

# MALADIE ULCEREUSE ET GASTRITES

## À L'HEURE D'*Helicobacter Pylori*

Paris, 12 et 13 octobre 1995

Cité des Sciences et de l'Industrie, La Villette

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie,

Société Française de Chirurgie Digestive,

Société Française d'Endoscopie Digestive,

Société Française de Microbiologie,

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Groupe d'Etude Français des Helicobacter

Avec la participation de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale

### AVANT - PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM).

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le Jury de la Conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANDEM.

Comité d'Organisation:

Président: M.A. BIGARD (Gastroentérologue, Hôpital de Brabois, Nancy);

P. CARAYON (Gastroentérologue, Hôpital Jean Minjoz, Besançon); F. CARPENTIER (Méthodologie, ANDEM, Paris); R. COLIN (Gastroentérologue, Hôpital Charles Nicolle, Rouen); A. DUROCHER (Méthodologie, ANDEM, Paris), F. LACAINE (Chirurgien digestif, Hôpital Tenon, Paris); H. LAMOULIATTE (Gastroentérologue, Hôpital St André, Bordeaux); T. MAY (Infectiologue, Hôpital de Brabois, Nancy); L. PAZART (Méthodologie, ANDEM, Paris); Y.

PIEMONT (Microbiologiste, Faculté Louis Pasteur, Strasbourg).

Jury:

Président: R. COLIN (Gastroentérologue, Hôpital Charles Nicolle, Rouen);

J.C. ARNAL (Gastroentérologue, Centre Hospitalier, Dax); J.F. BERGMANN (Interniste, Hôpital Lariboisière, Paris); J.P. BRU (Infectiologue, Centre Hospitalier, Annocoy); D. CLOAREC (Gastroentérologue, Nantes); M.D. DIEBOLD (Anatomo-pathologiste, Hôpital Robert Debré, Reims), J.L. DUPAS (Gastroentérologue, Hôpital Nord, Amiens); P.L. FAGNIEZ (Chirurgien Digestif, Hôpital Henri Mondor, Créteil); P. HOUCKE (Gastroentérologue, Lille); J. LAFON (Gastroentérologue, Centre Hospitalier, Aix-en-Provence); J.P. LAFONT (Médecin Généraliste, Morières-les-Avignon); A. MARIE (Journaliste médical, Le Quotidien du Médecin, Paris); E. MONNET (Epidémiologiste, Hôpital St Jacques, Besançon); M. WEBER (Microbiologiste, Hôpital Central, Nancy).

L'organisation de cette conférence de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apportée par les laboratoires:

Abbott - Astra - SK Beccham - Bellon - Byk - Fournier - Glaxo - Houdé - Ipsen - Lilly - MSD - Pfizer- SanofiWinthrop - Synthélabo - Takéda.

Experts:

G. BOMMELAER (Gastroentérologue, Hôtel Dieu, Clermont-Ferrand); J.F. BRETAGNE (Gastroentérologue, Hôpital Pontchaillou, Rennes); S. BRULEY DES VARANNES (Gastroentérologue, Hôpital Laënnec, Nantes); J.C. DELCHIER (Gastroentérologue, Hôpital Henri Mondor, Créteil); M. DELTENRE (Gastroentérologue, Hôpital Brugmann, Bruxelles); E.D. DORVAL (Gastroentérologue, Hôpital Trousseau, Tours); J.F. FLEJOU (Anatomo-pathologiste, Hôpital Beaujon, Clichy); F. LACAINE (Chirurgien Digestif Hôpital Tenon, Paris); H. LAMOULIATTE (Gastroentérologue, Hôpital St André, Bordeaux); F. MEGRAUD (Microbiologiste, Hôpital Pellegrin, Bordeaux); F. MICHOT (Chirurgien Digestif, Hôpital Charles Nicolle, Rouen); M. MIGNON (Gastroentérologue, Hôpital Bichat, Paris); C. O'MORAIN (Gastroentérologue, Charlemont Clinic, Dublin); P. RUSZNIEWSKI (Gastroentérologue, Hôpital Beaujon, Clichy); P. VINCENT (Microbiologiste, Centre Hospitalier, Lille).

Groupe de travail:

O. BOUCHE (Gastroentérologue, Hôpital Robert Debré, Reims); Y. BOUHNİK (Gastroentérologue, Hôpital St-Lazare, Paris); R. CAYLA (Gastroentérologue, Hôpital St-André, Bordeaux); P. CHAMOULARD (Gastroentérologue, Hôpital Hautopierre, Strasbourg); H. HUDZIAK (Gastroentérologue, Hôpital de Brabois, Nancy); A. LOZNIEWSKI (Microbiologiste, Hôpital Central, Nancy).

**Questions:**

**1) Quelle est la place de l'infection à *Helicobacter pylori* dans les causes et les mécanismes de l'ulcère gastroduodénal et des gastrites chroniques ?**

**2) Quand et comment rechercher l'infection à *Helicobacter pylori* ?**

**3) Comment éradiquer *Helicobacter pylori* ?**

**4) Quelle est la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse duodénale en dehors de l'urgence ?**

**5) Quelle est la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse gastrique en dehors de l'urgence ?**

**6) Faut-il éradiquer *Helicobacter pylori* chez un patient présentant une gastrite chronique ?**

## **INTRODUCTION**

La maladie ulcéreuse et les gastrites associées ou non aux symptômes d'une dyspepsie constituent un problème important en Santé Publique en raison de leur prévalence élevée, du recours fréquent aux soins qu'elles génèrent. Elles constituent pour ces raisons une préoccupation des Organismes payeurs et des Instances de décision dans le domaine de la politique de Santé.

