture recommandés sont :

- Des milieux commercialisés de type gélose Pylori®, bioMérieux. Les avantages sont que ce type de milieu est prêt à l'emploi et peut se conserver à +4°C jusqu'à la date de péremption. L'inconvénient principal est que le milieu ne permet pas la culture de tous les isolats.

- Des milieux à préparer au laboratoire de type gélose Skirrow (base Columbia, supplément de Skirrow + sang de mouton) ou les géloses utilisées par le CNR des *Helicobacter* : Base Wilkins Chalgren, Vancomycine 10µg/mL, Amphotéricine B 10µg/mL, Cefsulodine 10µg/mL, Triméthoprim 5µg/mL + 10% sang humain. L'avantage de ce type de milieu est qu'il présente une bonne sélectivité. Les inconvénients sont qu'il est nécessaire de contrôler la qualité des milieux et que ces milieux présentent une péremption de 1 à 2 semaines maximum.

5.1.2.3. Ensemencement et incubation :

Le ou les milieux de culture sont ensemencés à l'aide de 4 gouttes du broyat. Les gouttes sont ensuite étalées au centre de la gélose à l'aide d'une pipette Pasteur sur une surface d'environ 3 cm de circonférence. Les géloses sont incubées en atmosphère micro-aérobie à 37°C. Les géloses ne seront regardées qu'au bout de 3 à 4 jours d'incubation. Les colonies sont petites, brillantes et non hémolytiques sur gélose au sang. En l'absence de culture positive, il faut ré-incuber les géloses pendant au minimum 10 jours (tout en les regardant tous les jours ou tous les 2 jours).

5.1.2.4. Identification et antibiogramme :

Un état frais est réalisé sur des colonies, ainsi qu'une coloration de Gram, une recherche d'oxydase, de catalase et d'une activité uréasique. On retrouve ainsi une bactérie qui est un bacille mobile, incurvé, **oxydase** et **catalase positifs** et avec une très forte **activité uréasique** [38].

L'inconvénient de cette technique est qu'il s'agit d'une bactérie fragile qui doit être maintenue viable dans une atmosphère microaéroophile réfrigérée à 4°C pendant l'acheminement au laboratoire de bactériologie en moins de 4 heures. Au-delà de 4 heures de délai d'acheminement, l'usage d'un milieu de transport adapté est indispensable. Ces contraintes de transport sont un des obstacles à la diffusion de cette méthode diagnostique

en pratique courante. L'autre inconvénient est la difficulté de la culture, nécessitant des milieux spéciaux, une atmosphère microaérophile à 37°C. La croissance bactérienne est lente nécessitant d'attendre en primo-culture jusqu'à 12 jours, afin de garantir une bonne sensibilité de la technique. Pour ces raisons, la technique est coûteuse et peu utilisée en routine.

Les avantages de cette technique sont que la culture a une sensibilité comparable (90 %) aux autres méthodes pour le contrôle de l'éradication. Son principal avantage est de pouvoir tester la sensibilité aux antibiotiques à l'aide de l'antibiogramme par la méthode de diffusion en agar ou par la détermination des CMI à l'aide du E-test. L'antibiogramme est nécessaire en cas de persistance de la bactérie malgré un ou plusieurs traitements d'éradication [37]. La recherche de résistance aux nitro-imidazolés (métronidazole) pose de nombreux problèmes et n'est pas standardisée, à l'inverse de la résistance à l'amoxicilline ou à la tétracycline, ces antibiotiques ne donnant qu'exceptionnellement des résistances.

5.1.3. Test rapide à l'uréase :

L'intérêt de ce test est sa rapidité de réponse si le patient est infecté par *Helicobacter pylori* ; le principe du test est qu'il utilise les propriétés d'*Helicobacter pylori* en particulier sa production abondante d'uréase qui transforme l'urée en ammoniaque et en dioxyde de carbone entraînant une augmentation du pH du milieu qui sera perçu par un changement de couleur de l'indicateur coloré, il s'agit d'un test colorimétrique.

Le CLO test (Campylobacter-like organism test®) est un test rapide à l'uréase commercialisé par KIMBERLY-CLARK, il présente une spécificité de 97% et une sensibilité de 98% ; l'avantage de ce type de test est qu'il est facile d'utilisation, il suffit de placer un morceau de biopsie sur le test et de lire le résultat car un simple changement de couleur (passage du jaune au rouge) permet d'affirmer que le résultat est positif. Ce test peut se faire directement en salle d'endoscopie [39].

La sensibilité et la spécificité varient en fonction du test utilisé et pour un test donné du moment de sa lecture, c'est-à-dire que plus le délai sera important, plus la sensibilité augmente, mais plus la spécificité baisse. Selon Marshall et al., le CLOtestH possède une sensibilité de 75 % quand le résultat est lu à 20 minutes et de 85 à 90 % à 3 heures [35].

Il faut environ 10 000 bactéries sur le prélèvement pour avoir une réponse positive, ainsi ce test rapide ne peut être utilisé pour le contrôle d'éradication d'*Helicobacter pylori*. Le test n'est pas recommandé non plus chez les patients sous inhibiteurs de la pompe à protons ou sous antibiothérapie récente car la quantité bactérienne est plus faible dans ces conditions. La sensibilité est de 75% à 85% lorsque le test est lu une demi-heure à une heure après et sa spécificité est de l'ordre de 95% [34].

En France, ce test n'est pas pris en charge par l'assurance maladie [6].



Figure 19 : Exemple d'un test rapide à l'uréase CLOtest [40].

5.1.4. PCR

L'amplification génique par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) peut être réalisée à partir de différentes matrices : biopsie fraîche, liquide gastrique, selles, urines, salive, plaque dentaire [34].

Une technique a permis de faire d'importantes avancées dans la recherche d' *Helicobacter pylori*, la PCR en temps réel, qui est une méthode permettant d'amplifier spécifiquement une séquence d'ADN à partir d'une faible quantité ; une mesure en temps réel de l'amplification de l'ADN de départ est possible grâce à un marqueur fluorescent dont la fluorescence est proportionnelle à la quantité d'amplicon.

La sensibilité de cette technique est de 90%, sa spécificité est de 100%.

Son avantage est qu'elle nécessite une quantité de bactéries plus faible qu'avec les autres techniques, il faut entre 10 à 100 bactéries pour que cette technique puisse fonctionner. De plus elle nécessite des conditions de transport moins contraignantes qu'avec la culture. La PCR permet en outre de rechercher des mutations de résistance aux macrolides (clarithromycine) et à la tétracycline, permet aussi de rechercher des gènes de virulence comme *CagA* et *VacA*.

Elle permet aussi de comparer les différentes souches de bactéries entre elles [34].

Aujourd'hui elle est limitée par son coût et par la nécessité de laboratoires spécialisés.

Tests biopsies gastriques	Avantages	Inconvénients
Anatomie pathologique	Test habituel Bonnes sensibilité, spécificité et disponibilité	Relativement coûteux Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
Test rapide de l'uréase	Typage de la gastrite Peu coûteux Résultat rapide (< 1 h) Très bonne spécificité	Non remboursé Sensibilité insuffisante surtout en post-éradication et si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
Culture	Test de référence (spécificité 100 %) Possibilité d'antibiogramme et de recherche génotypique	Coûteux, centre spécialisé Milieu de transport Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
Amplification génique	Sensibilité et spécificité élevées Pas de milieu de transport particulier Détection mutations de résistance macrolides et quinolones	Centre spécialisé Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie

Figure 20 : Les méthodes diagnostiques de l'infection à *Helicobacter pylori* sur biopsies gastriques [32].

5.2. Méthodes non invasives :

Ces méthodes ont pour principal avantage d'éviter l'endoscopie, surtout lorsqu'elle n'est pas indispensable (dépistage, contrôle d'éradication, absence de risque de pathologie sévère). De plus, contrairement aux tests invasifs elles ne présentent pas de biais d'échantillonnage.

5.2.1. La sérologie :

Les méthodes immunoenzymatiques ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) permettent la détection des anticorps IgG anti- *Helicobacter pylori* dans le sérum. Il existe de nombreux kits sur le marché.

Les IgG vont apparaître au bout de 2 à 3 semaines après le début de l'infection et tant que l'infection persiste, les anticorps vont perdurer.

Si le résultat est douteux, on refait le dosage au bout de 3 à 4 semaines, et on utilise un ELISA avec des antigènes différents.

Les avantages de cette technique sont qu'elle est simple, ne nécessite pas de laboratoire spécialisé, un échantillon de 2mL de sang est seulement nécessaire dans un tube sec, le coût est faible et la technique est rapide ; tous ces avantages font que cette technique est un point fort du dépistage et de la confirmation de l'infection.

Contrairement aux autres méthodes cette technique n'a pas de baisse de sensibilité si elle est réalisée en cas de prise d'anti-sécrétoires et d'antibiotiques.

Elle est recommandée dans les situations où les autres tests ne fonctionnent pas : ulcère hémorragique, atrophie glandulaire, lymphome de MALT, où la faible quantité de bactéries

qui colonisent l'estomac dans ces circonstances entraîne une diminution de la sensibilité des autres méthodes.

Mais cette technique a ses limites car il existe une grande variabilité des performances entre les différents kits, il est donc recommandé de tester les performances des méthodes sérologiques en fonction de la population cible.

La sérologie n'est pas adaptée au contrôle d'éradication d'*Helicobacter pylori* car la diminution des anticorps est lente et inconstante, la séropositivité peut se maintenir des années après la disparition d'*Helicobacter pylori*.

Les différentes techniques sérologiques utilisées sont : ELISA, Western-Blot, agglutination au latex, hémagglutination, immunochromatographie, immunofluorescence [37].

Une étude comparative des différentes trousse commercialisées a été faite par le groupe d'étude française d'*Helicobacter* (GEFH).

Codes et noms commerciaux	Index performance (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Nb. faux négatifs	Nb. faux positifs	Nb résultats douteux	
Tests ELISA (n = 17)									
R1	Helicobacter pylori IgG Elisa (IBL Allemagne)	92,4	86,7	97,9	100,0	93,9	3,0	0,0	4
R2	Novalisa Helicobacter pylori IgG (Novatec Allemagne)	89,1	91,1	87,2	87,2	93,2	3,0	6,0	1
R3	Ridascreen (R.Biopharm Allemagne)	83,7	100,0	68,1	91,8	100,0	0,0	4,0	11
R4	Premier HP (Meridian Bioscience Europe Italie)	91,3	97,8	85,1	86,3	97,6	1,0	7,0	0
R5	BioElisa (Biokit Espagne)	94,6	97,8	91,5	91,7	97,7	1,0	4,0	0
R6	Pyloriset EIA IgG (Orion Finlande)	94,6	97,8	91,5	91,7	97,7	1,0	4,0	0
R7	Helicobacter pylori IgG (Virion Serion Allemagne)	92,4	95,6	89,4	93,5	97,7	1,0	3,0	3
R8	Enzygnost (Siemens Allemagne)	97,8	97,8	97,9	97,8	97,9	1,0	1,0	0
R9	Captia (Trinity Biotech)	88,0	100,0	76,6	84,9	100,0	0,0	8,0	3
R10	GAP (Biomeric USA)	73,9	88,9	59,6	86,9	93,3	2,0	6,0	16
R11	Helicobacter pylori IgG ELISA (MP BIO Allemagne)	87,0	93,3	80,9	97,7	100,0	0,0	1,0	11
R12	Platelia (BioRad)	90,2	95,6	85,1	89,6	97,6	1,0	5,0	3
R13	Helicobacter pylori Elisa Test system (ZeusScientific Allemagne)	78,3	100,0	57,4	75,0	100,0	0,0	15,0	5
R14	Immulite 2000 (Siemens Allemagne)	92,4	95,6	89,4	95,6	95,5	2,0	2,0	3
R15	Vidas (BioMérieux)	91,3	96,6	87,2	89,6	95,3	2,0	5,0	1
R16	Helicobacter pylori IgG (Biohit Finlande)	94,6	93,3	95,7	95,5	93,8	3,0	2,0	0
R17 -new-	Helicobacter pylori IgG Elisa ref 1503Z (Dg Automation Cortez USA)	89	100	78,7	89,8	100	0	5	0
Tests rapides de diagnostic (n = 12)									
R18	Assure (MP Bio Asie)	87,9	91,1	84,8	85,4	90,7	4	7	9
R19	H.pylori rapid test device (Colifret) ref IHP402 (ACON)	80,4	71,1	89,4	94,1	85,7	7	2	9
R20	One step Hp Test device ref IHP 302 (ACON)	88	93,3	83	85,7	97,5	1	7	3
R21	Immunocard (Meridian Bioscience)	82,6	66,6	97,9	96,8	75,4	15	1	0
R22	H.pylori Rapid Test Strip ref IHP 401 (ACON)	88,9	77,8	93,6	94,6	84,6	8	2	3
R23	Aurodex (Dexall Biomedical)	86,8	81,8	91,5	90	84,3	8	4	0
R24	Immunocomb II card (Organics Israel)	83,2	97,8	70,2	75,9	97,1	1	14	0
R25	Pyloritop Ab (All Diag)	73,9	55,6	91,5	92,6	66,3	20	2	2
R26	Clear view (Unipath Ltd -Inverness)	85,9	86,7	85,1	84,8	93	3	7	3
R27 -new-	One step H Pylori rapicard - Serum insta test Ref I18561-L (Diagnostic Automation Cortez)	80,2	65,9	93,6	90,6	74,6	15	3	0
R28	Pylori Test (Oxoid) Lot 1 lecture à 3 mn	91,3	84,4	97,9	97,4	86,8	7	1	0
	Pylori Test (Oxoid) Lot 2 lecture à 3 mn	73,9	46,7	100	100	67,1	23	0	1
R29	Pyloriset Dry (Orion) Lot 1 lecture à 3 mn	82,6	66,7	97,9	96,8	75,4	15	1	0
	Pyloriset Dry (Orion) Lot 2 lecture à 3 mn	73,9	46,7	100	100	67,1	23	0	1

Figure 21 : Performances diagnostiques de 29 troussees dédiées au sérodiagnostic de l'infection par Helicobacter pylori [41].

Cette étude permet de mieux connaître les performances des tests diagnostiques de l'infection à *Helicobacter pylori*, ce qui aboutit à un meilleur choix pour les utilisateurs. D'après cette étude, le meilleur compromis des performances parmi les 17 tests ELISA étudiés est le test Enzygnost® (Siemens Allemagne), avec une sensibilité de 97,8 % et une spécificité de 97,9 %. Sa valeur prédictive positive (VPP) était de 97,8 et sa valeur prédictive négative (VPN) de 97,9. Il n'a été observé aucun résultat douteux, un seul faux positif et un seul faux négatif.

La sensibilité et la spécificité sont variables de 60 à 95% en moyenne. Helicoblot 2.1® et pylori EIA-G® ont des sensibilités et des spécificités supérieures à 90%.

Les performances des tests diagnostiques rapides étaient beaucoup moins bonnes et beaucoup plus hétérogènes avec aucune valeur d'index de performance supérieure à 87,9 %, des valeurs de sensibilité ou de spécificité toutes inférieures à 90 % et des fréquences de faux négatifs et de faux positifs élevées. Aucun de ces tests rapides ne paraît réaliser un bon compromis de performances pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* [41].

5.2.2. Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 :

Le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 (¹³C), isotope non radioactif repose sur la propriété uréase d'*Helicobacter pylori*. Après un jeûne de 12 heures, l'urée marquée au ¹³C est donnée au patient, associée à de l'acide citrique qui permet de retarder la vidange gastrique. S'il y a présence d'*Helicobacter pylori* l'urée est métabolisée en ammoniacque et en dioxyde de carbone (CO₂) qui sera lui-même marqué et absorbé au niveau sanguin puis expiré et ensuite détecté dans l'air expiré.

L'échantillon est détecté par spectrométrie de masse, spectrométrie laser ou infrarouge pour le ¹³C.

Il faut savoir qu'il existe un deuxième isotope radioactif le ¹⁴C, non autorisé en France.

Les détecteurs infrarouges sont moins onéreux que la spectrométrie de masse mais nécessitent un volume gazeux supérieur (500mL au lieu de 10mL).

On réalise deux recueils de l'air expiré avant puis 30 minutes après la prise de l'urée marquée au ¹³C et une mesure du ratio ¹³C /¹²C est effectuée.

Le seuil de positivité se situe entre 4 à 5 pour mille.

Il existe une relation de proportionnalité, à savoir que plus la charge bactérienne est importante plus la quantité de CO₂ marquée au ¹³C expiré est importante.

Actuellement des tests sont commercialisés en France *Helicobacter* Test INFAI® et Heli-Kit®.

Les inconvénients de ce test sont que le circuit (médecin – pharmacien – biologiste - laboratoire centralisé) peut être relativement compliqué et le coût élevé, bien qu'inférieur à celui de la biopsie par endoscopie, en font ses limites.

Il existe des risques de faux positif car d'autres bactéries possèdent une activité uréasique.

Il y a aussi des risques de faux négatif par diminution de la quantité de bactéries secondaire à la prise d'anti-sécrétoires au cours des 15 derniers jours ou d'antibiotiques au cours des 4 dernières semaines.

Les avantages de cette technique sont qu'elle a une spécificité et une sensibilité d'environ 95%, elle est simple et reproductible. C'est un test facile dont l'échantillon lorsqu'il est placé dans un récipient hermétiquement fermé ne nécessite pas de conditions particulières de transport et de conservation.

Il est à la fois adapté pour le diagnostic mais surtout pour le contrôle d'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Les deux tests commercialisés : Heli-Kit® et *Helicobacter* test INFAI® sont remboursés en France [37].

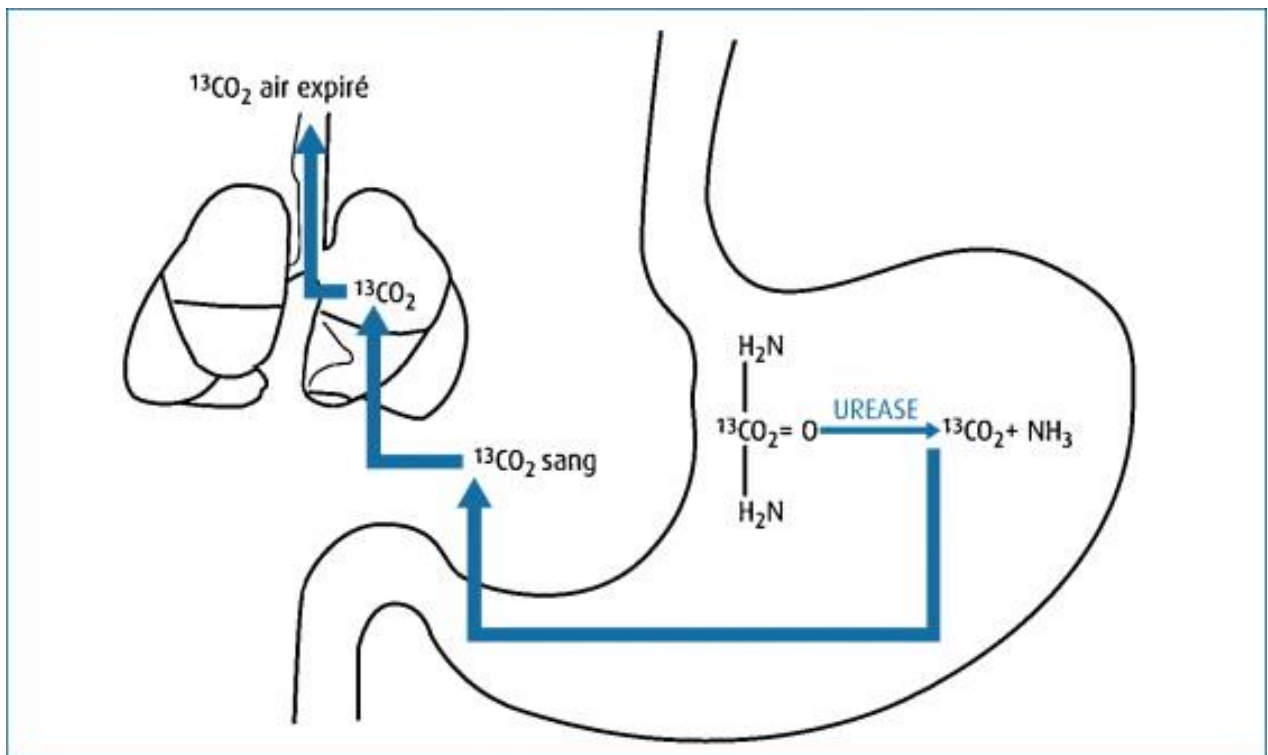


Figure 22 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C [42].