Les très nombreuses publications diffusées depuis une dizaine d'années ont démontré le rôle pathogène d'*Helicobacter pylori* pour la muqueuse gastro-duodénale et en particulier son implication dans la maladie ulcéreuse gastrique et duodénale et dans la majorité des gastrites chroniques. Les données scientifiques disponibles et leur large diffusion ont entraîné des modifications dans la prise en charge des malades atteints de ces maladies. Le bouleversement dans la conception physiopathologique de ces maladies a suscité des controverses susceptibles de créer des disparités dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Le moment est apparu opportun d'organiser une Conférence de Consensus sur le thème " La maladie ulcéreuse et les gastrites chroniques à l'heure d'*Helicobacter pylori* ". Cette conférence de consensus doit générer une information pertinente et claire dont le but est de favoriser une adéquation de la pratique médicale aux connaissances scientifiques actuelles.

L'évolution constante et rapide des données disponibles, en particulier dans le domaine thérapeutique, permet de prévoir que les conclusions proposées, établies à partir de travaux indiscutables, devront être réévaluées à la lumière des résultats des études ultérieures.

Le Jury a répondu aux six questions suivantes proposées par le Comité d'Organisation :

1 .Quelle est la place de l'infection à *Helicobacter pylori* dans les causes et les mécanismes de l'ulcère gastro-duodéal et des gastrites chroniques ?

2. Quand et comment rechercher l'infection à *Helicobacter pylori* ?

3. Comment éradiquer *Helicobacter pylori* ?

4. Quelle est la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse duodénale en dehors de l'urgence ?

5. Quelle est la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse gastrique en dehors de l'urgence ?

6. Faut-il éradiquer *Helicobacter pylori* chez un patient présentant une gastrite chronique ?

## 1) Quelle est la place de l'infection à *Helicobacter pylori* dans les causes et les mécanismes de l'ulcère gastro-duodénal et des gastrites chroniques ?

En 1982 Marshall et Warren ont réussi à cultiver à partir de biopsies de muqueuse gastrique une bactérie spiralée initialement nommée *Campylobacter pyloridis*. Elle fut définitivement identifiée comme un nouveau germe et appelée *Helicobacter pylori* du fait de ses particularités génomiques et fonctionnelles notamment enzymatiques. Cette découverte a conduit à admettre que l'estomac jusqu'alors considéré comme peu propice à la multiplication bactérienne en raison de son pH très acide pouvait être le siège d'une croissance bactérienne.

### Epidémiologie

L'histoire naturelle de l'infection à *Helicobacter pylori* reste mal connue. L'infection est probablement contractée à la faveur de l'ingestion de la bactérie. La bactérie grâce à ses propriétés uréasiques résiste à l'agression chlorhydropeptique lors du passage dans la lumière gastrique puis traverse le mucus et colonise la surface épithéliale où elle prolifère. La chronicité de l'infection ferait intervenir une inhibition par la bactérie d'une réponse immunitaire efficace. Une fois implantée, la bactérie crée une situation d'infection chronique. Le mécanisme expliquant la persistance de l'infection n'est pas élucidé.

La bactérie ne possède ni propriété de pénétration intracellulaire ni capacité à la diffusion systémique. Elle induit une réponse immunitaire humorale qui témoigne de l'infection avec un taux élevé d'anticorps dont on observe la décroissance en 6 à 12 mois environ après éradication du germe.

L'acquisition de l'infection survient avec prédilection dans l'enfance et en particulier au cours des cinq premières années de la vie. Elle est possible chez l'adulte mais cependant assez rare. Dans les pays industrialisés le taux d'incidence annuel est estimé entre 0,3 et 1 pour cent personnes-années. On ne connaît pas la proportion de contamination aboutissant à l'infection. Le mode de transmission de l'infection est encore mal élucidé. La transmission à partir de l'environnement semble peu probable compte tenu de la grande fragilité du germe. Une contamination par les eaux de surface a pu être évoquée. La transmission inter-humaine directe est la plus probable, par l'intermédiaire du liquide gastrique et peut être de la salive ou des selles. Le caractère infectant du liquide gastrique entraîne un risque de contamination lors des manipulations de matériels souillés (sondes naso-gastriques, sondes à pH, endoscopes...). En conséquence, il faut rappeler au personnel soignant la nécessité des bonnes pratiques d'hygiène et de désinfection (port de gants, désinfection rigoureuse des matériels) lors des manipulations.

L'infection à *Helicobacter pylori* est universellement répandue. Il existe une grande disparité géographique des prévalences. Elle est toujours plus élevée dans les pays en développement (70 à 90 %) que dans les pays industrialisés (20 à 30 %). Les prévalences élevées sont associées avec les faibles niveaux socio-économiques, tant au sein d'un même continent que d'un même pays. La taille de la famille et la promiscuité jouent un rôle favorisant important. La promiscuité a été également incriminée pour expliquer la prévalence plus élevée dans les collectivités que dans la population générale.

Les études de prévalence ont montré qu'il n'existait pas de différence entre les sexes ni entre les sujets de différents groupes sanguins. En revanche, dans les pays industrialisés la prévalence augmente avec l'âge mais ceci traduit un effet " génération " : le risque d'infection a en effet diminué au cours du temps en raison de l'amélioration du niveau de vie.

En France, le taux de prévalence tous âges confondus est estimé à environ 30 %. Il a été mesuré à 45 % dans un échantillon de consultants pour symptomatologie digestive.

## **Helicobacter pylori et muqueuse gastrique**

L'infection à *Helicobacter pylori* une fois acquise persiste en l'absence d'éradication thérapeutique. L'ingestion d'*Helicobacter pylori* provoque une gastrite aiguë qui peut être responsable d'une phase d'hypochlorhydrie transitoire. L'évolution se fait constamment vers l'apparition d'une gastrite chronique définie par l'existence au sein de la muqueuse gastrique d'un infiltrat inflammatoire de lymphocytes et de plasmocytes tantôt cantonné à la région intercryptique (gastrite chronique superficielle), tantôt étendu à toute l'épaisseur du chorion (gastrite chronique interstitielle). Les follicules lymphoïdes souvent nombreux justifient la dénomination de gastrite folliculaire parfois employée. La présence de polynucléaires dans le chorion et/ou l'épithélium définit le critère d'activité constamment associé à la présence du germe. Des lésions épithéliales concernant le revêtement de surface et les cryptes y sont associées. En l'absence d'éradication du germe, cette gastrite s'aggrave généralement avec le temps et une atrophie glandulaire se développe à laquelle s'associe une métaplasie intestinale. La fréquence de l'atrophie dans une étude de malades infectés suivis pendant onze ans et demi est de 28 %.