Voici un exemple de procédure pour la réalisation d'un test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C [43] :

Test respiratoire à l'urée : *Helicobacter pylori*

But du test :

Contrôle de l'efficacité de l'éradication.

Produit :

Héli-Kit® (urée ¹³C : 75 mg ; acide citrique : 1,4 g), Laboratoires Mayoly-Spindler.
Hélicobacter test® adulte (à partir de 12 ans) (urée ¹³C : 75 mg, acide citrique : 1g)
Laboratoire INFAL.
Hélicobacter test® enfant (3-11 ans) (urée ¹³C : 45 mg) Laboratoire INFAL.

Précautions :

Arrêt depuis au moins 4 semaines avant le test, de tout traitement antibiotique.
Arrêt des anti-sécrétoires depuis 2 semaines (IPP, anti-H2).
Arrêt des anti-acides et pansements gastro-intestinaux depuis 24 heures.

Protocole :

1. **Sujet à jeun** depuis la veille, au repos (sans boire, ni manger, ni fumer depuis 12 heures).
2. Identifier avec les nom et prénom du patient, les 4 tubes de prélèvements (2 tubes T0 et 2 tubes T30 - tubes type Exetenair®, 10 ml uniquement).
Si Héli-Kit® :
 - Dissoudre l'acide citrique du sachet du kit dans 200 ml d'eau.
 - Faire ingérer au patient 100 ml de cette solution et conserver le reste.
 - Dissoudre l'urée du sachet du kit dans le volume restant de la solution d'acide citrique (100 ml).
3. Ouvrir les deux tubes marqués T0 en dévissant le bouchon.
4. Faire souffler doucement le patient dans l'un des deux tubes T0 à l'aide de la première paille. Faire souffler jusqu'à l'apparition de buée dans le tube. Retirer la paille tout en continuant à faire souffler le patient puis reboucher rapidement le tube (**attention !** ne pas visser les tubes Héli kit au-delà du pas de vis, l'étanchéité n'étant alors plus respectée).
5. Renouveler la même opération avec le deuxième tube T0.
Si Hélicobacter test INFAL® :
Adulte :
 - Faire ingérer au patient sans attendre **200 ml** de jus d'orange (100% jus de fruits) ou 1 g d'acide citrique dans 200 ml d'eau.
 - Dissoudre l'urée du sachet du kit dans 30 ml d'eau.**Enfant :**
 - Faire ingérer au patient sans attendre **100 ml** de jus d'orange (100% jus de fruits).
 - Dissoudre l'urée du sachet du kit dans 30 ml d'eau.
6. Faire ingérer au patient la solution d'urée et déclencher le chronomètre.
7. Faire attendre le patient 30 minutes
8. Ouvrir les deux tubes T30 en dévissant le bouchon.
9. Faire souffler doucement le patient dans l'un des deux tubes T30 à l'aide de la deuxième paille. Faire souffler jusqu'à l'apparition de buée dans le tube. Retirer la paille tout en continuant à faire souffler le patient puis reboucher rapidement le tube. (**attention !** ne pas visser les tubes Héli-kit au-delà du pas de vis, l'étanchéité n'étant alors plus respectée).
10. Renouveler la même opération avec le deuxième tube T30.
11. Vérifier l'étanchéité des tubes bouchés.
12. Insérer les tubes dans le cartonnage prévu à cet effet et joindre le bon de demande dûment complété.

Pour les correspondants du laboratoire, remettre le kit de transport complet à l'agent de collecte habituel pour un transport à température ambiante.

5.2.3. Détection antigénique dans les selles :

Il s'agit de la détection d'antigènes d'*Helicobacter pylori* dans les selles par une technique de type *enzyme-linked immunosorbant assay* (ELISA).

Ce test utilise des anticorps polyclonaux anti-*Helicobacter pylori* adsorbés sur des cupules d'une microplaque et va ainsi capturer les antigènes d'*Helicobacter pylori* présents dans les selles préalablement diluées. Un second anticorps polyclonal marqué par une peroxydase associé à un substrat est ajouté de façon à avoir une réaction colorimétrique dont la densité optique est lue à 450nm [35].

Aujourd'hui l'utilisation d'anticorps monoclonaux a permis d'améliorer la sensibilité et la spécificité de ce test. Deux tests sont utilisés à l'heure actuelle :

- Le test HpStar R ayant une sensibilité et une spécificité d'environ 94%
- Le test rapide réalisable en 10 minutes au cabinet médical (ImmunoCard Stat ! HpSA) dont la sensibilité est comprise entre 85 à 100% et la spécificité entre 88 à 95% [34].



Figure 23 : Exemple de test de détection des antigènes d'*Helicobacter pylori* dans les selles, ImmunoCard Stat! HpSA [44].

L'inconvénient de cette méthode est que la sensibilité est diminuée en cas de prise récente d'antibiotiques ou d'anti-sécrétoires, de plus cette technique nécessite des précautions de recueils des selles avec une nécessité de conserver les selles à +4°C ou de congeler les échantillons de selles à -20°C en cas de délais entre le recueil et le test. En France ces tests ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie [37].

L'avantage est qu'elle est simple à réaliser, elle n'est pas invasive, elle permet de pallier au manque de compliance du patient surtout pour les enfants.

Le test est adapté aussi bien pour le diagnostic de l'infection que pour le contrôle de l'éradication d'*Helicobacter pylori* surtout si le test respiratoire n'est pas réalisable.

Le point fort de cette technique est qu'elle permet d'avoir un contrôle plus précoce de l'efficacité du traitement dès la 2^{ème} semaine [37].

Tests sans endoscopie	Avantages	Inconvénients
Sérologie	Peu coûteuse, disponibilité Très bonne valeur prédictive négative Sensibilité conservée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...	Valeur prédictive positive dépendante de la prévalence de <i>H. pylori</i> Non utilisable en post-éradication
Test respiratoire à l'urée ¹³C	Identifie infection active Excellentes valeurs prédictives négative et positive avant et après traitement d'éradication chez l'enfant et l'adulte	Remboursement si contrôle éradication Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie, estomac opéré
Détection antigénique dans les selles	Excellentes valeurs prédictives négative et positive avant et après traitement d'éradication chez l'enfant et l'adulte, si anticorps monoclonaux utilisés	Peu accessible en France Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie, estomac opéré

Figure 24 : Les méthodes diagnostiques de l'infection à *Helicobacter pylori* ne nécessitant pas de biopsies gastriques [32].

5.3. Stratégie diagnostique

Le choix de la méthode diagnostique dépend de plusieurs facteurs : la prévalence de l'infection par *Helicobacter pylori* dans la population étudiée, les avantages et inconvénients de chaque méthode, leur coût et leur disponibilité, les différents facteurs interférant avec les résultats et l'indication de la recherche d'*Helicobacter pylori* (soit en diagnostic de l'infection, soit en contrôle d'éradication). Des caractéristiques cliniques interviennent aussi, telles que l'âge du patient, ses antécédents et ses symptômes digestifs, les traitements médicamenteux tels que les antibiotiques et les anti-sécrétoires [34].

5.3.1. Dépistage avec biopsies gastriques :

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. Il est nécessaire de faire cinq biopsies pour l'histologie (une de l'angle de la petite courbure, deux du corps gastrique, deux de l'antrum) et deux pour la bactériologie (une dans l'antrum et l'autre dans le fundus). Les techniques histologiques sont les plus utilisées dans la majorité des cas, le test rapide à l'uréase peut aussi être pratiqué sur un morceau de biopsie.

La sensibilité de ces techniques est diminuée par la prise d'antibiotiques et d'anti-sécrétoires. 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 d'une sérologie qui n'est pas biaisée par la prise de la thérapie, ou après arrêt de plus de 4 semaines des antibiotiques et de 2 semaines des anti-sécrétoires, d'un test indirect, test respiratoire ou recherche d'antigènes dans les selles.

En cas d'ulcère hémorragique, des études ont montré que la sensibilité des tests directs serait réduite avec un excès de faux négatifs. 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 % d'entre eux se révélaient secondairement positifs par le test respiratoire [45].

5.3.2. Dépistage sans biopsie gastriques

Le test sérologique ELISA ou le test respiratoire sont les méthodes non invasives les plus utilisées dans cette indication. Chez l'enfant en âge de comprendre le déroulement pratique du test, le test respiratoire doit être préféré à la sérologie moins performante. Une alternative est représentée par la détection antigénique dans les selles, de réalisation aisée chez l'enfant, mais dont les performances diagnostiques doivent être confirmées dans cette classe d'âge.

La sérologie est particulièrement intéressante en cas d'ulcère gastrique ou duodéal sans mise en évidence d'*Helicobacter pylori* dans les biopsies, du fait d'une hémorragie ou en raison d'un traitement anti-sécrétoire. Le test respiratoire ou la détection antigénique des selles peuvent servir à contrôler une sérologie positive, mais en respectant le délai nécessaire en cas d'administration d'anti-sécrétoires ou d'antibiotiques [37].

5.3.3. Le contrôle d'éradication

Il est indispensable de vérifier l'efficacité du traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*, 4 semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie et 2 semaines après arrêt des anti-sécrétoires de façon à avoir une sensibilité maximale.

Le test respiratoire qui est non invasif est adapté à ce type d'indication.

Chez l'enfant une recherche d'antigène dans les selles, test qui nécessite moins de compliance de la part du patient, peut aussi être utilisée. Ce test sera aussi utilisé dans le cas d'impossibilité de réaliser le test respiratoire.

Si une endoscopie doit être faite pour diverses raisons (contrôler la cicatrisation des ulcères gastroduodénaux compliqués ou s'assurer de l'absence de cancer gastrique), la recherche d'*Helicobacter pylori* peut se faire par histologie et/ou par PCR et/ou par culture à partir de biopsie, ces deux dernières méthodes permettant d'étudier la sensibilité des souches aux antibiotiques afin de prescrire une antibiothérapie adaptée en cas d'échec antérieur [45]. La détection des résistances aux antibiotiques s'impose en cas de deuxième échec d'éradication. Après avoir recherché un défaut de compliance au traitement, la réalisation

de l'endoscopie permet de pratiquer des biopsies gastriques pour effectuer l'antibiogramme ou détecter les mutations associées à la résistance à la clarithromycine [37].

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

Dans le tableau ci-dessous sont répertoriées les recommandations de recherche et d'éradication de la bactérie [45].

Indication	Niveau de recommandation
Ulcère gastroduodéal, 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 gastroduodéal 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

Figure 25 : Recommandations de recherche et d'éradication d'*Helicobacter pylori* [45].

6. Chapitre 6 : Traitement des infections à *Helicobacter pylori*

6.1. Arsenal thérapeutique

Le traitement de cette infection comprend des antibiotiques associés à un anti-sécrétoire.

6.1.1. Les antibiotiques :

6.1.1.1. L'amoxicilline :

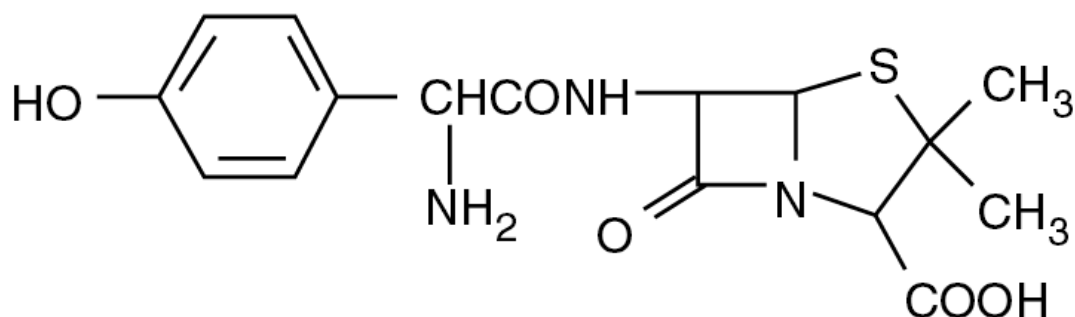


Figure 26 : Structure de l'amoxicilline [46].

Cet antibiotique est une aminopénicilline qui appartient à la famille des β -lactamines ; il est caractérisé par le noyau β -lactame et le noyau thiazolidine. Les β -lactamines sont des molécules cycliques qui interfèrent avec les étapes finales de la synthèse du peptidoglycane. L'amoxicilline a une structure proche de la D-alanyl-D-alanine terminale que l'on retrouve au niveau du pentapeptide constitutif du peptidoglycane. La reconnaissance du noyau β -lactame par les transpeptidases et les carboxypeptidases (PLP) des bactéries aboutit à la fixation du cycle β -lactame sur le site actif de ces enzymes cibles. Cette fixation entraîne une ouverture du cycle β -lactame par rupture de la liaison amide et une acylation du site actif sérine avec formation d'un complexe pénicilloyl-enzyme covalent qui aboutit à l'inactivation

6.1.1.3. Métronidazole :

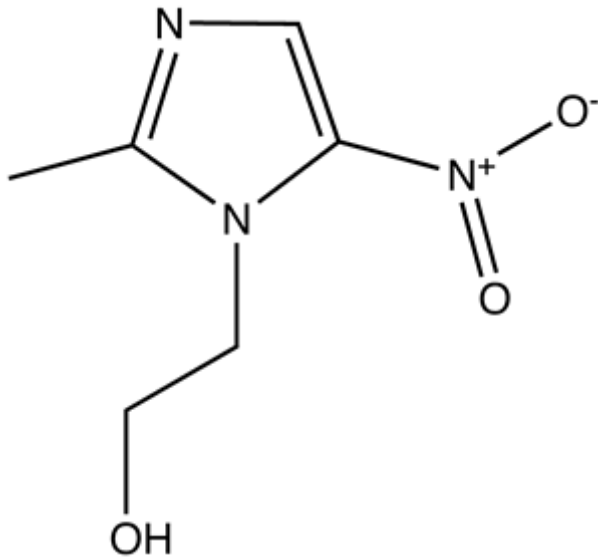


Figure 28 : Structure du métronidazole [50].

Le métronidazole fait partie de la famille des nitro-imidazolés ; il est actif à la fois sur de nombreux protozoaires et sur des bactéries.

Le mécanisme d'action du métronidazole se déroule en plusieurs phases. Il diffuse à l'intérieur des bactéries en tant que pro-drogue, puis subit une réduction au niveau du groupement nitro en radical nitro-anionique actif, cette forme ayant un effet cytotoxique capable d'interagir avec l'ADN en inhibant la synthèse des acides nucléiques et provoquant la mort cellulaire. Il s'en suit une libération des produits de métabolisme sous forme inactive [51, 52].

6.1.1.4. Lévofloxacine :

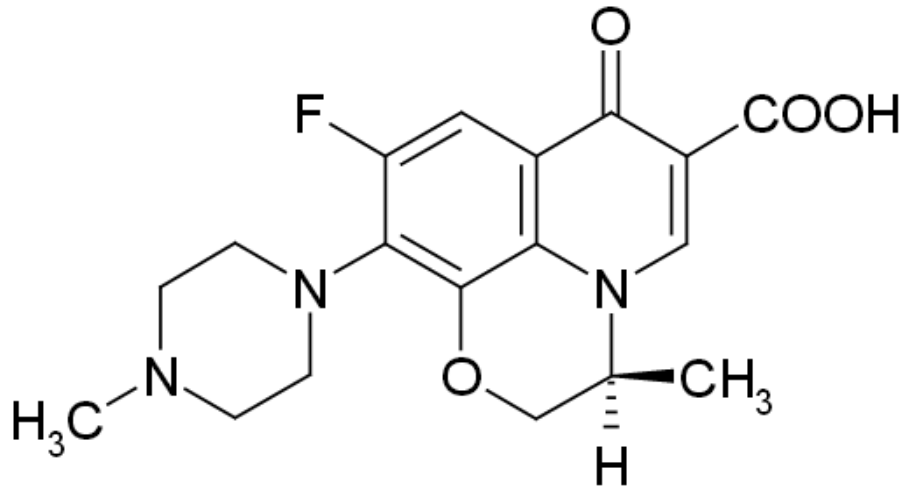


Figure 29 : Structure de la lévofloxacine [53].

La lévofloxacine est un antibiotique de synthèse à large spectre appartenant à la famille des fluoroquinolones. C'est la forme lévogyre de l'ofloxacine.

Les deux cibles principales des quinolones sont les topoisomérases bactériennes de classe II comme l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, la cible principale étant l'ADN gyrase. Les topoisomérases de classe II, cruciales pour la croissance bactérienne, jouent un rôle important dans le mécanisme d'enroulement et de déroulement de l'ADN bicaténaire au moment de la réplication bactérienne, en augmentant ou en réduisant le nombre de tours de spires d'un des brins d'ADN autour du second brin. Elle intervient aussi dans la transcription et est responsable des processus de réparation de l'ADN grâce à cette activité de désenroulement des brins.

La topoisomérase IV a pour fonction de relaxer tous les super-enroulements, négatifs et positifs, lors d'une réaction dépendant de la présence d'ATP.

Les fluoroquinolones agissent en formant un complexe constitué par l'ADN bactérien, l'une des deux topoisomérases de classe II, et la quinolone. Ce complexe bloque alors toute réplication de l'ADN bactérien, ce qui explique l'effet bactériostatique des quinolones. Cependant cette action est réversible. En plus de cette action, la formation des complexes induit la libération de segments d'ADN double brins, qui par un mécanisme encore incomplètement compris, entraînent une apoptose bactérienne, responsable de l'effet bactéricide des quinolones. Il s'agit donc là d'un mécanisme irréversible. Il semble que cette action bactéricide soit due à l'expression d'une protéine dite « suicide », directement inductible par la présence des quinolones [54].

6.1.1.5. Rifabutine :

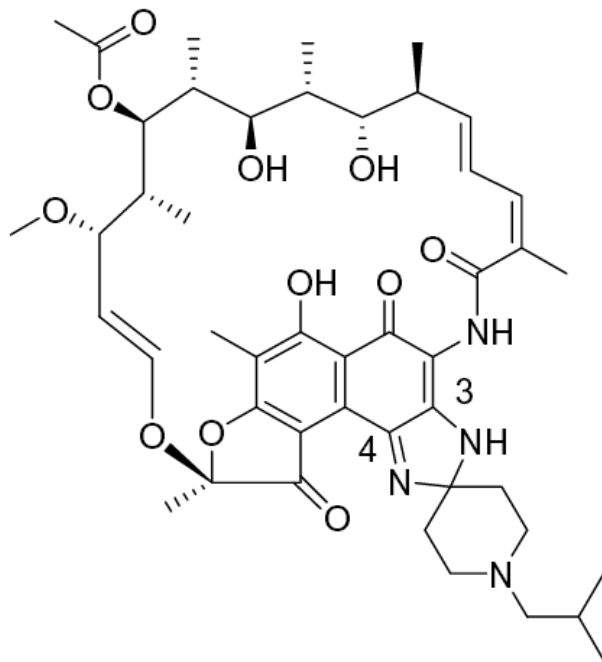


Figure 30 : Structure de la Rifabutine [55].

La rifabutine est un antibiotique à large spectre, appartenant à la famille des rifamycines, actif sur certaines souches de *Mycobacterium tuberculosis* et sur diverses mycobactéries atypiques, sur les bactéries à Gram positif, et faiblement sur les bactéries à Gram négatif. L'activité de la rifabutine s'exerce au niveau de l'ARN-polymérase ADN dépendante en formant un complexe stable bloquant ainsi la synthèse d'ARN et la synthèse de protéine. La rifabutine a un effet bactériostatique [56].

6.1.2. Les anti-sécrétoires

6.1.2.1. Les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

Les IPP inhibent la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac en bloquant une enzyme, la H⁺/K⁺/ATPase responsable de la sécrétion des ions H⁺ au niveau du pôle apical de la cellule.

Les IPP ont une action antisécrétoire puissante, dose dépendante avec un plateau atteint entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de traitement. Les IPP doivent être administrés à pleine dose deux fois par jour matin et soir, sauf pour l'ésoméprazole qui est administré à demi-dose.

Dans une étude sur l'éradication d'*H. pylori*, l'ésoméprazole (40 mg/j) a été plus efficace que le pantoprazole (40 mg/j), mais non différent de l'oméprazole (20 mg/j) ou du rabéprazole (40 mg/j).

La biodisponibilité des IPP administrés par voie orale augmente rapidement au cours du traitement. De plus les IPP sont bien tolérés [57].