Les mécanismes responsables de l'apparition d'une atrophie et de sa localisation sont moins bien connus et pourraient faire intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. La gastrite prédomine dans l'antrum. Elle peut rester limitée à l'antrum sans atteinte fundique (gastrite de type B). Mais chez certains malades les lésions initialement antrales s'étendent au fundus réalisant une pangastrite avec atrophie antrale et îlots d'atrophie fundique (gastrite AB). La prédominance fundique de la gastrite à *Helicobacter pylori* est exceptionnelle.

## **Responsabilité d'Helicobacter pylori dans la gastrite et les maladies ulcéreuses**

L'infection à *Helicobacter pylori* est fortement liée à la gastrite chronique et à la maladie ulcéreuse gastro-duodénale. On retrouve la même forte liaison (90 %) entre *Helicobacter pylori* et gastrite chronique, *Helicobacter pylori* et ulcère duodénal, *Helicobacter pylori* et ulcère gastrique (si on exclut dans ce dernier cas les ulcères apparus sous traitement anti-inflammatoire non stéroïdien). Le niveau de preuve est très élevé pour considérer qu'*Helicobacter pylori* est le facteur causal des gastrites chroniques B et AB. Ainsi l'apparition chez l'homme de ces lésions après l'ingestion volontaire ou accidentelle d'*Helicobacter pylori* et leur disparition avec normalisation de la muqueuse après éradication du germe ont été observés. De solides preuves en faveur d'un lien de causalité sont également disponibles pour l'ulcère duodénal: cicatrisation de l'ulcère et diminution très importante du risque de rechute (inférieur à 5 % à un an) après éradication du germe.

Les preuves sont moins documentées pour l'ulcère gastrique.

Les maladies ulcéreuses gastrique et duodénale sont constamment associées à une gastrite chronique: strictement antrale pour l'ulcère duodénal, antrofundique pour l'ulcère gastrique. La localisation de ce dernier dépend de l'étendue de la gastrite puisque se situant fréquemment à la jonction entre les muqueuses atrophique et non atrophique: il est d'autant plus proximal que l'atrophie est étendue. Les études prospectives ont établi que la gastrite chronique précède la maladie ulcéreuse. La gastrite est bien un facteur de risque de l'ulcère et non la conséquence: le risque de survenue d'ulcère est environ dix fois plus élevé chez les malades porteurs d'une gastrite chronique par rapport aux témoins.

La place d'*Helicobacter pylori* dans l'ulcérogenèse est encore mal connue. Deux mécanismes pourraient intervenir: un mécanisme direct d'agression de la muqueuse faisant intervenir les propriétés cytotoxiques de la bactérie et son effet promoteur sur les médiateurs de l'inflammation et une action indirecte d'augmentation de la sécrétion gastrique acide par le biais d'une dysrégulation

des mécanismes neuro-hormonaux.

Cette agression entraîne une cascade d'événements: remplacement de l'épithélium intestinal de la muqueuse duodénale par un épithélium de type gastrique (métaplasie gastrique), colonisation secondaire par *Helicobacter pylori*, développement d'une inflammation, d'érosions et enfin d'ulcère. L'ulcère lors de son cycle évolutif peut cicatriser sous forme de métaplasie gastrique favorisant l'auto-entretien de la maladie.

Enfin, il semble exister une hétérogénéité pathogénique des bactéries selon les souches.

## **2) Quand et comment rechercher l'infection à *Helicobacter pylori* ?**

En pratique, la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* n'est justifiée que dans les situations qui aboutissent à une attitude thérapeutique active, c'est à dire le traitement d'éradication en cas de résultat positif.

### **Comment rechercher *Helicobacter pylori* ?**

Les méthodes permettant de faire le diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori* reposent sur la mise en évidence de la bactérie (anatomie pathologique, culture), ou de son génome (PCR), de son uréase (tests rapides à l'uréase, tests respiratoires), ou d'anticorps spécifiques (sérologie). Ces méthodes sont soit invasives (nécessitant une endoscopie et des biopsies), soit non invasives.

En l'absence de méthode de référence (étalon or), les données concernant la sensibilité et la spécificité ne peuvent être qu'approchées.

#### *Les tests invasifs*

-Les tests rapides à l'uréase sont pratiqués à partir de biopsies, lors de l'endoscopie et peuvent donner une réponse très rapide, en moins d'une heure. Leur sensibilité est évaluée à 80-85 % et peut être améliorée en mettant deux biopsies dans un même test. Leur spécificité est bonne (supérieure à 95%).

-L'examen anatomo-pathologique des biopsies a une sensibilité et une spécificité proches de 95 % qui dépendent du nombre de biopsies et de l'expérience de l'observateur. L'examen microscopique a l'avantage supplémentaire de préciser l'état de la muqueuse gastrique et d'évaluer le degré et l'activité de la gastrite associée à *Helicobacter pylori* .

- La culture, à partir des biopsies, est la seule méthode totalement spécifique. Sa sensibilité dépend cependant des conditions techniques (transport, nombre de biopsies, laboratoire...). Le délai de réponse est de plusieurs jours. Elle permet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et le typage éventuel des souches.

-Les techniques d'amplification génique (PCR), à partir des biopsies semblent sensibles et spécifiques. Leur disponibilité actuelle reste très limitée.