Dans le tableau suivant sont rassemblés les différents IPP avec leurs posologies :

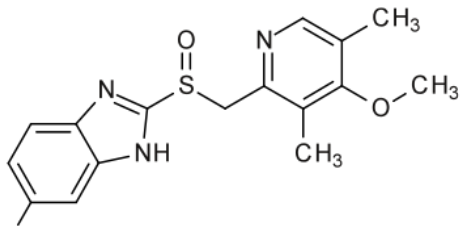
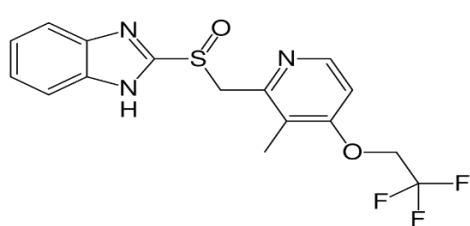
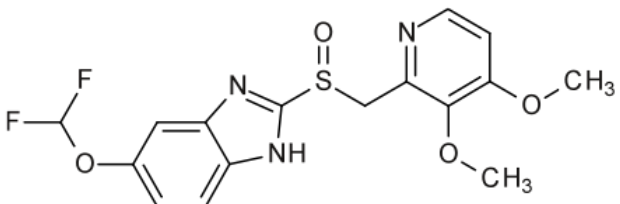
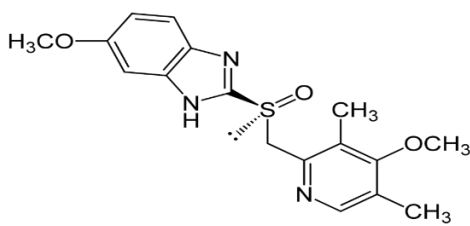
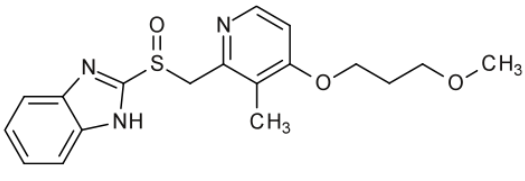
Dénomination commune internationale	Spécialité	Posologie
<p>Oméprazole</p> 	<p>MOPRAL®</p> <p>ZOLTUM®</p>	<p>20 mg matin et soir</p>
<p>Lanzoprazole</p> 	<p>LANZOR®</p> <p>OGAST®</p>	<p>30 mg matin et soir</p>
<p>Pantoprazole</p> 	<p>EUPANTOL®</p> <p>INIPOMP®</p>	<p>40 mg matin et soir</p>
<p>Esoméprazole</p> 	<p>INEXIUM®</p>	<p>20 mg matin et soir</p>
<p>Rabéprazole</p> 	<p>PARIET®</p>	<p>20 mg matin et soir</p>

Tableau II : Liste et posologie usuelle des inhibiteurs de la pompe à protons [57].

6.1.2.2. Anti-histaminique-H2 :

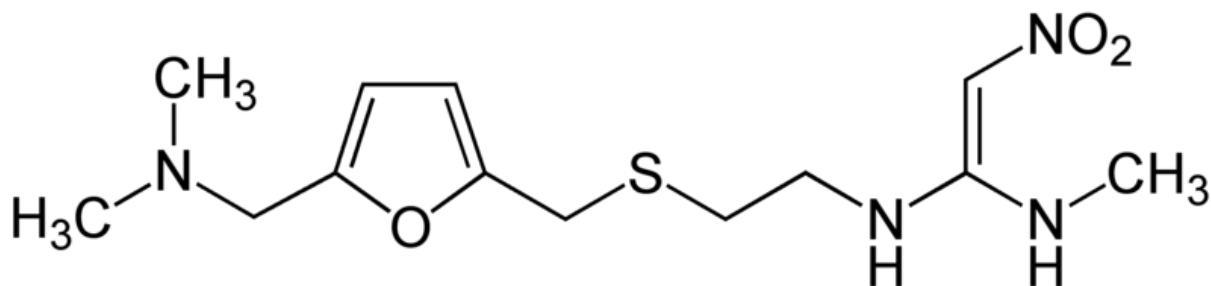


Figure 31 : Structure de la Ranitidine [58].

Les anti-histaminiques-H2 bloquent les récepteurs membranaires H2 à l'histamine au niveau du pôle vasculaire des cellules pariétales. L'effet anti-sécrétoire des anti-H2 est rapide, bref, d'intensité modérée. Le temps avec pH > 4 sur le nyctémère est d'environ 6 heures. Leur effet anti-sécrétoire diminue lors des traitements continus en raison d'un phénomène de tolérance pharmacodynamique.

La place de la ranitidine (AZANTAC®) est limitée aujourd'hui aux contre-indications et/ou à l'allergie aux IPP [57].

6.2. Schémas thérapeutiques

Depuis peu le schéma thérapeutique d'éradication d'*Helicobacter pylori* a changé ; les recommandations de Maastricht IV établies en 2010 sont telles que la trithérapie à base d'IPP, d'amoxicilline et de clarithromycine n'est à recommander que pour les zones à faible taux de résistance à la clarithromycine (< 20%).

Il est donc nécessaire de définir la meilleure option en fonction des conditions locales.

En France la résistance à la clarithromycine est d'environ 20% ainsi la trithérapie classique n'est plus assez efficace.

Il y a donc aujourd'hui deux autres options de traitement disponibles : le traitement séquentiel et la quadrithérapie bismuthée.

6.2.1. Le traitement de première ligne

Le traitement de première ligne dans le but d'éradiquer *Helicobacter pylori* est la trithérapie standard à base **d'amoxicilline 1g** deux fois par jour, **clarithromycine 500mg** deux fois par jour et **un inhibiteur de la pompe à proton (IPP)** deux fois par jour, le tout pendant 14 jours.

En fonction de la population traitée, le taux de résistance vis-à-vis de la clarithromycine peut aboutir à un échec de l'éradication ; c'est ainsi que dans certaines zones géographiques la trithérapie est responsable d'un taux important d'échec d'éradication [59].

Pour les patients allergiques aux pénicillines, en première ligne, une trithérapie à base de clarithromycine 500mg deux fois par jour, métronidazole 500mg deux fois par jour et un IPP deux fois par jour peut être administrée, le tout pendant 14 jours.

Il faut ensuite contrôler l'efficacité de la thérapie par un test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C après un délai de 2 semaines sans IPP et de 4 semaines sans antibiotiques.

6.2.2. Le traitement de deuxième ligne :

Une association de lévofloxacine et d'amoxicilline peut être envisagée en traitement de seconde ligne ; elle comprend de la lévofloxacine 500mg une fois par jour, l'amoxicilline 1g deux fois par jour et un IPP deux fois par jour, pendant 10 jours.

Dans le cadre d'un traitement de deuxième ligne et en cas d'allergie aux pénicillines, l'association de 500mg de lévofloxacine deux fois par jour, 500mg de clarithromycine deux fois par jour et d'un IPP deux fois par jour pendant 10 jours peut être utilisée [59].

Il faut ensuite contrôler l'efficacité de la thérapie par un test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C après un délai de 2 semaines sans IPP et de 4 semaines sans antibiotiques.

6.2.3. Le traitement de troisième ligne :

Après deux échecs, il est nécessaire d'être pris en charge par un gastro-entérologue pour faire une endoscopie avec biopsie, et de faire une culture bactérienne avec recherche des résistances aux antibiotiques par antibiogramme et/ou recherche de gènes de résistance par PCR.

Le traitement sera ainsi adapté en fonction de l'antibiogramme ou des résultats de la PCR qui permet de rechercher des gènes de résistance aux antibiotiques en quelques heures.

Plusieurs nouveaux antibiotiques sont utilisés dans l'éradication de la bactérie comme la rifabutine qui montre des taux acceptables d'efficacité. Une étude de Gisbert et al. a montré un taux d'éradication de 79%, en troisième ligne, en utilisant une trithérapie comprenant de l'amoxicilline 1g deux fois par jour, de la rifabutine 150mg deux fois par jour et de l'oméprazole 20mg deux fois par jour pendant 14 jours [60].

6.2.4. Les deux options thérapeutiques actuelles :

Au vu de l'augmentation importante des résistances à la clarithromycine, la trithérapie standard n'est plus indiquée en première intention. Deux alternatives thérapeutiques ont montré leur efficacité et de meilleures réponses face aux résistances : la thérapie séquentielle et la quadrithérapie bismuthée.

6.2.4.1. La thérapie séquentielle

La thérapie séquentielle est recommandée en première ligne en France :

Elle comprend un IPP matin et soir et de l'amoxicilline 1 gramme matin et soir pendant les 5 premiers jours.

Les cinq jours suivants, le patient doit prendre, un IPP matin et soir, le métronidazole 500mg matin et soir et la clarithromycine 500mg matin et soir.

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 [61].

Les 5 premiers jours de traitement avec l'amoxicilline permettent d'agir sur la paroi cellulaire et d'augmenter la pénétration de la clarithromycine, diminuant ainsi le taux de résistance [59].

6.2.4.2. La quadrithérapie à base de bismuth :

Une quadrithérapie associant IPP, tétracycline, métronidazole et bismuth est l'alternative la plus intéressante, particulièrement chez les patients allergiques aux β -lactamines ou ayant reçu précédemment des macrolides quelle qu'en soit l'indication.

Une nouvelle formulation galénique est disponible en officine, la spécialité Pylera®, sous forme de gélules renfermant chacune :

- 140mg de sous citrate de bismuth
- 125mg de métronidazole
- 125mg de tétracycline



Figure 32 : Photographie de la boîte et du packaging de la spécialité Pylera®.

Trois gélules de Pylera® sont à prendre à chaque prise, et quatre prises quotidiennes sont nécessaires : une prise de 3 gélules après le petit déjeuner, une prise de 3 gélules après le déjeuner, une prise de 3 gélules après le dîner et une prise de 3 gélules au coucher (de préférence avec une collation), soit un total de 12 gélules par jour sur une période de 10 jours.

Le traitement s'accompagne de la prise d'une gélule ou d'un comprimé d'oméprazole 20 mg 2 fois par jour, simultanément à la prise de Pylera®, au petit déjeuner et au dîner, au cours des 10 jours de traitement [62].

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 % en per-protocole (PP) et 80% en intention de traiter (ITT) versus 70 % en PP et 55 % en ITT [61].

Le Pylera® présente cependant des contre-indications :

- Femmes enceintes ou allaitant.
- Enfants (jusqu'à 12 ans).
- Patients insuffisants hépatiques ou rénaux.
- Patients ayant une hypersensibilité au sous-citrate de bismuth potassique, au métronidazole ou aux autres dérivés nitro-imidazolés, aux tétracyclines ou à l'un des excipients [62].

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.

En conclusion et en dépit de l'augmentation des résistances vis-à-vis de la clarithromycine et du métronidazole la prise en charge d'un patient positif pour cette bactérie suivra celle de ce logigramme :

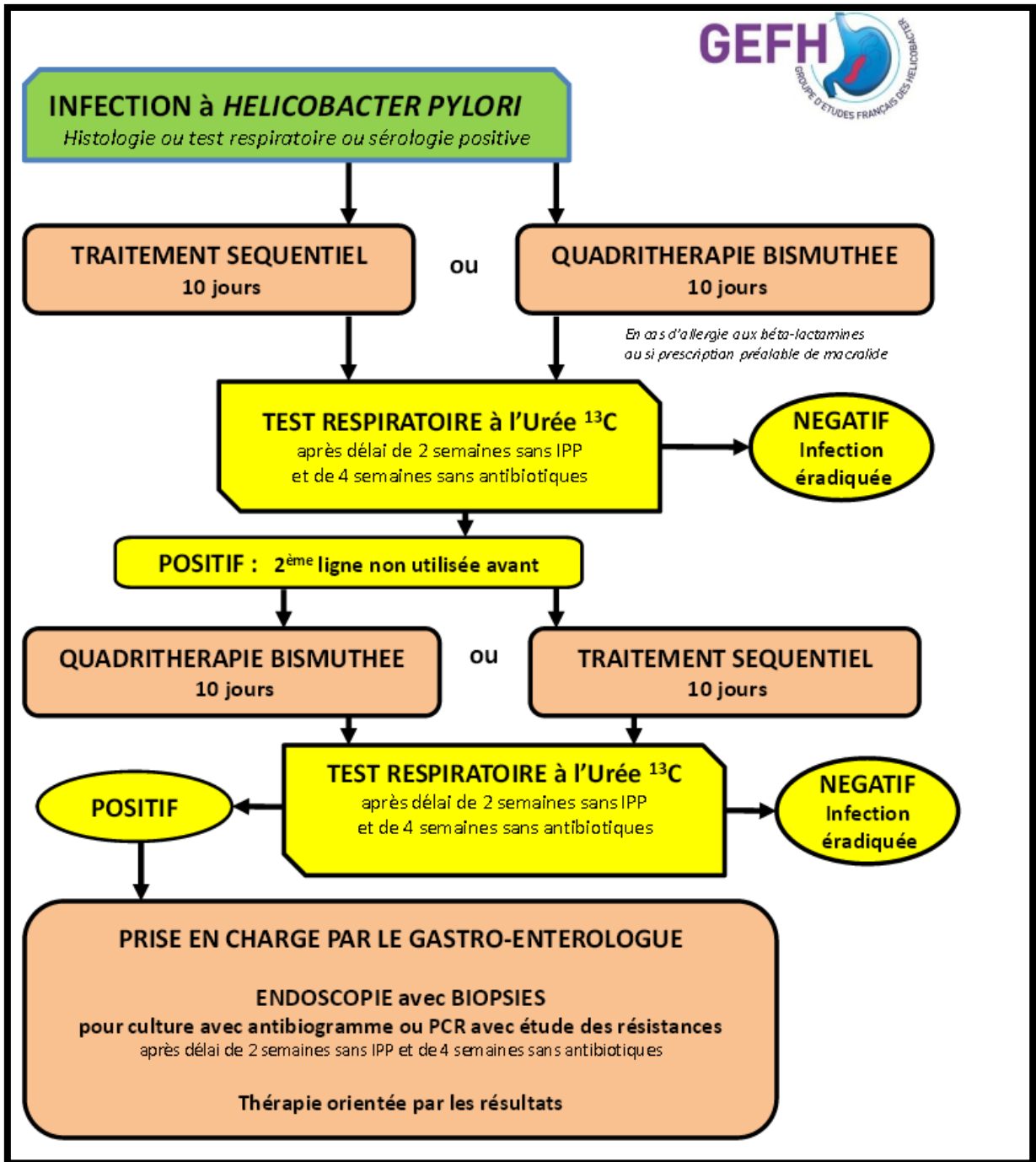


Figure 33 : Prise en charge thérapeutique de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte [61].

6.3. Facteurs d'échecs d'éradication :

Les deux principaux facteurs d'échecs d'éradication de la bactérie à l'heure actuelle sont la résistance par mutation génétique et le manque d'observance.

6.3.1. La mauvaise observance du traitement

Une mauvaise application par le médecin ou par le patient des modalités d'administration de la trithérapie est une des causes d'échec d'éradication de la bactérie. En fonction de ces modalités, le taux d'éradication peut varier de 10 à 15 %. Il est donc utile de rappeler quelles sont les meilleures modalités d'administration de la trithérapie :

- l'administration de la trithérapie en deux prises par jour est préférable à une prise unique quotidienne avec un taux d'éradication de 87 % chutant à 72 % en cas de prise unique dans une étude vietnamienne récente
- les IPP sont plus efficaces que les anti-H2 comme l'a montré une méta-analyse regroupant 20 études et 2 400 sujets;
- mieux vaut donner des IPP double dose que simple dose avec, dans une méta-analyse regroupant 11 études, un taux d'éradication de 84 % *versus* 77 % pour les IPP simple dose [63].

Il importe donc de respecter les modalités d'administration et pour cela de les faire connaître au médecin prescripteur et de les expliquer au patient afin d'obtenir la meilleure compliance possible.

La durée du traitement et la complexité peuvent aussi être des raisons de la non-observance du patient ; la nouvelle quadrithérapie bismuthée nécessite de prendre 12 gélules par jour pendant 10 jours. Cela peut être un frein à la compliance du patient mais peu d'études ont été faites sur ce sujet.

Les effets secondaires peuvent amener le patient à arrêter son traitement. Les effets secondaires les plus fréquents sont pour la clarithromycine : dyspepsie, diarrhée et sensation de goût métallique. Pour l'amoxicilline on retrouve des dyspepsies, céphalées et diarrhée. Les effets secondaires du métronidazole sont dose dépendants et correspondent le plus souvent à un effet antabuse, goût métallique dans la bouche et dyspepsie. La tétracycline est responsable de photosensibilisation et de dyspepsie. Le bismuth quant à cette molécule peut être responsable de coloration foncée de la langue et des selles [45].

Il est donc important à chaque niveau (spécialistes, généralistes et pharmaciens) d'insister sur la nécessité de prendre l'ensemble du traitement et de les informer des effets indésirables susceptibles de survenir de façon à améliorer l'observance.

6.3.2. La résistance aux antibiotiques :

Alors que le taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* avec la trithérapie comprenant deux antibiotiques et un inhibiteur de la pompe à protons était élevé, on assiste progressivement à une diminution importante du taux d'éradication par de multiples résistances vis-à-vis des antibiotiques. Le seul type de résistance que possède *Helicobacter pylori* est une résistance génétique par mutation.

Il est possible de distinguer les antibiotiques pour lesquels cette résistance est assez fréquente (macrolides, fluoroquinolones, nitroimidazolés) de ceux pour lesquels la résistance est rare (amoxicilline, tétracyclines, rifampicine).

6.3.2.1. Résistance aux macrolides

La résistance à la clarithromycine conduit à un échec d'éradication dans 60 à 90% des cas. La résistance primaire à la clarithromycine a sensiblement augmenté : elle est passée de 10 % en 1990 à 21 % en 2001.

Les taux de résistance de *Helicobacter pylori* à la clarithromycine sont élevés en France. Ils sont estimés à plus de 20% [64].

Il s'agit d'une résistance qui a un impact important sur l'efficacité de la thérapie, le taux d'éradication de la trithérapie clarithromycine-amoxicilline-IPP passe de 87 % quand la souche est sensible à 17 % quand elle est résistante.

La région cruciale pour l'activité des macrolides est une boucle très conservée entre les espèces, dans le domaine V de l'ARNr 23S. Il s'agit d'une région impliquée dans le transfert peptidique. La cible des macrolides étant l'ARN ribosomal 23S, l'antibiotique s'y lie et arrête la synthèse des protéines. En analysant les séquences d'ADN, des mutations ont été découvertes chez les souches résistantes. Il s'agit de mutations par transition adénine-guanine en position 2142 (A2142G) et 2143 (A2143G). La plupart des souches résistantes présente au moins une mutation ponctuelle dans la boucle du domaine V.

Le Consensus de Maastricht affirme qu'à partir d'un taux de résistance supérieur à 15 %, la clarithromycine ne peut être prescrite sans avoir été testée au préalable. Les hauts niveaux de résistance retrouvés en France justifient donc la recherche systématique d'une résistance soit par une technique classique de culture soit par des tests moléculaires.

L'administration d'un traitement adapté permet non seulement de diminuer le taux des échecs d'éradication, mais aussi de diminuer la pression de sélection favorisant l'émergence des résistances.

La forte prévalence de résistance à la clarithromycine accentue le fait de rechercher de nouvelles stratégies thérapeutiques [64, 65].

6.3.2.2. Résistance au métronidazole

En 2004, la résistance au métronidazole conduisait à un échec d'éradication dans 10 à 30% des cas.

Le pourcentage de résistance au métronidazole aujourd'hui en France est compris entre 40 et 60% [66].

Le métronidazole pour être actif doit être réduit à l'intérieur de la cellule bactérienne par des réductases. Il se forme un composé de type hydroxylamine qui entraîne des mutations létales au niveau de l'ADN, ce qui conduit à l'apoptose de la cellule. Des mutations du gène codant pour une nitroréductase insensible à l'oxygène (*rdxA*) seraient responsables de la résistance au métronidazole. D'autres études ont montré que la résistance était due à des délétions dans les gènes *rdxA*. D'autres mutations sur d'autres gènes seraient également impliquées: *frxA* (NADPH flavin oxidoreductase), *fdxB* (ferredoxin-like protein). Une autre étude a établi que la résistance au 5-nitroimidazole serait due à une séquence d'insertion (mini-IS605) dans le gène *rdxA*.

L'ensemble de ces mutations inhibe les réductases indispensables à la réduction du métronidazole et donc à son efficacité [64, 65].

6.3.2.3. Résistance à la rifabutine

La résistance liée à la rifabutine est due à des mutations au niveau des gènes *rpoB* codant pour les sous-unités de l'ARN polymérase ADN dépendante, au niveau des codons 524,525 et 585. Les mutations concernant la rifabutine sont rares [64, 65].