#### *Les tests non invasifs*



-La sérologie est un examen sensible (85-95 %) et spécifique (80-95 %) par les tests ELISA standards. La diminution significative du taux des anticorps (IgG) n'est observée que six à huit mois après éradication d'*Helicobacter pylori*, ce qui limite son utilisation pour le contrôle précoce de l'éradication. Elle a surtout une place dans les études épidémiologiques.

-Le test respiratoire à l'urée marquée au <sup>13</sup>C (Breath test), seul disponible en France, a une bonne sensibilité (89-100 %) et une bonne spécificité (80-100 %) comparables à celles de l'examen anatomo-pathologique. La disponibilité (spectromètre de masse) reste limitée. Cette méthode devrait devenir la référence pour le contrôle de l'éradication en pratique courante.

Seuls les tests rapides à l'uréase sont d'un coût modéré. Cependant, comme pour les tests respiratoires, leur remboursement n'est pas pris en charge par les organismes d'assurance maladie.

L'utilisation de deux méthodes améliore la sensibilité et la spécificité. Cette attitude ne se justifie pleinement que dans les essais thérapeutiques où l'examen anatomo-pathologique et la culture paraissent essentiels. Si en pratique courante, la culture ne peut être préconisée de première intention, il paraît souhaitable de surveiller la progression des résistances aux antibiotiques (macrolides, imidazolés) par la mise en place d'un réseau d'observatoires régionaux.

### **Quand rechercher *Helicobacter pylori* ?**

Le dépistage systématique en vue d'une éradication prophylactique dans la population générale n'est pas justifié à l'heure actuelle. La prévalence élevée de l'infection ne doit pas faire perdre de vue que si tous les sujets infectés par *Helicobacter pylori* ont des lésions microscopiques gastriques, la majorité d'entre eux sont asymptomatiques.

Le bénéfice sanitaire d'un traitement de masse en vue d'une éradication prophylactique n'est pas actuellement prouvé. A l'heure actuelle, il n'existe pas de critère fiable permettant de distinguer parmi les sujets infectés par *Helicobacter pylori*, la faible proportion susceptible de développer une pathologie à risque. Une attitude systématique devra être envisagée en particulier lorsqu'un vaccin efficace sera disponible.

La recherche d'*Helicobacter pylori* ne peut être discutée que chez des malades symptomatiques. L'existence de symptômes évocateurs d'une pathologie digestive haute n'est pas un argument suffisant pour rechercher *Helicobacter pylori* de façon indirecte sans effectuer une endoscopie. Cette attitude peut être nuancée chez l'enfant symptomatique chez qui la probabilité de découverte d'une pathologie gastrique tumorale ou d'une pathologie ulcéreuse non liée à *Helicobacter pylori* est très faible et chez qui l'endoscopie digestive peut être considérée comme un acte invasif.

Le problème de la recherche d'*helicobacter pylori* se pose donc chez des malades ayant une symptomatologie digestive haute suffisamment importante pour justifier une endoscopie.

Lors de cet examen, plusieurs cas de figures peuvent schématiquement se présenter selon qu'il existe ou non des lésions macroscopiques.

1. Devant un estomac et un duodénum macroscopiquement normaux, il n'est pas recommandé d'effectuer systématiquement une recherche d'*Helicobacter pylori*.
2. Devant une maladie ulcéreuse duodénale confirmée en endoscopie, on peut mettre le germe en évidence dans des biopsies antrales (> 2, à plus de 3 cm du pylore) par des

tests rapides à l'uréase et/ou un examen anatomopathologique.

Le Jury a envisagé deux positions: soit la recherche systématique du germe en vue d'un traitement d'éradication réservé aux seuls patients positifs soit l'absence de recherche d'*Helicobacter pylori*, le traitement antibiotique étant dans ce cas prescrit systématiquement sur une base probabiliste. Le Jury souhaite que ces deux stratégies fassent l'objet d'une évaluation médico-économique comparative.

Le seul contrôle de l'éradication ne justifie pas une endoscopie et peut être pratiqué par les tests indirects non invasifs (essentiellement le test respiratoire au 13 C).

3. Devant une maladie ulcéreuse gastrique, outre les biopsies systématiques sur les berges de l'ulcère, il faut rechercher le germe dans l'antra et dans le fundus. Le contrôle de la cicatrisation par une endoscopie avec biopsies peut permettre simultanément de vérifier l'éradication.

4. Devant les autres lésions macroscopiques qui justifient des biopsies, cette recherche est licite d'autant plus qu'il existe des lésions plus ou moins liées à *Helicobacter pylori* lymphome du M.A.L.T. (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), maladie de Ménétrier,...

Il a été suggéré récemment chez des malades infectés par *Helicobacter pylori* et traités au long cours par Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) pour une œsophagite, que les bactéries pouvaient migrer de l'antra vers le fundus avec apparition d'une atrophie de la muqueuse fundique. Si cette donnée se trouvait confirmée, il faudrait discuter l'intérêt d'une recherche d'*Helicobacter pylori* en vue d'une éventuelle éradication.

Dans tous les cas, cette recherche d'*Helicobacter pylori* quelle que soit la méthode utilisée doit tenir compte des traitements reçus par le malade (antibiotiques, antisécrétoires) susceptibles de réduire le nombre de bactéries dans l'estomac. Elle doit être effectuée à distance de la prise de ces médicaments. De la même façon, il est de règle de s'assurer que l'on est à plus de deux semaines de tout traitement antibiotique ou antisécrétoire lorsque l'on veut vérifier l'éradication de l'infection. L'échec du traitement d'éradication peut justifier la culture avec antibiogramme si un traitement de deuxième intention est envisagé.

### **3) Comment éradiquer *Helicobacter pylori* ?**

*Helicobacter pylori* est une bactérie microaérophile, qui pose de difficiles problèmes d'éradication.