6.3.2.4. Résistance à la tétracycline

De rares cas de résistance d'*H. pylori* aux tétracyclines ont été décrits. La tétracycline en se liant à la sous unité 30S ribosomale où se situe le centre de décodage de l'ARN messager, empêche la fixation des ARN de transfert sur le ribosome et donc la formation de l'interaction entre le codon et l'anticodon, ce qui inhibe la synthèse de protéines. La résistance à la tétracycline est due à des mutations au niveau des gènes codant l'ARNr 16S. Des substitutions d'une, de deux ou de trois paires de bases ont été décrites, comme par exemple la triple substitution (AGA926-928->TTC). Pour la tétracycline un phénomène d'efflux responsable d'une diminution de la concentration d'antibiotique intracellulaire peut être la cause d'une diminution de l'efficacité de la thérapeutique [64].

6.3.2.5. Résistance aux fluoroquinolones :

La résistance aux fluoroquinolones pose aussi problème, car la lévofloxacine peut être utilisée comme traitement de seconde ou troisième intention et, là encore, la résistance conduit à un taux d'échec d'éradication très élevé. Il s'agit de mutations au niveau de la zone dite « *quinolone resistance determining region* » du gène *gyr A* de *H. pylori*, responsable du

clivage et du rearrangement de l'ADN. Sa prévalence en France est de l'ordre de 15 à 20 % [64, 65].

6.3.2.6. Résistance à l'amoxicilline :

Helicobacter pylori présente rarement des résistances vis-à-vis de l'amoxicilline. Il a été découvert des altérations au niveau des protéines liant la pénicilline (PLP) surtout la PLPA1. Trois substitutions d'acides aminés sont fréquemment rencontrées : substitution de la sérine en 414 par l'arginine, substitution de la thréonine en position 556 par la sérine et substitution de l'asparagine en 562 par la tyrosine ; ces substitutions se situent au niveau des gènes codant la PLPA1. Cette diminution de l'affinité pour la cible provoque une diminution de l'activité bactéricide par l'amoxicilline [64, 65].

Une méta-analyse sur 31 études de 1993 à 2009 a permis de rapporter les taux de résistance dans les différents continents [65].

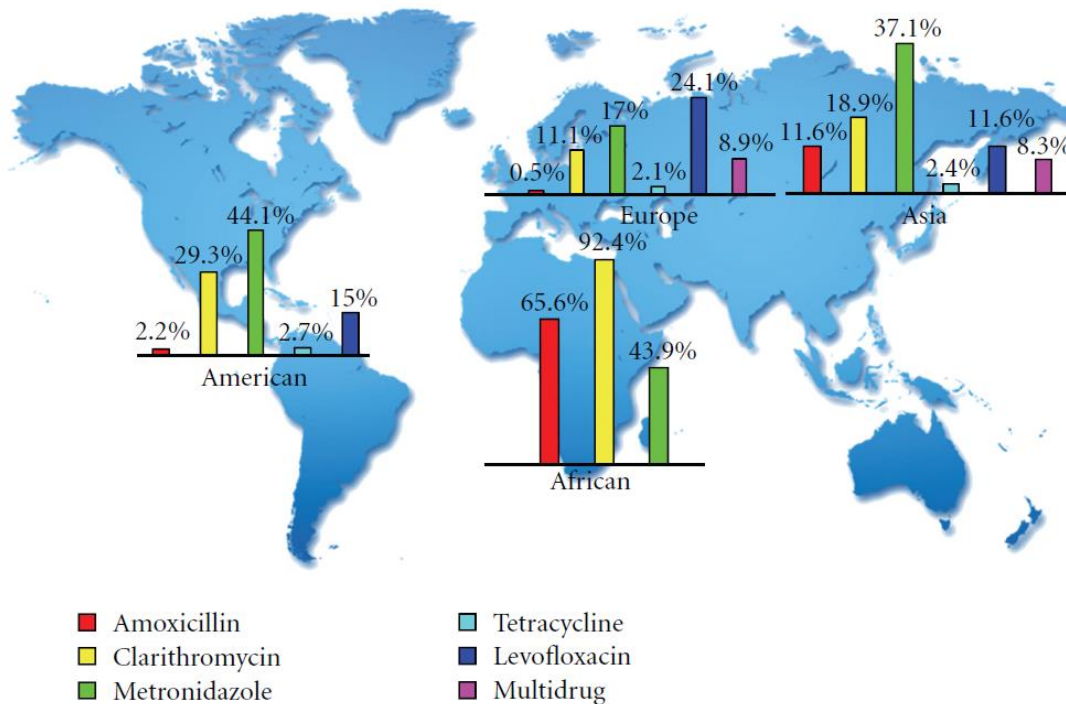


FIGURE 2: Antibiotic resistance rates in different continental areas.

Figure 34 : Taux de résistance d'*Helicobacter pylori* dans les différents continents [65].

7. Chapitre 7 : Détermination de la sensibilité d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques

Il est important d'étudier la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques de façon à prescrire une antibiothérapie adaptée à la souche en question. Comme précédemment vu, dans le cas de deux échecs d'éradication, une étude des résistances est nécessaire.

Les méthodes d'étude de la sensibilité de *H. pylori* vis-à-vis des antibiotiques peuvent être séparées en méthodes phénotypiques et méthodes génotypiques.

7.1. Les méthodes phénotypiques

Il s'agit de méthodes de dilutions réalisées en agar ou en milieu liquide, permettant d'avoir un résultat quantitatif. Elles consistent en des séries de dilutions à différentes concentrations d'antibiotiques et sont réalisables pour tous les antibiotiques. On obtient des concentrations minimales inhibitrices (CMI) exprimées en $\mu\text{g/mL}$ (ou en mg/L). La CMI est considérée comme le critère de référence pour définir la sensibilité d'un micro-organisme à un antibiotique [67, 68].

7.1.1. La méthode de dilution en agar

La méthode de dilutions en agar est une technique fiable qui est généralement utilisée comme méthode de référence pour évaluer la validité d'autres méthodes. Cette méthode est utilisée pour tester de grands nombres de souches mais n'est pas adaptée en routine pour tester des souches au coup par coup car elle est très longue.

Le « National Committee for Clinical Laboratory Standards » (NCCLS) a reconnu la méthode de dilutions en agar comme la méthode de choix pour *H. pylori*. Elle est standardisée pour la clarithromycine. Les valeurs critiques recommandées pour la clarithromycine sont « souche sensible » si $\text{CMI} < 0,25 \text{ mg/L}$, « souche de sensibilité intermédiaire » pour des CMI de $0,25$ à $0,5 \text{ mg/L}$, et « souche résistante » pour des valeurs 1 mg/L [64].

La méthode de dilutions en agar n'a pas été standardisée pour le métronidazole ni l'amoxicilline.

Il s'agit d'une méthode de dilutions en milieu gélosé (milieu de Mueller Hinton) ; plusieurs concentrations d'antibiotiques sont incorporées dans le milieu liquéfié puis ces milieux sont ensemencés par 1 à 5 μL d'un inoculum de bactéries étudiées (10^4 bactéries par spot). Cela permet de déterminer ainsi la CMI qui correspond ici à la concentration qui ne laisse subsister aucune ou au plus 1 à 3 colonies après 18 heures d'incubation à 37°C [67].

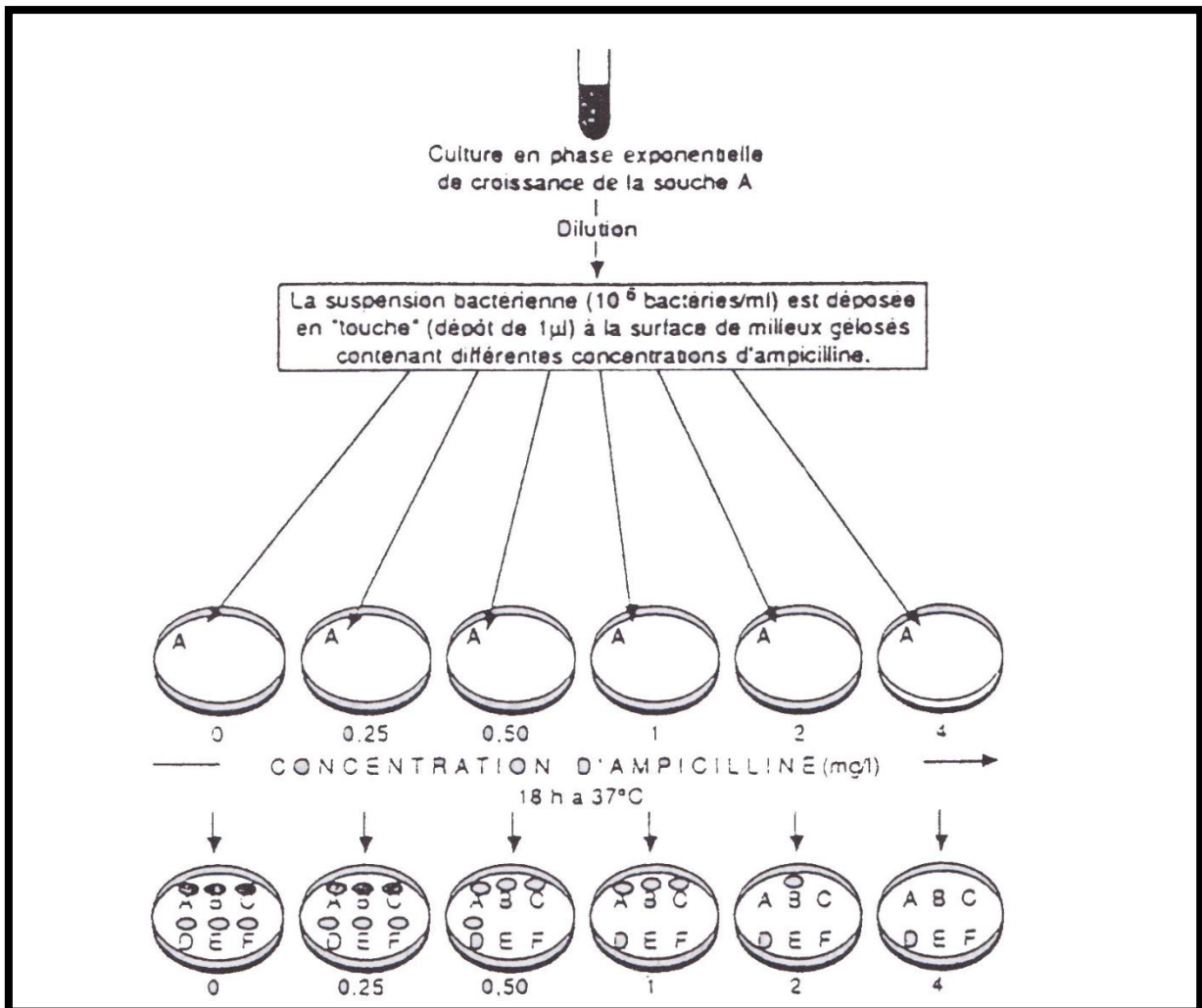


Figure 35 : Détermination de la CMI d'un antibiotique avec la méthode par dilutions en milieu solide [67].

7.1.2. La méthode de dilutions en milieu liquide

Cette méthode n'est pas beaucoup utilisée à cause de la difficulté d'*H. pylori* à pousser en bouillon. Cependant, en supplémentant le bouillon avec du sérum de veau foetal, une pousse suffisante peut être obtenue. L'avantage de cette méthode est qu'elle peut être automatisée [64].

Cette méthode consiste à distribuer dans des tubes à hémolyse un volume identique mais à des concentrations décroissantes d'antibiotique. Puis dans chacun des tubes sont rajoutées les bactéries, en volume égal et en croissance exponentielle, de façon à obtenir des concentrations finales dans chaque tube d'environ 10^6 bactéries/mL. La CMI est donc définie par la plus petite concentration inhibant après 18 heures d'incubation à 37°C toute croissance bactérienne visible à l'œil nu [67].

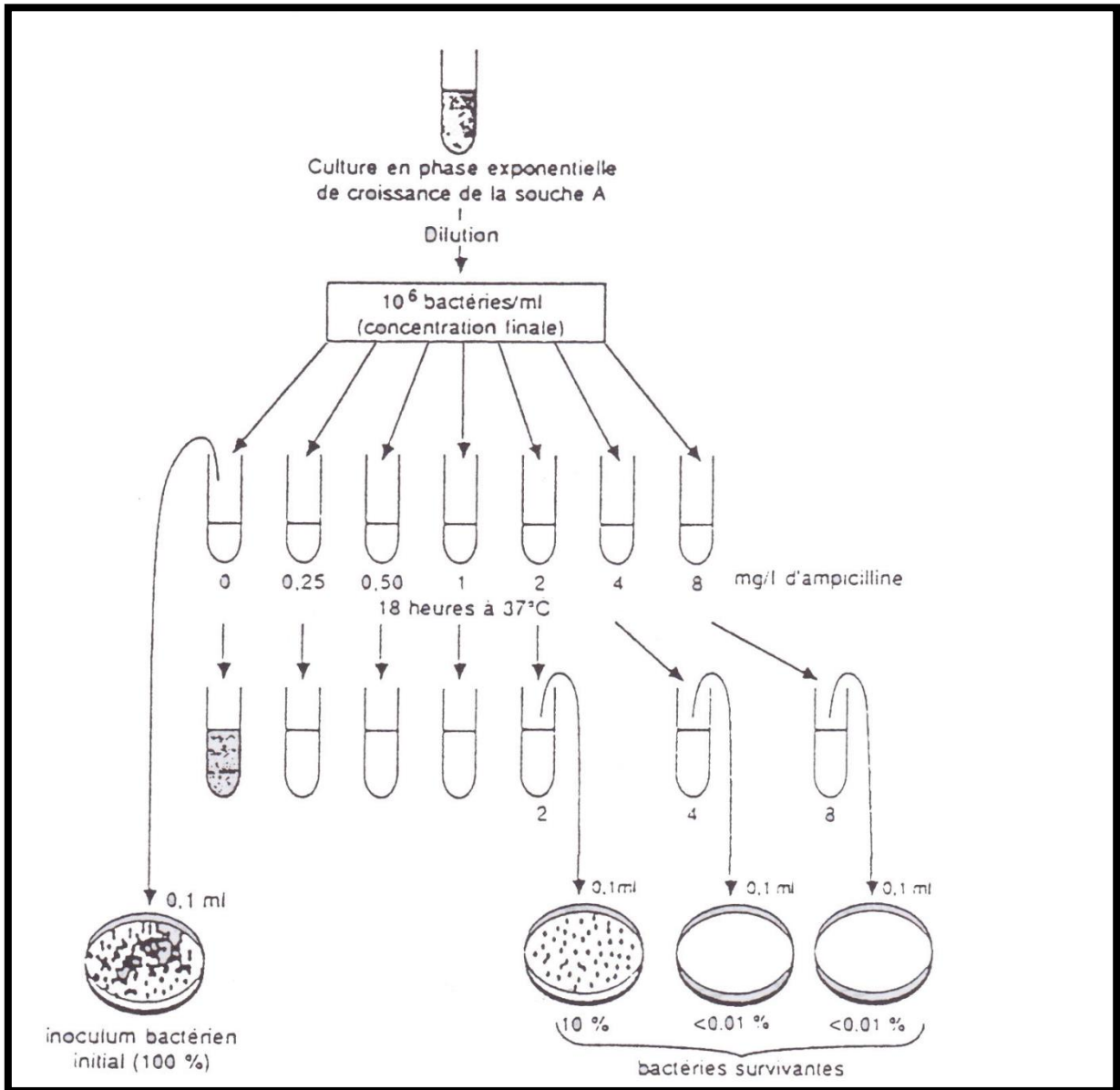


Figure 36 : Détermination de la CMI et de la CMB d'un antibiotique avec la méthode par dilutions en milieu liquide [67].

7.1.3. La méthode de diffusion à l'aide de disques d'antibiotiques

C'est la méthode la plus fréquemment utilisée en routine du fait de sa simplicité, de sa rapidité et de son faible coût.

Pour l'étude de la sensibilité d'*Helicobacter pylori*, l'antibiogramme est réalisé selon les recommandations du « Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie » (CA-SFM). La biopsie peut être transportée dans du sérum physiologique et conservée 24 h à + 4 °C. Elle peut aussi être transportée dans un Portagerm ou être congelée à – 80 °C (dès le prélèvement en salle d'endoscopie). La culture nécessite 10 à 14 jours en microaérophilie, sur gélose "Brucella" supplémentée avec 10 % de sang de cheval et des antibiotiques (vancomycine, cotrimoxazole, amphotéricine) ou sur gélose "pylori" de Mérieux. L'antibiogramme est obtenu en 12 jours en microaérophilie sur gélose Mueller Hinton supplémentée avec 5 à 10 % de sang de cheval ou de mouton, avec un inoculum très riche (10⁹ UFC/mL). Les résistances sont à rechercher vis-à-vis de la clarithromycine, du métronidazole, de l'amoxicilline, de la tétracycline et de la ciprofloxacine [62].

Les concentrations et diamètres critiques sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

Antibiotiques	CMI critique mg/L(R si >)§	Diamètres critiques
Clarithromycine	0,5	S>22, R<17mm*
Lévofloxacine	1	
Tétracycline	1	
Amoxicilline	0,12	
Métronidazole	8	
Rifampicine	1	

§selon les recommandations de EUCAST

*disque d'érythromycine 15UI

Tableau III : Concentrations et diamètres critiques des différents antibiotiques testés [38].

La technique par diffusion à partir d'un disque peut être utilisée pour tester la sensibilité à la tétracycline, la rifabutine et la lévofloxacine, l'amoxicilline, la clarithromycine. Pour le métronidazole il existe une mauvaise reproductibilité des résultats.

7.1.4. Le test epsilomètre (E-test)

Le E-test est une technique quantitative de détermination de la sensibilité aux antibiotiques. Ce système comporte un gradient d'antibiotique prédéfini, utilisé pour déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) en $\mu\text{g}/\text{mL}$ des différents antibiotiques sur un milieu gélosé.

Le E-test combine les concepts des tests de dilutions et de diffusion ; il s'agit de bandelettes imprégnées d'un gradient d'antibiotique, que l'on dépose sur la gélose qui contient l'ensemencement bactérien dont on veut connaître la sensibilité vis-à-vis de l'antibiotique. Ce dernier est immédiatement libéré de la surface du support et se dépose sur la surface de la gélose. Un gradient continu et exponentiel de concentrations en antibiotique se crée juste en dessous du support. Après 18 heures d'incubation à 37°C , une ellipse d'inhibition symétrique, axée sur le support, se forme. Les bords de l'ellipse d'inhibition indiquent la valeur de CMI, exprimée en $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Il s'agit donc d'une méthode simple, rapide et qui présente une bonne corrélation avec la méthode de dilutions en gélose mais son coût est plus élevé [64, 67].

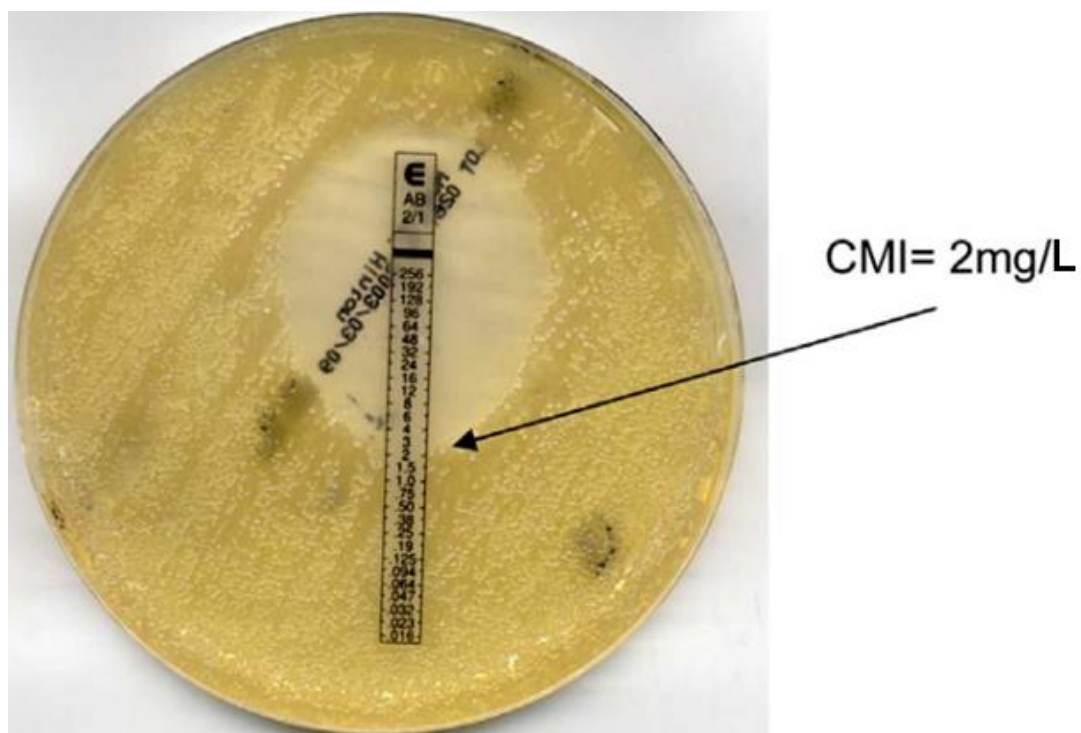


Figure 37 : Exemple d'un E-test [68].

En résumé, pour la plupart des antibiotiques, toutes les méthodes peuvent être utilisées. Cependant, parce que la méthode de diffusion est la plus simple et la moins coûteuse, elle peut être recommandée, alors que la méthode de dilutions en agar ou le E-test devraient être utilisés lorsque l'on a besoin d'une valeur de CMI exacte. Il est toutefois préférable d'utiliser le E-test pour détecter la résistance de bas niveau à l'amoxicilline. Un problème se pose pour le métronidazole. Même lorsqu'elle est détectée par la méthode de dilutions en agar, la résistance au métronidazole ne prédit pas toujours l'échec du traitement. Les autres méthodes sont encore moins fiables, probablement parce qu'un élément clé de la technique, le potentiel redox du milieu de culture, n'est pas standardisé, ce qui conduit à une absence de reproductibilité et à d'importantes discordances en comparaison avec la méthode de dilutions en agar. Il semble donc indispensable, pour obtenir des résultats plus fiables, d'approfondir l'étude de la résistance au métronidazole [64].

7.2. Méthodes génotypiques

Une alternative à l'antibiogramme, qui se révèle assez long, est la réalisation de test moléculaire dont le but est de détecter les mutations de résistance aux antibiotiques directement sur les biopsies gastriques. Plusieurs techniques existent :

Toutes ces techniques sont basées sur le même principe au départ. Il s'agit de la PCR qui consiste à amplifier un fragment d'ADN qui nous intéresse, en l'occurrence ici les sections qui présentent les mutations, notamment la région de résistance à la clarithromycine responsable d'une augmentation importante de l'échec à la trithérapie.

Un fragment d'ADN encadrant les zones de mutation des nucléotides 2142 et 2143 est amplifié, ensuite les amplicons sont étudiés par séquençage qui est une méthode de référence, mais qui s'avère longue et fastidieuse pour être utilisée en routine.

Une autre technique de détection des mutations nommée PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphisme), qui consiste en l'utilisation d'enzymes de restriction capables de mettre en évidence des sites de restriction. L'enzyme Bsal reconnaît la mutation A2142G et Bsbl reconnaît la mutation A2143G. La présence d'une de ces mutations entraîne la présence de deux bandes à la migration électrophorétique post-PCR, au lieu d'une. Si trois bandes sont observées, cela indique la présence des deux mutations simultanément [64].

Les techniques PCR-OLA (Oligonucléotide Ligation Assay) ou la PCR/DNA enzyme immunoassay, consistent à utiliser des sondes oligonucléotidiques marquées par un fluorochrome et complémentaires des fragments d'ADN muté et sauvage. Ces sondes sont placées dans des microplaques auxquelles est ajouté l'ADN amplifié correspondant à la

bactérie étudiée. Lorsqu'il y a hybridation, une réaction colorimétrique a lieu indiquant la présence de mutation; cette technique permet donc de détecter à la fois la bactérie et les résistances à la clarithromycine. Pour cela, une sonde complémentaire de l'ARN 16S marquée par un fluorochrome Cy3 (rouge) et une sonde complémentaire de l'ARN 23S marquée par la fluoroscéine (vert) pour détecter les mutants, sont nécessaires. Cette technique d'hybridation a l'avantage d'éviter la culture et la PCR. De plus elle permet de visualiser les formes coccoïdes et peut être effectuée directement sur biopsie incluse en paraffine [64, 69].

Aujourd'hui des techniques plus rapides existent telles que la PCR INNO-LiPA (Line Probe Assay) qui est basée sur une hybridation inverse et qui consiste à amplifier une séquence proche de la zone présentant les mutations sur l'ARN 23S. Les produits de la PCR sont hybridés avec des sondes oligonucléotidiques marquées et spécifiques des mutations, ces sondes sont immobilisées préalablement sur des bandelettes de nitrocellulose, puis lorsqu'il y a hybridation une réaction colorimétrique apparaît [69, 70].

La PCR en temps réel est aussi une technique très utilisée. Elle suit le principe de base de la PCR classique avec pour différence une amplification mesurée non pas en final mais tout au long de la réaction, donc en temps réel. A chaque cycle d'amplification, la quantité d'ADN est mesurée grâce à un marqueur fluorescent dont l'émission est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons produits permettant d'obtenir une cinétique de la réaction et donc la quantification de l'ADN en temps réel. Cette technique utilise soit des agents intercalants, soit des sondes permettant d'émettre un signal (exemple : SYBR green). Des amorces correspondant aux séquences mutées sont sélectionnées [71, 72].

7.3. Quelles résistances sont recherchées en pratique ?

La principale résistance responsable d'un échec de l'éradication est celle de la clarithromycine. Il faut donc la rechercher par une technique phénotypique à l'aide d'un disque d'érythromycine (15 µg d'érythromycine). Si le diamètre est supérieur à 17 µm, la souche ne présente pas de résistance vis-à-vis de cet antibiotique, dans le cas contraire il y a présence de résistance. Un E-test clarithromycine peut aussi être utilisé. Les techniques génotypiques plus rapides peuvent être utilisées comme la PCR-RFLP pour laquelle on obtient un résultat en 12 à 24 heures, la PCR-LiPA plus rapide en 6 heures et la PCR en temps réel qui permet un résultat en 2 à 3 heures.

La résistance au métronidazole ne peut être détectée actuellement que par les méthodes phénotypiques car plusieurs mutations peuvent être responsables de la résistance ; les méthodes du disque et le E-test sont donc utilisées mais il existe une mauvaise reproductibilité [66].

La résistance aux fluoroquinolones (lévofloxacine) utilisées en cas d'échec, doit être recherchée soit avec des techniques phénotypiques (disque de ciprofloxacine) soit à l'aide d'un E-test avec une CMI > 1 mg/L. Les techniques de biologie moléculaire sont utilisables pour la recherche de mutations responsables de résistance aux fluoroquinolones.

Les résistances à l'amoxicilline et à la rifabutine sont rares et ne sont donc pas recherchées en première intention [66].

Le test moléculaire HelicoDR® permet la détection d'*H. pylori* et des mutations responsables des résistances à la clarithromycine et aux fluoroquinolones sans les contraintes de la culture bactérienne. Il s'agit d'un test moléculaire simple qui nécessite des prélèvements biopsiques faisant suite à une endoscopie. A partir des biopsies, l'ADN est extrait pour subir une PCR multiplexe. Le résultat est rendu par hybridation sur bandelette avec des sondes, cela permet de détecter *Helicobacter pylori* et les principales mutations du gène de la gyr A qui confèrent une résistance aux quinolones, ainsi que les mutations de l'ARN ribosomal 23S responsables de la résistance à la clarithromycine. Les avantages de cette technique résident dans le fait que les contraintes de transport sont allégées car cela fonctionne aussi bien sur des bactéries vivantes que mortes. De plus cela permet d'obtenir des résultats rapidement en environ 3 heures [73].

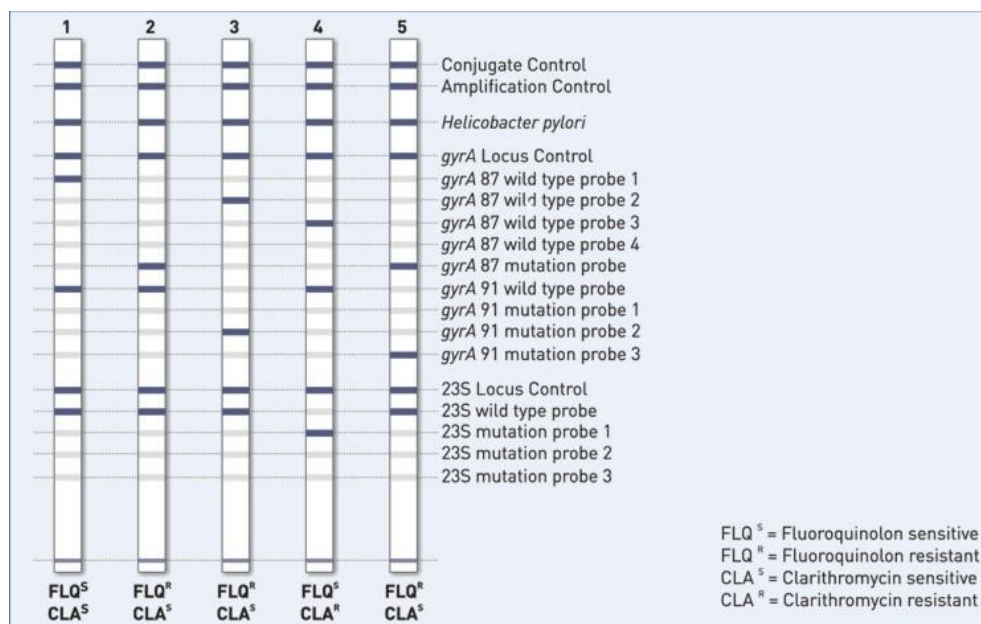


Figure 38 : Test HelicoDR® [74].

Le **Pr Jean-Charles Delchier**, chef du service d'hépto-gastro-entérologie à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil, a présenté les résultats préliminaires de l'étude **Helicostic au cours des Journées francophones d'Hépto-gastro-entérologie et d'Oncologie digestive du 15 au 18 mars 2012**, comparant le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* par trithérapie

classique *versus* trithérapie guidée par un test moléculaire de détection des résistances aux antibiotiques [73]. L'objectif de cet essai prospectif multicentrique randomisé était de comparer le taux d'éradication de *H. pylori* chez les patients infectés en fonction du traitement reçu : un traitement probabiliste ou un traitement basé sur les résultats du test moléculaire de détection de la résistance aux antibiotiques. D'avril 2010 à septembre 2011, 1386 patients adultes ont été inclus, et 530 ont été détectés positifs pour *H. pylori* par le test Hélico DR®. L'analyse a porté sur 200 patients du groupe « traitement probabiliste » et 195 patients du groupe « traitement guidé ». Globalement, 48 % étaient des femmes et l'âge médian était de 48 ans. L'aspect endoscopique était le suivant : aspect normal 35%, lésions superficielles 38,5%, lésions oesophagiennes 6,5%, ulcères 20%. La répartition des patients par origine géographique était: France 38 %, Maghreb 28 %, Afrique Noire 14 %, Asie 5 %, Europe de l'est et du sud 4,5 %, DOM-TOM 4,5 %. Le groupe témoin a vait reçu les traitements probabilistes suivants :

-malades naïfs : IPP double dose-amoxicilline 1gx2/j-clarithromycine 500 mgx2/ j, 7 jours ;

-malades en 1er échec de traitement : IPP-amoxicilline-metronidazole 500 mgx2/j, 14 jours.

Le groupe test avait reçu l'un des traitements suivants en fonction de la sensibilité de la souche aux antibiotiques :

-souche clarithromycine sensible : IPP-amoxicilline 1gx2/j-clarithromycine 500 mgx2/ j, 7 j ;

-souche clarithromycine résistante-lévofloxacine sensible : IPP-amoxicilline 1gx2/j-lévofloxacine 250 mgx2/ j, 10 j ;

-souche clarithromycine résistante-lévofloxacine résistante : IPP-amoxicilline 1gx2/j-metronidazole 500 mgx2/ j, 14 j.

L'efficacité de l'éradication d'*H. pylori* avait été évaluée par test respiratoire entre 4 et 12 semaines après la fin du traitement.

Les résultats ont montré un taux d'éradication dans le bras « traitement probabiliste » de 72,5% et de 85,6% dans le bras « traitement guidé » ($p=0,001$). Comme attendu, les taux de résistance primaire à la clarithromycine et aux fluoroquinolones étaient globalement proches de 20% et de 14% respectivement, de 21 et 13.5 % pour le bras « thérapie classique » et de 23 et 14% pour le bras « thérapie guidée », « des taux élevés qui expliquent probablement les résultats insuffisants de la trithérapie probabiliste », a souligné l'intervenant [73].

En conclusion les tests moléculaires de détection des résistances par mutations tendent à supplanter les tests classiques type antibiogramme. La rapidité, la spécificité, sensibilité et la simplicité de ces tests font qu'ils sont de plus en plus utilisés en routine. Mais ces tests ne sont pas encore remboursés par la sécurité sociale.

8. Chapitre 8 : Etude rétrospective

8.1. Objectifs de l'étude

L'objectif premier de l'étude que j'ai conduite, était d'évaluer l'efficacité de Pylera® dans une cohorte constituée de patients de Cahors dans le Lot consultant en milieu libéral ou à l'hôpital.

Un second objectif était d'observer les différentes pratiques de prise en charge d'un patient infecté par *Helicobacter pylori* et d'évaluer les différents effets indésirables liés au traitement.

8.2. Matériels et méthodes

8.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective à partir de patients traité par Pylera® dans le but d'éradiquer *Helicobacter pylori*.

8.2.2. Les patients

Cinquante six patients de l'hôpital ou ayant suivi une consultation en cabinet privé de gastro-entérologie de la ville de Cahors dans le Lot (46) département du Midi-Pyrénées, et chez qui l'infection à *Helicobacter pylori* a été détectée, ont été sélectionnés. Ce département possède une population de 180 000 habitants environ.

8.2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion :

- Les critères d'inclusion étaient :
 - la présence d' *Helicobacter pylori* dans les fragments biopsiques ou un test respiratoire marqué au ¹³C positif,
 - le traitement par la quadrithérapie bismuthée : Pylera®,
 - le contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori* par fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsie ou un test respiratoire,
 - sexe masculin ou féminin,
 - l'âge ≥ 12 ans.

- Les critères d'exclusion étaient :
 - l'administration d'un traitement d'éradication autre que Pylera[®],
 - l'absence de contrôle d'éradication après traitement de la bactérie.

8.2.4. Déroulement de l'étude

8.2.4.1. Recueil des données

Les données sont issues des dossiers d'hospitalisation contenant l'observation médicale, les résultats des fibroscopies, les bilans biologiques, les tests respiratoires de contrôle d'éradication. Ces dossiers ont été consultés soit aux archives de l'hôpital de Cahors, soit au cabinet privé des gastro-entérologues.

Lorsque certains résultats des tests respiratoires d'éradication de la bactérie n'étaient pas présents dans les dossiers, il a fallu aller dans les laboratoires de biologie médicale, avec l'accord des patients, pour retrouver ces résultats.

8.2.4.2. Modalités de la fibroscopie

8.2.4.2.1. Indications de la fibroscopie

La fibroscopie a été réalisée suite à une plainte du patient ou devant un tableau clinique particulier comme : épigastralgies, dyspepsie, méléna-rectorragies, anémie, altération de l'état général, etc...

8.2.4.2.2. Endoscopistes

La fibroscopie a été réalisée soit à la Clinique du Quercy, soit à l'hôpital de Cahors, par un des trois Gastro-entérologues du cabinet privé ou par l'un des trois praticiens hospitaliers de l'hôpital.

8.2.4.2.3. Les biopsies

Les fibroscopies, permettent la réalisation de biopsies gastriques au moyen d'une pince à biopsie. Théoriquement, 5 biopsies sont nécessaires pour une recherche optimale d'*Helicobacter pylori* dans l'estomac ; deux fundiques, deux antrales et une au niveau de l'angulus. Mais dans la pratique le nombre de biopsies est à l'appréciation de l'opérateur, en

fonction de la tolérance de l'examen (car augmenter le nombre de biopsies implique de rallonger le temps d'examen) et le risque hémorragique.

Les fragments biopsiques sont ensuite déposés sur milieu Portagerm® et envoyés au laboratoire d'anatomo-pathologie et parfois au laboratoire de bactériologie quand la culture ou l'antibiogramme sont demandés.

8.2.4.3. Analyse histologique

Un laboratoire d'anatomo-pathologie au centre-ville de Cahors a été sollicité pour l'analyse des biopsies que cela soit pour les patients vus en cabinet privé ou à l'hôpital.

Le laboratoire a réalisé une analyse histologique du fragment biopsique, et recherché la présence d' *Helicobacter pylori* à l'aide d'une technique d'immunohistochimie.

8.2.4.4. Analyse bactériologique

Une culture, un antibiogramme et un test à l'uréase ont été faits dans certains cas lorsque les patients provenaient de l'hôpital mais aucun examen bactériologique n'a été fait pour les patients issus du cabinet privé.

8.2.4.5. Traitement d'éradication

8.2.4.5.1. Protocole

Dans cette étude le traitement a concerné uniquement la prescription de la quadrithérapie bismuthée, Pylera®, lorsque *Helicobacter pylori* a été identifié dans les biopsies ou par test respiratoire positif.

8.2.4.5.2. Prescripteurs

La majorité des patients ont été traités par les gastro-entérologues du cabinet privé ou bien de l'hôpital.

Certains patients ont été traités par leur médecin traitant.

8.2.4.5.3. Modalités de prescription

Lorsque *Helicobacter pylori* était présent chez un patient hospitalisé, le médecin hospitalier prescrivait un traitement d'éradication.

Lorsque la bactérie était découverte chez un patient en ambulatoire, deux options se présentaient :

- Soit les gastro-entérologues envoyaient un courrier au patient, comprenant une lettre explicative au sujet d' *Helicobacter pylori*, une ordonnance de traitement d'éradication et une ordonnance de contrôle d'éradication par test respiratoire.
- Soit ils envoyaient un courrier au médecin traitant du patient, l'informant de l'existence de la bactérie, le conseillant généralement sur le traitement d'éradication et lui rappelant la nécessité d'un contrôle d'éradication au moins un mois après arrêt de Pylera® et 2 semaines après arrêt des IPPs.

Pour le cabinet privé, les deux dernières options étaient pratiquées, c'est-à-dire qu'ils décidaient soit de prendre en charge jusqu'au bout l'infection ou soit ils relayaient le traitement au médecin traitant du patient.

8.2.4.6. Contrôle d'éradication

Un contrôle de l'éradication d' *Helicobacter pylori* a été réalisé après traitement d'éradication, soit par test respiratoire, soit par fibroscopie avec biopsie.

8.2.4.6.1. Test respiratoire à l'urée marquée

Dans la majorité des cas le contrôle était réalisé au moyen d'un test respiratoire à l'urée marquée.

Il s'effectuait au moins 4 semaines après la fin du traitement d'éradication et au moins deux semaines après l'arrêt de tout IPP.

8.2.4.6.2. Fibroscopie gastrique et biopsie de contrôle

Le contrôle d'éradication était rarement réalisé par biopsie gastrique. Cette méthode de contrôle était pratiquée uniquement lorsque les patients présentaient des lésions gastriques évolutives (ulcère par exemple).

La biopsie a été envoyée au laboratoire d'anatomo-pathologie, se prononçant sur la persistance ou non d' *Helicobacter pylori* dans les biopsies et l'évolution histologique des tissus prélevés.

8.2.4.7. Analyse statistique des données

L'analyse statistique des données de l'étude a été réalisée grâce aux logiciels statistiques Minitab® et Excel®.

Ont été calculés :

- le taux de succès d'éradication :
 - des femmes versus les hommes
 - des moins de 50 ans versus les plus de 50 ans

8.2.4.8. Coût des différents protocoles de l'étude

Le coût de la quadrithérapie a été calculé en fonction des prix indiqués dans le Vidal 2014. La boîte de Pylera® contenant 120 gélules et permettant d'effectuer la durée totale du traitement soit 10 jours coûte 60,00€. Ce médicament ne bénéficie de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) que depuis mai 2013, aucun générique n'existe actuellement pour cette spécialité. Les 12 gélules quotidiennes doivent être associées à un Inhibiteur de la pompe à proton, généralement Inexium® substituable par de l'ésoméprazole matin et soir. Mais certains spécialistes prescrivent oméprazole ou le lansoprazole.

Prix selon le Vidal 2014 des IPP et des dosages les plus prescrits :

- Inexium 20mg boîte de 28 comprimés : 14,27€
- Esomeprazole 20mg boîte de 28 comprimés : 8,75€
- Lansoprazole 30mg boîte de 28 comprimés : 9,74€
- Oméprazole 20mg boîte de 28 comprimés : 9,74€

Le prix d'un traitement d'éradication comprenant 1 boîte de Pylera® et une boîte d'IPP revient donc à :

- Pylera® + Inexium 20mg = 74,27€
- Pylera® + Esomeprazole 20mg = 68,75€
- Pylera® + Lansoprazole 30mg = 69,74€
- Pylera® + Oméprazole 20mg = 69,74€

8.3. Résultats

8.3.1. Chiffres relatifs à la cohorte

8.3.1.1. Nombre de patients, âge, sexe

Cette étude a rassemblé 56 patients, 33 femmes et 23 hommes, ce qui fait un sex-ratio de 0,70.