Ces difficultés sont liées à plusieurs problèmes:

- Diffusion mauvaise ou insuffisante au site de l'infection pour certains antibiotiques;
- Inactivation ou réduction d'activité de certains antibiotiques en pH acide;
- Capacité élevée de résistance microbienne;
- Croissance lente de la bactérie.

Les monothérapies antibiotiques obtiennent des taux d'éradication de 20 à 40 %. Les bithérapies (un antisécrétoire plus un antibiotique) donnent des taux d'éradication maximum de 60 %. Les trithérapies (association d'un antisécrétoire et de deux antibiotiques) permettent actuellement d'obtenir des taux d'éradication supérieurs ou égaux à 85 %.



## ***Les trithérapies sont les seules qui doivent être recommandées aujourd'hui pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*.***

Le choix des molécules, les posologies et les durées de traitement autorisent de nombreuses combinaisons. Un traitement efficace devrait permettre d'obtenir des taux d'éradication élevés, de limiter l'apparition des résistances et d'utiliser des posologies en accord avec les CMI. Par ailleurs les schémas thérapeutiques doivent nécessairement être choisis en fonction des facilités d'observance (nombre de prises et durée du traitement), des effets indésirables (fréquence et gravité) et du coût.

### **Les moyens thérapeutiques**

Le traitement d'éradication repose sur l'association d'un antisécrétoire et de deux antibiotiques administrés per os.

o **Les antisécrétoires** sont nécessaires à l'action des antibiotiques dont l'activité diminue en milieu acide. L'effet des antibiotiques est d'autant meilleur que le pH intragastrique est proche de 7,5. Cet objectif peut justifier l'utilisation des antisécrétoires les plus puissants (inhibiteur de la pompe à protons) et l'augmentation de leurs posologies.

Les IPP sont les antisécrétoires de référence. Utilisés seuls ils ne permettent pas d'éradiquer *Helicobacter pylori*. Ils ont une activité bactériostatique propre in vitro dont les conséquences pratiques ne sont pas établies. Ils pourraient à eux seuls réduire l'inoculum bactérien antral et diminuer ainsi la sensibilité des tests diagnostiques directs.

Les études avec l'oméprazole sont les plus nombreuses. Les doses d'oméprazole utilisées ont été généralement de 40 mg en deux prises. L'oméprazole semble pouvoir être remplacé par un autre IPP à double dose. L'intérêt de cette posologie double demande confirmation.

Les anti-H2 ont été moins étudiés dans les protocoles d'éradication mais semblent efficaces en association à deux antibiotiques. Pour eux aussi se pose le problème de la posologie la plus efficace.

Le traitement par ranitidine 300 mg x 2 par jour est en cours d'évaluation.

o **Les antibiotiques** dont l'efficacité est démontrée sont l'amoxicilline, les nitroimidazolés, certains macrolides.

*Helicobacter pylori* est très sensible à l'**amoxicilline** (CMI = 0,12 mg/l). Cette activité est améliorée d'un facteur de 10 à 20 pour un pH intragastrique passant de 5,5 à 7,5. Il n'a jamais été décrit de résistance à cette molécule. La posologie recommandée est de deux grammes par jour en deux prises.

Les **nitroimidazolés** sont sécrétés activement au niveau de la muqueuse avec des concentrations élevées dans le mucus. Leur activité est peu influencée par les modifications de pH. La résistance d'*Helicobacter pylori* est élevée dépassant en France 30 %, favorisée par les traitements antérieurs. La posologie la plus évaluée est de 1 gramme par jour en deux prises. Les imidazolés utilisables sont le métronidazole et le tinidazole.

La **clarithromycine** est le seul macrolide réellement évalué. Sa diffusion tissulaire est bonne. Les posologies efficaces pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* et utilisées dans

les essais contrôlés sont de 250 mg x 2/jour et 500 mg x 2/jour. La résistance primaire atteint déjà en France 10 % des souches isolées. Les doses faibles, quoique mieux tolérées, pourraient exposer à un risque d'émergence de résistance conduisant à recommander la posologie de 500 mg deux fois par jour.

Pour les antisécrétoires et les antibiotiques, les posologies ne tiennent pas compte, chez l'adulte, de la surface corporelle et/ou du poids du malade.

## **Les schémas thérapeutiques**

Les schémas thérapeutiques tiennent compte de l'absence du bismuth sur le marché français. Ces choix sont rendus difficiles par la multiplicité des essais publiés de méthodologie très inégale et souvent réalisés sur de petits effectifs. De nombreuses combinaisons en terme de posologie et de durée de traitement ont été comparées.

Des éradications supérieures à 90 % sont obtenues avec les deux schémas suivants:

- IPP + amoxicilline + clarithromycine
- IPP + métronidazole + clarithromycine

Un troisième schéma associant IPP, amoxicilline et métronidazole est une alternative efficace notamment en cas de résistance élevée à la clarithromycine. Les schémas proposés ne sont qu'indicatifs; ils sont évolutifs.

Les traitements, initialement poursuivis pendant 14 jours, peuvent désormais, sur la base des essais les plus récents, être réduits à une durée d'une semaine sans diminuer les taux d'éradication. L'intérêt du traitement court réside dans une meilleure observance, un coût inférieur et des conséquences écologiques réduites. Des études devront être menées pour savoir si la trithérapie d'éradication d'*Helicobacter pylori* dispense du traitement antisécrétoire complémentaire pour la cicatrisation de l'ulcère.