L'âge des patients a été calculé à la date de prescription du traitement d'éradication. Les âges extrêmes étaient de 20 ans pour le patient le plus jeune et de 91 ans pour le plus âgé. Dans cette cohorte, l'âge moyen était de 55,4 ans et l'âge médian de 56 ans.

8.3.1.2. Proportion de la cohorte traitée par les différents médecins

Sur l'ensemble des traitements, 35 traitements (63% du nombre total de traitements) ont été prescrits en cabinet privé, 17 traitements (30%) ont été prescrits en milieu hospitalier et 4 prescriptions ont été effectuées (7%) par les médecins traitants (*cf. Figure 39*).

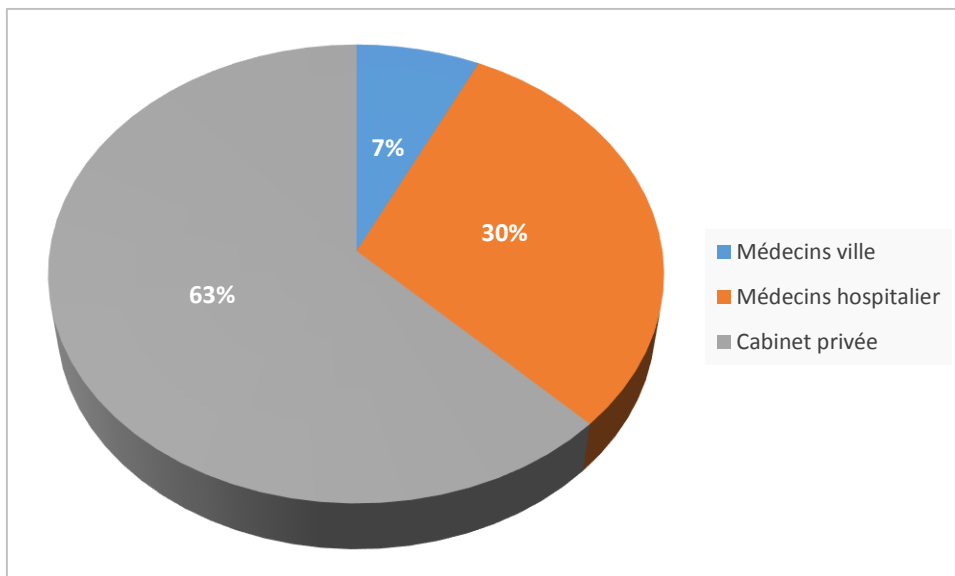


Figure 39 : Proportion de la cohorte traitée par les différents types de praticiens.

8.3.2. Proportion de personnes diagnostiquées suite à une fibroscopie ou à un test respiratoire

Sur 56 patients, 4 ont effectué un test respiratoire (soit 7%) en première intention et 52 patients (soit 93%) ont bénéficié d'un diagnostic *Helicobacter pylori* positif suite à une fibroscopie (cf. Figure 40).

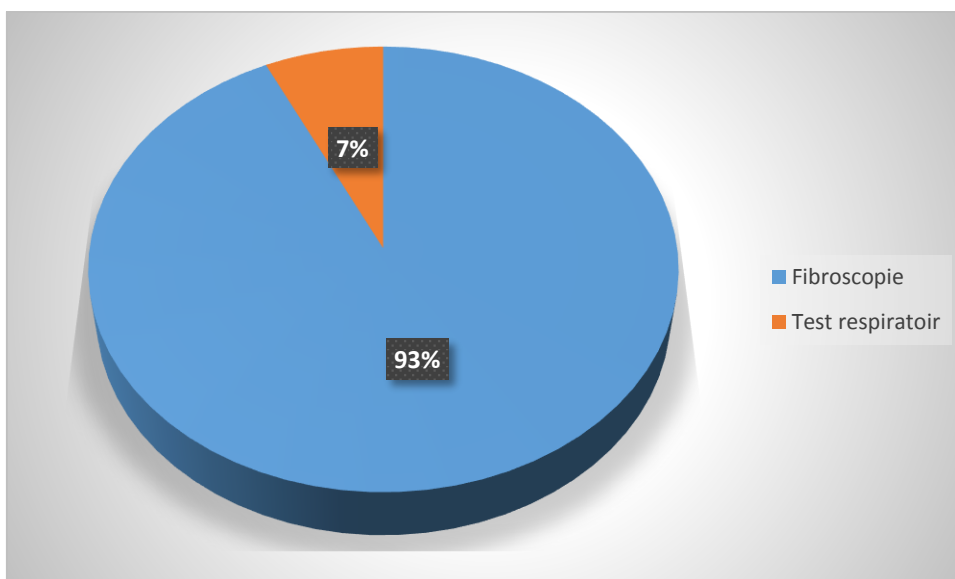


Figure 40 : Proportion de sujets diagnostiqués par fibroscopie ou par test respiratoire.

8.3.3. Proportion d'analyses bactériologiques

Sur 56 dossiers, seulement 5 présentait une analyse bactériologique des biopsies (soit 9%).

Un antibiogramme a été effectué pour ces 5 cas dont 2 présentait une résistance soit aux macrolides, soit à la lévofloxacine (cf. Figure 41).

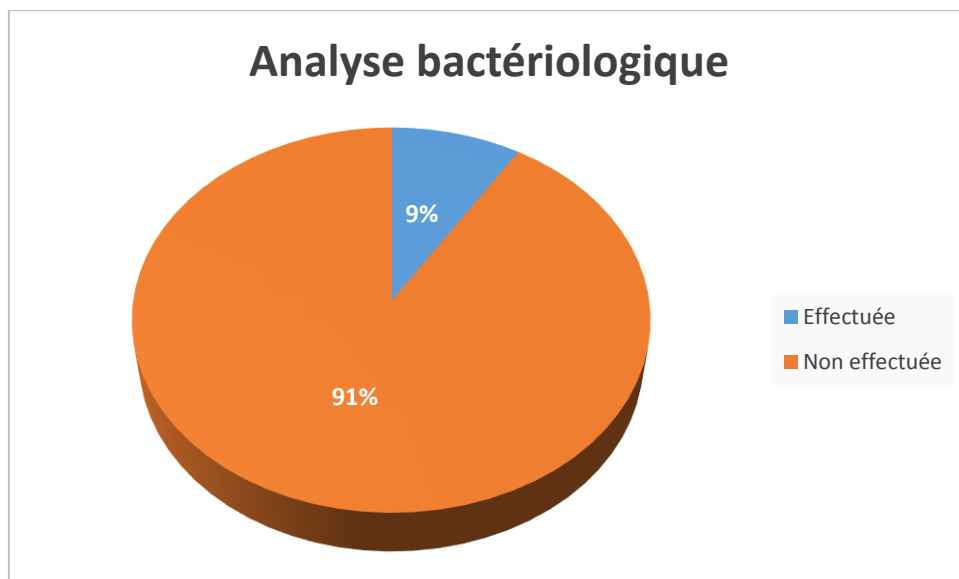


Figure 41 : Proportion d'analyses bactériologiques effectuées.

8.3.4. Taux de succès de Pylera®

Sur les 56 traitements, on a compté 50 succès (soit 89,3%) et 6 échecs (soit 10,7%) pour lesquels le quadrithérapie n'a pas abouti à une éradication de la bactérie (cf. Figure 42).

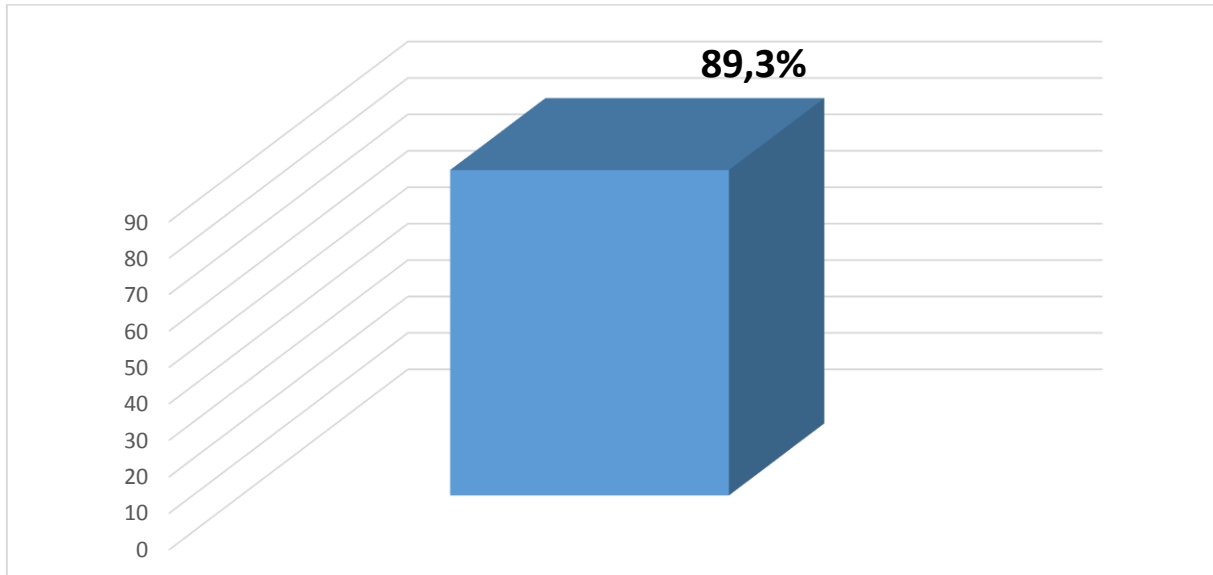


Figure 42 : Pourcentage de succès d'éradication dans la cohorte.

8.3.5. Analyse statistique des paramètres

8.3.5.1. Sexe

Sur un total de 56 patients, notre cohorte a comporté 33 femmes (59% des patients) pour 23 hommes (41% des patients).

Chez les femmes, l'éradication a été un succès dans 29 cas (soit 87,9%) et un échec dans 4 cas (cf. Figures 43 et 44).

Chez les hommes, l'éradication a été un succès dans 21 cas (soit 91,3%) et un échec dans 2 cas (cf. Figures 43 et 44).

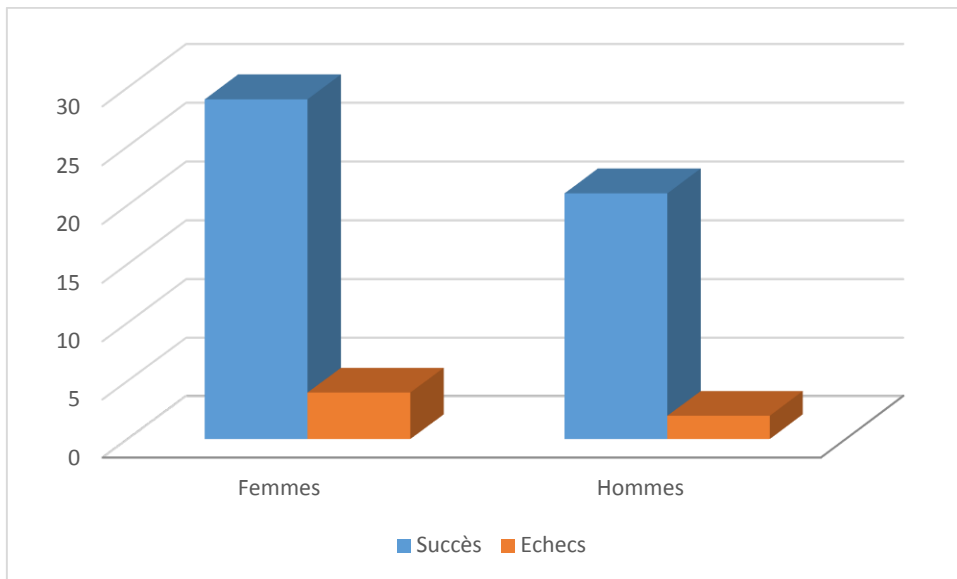


Figure 43 : Nombre de succès et d'échecs d'éradication chez les hommes et les femmes.

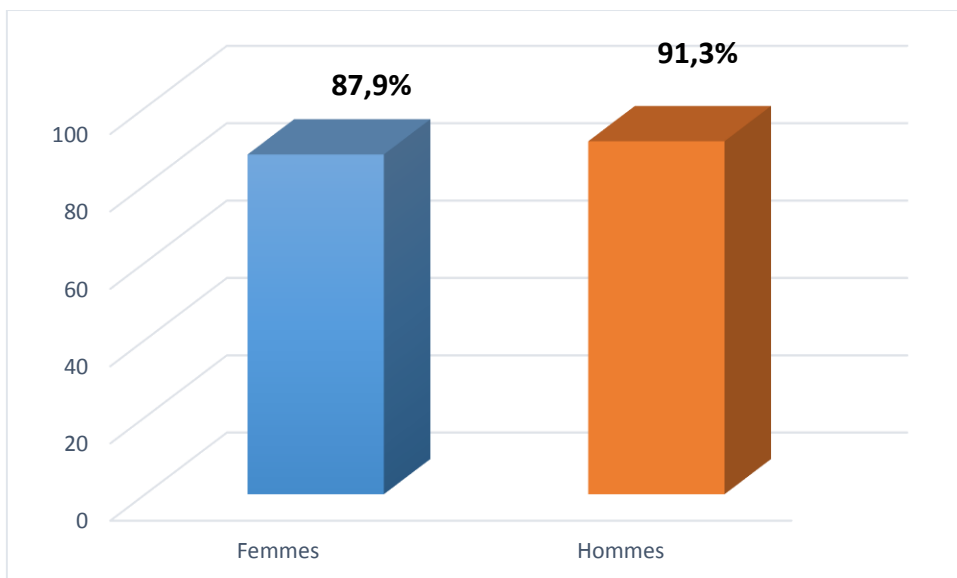


Figure 44 : Pourcentage de réussite d'éradication d' *Helicobacter pylori* chez les femmes et les hommes.

Pour voir si le sexe a une influence sur le succès d'éradication, le test exact de Fisher a été utilisé car certaines valeurs calculées étaient inférieures à 5.

Le teste ne montre pas de différence significative de succès d'éradication entre femmes et hommes.

L'Odds Ratio calculé est de 1,45 avec IC95 [0.24 ; 8.66] ($p=0,52 > 0,05$ test unilatéral), ce qui ne montre pas statistiquement de différence significative (cf. Tableaux I et III en annexe).

8.3.5.2. Age

L'âge moyen des patients au moment de la prescription du traitement d'éradication était de 55,4 ans dans cette cohorte : 19 patients avaient moins de 50 ans, 37 avaient plus de 50 ans. On note que 4 patients de plus de 50 ans et 2 patients de moins de 50 ans ont eu un échec d'éradication.

Le test exact de Fisher ne montre pas de différence significative entre le succès d'éradication chez les patients de moins de 50 ans et ceux de plus de 50 ans ($p=0,67 > 0,05$ test unilatéral). L'Odds Ratio calculé est de 1,03 avec IC95 [0.17 ; 6.2] ne montrant pas de différence statistiquement significative entre les plus de 50 et les moins de 50 ans (cf. Tableaux II et III en annexe).

8.3.5.3. Effets secondaires

Sachant que les effets secondaires liés au traitement n'étaient pas renseignés systématiquement dans les dossiers des patients, il n'a pas été possible d'évaluer une proportion de personnes ayant présenté des effets indésirables.

Six patients ont présenté des effets indésirables :

- une s'est plainte de nausées, vomissements et a continué le traitement;
- deux se sont plaintes d'intolérance au traitement avec le même type de symptômes associés à des symptômes neurologiques (dysgueusie, céphalées) et ont suspendu leur traitement;
- une patiente a présenté une allergie au Pylera® avec prurit généralisé, nécessitant l'arrêt du traitement au bout de 3 jours.
- deux se sont plaints de symptômes neurologiques avec dysgueusie, maux de tête et vertige.

8.3.6. Le coût

Il est intéressant de comparer le coût de la quadrithérapie bismuthée avec le prix de la thérapie séquentielle qui sont toutes deux utilisées en première intention :

La thérapie séquentielle coûte :

- Amoxicilline 1g boîte de 14 comprimés (5,24euros)
- Clarithromycine 500mg boîte de 10 comprimés (10,57euros)
- Flagyl 500mg boîte de 14 comprimés (5,08 euros)
- Esomeprazole 20mg boîte de 28 comprimés : 8,75€

Ce qui revient à 29,64 euros pour un traitement séquentiel de 10 jours.

On remarque que la quadrithérapie Pylera® + Esomeprazole 20mg qui coûte 68,75€, est plus chère que la thérapie séquentielle. Pylera® revient donc à un coût 2,3 fois plus élevé que la thérapie séquentielle en choisissant l'IPP le moins cher pour les deux thérapies.

8.3.7. Proportion des dossiers étudiés inexploitable dans cette étude

Les dossiers pour lesquels j'ai effectué une recherche présentaient comme caractéristique première la prescription de Pylera® ; sachant que la date de mise sur le marché était mai 2013, j'ai donc sélectionné tous les dossiers présentant une biopsie, une analyse bactériologique ou un test respiratoire depuis cette date jusqu'en février 2014. Sur les 131 dossiers de patients consultés pour cette étude (patients diagnostiqués avec *Helicobacter pylori* positif suite à la réalisation d'une FOGD avec biopsie ou d'un test respiratoire), seuls 56 dossiers (42,7% des dossiers consultés) ont été inclus. Les autres dossiers n'ont pas été sélectionnés car ils étaient incomplets ou ne correspondaient pas au traitement étudié.

Les causes de non inclusion des dossiers médicaux des patients positifs pour *Helicobacter pylori* étaient :

- l'absence de contrôle d'éradication dans le dossier;
- l'absence de traitement d'éradication dans le dossier ;
- la présence d'un traitement autre que Pylera®.

8.4. Discussion

8.4.1. Chiffres relatifs à la cohorte

8.4.1.1. Nombre de patients, âge, sexe

La répartition femmes-hommes est déséquilibrée avec 33 femmes pour 23 hommes, correspondant à un sex-ratio de 0,7.

Mais selon les calculs statistiques, la différence n'est pas significative ; ces résultats sont en adéquation avec d'autres études par exemple celle de Elmanama et al [75]. L'infection touche donc indifféremment les deux sexes.

L'âge moyen et l'âge médian de la cohorte sont proches (55,4 ans et 56 ans). Cela montre que l'essentiel de la cohorte a un âge proche de 56 ans. Cet âge médian illustre le diagnostic tardif de l'infection à *Helicobacter pylori*. La bactérie a en effet été découverte suite à une plainte douloureuse du patient ou une complication telle que l'ulcère ou l'anémie par hémorragie digestive. Avant cela, l'infection est restée latente, n'engendrant pas ou peu de symptômes chez le patient.

Les patients de notre cohorte sont âgés de 20 à 91 ans. Cette amplitude d'âge reflète bien la prévalence d'*Helicobacter pylori* à tous les âges de la vie. Le recrutement de notre étude débute à 20 ans, cela indique que l'infection a une prévalence beaucoup plus faible chez les jeunes que chez les adultes en France. Mais l'infection peut se déclarer à un âge beaucoup plus précoce.

8.4.1.2. Proportion de prescriptions de Pylera®

Pylera® n'a pas été prescrit en première intention chez tous les patients, d'autant plus que chaque médecin a sa préférence en termes de traitement de première ligne. Certains le prescrivent après échec de la thérapie séquentielle ou lorsqu'il y a une allergie à la pénicilline, tandis que d'autres l'utilisent en première intention. Il n'a pas été possible de définir une proportion de prescription des différentes thérapeutiques. De plus, Pylera® est une nouvelle thérapie qui n'est pas connue de tous les médecins notamment généralistes.

8.4.2. Contrôle d'éradication

Le contrôle d'éradication est majoritairement réalisé par test respiratoire à l'urée marquée ¹³C.

Cela s'explique par le fait que le test respiratoire est un test non invasif, simple d'utilisation, bien accepté par les patients, accessible aux médecins traitants et facile à mettre à œuvre en laboratoire.

Les indications de contrôle d'éradication par fibroscopie sont limitées aux complications comme par exemple, l'ulcère gastrique ou le cancer. Le contrôle fibroscopique permet alors de s'assurer de la cicatrisation des lésions, même si une amélioration clinique est constatée chez le patient.

On peut noter que malgré le fait que le test respiratoire soit simple d'utilisation, le circuit contraignant médecin-pharmacien-laboratoire ou la disparition des signes cliniques chez les patients font que le contrôle n'est pas toujours effectué.

8.4.3. Taux de succès de Pylera®

Comme on l'a vu dans cette étude le taux d'éradication avec la quadrithérapie bismuthée est de 89,3% ce qui est en concordance avec l'étude HPST 99-CUS01 (87,7%) et l'étude PYLHp01-01(92,6%) [76]. On remarque que ce pourcentage est bien plus élevé que l'ancien protocole à base IPP, amoxicilline, clarithromycine qui n'excède pas les 70%. Une observation importante à souligner ici est que l'échec de la thérapie est plus lié à l'arrêt du traitement qu'à l'efficacité du principe actif ou qu'aux résistances potentielles vis-à-vis de ces antibiotiques ; mais une cohorte de patients plus importante aurait été nécessaire pour le justifier.

8.4.4. Analyse statistique des paramètres sexe et âge

8.4.4.1. Sexe

Le test de Fisher ne montre pas de différence significative de succès d'éradication entre femmes et hommes.

Cependant, l'estimation des rapports de cotes est en faveur d'un plus grand nombre de succès d'éradication chez les hommes que chez les femmes, avec un intervalle de confiance large (OR= 1,45 [0,24 – 8,66]).

Sur 6 échecs, 3 femmes ont présenté des effets indésirables imposant l'arrêt précoce du traitement, ainsi responsables de l'échec de la thérapie. Ces effets ont aussi été perçus chez des patients de sexe masculin mais n'ont pas abouti à un arrêt du traitement. Au vu de ces résultats, la tolérance au traitement semble être plus faible chez les femmes, ce qui pourrait expliquer un rapport de cotes en faveur d'un plus grand nombre de succès chez les hommes. Mais nous ne pouvons pas en faire une généralité et conclure sur ces résultats compte tenu du manque de cas dans notre cohorte.

8.4.4.2. Age

Les tests de Fisher ne montrent pas de différence significative de succès d'éradication entre les différentes classes d'âge.

Le calcul de l'Odds ratio est en faveur d'un plus grand nombre de succès d'éradication chez les moins de 50 ans, (OR= 1,03 [0.17 - 6.2]). Cependant, la valeur de l'Odds ratio de 1.03 est très proche de 1 (absence de différence significative) et l'intervalle de confiance est très large. Compte tenu de la faible taille de notre cohorte, conférant peu de puissance à notre étude, cette différence est probablement négligeable : on peut probablement conclure à une absence de différence de succès d'éradication entre les moins et les plus de 50 ans.

Si l'on considère cependant cette différence de succès d'éradication comme non négligeable, le plus grand nombre de succès d'éradication chez les moins de 50 ans pourrait s'expliquer par une moindre résistance bactérienne. En effet, plus les patients sont âgés, plus ils ont statistiquement reçu d'antibiotiques dans leur vie, toutes classes confondues. Plus cette exposition aux antibiotiques est importante, plus le risque de sélectionner des bactéries résistantes aux antibiotiques est grand. Cela pourrait alors expliquer que l'on rencontre plus d'échec d'éradication chez les patients plus âgés, porteurs d' *Helicobacter pylori* résistants aux antibiotiques utilisés dans notre étude.

Une étude plus puissante avec une cohorte plus importante permettrait de confirmer ou d'infirmer cette tendance statistique.

8.4.5. Effets secondaires de Pylera®

Nous ne disposons pas de données complètes concernant les effets secondaires liés à Pylera®, ce paramètre n'ayant pas systématiquement été renseigné dans les dossiers de la cohorte.

Deux patientes ont rapporté une intolérance de type gastro-intestinale (nausées et vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) et neurologique (céphalée et dysgueusie),

responsable de l'arrêt du traitement. Une autre a continué la thérapie malgré des troubles gastro-intestinaux.

Ces cas d'intolérance digestive sont probablement dû à la clarithromycine.

Une autre patiente a présenté une allergie et des éruptions cutanées, imposant l'arrêt précoce du traitement.

Deux hommes ont rapporté des effets indésirables de type neurologique (dysgueusie, maux de tête, vertiges), probablement liés au bismuth.

La petite taille de l'échantillon et l'absence de recueil systématique des effets indésirables ne nous permettent pas de tirer de conclusions sur la tolérance des patients vis-à-vis du traitement.

8.4.6. Le coût

Le coût de la quadrithérapie bismuthée est plus cher que la thérapie séquentielle indiquée aussi en première ligne.

Comme indiqué ci-dessus, le coût de la quadrithérapie bismuthée par rapport au prix de la thérapie séquentielle est 2,3 fois plus cher (68,75€ contre 29,64€ en choisissant le même IPP).

8.4.7. Évaluation des pratiques professionnelles

8.4.7.1. Pratiques thérapeutiques

Aujourd'hui Pylera® est prescrit en première intention de même que la thérapie séquentielle, bien que plusieurs études montrent que Pylera® présente un pourcentage d'éradication supérieur à la thérapie séquentielle.

Tous les médecins ne prescrivent pas cette nouvelle thérapie comme on a pu le voir dans cette étude. Le coût bien plus élevé que la thérapie séquentielle et la nécessité de prendre 12 gélules par jour rendant l'observance plus difficile à respecter, peut influencer les médecins dans leur choix de prescription et expliquer pourquoi certains médecins l'utilisent uniquement en deuxième intention.

8.4.7.2. Pratiques bactériologiques

La mise en évidence de la bactérie par culture des biopsies et test rapide à l'uréase n'a pas été demandée lorsqu'il s'agissait de patients en cabinet privé, cependant il est effectué quelquefois en milieu hospitalier.

De la même façon l'antibiogramme n'a pas été demandé en cabinet privé, mais certaines biopsies en milieu hospitalier bénéficient d'une recherche de résistance *via* l'antibiogramme. Comme on peut le voir, les gastro-entérologues font davantage appel aux anatomo-pathologistes qu'aux biologistes, alors qu'un antibiogramme permettrait de détecter dès le départ une résistance aux macrolides ou aux fluoroquinolones. Ce dernier n'est effectué

majoritairement qu'en cas de deux échecs d'éradication. C'est d'ailleurs le protocole énoncé par le GEFRRH (Groupe d'étude français de recherche et d'éradication d'*Helicobacter pylori*). En terme de rapidité et de coût, l'antibiogramme associé à la culture n'est pas plus long et coûteux que les techniques histologiques mais en pratique l'utilisation de techniques bactériologiques nécessite plusieurs biopsies ce qui rallonge le temps de la fibroscopie déjà assez désagréable pour le patient.

8.4.7.3. Pratique du contrôle d'éradication d'*Helicobacter pylori*

Comme on a pu le voir, le test respiratoire est majoritairement utilisé pour vérifier l'efficacité du traitement mais celui-ci n'est pas toujours effectué ; de nombreux dossiers n'en présentaient pas. Il est donc important de se demander pourquoi

- Pour les gastro-entérologues qui prescrivait eux-mêmes Pylera[®], une ordonnance correspondant au test respiratoire était soit donnée en même temps que celle de Pylera[®], soit au cours d'une autre consultation.
- Certains gastro-entérologues envoyaient une lettre au médecin traitant expliquant la nécessité d'éradiquer la bactérie et indiquant la nécessité de faire un test respiratoire au moins un mois après l'arrêt du traitement.

L'absence de test respiratoire peut aussi venir du patient.

Il est possible que par la disparition des symptômes et pensant avoir éradiqué la bactérie, le patient ne se sente pas dans l'obligation de faire le test respiratoire.

Le délai entre la délivrance de Pylera[®] et l'utilisation du test respiratoire est d'un à deux mois, cet intervalle de temps relativement long peut être la cause de perte ou d'oubli de l'ordonnance présentant la prescription du test respiratoire.

8.4.8. Proposition d'amélioration des pratiques

Une proposition d'amélioration des pratiques au niveau du contrôle d'éradication serait de faire sur l'ordonnance de prescription de Pylera[®], la prescription du test respiratoire en expliquant que ce dernier devra être délivré en pharmacie et effectué au laboratoire d'analyse médicale un à deux mois après l'arrêt du traitement. Une fiche protocolaire pourrait même être adjointe avec l'ordonnance pour être sûr que toutes les informations nécessaires soient bien comprises par les patients.

Bien sûr le rôle du pharmacien est important lors de la délivrance du kit, il se doit de rappeler au patient le protocole et parfois même de le rassurer en lui rappelant que le test est invasif, simple et très rapide.

Une autre alternative serait de faire comme certains spécialistes le faisaient, deux ordonnances avec une fiche protocolaire indiquant toutes les démarches nécessaires pour contrôler au mieux l'éradication de la bactérie.

On pourrait sans doute discuter de l'intérêt de sensibiliser le médecin traitant par un document de conseil de suivi d'éradication.

Un dernier point qui permettrait une amélioration des pratiques, bien que je ne remette en cause les pratiques des spécialistes et des généralistes, serait l'usage systématique de

l'antibiogramme. De plus en plus de souches d'*Helicobacter pylori* sont résistantes aux antibiotiques et particulièrement à la clarithromycine. Ainsi utiliser Pylera® et ne pas faire d'antibiogramme tend à sélectionner des souches qui seront très certainement résistante à cette quadrithérapie dans quelques années. D'autant plus qu'un antibiogramme associé à une thérapie séquentielle reviendrait moins cher que Pylera® ; de nombreux tests rapides comme Helico-DR® permettent aujourd'hui de déceler rapidement à partir d'une biopsie la présence de la bactérie et de mettre en évidence les différentes mutations connues actuellement. Cela peut être une solution d'avenir permettant de diminuer l'émergence de mutants résistants.

CONCLUSION

Helicobacter pylori est une bactérie présente dans de nombreux estomacs humains, sa présence est souvent asymptomatique, retardant ainsi son diagnostic. Elle est responsable à elle seule de nombreux cancers gastriques, deuxième cancer mondial ; d'ulcères gastro-duodénaux, de lymphomes de MALT et de nombreux désagréments gastriques à type d'épigastrie et de dyspepsie.

Son dépistage est simple, de nombreuses techniques invasives et non invasives existent à l'heure actuelle mais son éradication pose parfois problème. Les résistances accrues aux macrolides et à la lévofloxacine en font un redoutable ennemi pour les cliniciens. De nouveaux protocoles ont été mis en place récemment par le Groupe d'Etude Français de recherche d'*Helicobacter pylori* (GEFH) et depuis mai 2013 une nouvelle quadrithérapie bismuthée : Pylera® a vu le jour. Cette thérapie au même titre que la thérapie séquentielle peut être utilisée en première ligne.

Cette étude a donc permis de montrer que cette quadrithérapie présentait un pourcentage d'éradication supérieur à la trithérapie (amoxicilline, clarithromicine et IPP) voire supérieur à la thérapie séquentielle mais une étude plus puissante avec une cohorte plus importante aurait été nécessaire.

On remarque aussi que des effets indésirables ont été déclarés, le manque de tolérance au traitement pour certains sujets a donc été la cause de l'échec.

De plus cette étude a permis d'identifier les différentes pratiques actuelles de prise en charge des patients avec *Helicobacter pylori* positif et de mettre en évidence bien que je ne remette en cause les pratiques des différents médecins, l'absence systématique de test respiratoire nécessaire au jugement de l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Marshall BJ. Histoire de la découverte de *Helicobacter pylori*. In : Mégraud F, Lamouliatte H, eds. *Helicobacter pylori*. Paris : Elsevier, 1996 : 35-43 ; (vol. 1).
- [2] Raymond J. Infection à *Helicobacter pylori*. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 13 nov 2000;3(5):367-75.
- [3] Press Release: The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine to Barry J. Marshall and J. Robin Warren [Internet]. 2013 [cité 29 août 2013]. Disponible sur: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/press.html
- [4] "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005". *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2013. Web. 30 Sep 2013. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/
- [5] De Korwin J-D, Lehours P. *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. *EMC - Gastro-Entérologie*. janv 2010;5(3):1-16.
- [6] Mégraud F. *Helicobacter pylori* : caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques. *La Presse Médicale*. mars 2008;37(3, Part 2):507- 512.
- [7] Isabelle C. Arnold, Nina Dehzad, Sebastian Reuter, Helen Martin, Burkhard Becher, Christian Taube, Anne Müller. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T-cells. *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 121, Number 8 DOI: [10.1172/YCI45041](https://doi.org/10.1172/YCI45041)
- [8] Bouarioua N, Merrouche M, Pospai D, Mignon M. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« *Helicobacter pylori* ». *EMC - Gastro-entérologie*. janv 2007;2(4):1- 12.
- [9] Quels sont les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori* ? <http://www.em-premium.com/data/revues/03998320/00273-C2/401/> [Internet]. 29 févr 2008 [cité 1 sept 2013]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/99471/resultatrecherche/2>
- [10] Kalali B, Mejias-Luque R, Javaheri A, Gerhard M. *H. pylori* Virulence Factors: Influence on Immune System and Pathology. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 21 janv 2014 [cité 31 janv 2014];2014. Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/426309/abs/>
- [11] LAMARQUE D, NHIEU JTV, BREBAN M. Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aiguë et chronique par *Helicobacter pylori* ? <http://www.em-premium.com/data/revues/03998320/00273-C2/391/> [Internet]. 29 févr 2008 [cité 2 sept 2013]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/99470/resultatrecherche/7>
- [12] Stabile BE, Smith BR, Weeks DL. *Helicobacter pylori* Infection and Surgical Disease—Part I. *Current Problems in Surgery*. nov 2005;42(11):756-789.
- [13] Biomnis. *Helicobacter pylori*. In : *Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées*. [en ligne]. Disponible sur :

http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HELICOBACTER_PYLORI.pdf. (Page consultée le 10 décembre 2013)

[14] MÉGRAUD F. Quand et comment s'infecte-t-on par Helicobacter pylori ? /data/revues/03998320/00273-C2/374/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 2 oct 2013]; Disponible sur: <https://masson.fr/article/99468>

[15] Aziz RK et al., Contaminated water as a source of Helicobacter pylori infection, J Adv Res (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.007>

[16] THOMSON A. B. R., SHAFFER E. A., PARÉ P., ADAMS P. C., BAIK S. K., BAIN N., GROVER P. T., HEATHCOTE J., KICHIAN G., LEE S. S., LEVY G. A., 2005. Principes fondamentaux de gastro-entérologie: États pathologiques et démarches thérapeutiques; Janssen-Ortho Inc, 5ème édition. Vancouver, Canada, pp 165-167

[17] Delchier J-C. Manifestations digestives de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. La Presse Médicale. mars 2008;37(3, Part 2):519- 524.

[18] Uzan A, Diébold M-D, Cadiot G, Zeitoun P. Les gastrites chroniques non liées à Helicobacter pylori. Hépatogastro. 22 sept 1998;5(5):339-46.

[19] 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

[20] ds http://www.sfed.org/documents_sfed/files/mediatheque/vd12_kgastrisqfactprevent.pdf

[21] Peyrin-Biroulet L, Bigard M-A. Dyspepsie. EMC - Hépatogastroentérologie. Avr 2005;2(2):105-123.

[22] FMC-HGE » Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle [Internet]. [cité 22 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/prise-en-charge-de-la-dyspepsie-fonctionnelle/>

[23] THOMSON A. B. R., SHAFFER E. A., PARÉ P., ADAMS P. C., BAIK S. K., BAIN N., GROVER P. T., HEATHCOTE J., KICHIAN G., LEE S. S., LEVY G. A., 2005. Principes fondamentaux de gastro-entérologie: États pathologiques et démarches thérapeutiques; Janssen-Ortho Inc, 5ème édition. Vancouver, Canada, pp 184-187

[24] Pillon F. Le point sur l'ulcère gastroduodénal. Actualités Pharmaceutiques. févr 2008;47(471):23-25.

[25] Delchier J-C. Les lésions pré-cancéreuses gastriques : quelle prévention ? <http://www.em-premium.com/data/revues/03998320/00285-sup/172/> [Internet]. 29 févr 2008 [cité 3 oct 2013]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/99982/resultatrecherche/1>

[26] Varon C, Mégraud F. Infection à Helicobacter pylori et cancer gastrique. Revue Francophone des Laboratoires. nov 2013;2013(456):67-76.

- [27] Courillon-Mallet A. Helicobacter pylori et cancer gastrique : qui « prévenir » ? Gastroentérologie Clinique et Biologique. avr 2009;33(4):301- 305.
- [28] Lehours P, Mégraud F. Infections à Helicobacter pylori et lymphome gastrique du MALT. Antibiotiques. mai 2005;7(2):97- 105.
- [29] DELCHIER J-C. Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de Helicobacter pylori. <http://www.em-premium.com/data/revues/03998320/00273-C2/453/> [Internet]. 29 févr 2008 [cité 7 oct 2013]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/99477/resultatrecherche/4>
- [30] Ruskoné-Fourmestreaux A. Les lymphomes gastriques du MALT. La Revue de Médecine Interne. août 2004;25(8):573- 581.
- [31] Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) de la zone marginale extraganglionnaire. Société canadienne du cancer. [en ligne]. http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/pathology-and-staging/types-of-nhl/malt-lymphoma/?region=on#Lymphome_MALT_estomac. [page consultée le 10 janvier 2014]
- [32] De Korwin J-D. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à Helicobacter pylori. La Presse Médicale. mars 2013;42(3):309- 317.
- [33] RICHY F, MÉGRAUD F. L'infection par Helicobacter pylori responsable d'affections extra-digestives : mythe ou réalité ? <http://www.em-premium.com/data/revues/03998320/00273-C2/459/> [Internet]. 29 févr 2008 [cité 7 oct 2013]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/99478/resultatrecherche/1>
- [34] Nahon S, Jouannaud V, Poupardin C, Lahmek P. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection à Helicobacter pylori. EMC - Gastro-entérologie. janv 2008;3(2):1-7.
- [35] Par quels moyens rechercher Helicobacter pylori avant et après éradication ? [/data/revues/03998320/00230010/3/](http://www.em-consulte.com/en/article/98118) [Internet]. 29 févr 2008 [cité 6 janv 2014]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/98118>
- [36] Wang XI, Zhang S, Abreo F, Thomas J. The role of routine immunohistochemistry for Helicobacter pylori in gastric biopsy. Annals of Diagnostic Pathology. août 2010;14(4):256- 259.
- [37] KORWIN J-D de. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à H. pylori. <http://www.em-premium.com/data/revues/03998320/00273-C2/380/> [Internet]. 29 févr 2008 [cité 8 oct 2013]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/99469/resultatrecherche/17>
- [38] Fiche bactériologique : diagnostic de l'infection à Helicobacter pylori. Groupe d'Etudes Français des Helicobacters. [document en ligne]. <http://www.helicobacter.fr/images/fiche%20diagnostic%20helicobacter%20pylori%20pour%20le%20site%20internet%20du%20gefhh.pdf>
- [39] Test rapide à l'uréase. Groupe d'Etudes Français des Helicobacters. [document en ligne]. <http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/test-rapide-a-lurease>

- [40] Agirdir BV, Bozova S, Derin AT, Turhan M. Chronic otitis media with effusion and *Helicobacter pylori*. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. mai 2006;70(5):829-834.
- [41] BURUCOA, C., J.-C. DELCHIER, A. COURILLON-MALLET, J.-D. de KORWIN, F. MEGRAUD, F. ZERBIB, J. RAYMOND, J.-L. FAUCHERE. 2013. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter* doi: 10.1111/hel.12030
- [42] Mégraud F. Infection à *Helicobacter pylori* : bonnes pratiques. *La Presse Médicale*. juill 2010;39(7-8):815- 822.
- [43] Test respiratoire à l'urée : HELICOBACTER PYLORI. Laboratoires de biologie médicale Ingels Vignon. [en ligne]. <http://www.laboratoires-ingelsvignon.com/manuel-de-prelevement/test-respiratoire-l%E2%80%99uree-helicobacter-pylori>. [page consultée le 08/12/13]
- [44] Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. avr 2007;21(2):299- 313.
- [45] Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchere JL, Kalach N, Labigne A, Lehours P, Megraud F, Raymond J. Revision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hepato Gastro* 2012 ; 19 : 475-502. doi : 10.1684/hpg.2012.0761
- [46] Cavallo J-D, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêtalactamines. *EMC - Maladies Infectieuses*. août 2004;1(3):129-202.
- [47] Mohammadi G, Nokhodchi A, Barzegar-Jalali M, Lotfipour F, Adibkia K, Ehyaei N, et al. Physicochemical and anti-bacterial performance characterization of clarithromycin nanoparticles as colloidal drug delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1 nov 2011;88(1):39- 44.
- [48] Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 16 déc 2013;12(1):35- 48.
- [49] Buxeraud J. Clarithromycine. *Actualités Pharmaceutiques*. juin 2008;47(475):35- 38.
- [50] Das Roy L, Giri S, Singh S, Giri A. Effects of radiation and vitamin C treatment on metronidazole genotoxicity in mice. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 15 mai 2013;753(2):65- 71.
- [51] Martínez V, Caumes E. Metronidazole. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128:903-9.
- [52] Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Clinical Infectious Diseases*. janv 2010;50(s1):S16-S23.
- [53] Djabarouti S, Boselli E, Allaouchiche B, Ba B, Nguyen AT, Gordien JB, et al. Determination of levofloxacin in plasma, bronchoalveolar lavage and bone tissues by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection using a fully automated extraction method. *Journal of Chromatography B*. 5 janv 2004;799(1):165-172.