### ***L'efficacité des schémas thérapeutiques proposés dépend en pratique de l'observance du traitement et des résistances bactériennes***

**1) L'observance thérapeutique** est d'autant meilleure que le traitement est bref et le nombre de prises faibles. Mais en cas de posologie faible et de durée brève de traitement les oublis de prise auront des conséquences directes sur le taux d'éradication. Ainsi le taux d'éradication d'une trithérapie devient inférieur à 70 % si les patients prennent moins des deux tiers des doses prescrites. L'observance est aussi diminuée en cas d'effets indésirables. Les effets secondaires des traitements sont fréquents mais généralement bénins. Les imidazolés et la clarithromycine peuvent entraîner des troubles digestifs (douleurs, diarrhées), dose-dépendants. Ils ont été notés dans certaines études chez 40 % des patients. Ces antibiotiques peuvent entraîner l'apparition d'un goût métallique notamment en cas de posologie élevée. Il est donc indispensable d'informer le patient des modalités, des contraintes et des risques du traitement et d'insister sur la nécessité d'une bonne observance.

**2) La résistance bactérienne** est clairement impliquée dans les échecs. Les taux d'éradication sont réduits à 60 % pour les infections à *Helicobacter pylori* résistantes aux imidazolés lors d'utilisation de schémas les comportant, y compris en trithérapie. Il est rapporté qu'une souche résistante aux macrolides est observée dans deux tiers des cas

des échecs de traitement comportant la clarithromycine. Une résistance concomitante aux macrolides et aux imidazolés est rare (5 % des souches résistantes). Les trithérapies proposées restent aujourd'hui suffisamment efficaces pour ne pas nécessiter d'antibiogramme lors des prescriptions de première intention.

La résistance aux macrolides et aux imidazolés tend à augmenter. Il est indispensable de surveiller la distribution de la résistance au sein des souches d'*Helicobacter pylori*. Cet objectif peut être une des indications du diagnostic microbiologique.

### ***Eléments de stratégie en cas d'échec de l'éradication d'*Helicobacter pylori* après une première séquence thérapeutique***

Il convient de rappeler que l'éradication une fois obtenue est considérée comme quasi définitive en l'état actuel de l'épidémiologie d'*Helicobacter pylori* chez l'adulte, l'incidence annuelle de la réinfestation étant inférieure à 1 %.

Le principe d'une deuxième séquence thérapeutique est légitime si l'indication d'éradication est toujours posée et l'échec bactériologique parfaitement documenté.

Une mauvaise observance du premier traitement doit être détectée en premier lieu par l'interrogatoire. Dans ce cas la deuxième séquence thérapeutique ne sera différente de la première que pour obtenir une meilleure observance.

Si la trithérapie a été correctement réalisée, la résistance bactérienne doit être incriminée dans l'échec. Dans ce cas deux attitudes thérapeutiques peuvent se discuter:

- Changement de schéma remplaçant l'antibiotique probablement concerné par la résistance (clarithromycine versus imidazole),
- Diagnostic microbiologique et adaptation antibiotique selon les données de l'antibiogramme. Cette attitude est à privilégier en situation de prévalence importante de la résistance.

Le principe d'une troisième séquence thérapeutique à visée d'éradication d'*Helicobacter pylori* paraît actuellement illégitime.

### **Perspectives**

Le problème majeur sera celui de l'émergence des résistances. Il est nécessaire de mettre en place un réseau d'observatoires régionaux épidémiologiques et bactériologiques évaluant l'évolutivité de la sensibilité des souches d'*Helicobacter pylori*.

Parallèlement il faudra inciter au respect des indications et vérifier l'impact des recommandations thérapeutiques.

A moyen terme, la mise au point d'un vaccin devrait permettre à l'échelle individuelle de générer des défenses immunitaires empêchant les conséquences pathologiques de la contamination par *Helicobacter pylori*. A l'échelle d'une population, il permettrait d'espérer la disparition du germe puisque le réservoir est exclusivement humain.

## **Conclusions**

L'éradication d'*Helicobacter pylori* repose aujourd'hui sur un traitement de sept jours par un antisécrétoire associé à deux antibiotiques choisis parmi: amoxicilline, imidazolé, clarithromycine.

La compréhension des buts et des contraintes de cette thérapeutique par le malade est capitale. Elle dépend directement de la conviction du prescripteur et de la qualité de la prise en charge par le gastroentérologue et le médecin généraliste. La pérennisation de l'efficacité de l'éradication d'*Helicobacter pylori* dépendra du respect des indications, du bon usage global des antibiotiques et de l'évolution des résistances.

### **4) Quelle est la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse duodénale en dehors de l'urgence ?**

Le risque cumulé au cours de la vie de développer une maladie ulcéreuse duodénale est d'environ 10 %. Son incidence annuelle est de 0,2 % chez l'adulte, soit 60 à 80 000 nouveaux cas en France. On estime la mortalité annuelle à 800 cas.

La maladie ulcéreuse duodénale est caractérisée par une tendance spontanée à la récurrence sous forme de poussées successives (60 % de rechutes en moyenne dans l'année qui suit la cicatrisation). Ce mode évolutif imposait souvent après cicatrisation un traitement d'entretien au long cours par antisécrétoires.

*Helicobacter pylori* est trouvé dans la muqueuse gastrique chez plus de 90 % des malades ayant une maladie ulcéreuse duodénale. Son rôle sur le cours évolutif de la maladie a été établi puisque l'éradication d'*Helicobacter pylori* réduit très fortement le risque de récurrence. En pratique, ce traitement d'attaque qui associe un antisécrétoire et deux antibiotiques pendant sept jours permet l'éradication dans près de 90 % des cas.

En raison du polymorphisme clinique de la maladie ulcéreuse duodénale et de l'absence de corrélation entre les lésions anatomiques et les symptômes, le diagnostic avant tout traitement repose sur l'endoscopie haute qui permet en outre de définir le statut du malade vis à vis de l'infection à *Helicobacter pylori*.

La stratégie thérapeutique consistant à ne pas rechercher la présence d'*Helicobacter pylori* et à instituer un traitement antibiotique probabiliste doit être évaluée.

Les propositions exposées ici sont fondées sur la mise en évidence de l'infection à *Helicobacter pylori*.

Sur le plan thérapeutique, il faut distinguer le traitement lors d'une poussée de la maladie ulcéreuse duodénale ou en dehors de celle-ci.

### **Maladie en poussée**

Au cours de l'endoscopie, la recherche d'*Helicobacter pylori* peut s'effectuer par un test rapide à l'uréase et/ou par un examen anatomopathologique. Cette recherche est faite à partir de une à deux biopsies de l'antrum gastrique. L'affirmation de la positivité à *Helicobacter pylori* peut être obtenue en salle d'endoscopie, grâce à la réalisation d'un test rapide à l'uréase.

*Si la recherche d'Helicobacter pylori est positive, le traitement d'éradication est institué.*

Une durée de sept jours de ce traitement est suffisante. Il n'y a pas actuellement d'arguments suffisants pour limiter le traitement de la poussée au traitement d'éradication. Ceci autorise la poursuite d'un traitement antisécrétoire pendant trois semaines. Cette attitude pourrait être remise en question si des études suffisamment démonstratives révélaient que la cicatrisation peut être obtenue avec le seul traitement d'éradication. Le contrôle de l'éradication est nécessaire chez les sujets à risque, notamment en cas d'antécédents de complications (hémorragie, perforation) ou de traitement par anticoagulants par exemple. Chez ces sujets, en cas de persistance d'infection, un second traitement d'éradication en se basant sur les résultats d'un antibiogramme doit idéalement être institué. En cas d'échec ou de renoncement à l'éradication d'Helicobacter pylori un traitement antisécrétoire au long cours, dont l'efficacité a été démontrée sur la prévention des rechutes, doit être préféré à un traitement chirurgical.

*Si la recherche d'Helicobacter pylori est négative (test à l'uréase ou biopsies), on peut confirmer l'absence d'infection à Helicobacter pylori par la réalisation d'un test sérologique.*

En cas d'absence d'infection à Helicobacter pylori, il faut rechercher une autre explication à la maladie ulcéreuse duodénale: prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), maladie de Crohn duodénale et syndrome de Zollinger Ellison.

On admet qu'il existe environ 3 % de maladies ulcéreuses sans infection à Helicobacter pylori et sans cause médicamenteuse ni maladie associée. Cette affection, généralement associée à une hypersécrétion acide importante, justifie le recours au schéma classique: traitement antisécrétoire d'attaque de quatre à six semaines relayé par un traitement d'entretien.

### **Maladie en dehors des poussées**

En dehors des poussées de la maladie ulcéreuse duodénale, la discussion d'éradication d'Helicobacter pylori survient dans deux circonstances selon que le malade reçoit au non un traitement d'entretien.

En l'absence de traitement d'entretien chez un sujet asymptomatique, l'éradication d'Helicobacter pylori ne se justifie que dans des cas particuliers, par exemple la prise d'anticoagulants. L'objectif d'un traitement d'éradication est de réduire le risque de complications.

Sous traitement d'entretien, on peut proposer au malade de vérifier le statut vis à vis de l'infection à Helicobacter pylori par une sérologie et/ou un test respiratoire. En cas de positivité de la recherche d'Helicobacter pylori, on peut envisager l'arrêt du traitement d'entretien et l'application d'un traitement d'éradication d'Helicobacter pylori suivi d'une vérification du succès thérapeutique. Cette proposition permet sans doute d'améliorer la qualité de vie du malade et de réduire le coût de la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse duodénale.

L'éradication définitive d'Helicobacter pylori et donc la guérison de la maladie ulcéreuse duodénale libère de la prise quotidienne de médicaments.

### **5) Quelle est la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse gastrique en dehors de l'urgence ?**

La prévalence de l'ulcère gastrique dans la population adulte en France est environ quatre fois moins fréquente que celle de l'ulcère duodéal. Ces chiffres englobent vraisemblablement les lésions aiguës

gastriques iatrogéniques.

Contrairement à l'ulcère duodéal, l'ulcère gastrique peut dégénérer et une lésion ulcérée correspondre à un cancer ulcérimforme.

La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* au cours de la maladie ulcéreuse gastrique est classiquement inférieure à celle observée au cours de la maladie ulcéreuse duodénale. On l'estime en moyenne à 70 %. Cette moindre prévalence par rapport à celle de la maladie ulcéreuse duodénale est sans doute liée à la forte proportion de consommateurs d'AINS dans cette population.

Les AINS et *Helicobacter pylori* sont des co-facteurs de l'ulcérogenèse gastrique. Les études randomisées visant à préciser l'influence de l'éradication d'*Helicobacter pylori* sur la cicatrisation et les récives sont peu nombreuses en 1995. L'éradication d'*Helicobacter pylori* diminue la fréquence des récives sans qu'il soit possible d'apprécier l'intérêt de l'éradication à long terme.

Quelle que soit la présentation clinique, l'endoscopie permet de reconnaître l'ulcération gastrique. L'important ici est d'en affirmer la bénignité. Les prélèvements biopsiques à la recherche d'une dysplasie ou d'un cancer doivent être nombreux (8 à 10) et effectués au niveau de l'ulcère.

Les prélèvements destinés à la recherche d'infection à *Helicobacter pylori* portent d'une part sur l'antré (2 biopsies) et d'autre part sur la partie haute de la grande courbure fundique.

La recherche d'*Helicobacter pylori* s'effectue par examen anatomo-pathologique des pièces biopsiques et si l'on désire un résultat extemporané par un test rapide à l'uréase en salle d'endoscopie.

*S'il existe une infection à Helicobacter pylori*, l'éradication obéit aux mêmes règles que pour l'ulcère duodéal en l'état actuel des connaissances. Le traitement antisécrétoire est poursuivi 4 à 6 semaines.

La cicatrisation est appréciée par une endoscopie obligatoire avec à nouveau des biopsies portant sur l'ulcération résiduelle ou la cicatrice à la recherche d'une dysplasie ou d'un cancer. L'efficacité d'un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* est jugée sur des biopsies antrales et fundiques.