- [54] Labetoulle M, Chiquet C. Les fluoroquinolones en ophtalmologie : modes d'actions et mécanismes de résistance. <http://www.em-premium.com/data/revues/01815512/00310008/795/> [Internet]. 20 nov 2008 [cité 12 janv 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/189475/resultatrecherche/7>
- [55] Chen H-Y, Yu M-C, Huang W-L, Wu M-H, Chang Y-L, Che C-R, et al. Molecular Detection of Rifabutin-Susceptible Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*. juin 2012;50(6):2085- 2088.
- [56] Kunin CM. Antimicrobial Activity of Rifabutin. *Clinical Infectious Diseases*. 1 avr 1996;22(Supplement 1):S3-S14.
- [57] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations de bonne pratique - les anti-secretoires gastriques chez l'adulte – argumentaire. [document en ligne]. Disponible sur : http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0d-pratiques-cliniques/reco_hors_has/antisecretoire-gastrique-argu.pdf. (page consultée le 10 janvier 2013)
- [58] Barnett NW, Hindson BJ, Lewis SW. Determination of Ranitidine and Salbutamol by Flow Injection Analysis with Chemiluminescence Detection. *Analytica Chimica Acta*. 29 mars 1999;384(2):151-158.
- [59] Gurney S, Carvalho L, Gonzalez C, Galaviz E, Sonstein F. An Efficacious and Cost-Effective Pharmacologic Treatment for Helicobacter pylori. *The Journal for Nurse Practitioners*. janv 2014;10(1):22- 29.
- [60] Wu T-S, Hu H-M, Kuo F-C, Kuo C-H. Eradication of Helicobacter pylori infection. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* [Internet]. [cité 12 janv 2014]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1607551X13002969>
- [61] Traitements de l'infection à H. pylori. Quel traitement ? Groupe d'Etudes Français des Helicobacters. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.helicobacter.fr/index.php/traitements-de-linfection-a-helicobacter-pylori/quel-est-le-traitement-de-linfection-a-h-pylori>. [page consultée le 01 janvier 2014]
- [62] <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/showProduct.html?productId=115441>
- [63] Courillon-Mallet A. Résistance de Helicobacter pylori: qui traiter et comment? *La Presse Médicale*. avr 2006;35(4, Part 2):657-662.
- [64] Le point sur la résistance de Helicobacter pylori aux antibiotiques. <http://www.em-premium.com/data/revues/12945501/00030004/215/> [Internet]. 16 févr 2008 [cité 13 janv 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/77504/resultatrecherche/1>
- [65] Wu W, Yang Y, Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterology Research and Practice* [Internet]. 5 juill 2012 [cité 13 janv 2014];2012. Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/grp/2012/723183/abs/>
- [66] Émile C. Antibiorésistances et retentissement sur l'éradication d' Helicobacter pylori. <http://www.em-premium.com/data/revues/09925945/00190394/17/> [Internet]. 30 juill 2008 [cité

13 janv 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/179349/resultatrecherche/3>

[67] Vaubourdolle M. Infectiologie. Méthodes d'études de la sensibilité des germes aux antibiotiques. Wolters Kluwer France; 2007, p.370-375.

[68] Joly-Guillou M-L. Intérêt du E-test dans le suivi de l'antibiothérapie. Réanimation. juin 2006;15(3):237-240.

[69] Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. Clin Microbiol Rev. avr 2007;20(2):280-322.

[70] Doorn L-J van, Glupczynski Y, Kusters JG, Mégraud F, Midolo P, Maggi-Solcà N, et al. Accurate Prediction of Macrolide Resistance in Helicobacter pylori by a PCR Line Probe Assay for Detection of Mutations in the 23S rRNA Gene: Multicenter Validation Study. Antimicrob Agents Chemother. 5 janv 2001;45(5):1500-1504.

[71] Ameziane N., Bogard M., Lamoril J. Principes de biologie moléculaire en biologie clinique. Elsevier. 2006; 705 pages. ISBN :2-84299-685-2

[72] PCR en temps réel : un concurrent à l'antibiogramme [Internet]. EM-Consulte. [cité 9 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/785973/article/pcr-en-temps-reelc-un-concurrent-a-lantibiogramme>

[73] Eradiquer H. pylori résistant aux antibiotiques par trithérapie guidée. *Medscape*. 16 mars 2012.

[74] Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, Corbel C, Lascols C, Deforges L, et al. Evaluation of a New Test, GenoType HelicoDR, for Molecular Detection of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori. J Clin Microbiol. 11 janv 2009;47(11):3600-3607.

[75] Abdelraouf AE. Risk Factors Associated with Helicobacter pylori Infection in Gaza, Palestine. The Islamic University Journal (Series of Natural Studies and Engineering). 2007;16:97- 110.

[76] Haute autorité de santé (HAS). Avis, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, 03 octobre 2012, PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule [en ligne]. Paris : Haute autorité de santé (HAS), 2012. 17 p. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/pylera_03102012_avis_ct12234.pdf

ANNEXES

	Femmes	Hommes	Total
Succès	29	21	50
Echecs	4	2	6
Total	33	23	56

Tableau I : Succès et échecs en fonction du sexe.

	<50 ans	>50 ans	Total
Succès	33	17	50
Echecs	4	2	6
Total	33	23	56

Tableau II : Succès et échecs en fonction de l'âge.

	ddl	p	OR [IC95]
Sexe	1	0,52	1,45[0.24-8.66]
Femme-Homme	1	0,67	1,03[0.17-6.20]

Tableau III : Récapitulatif des résultats obtenus. (ddl : degré de liberté, OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de confiance).

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Sommaire	6
Liste des Abréviations.....	10
Introduction.....	13
1. Chapitre 1 : Généralités.....	14
1.1. Historique	14
1.2. Caractéristiques bactériologiques :.....	16
1.2.1. Taxonomie	16
1.2.2. Morphologie et mobilité	16
1.2.3. Caractéristique génotypique :	17
1.2.4. Caractéristiques biochimiques et culturales :	17
2. Chapitre 2 : Physiopathologie de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> :	19
2.1. Mécanismes de défense et de réparation de la muqueuse gastroduodénale.....	19
2.1.1. Le rôle du mucus	19
2.1.2. Rôle de la sécrétion de bicarbonate :.....	20
2.1.3. Rôle des cellules épithéliales :.....	20
2.1.4. Rôle de la vascularisation muqueuse :	21
2.1.5. Rôle du monoxyde d'azote (NO)	21
2.1.6. Rôle des prostaglandines.....	21
2.2. Les facteurs de virulences	22
2.2.1. Facteurs de colonisation.....	22
2.2.2. Les facteurs de persistance :	22
2.2.3. Les facteurs de pathogénicité :	23
3. Chapitre 3 : Epidémiologie	26
3.1. Prévalence et incidence de l'infection :	26
3.2. Réservoir d' <i>H. pylori</i> :	26
3.2.1. L'Homme	26
3.2.2. Les animaux	27
3.2.3. L'environnement	27
3.3. Sources de contamination.....	27

3.3.1.	Vomissures	27
3.3.2.	Salive.....	27
3.3.3.	Selles.....	27
3.3.4.	Eau	28
3.4.	Mode de transmission :.....	28
3.4.1.	La voie fécale orale :.....	28
3.4.2.	La voie orale-orale :.....	28
3.4.3.	La voie iatrogène :	29
4.	Chapitre 4 : Les pathologies	29
4.1.	Gastrite aiguë ou chronique à <i>Helicobacter pylori</i>	29
4.2.	Dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle	32
4.3.	L'ulcère duodénal et gastrique :.....	36
4.4.	L'atrophie gastrique :	39
4.5.	La métaplasie intestinale.....	39
4.6.	Le cancer gastrique :.....	40
4.6.1.	Les facteurs jouant un rôle dans la cancérogénèse	40
4.6.2.	Diagnostic du cancer	42
4.6.3.	L'intérêt d'éradiquer <i>Helicobacter pylori</i> en prévention.....	42
4.6.4.	Comment prévenir le cancer ?	43
4.7.	Lymphome gastrique de MALT.....	43
4.7.1.	Classification du lymphome de MALT	46
4.7.2.	Traitement du lymphome de MALT de l'estomac.....	48
4.8.	Autres pathologies associées à une infection à <i>Helicobacter pylori</i> :	49
4.8.1.	Le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) :	49
4.8.2.	L'anémie ferriprive :	49
4.8.3.	Déficit en vitamine B12 :	49
5.	Chapitre 5 : Diagnostic	50
5.1.	Méthodes invasives.....	50
5.1.1.	L'examen anatomo-pathologique	50
5.1.2.	Diagnostic bactériologique.....	51
5.1.3.	Test rapide à l'uréase :	54
5.1.4.	PCR.....	55
5.2.	Méthodes non invasives :.....	56
5.2.1.	La sérologie :.....	56
5.2.2.	Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 :.....	59

5.2.3.	Détection antigénique dans les selles :	62
5.3.	Stratégie diagnostique	63
5.3.1.	Dépistage avec biopsies gastriques :.....	63
5.3.2.	Dépistage sans biopsie gastriques.....	64
5.3.3.	Le contrôle d'éradication	64
5.4.	Indications de recherche et d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	65
6.	Chapitre 6 : Traitement des infections à <i>Helicobacter pylori</i>	66
6.1.	Arsenal thérapeutique.....	66
6.1.1.	Les antibiotiques :.....	66
6.1.2.	Les anti-sécrétoires	70
6.2.	Schémas thérapeutiques.....	72
6.2.1.	Le traitement de première ligne	73
6.2.2.	Le traitement de deuxième ligne :	73
6.2.3.	Le traitement de troisième ligne :.....	73
6.2.4.	Les deux options thérapeutiques actuelles :.....	74
6.3.	Facteurs d'échecs d'éradication :.....	78
6.3.1.	La mauvaise observance du traitement	78
6.3.2.	La résistance aux antibiotiques :	79
7.	Chapitre 7 : Détermination de la sensibilité d' <i>Helicobacter pylori</i> aux antibiotiques.....	82
7.1.	Les méthodes phénotypiques	82
7.1.1.	La méthode de dilution en agar	82
7.1.2.	La méthode de dilutions en milieu liquide	83
7.1.3.	La méthode de diffusion à l'aide de disques d'antibiotiques	85
7.1.4.	Le test epsilomètre (E-test)	86
7.2.	Méthodes génotypiques.....	87
7.3.	Quelles résistances sont recherchées en pratique ?.....	88
8.	Chapitre 8 : Etude rétrospective	91
8.1.	Objectifs de l'étude	91
8.2.	Matériels et méthodes	91
8.2.1.	Type d'étude.....	91
8.2.2.	Les patients.....	91
8.2.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion :.....	91
8.2.4.	Déroulement de l'étude	92
8.3.	Résultats	95
8.3.1.	Chiffres relatifs à la cohorte	95

8.3.2.	Proportion de personnes diagnostiquées suite à une fibroscopie ou à un test respiratoire	96
8.3.3.	Proportion d'analyses bactériologiques.....	97
8.3.4.	Taux de succès de Pylera®	98
8.3.5.	Analyse statistique des paramètres	98
8.3.6.	Le coût	100
8.3.7.	Proportion des dossiers étudiés inexploitable dans cette étude	101
8.4.	Discussion	101
8.4.1.	Chiffres relatifs à la cohorte	101
8.4.2.	Contrôle d'éradication.....	102
8.4.3.	Taux de succès de Pylera®	102
8.4.4.	Analyse statistique des paramètres sexe et âge	103
8.4.5.	Effets secondaires de Pylera®	103
8.4.6.	Le coût	104
8.4.7.	Évaluation des pratiques professionnelles.....	104
8.4.8.	Proposition d'amélioration des pratiques.....	105
CONCLUSION		107
BIBLIOGRAPHIE.....		108
ANNEXES.....		114
TABLE DES FIGURES		119
TABLE DES TABLEAUX.....		121
SERMENT DE GALIEN.....		122

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : BJ Marshall et JR Warren (Prix Nobel de Médecine et de Physiologie) [4].	15
Figure 2: Helicobacter pylori vu au microscope électronique [7].	16
Figure 3 : Aspect d'une culture d'Helicobacter pylori sur milieu PYL. (Photo prise au laboratoire de bactériologie de Cahors dans le LOT).	18
Figure 4: Effet de l'îlot de pathogénicité cag sur la cellule épithéliale [6].	24
Figure 5 : Interaction entre Helicobacter pylori et l'hôte : mécanisme physiopathologique de l'infection [12].	25
Figure 6 : Conséquences de la topographie de la gastrite sur la sécrétion acide [17].	30
Figure 7 : Classification de Sydney [17].	31
Figure 8 : Classification OLGA [20].	32
Figure 9 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'une dyspepsie [21].	33
Figure 10 : Critères de Rome III (Dyspepsie fonctionnelle) [22].	35
Figure 11: Expression de l'affection gastroduodénale à Helicobacter pylori en fonction de la topographie de la gastrite chronique et de ses conséquences sur la sécrétion acide. (G : gastrine; H+: acide; N : normal) [5].	37
Figure 12: Physiopathologie des maladies ulcéreuses gastrique et duodénale secondaires à l'infection à Helicobacter pylori [5].	38
Figure 13: Score de métaplasie intestinale [20].	40
Figure 14 : Relations entre infection à Helicobacter pylori et lymphome gastrique du MALT [5].	44
Figure 15 : Représentation schématique du tissu lymphoïde du tube digestif (MALT) [28].	45
Figure 16 : Classification d'Ann-Arbor [31].	46
Figure 17 : Classification selon le Système TNM [31].	47
Figure 18 : H. pylori détecté par immunohistochimie (en brun, contre coloration hématoxyline) à la surface de la muqueuse et dans la lumière des glandes gastriques sur une coupe de muqueuse fundique présentant une gastrite. Grossissement x100 [26].	51
Figure 19 : Exemple d'un test rapide à l'uréase CLOtest [40].	55
Figure 20 : Les méthodes diagnostiques de l'infection à Helicobacter pylori sur biopsies gastriques [32].	56
Figure 21 : Performances diagnostiques de 29 troussees dédiées au sérodiagnostic de l'infection par Helicobacter pylori [41].	58
Figure 22 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au 13C [42].	60

Figure 23 : Exemple de test de détection des antigènes d'Helicobacter pylori dans les selles, ImmunoCard Stat! HpSA [44].	62
Figure 24 : Les méthodes diagnostiques de l'infection à Helicobacter pylori ne nécessitant pas de biopsies gastriques [32].	63
Figure 25 : Recommandations de recherche et d'éradication d'Helicobacter pylori [45].	65
Figure 26 : Structure de l'amoxicilline [46].	66
Figure 27 : Structure de la clarithromycine [47].	67
Figure 28 : Structure du métronidazole [50].	68
Figure 29 : Structure de la lévofloxacine [53].	69
Figure 30 : Structure de la Rifabutine [55].	70
Figure 31 : Structure de la Ranitidine [58].	72
Figure 32 : Photographie de la boîte et du packaging de la spécialité Pylera®.	75
Figure 33 : Prise en charge thérapeutique de l'infection à H. pylori chez l'adulte [61].	77
Figure 34 : Taux de résistance d'Helicobacter pylori dans les différents continents [65].	81
Figure 35 : Détermination de la CMI d'un antibiotique avec la méthode par dilutions en milieu solide [67].	83
Figure 36 : Détermination de la CMI et de la CMB d'un antibiotique avec la méthode par dilutions en milieu liquide [67].	84
Figure 37 : Exemple d'un E-test [68].	86
Figure 38 : Test HelicoDR® [74].	89
Figure 39 : Proportion de la cohorte traitée par les différents types de praticiens.	96
Figure 40 : Proportion de sujets diagnostiqués par fibroscopie ou par test respiratoire.	96
Figure 41 : Proportion d'analyses bactériologiques effectuées.	97
Figure 42 : Pourcentage de succès d'éradication dans la cohorte.	98
Figure 43 : Nombre de succès et d'échecs d'éradication chez les hommes et les femmes.	99
Figure 44 : Pourcentage de réussite d'éradication d' Helicobacter pylori chez les femmes et les hommes.	99

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I: Mécanismes de défense et facteurs d'agression de la muqueuse gastroduodénale [23]... 36	36
Tableau II : Liste et posologie usuelle des inhibiteurs de la pompe à protons [57]..... 73	73
Tableau III : Concentrations et diamètres critiques des différents antibiotiques testés [38]..... 85	85

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

HELICOBACTER PYLORI : ETUDE RETROSPECTIVE SUR L'EFFICACITE DE PYLERA®

Résumé :

Helicobacter pylori bacille à Gram négatif spiralé, est aujourd'hui bien connu pour être responsable d'ulcère gastroduodéal. De nombreux schémas thérapeutiques existent actuellement, mais l'augmentation continue des résistances de cette bactérie vis-à-vis des antibiotiques tend à diminuer leur efficacité. Si bien qu'en France actuellement la résistance à la clarithromycine, molécule clé de la trithérapie a dépassé les 20%. Depuis mai 2013, une nouvelle spécialité a vu le jour en France, Pylera® associant en une gélule bismuth, métronidazole et tétracycline et formant avec un IPP, la « quadrithérapie bismuthée ».

Devant cette nouvelle stratégie thérapeutique, nous avons voulu évaluer son efficacité, par une étude rétrospective d'une cohorte de 56 patients de l'hôpital ou ayant suivi une consultation au cabinet privé de gastroentérologie de la ville de Cahors dans le Lot (46). Ces 56 patients ont été traité par Pylera®, à la suite d'un diagnostic *H.pylori* positif. Cette cohorte comportait 33 femmes (59%) et 23 hommes (41%) soit un sex-ratio de 0,7. Les âges allaient de 20 à 91 ans avec un âge moyen de 55,4 ans et un âge médian de 56 ans. Chez les femmes, l'éradication a été un succès dans 29 cas (87,9%) et chez les hommes dans 21 cas (91,3%). Pylera® a donc eu pour cette cohorte un succès sur 50 cas parmi 56 (89,3%).

En comparant ces résultats (89,3%) à la trithérapie conventionnelle (amoxicilline-clarithromycine-IPP) dont l'efficacité n'excède pas les 70% actuellement en France ; Pylera® s'avère être une stratégie convaincante.

MOTS-CLES : *Helicobacter pylori*, Pylera®, étude rétrospective, ulcère gastroduodéal.

HELICOBACTER PYLORI : A RESTROSPECTIVE STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF PYLERA®

Abstract :

Helicobacter Pylori, a gram-negative, rod-shaped, spiral bacterium is well known for being a major cause for the development of peptic ulcer. Many treatment regimens currently exist, but the continuing growth in the resistances of this bacteria against antibiotics tends to weaken their efficiency. So that in France, the resistance against the clarithromycin, a key molecule of the triple therapy, has exceed 20%. Since May 2013 in France, a new medicine came to the market called Pylera®. This medicine combines in one capsule bismuth, metronidazole and tetracyclin. This capsule associated with a proton-pump inhibitor (PPI) becomes « Bismuth-based Quadruple Therapy».

Considering this new therapeutic strategy, our objective was to evaluate its effectiveness with a retrospective study. This study includes a cohort of 56 patients who had received the prescription from the hospital or from a private consultation with a specialist. This study took place in a little town called Cahors in Lot (46). Those 56 patients have been treated by Pylera® following a *H.pylori* positive diagnosis. This cohort included 33 women (59%) and 23 men (41%), so a sex-ratio of 0.7. Ages ranged from 20 to 91 years old, with an average of 55.4 years old and a median of 56 years old. We notified that the eradication for women has been a success in 29 cases (87.9%) and in 21 cases for men (91.3%). The medicine had been a success for 50 cases among 56 cases (89.3%).

By comparing this result of 89.3% to the conventional triple therapy (amoxicillin-clarithromycin-PPI), the effectiveness of which does not exceed 70% in France, it must be noted that Pylera® turns out to be a cogent strategy.

Keywords : *Helicobacter pylori*, Pylera®, retrospective study, peptic ulcer.

Discipline : Pharmacie