- en cas de cicatrisation complète et d'éradication d'*Helicobacter pylori*, aucun traitement d'entretien n'est institué.
- en cas de cicatrisation mais sans éradication d'*Helicobacter pylori*, un deuxième traitement d'éradication en se basant sur les résultats d'un antibiogramme peut être proposé.

Que l'éradication soit obtenue ou non, la crainte d'un cancer justifie un suivi médical au long cours.

*En l'absence d'infection à Helicobacter pylori*, il faut rechercher une autre étiologie et en particulier la prise d'AINS ou d'autres médicaments gastrotoxiques. Dans ce cas, un traitement antisécrétoire de 4 à 6 semaines est institué.

L'absence de cicatrisation au contrôle du deuxième mois conduit à prolonger le traitement d'une durée égale, au terme de laquelle la persistance d'une lésion en endoscopie malgré une bonne observance, conduit à discuter l'indication chirurgicale.

L'opération de choix est la gastrectomie partielle associée à une vagotomie bilatérale avec anastomose gastro-duodénale. Cette opération est plus sûre que la vagotomie associée à l'excision de l'ulcère avec des conséquences fonctionnelles acceptables et un risque de dégénérescence du moignon gastrique faible.



L'enjeu de la prise en charge thérapeutique des ulcères gastriques est tel qu'il doit faire l'objet d'une information éclairée de nature à garantir l'adhésion du malade au suivi médical.

## **6 Faut-il éradiquer Helicobacter pylori chez un patient présentant une gastrite chronique ?**

La définition de la gastrite chronique est histologique. L'étude des biopsies gastriques faites chez des malades ayant une symptomatologie digestive haute révèle l'existence d'une gastrite chronique dans 50 % des cas. Elle serait présente chez environ 35 % des sujets asymptomatiques. Environ 90 % des malades ayant une gastrite chronique ont une infection à Helicobacter pylori. La gastrite associée à Helicobacter pylori s'accompagne de signes histologiques d'activité. L'activité de la gastrite chronique (présence de polynucléaires - lésions épithéliales) disparaît très rapidement après l'éradication d'Helicobacter pylori; la régression des follicules lymphoïdes est beaucoup plus lente, survenant plusieurs mois ou plusieurs années après l'éradication. Le devenir des lésions comme l'atrophie et la métaplasie intestinale reste mal connu et controversé.

La gastrite chronique est peu ou non symptomatique. Le rôle d'Helicobacter pylori dans la survenue de troubles dyspeptiques n'est pas actuellement connu, sauf en dehors des manifestations qui peuvent accompagner la gastrite aiguë témoignant d'une infestation récente.

La spécificité de la relation entre l'infection et le risque de dyspepsie est difficile à évaluer et à interpréter. Il n'y a pas de lien démontré entre les anomalies endoscopiques, la sévérité des lésions de gastrite d'une part, et l'existence ou l'intensité des symptômes d'autre part. Dans la plupart des études, aucun profil symptomatique particulier n'a pu être mis en évidence mais certains symptômes, comme les douleurs pseudo-ulcéreuses, pourraient être plus souvent associés à la présence d'Helicobacter pylori. L'inflammation muqueuse, l'hyperacidité gastrique, l'hypersensibilité de la muqueuse à l'acide ou à la distension pourraient jouer un rôle dans la survenue de ces symptômes. L'implication d'Helicobacter pylori à l'origine de ces facteurs n'est pas établie. En revanche, il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'infection et les troubles de la vidange gastrique chez les sujets présentant une dyspepsie motrice.

L'absence de lien établi entre la gastrite et les symptômes digestifs, l'effet placebo important, peuvent expliquer les résultats contradictoires des essais thérapeutiques qui ont évalué l'effet de l'éradication. Ces études souffrent dans la majorité des cas d'insuffisances méthodologiques et de manque de suivi prolongé. Il n'existe donc actuellement pas de preuve scientifique suffisante pour recommander l'éradication d'Helicobacter pylori chez un patient dyspeptique présentant une gastrite chronique.

Il est possible cependant qu'un sous-groupe de malades ayant une dyspepsie douloureuse, pseudo-ulcéreuse, en dehors de tout reflux gastro-oesophagien, puisse bénéficier de l'éradication. Des essais thérapeutiques contrôlés avec suivi prolongé sont nécessaires pour le démontrer.

L'évolution de la gastrite à Helicobacter pylori se fait dans environ 10 % des cas vers l'atrophie glandulaire et la métaplasie intestinale. Ce type de lésions est susceptible de favoriser le développement d'un cancer. La gastrite folliculaire serait à l'origine dans de rares cas d'un lymphome du M.A.L.T.

Les études épidémiologiques, basées sur des sérologies, malgré de nombreux défauts méthodologiques, ont montré une prévalence plus élevée d'infections à Helicobacter pylori dans les populations de cancers gastriques que dans les populations témoins avec un risque relatif de 3,0 à 6,0. Ces résultats établissent un lien de causalité avec un niveau de preuve modéré qui a conduit un groupe d'experts réuni par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer à classer Helicobacter pylori comme carcinogène certain (type 1). Néanmoins, le nombre de patients susceptibles de développer un cancer est minime comparativement à l'importance de la population infectée. Des

inconnues multiples, telles que la baisse spontanée des infections, le vieillissement démographique, l'efficacité et l'innocuité des traitements, l'âge optimal d'éradication, persistent et expliquent qu'aucune recommandation d'intervention de Santé Publique n'ait été proposée.

L'intérêt d'une éradication dans un objectif de prévention du cancer n'est pas scientifiquement prouvé dans la population générale, ni même dans le sous-groupe sélectionné par l'endoscopie chez les dyspeptiques. On peut admettre la nécessité d'éradiquer *Helicobacter pylori* dans la maladie de Ménétrier en raison de la possible régression des lésions et du risque élevé de cancers.

Ces propositions devront être réévaluées à la lumière de travaux prospectifs.