

RÉVISION DE LA CONFÉRENCE 1999 DE CONSENSUS 1995 *Helicobacter pylori*

**Organisée par la Société Nationale Française
de Gastroentérologie (SNFGE)
RÉVISION 1999
*Helicobacter pylori***

COMITÉ D'ORGANISATION

M.-A. BIGARD, Président, Hépatogastroentérologue, Hôpitaux de Brabois
(*Vandoeuvre*)
J.-F. BRETAGNE, Hépatogastroentérologue, Hôpital Pontchaillou (*Rennes*)
R. COLIN, Hépatogastroentérologue, Hôpital Charles Nicolle (*Rouen*)

EXPERTS

J.-F. BRETAGNE, Hépatogastroentérologue, Hôpital Pontchaillou (*Rennes*)
G. CADIOT, Hépatogastroentérologue, Hôpital Robert Debré (*Reims*)
C. CLAVIÈRE, Hépatogastroentérologue, (*Épinal*)
J.-C. DELCHIER, Hépatogastroentérologue, Hôpital Henri Mondor (*Créteil*)
J.-D. DE KORWIN, Hépatogastroentérologue, Hôpital Central (*Nancy*)
L. MONTEIRO, Bactériologiste, Université de Bordeaux II (*Bordeaux*)

GROUPE DE TRAVAIL

R. COLIN, Président, Hépatogastroentérologue, Hôpital Charles Nicolle (*Rouen*)
D. LAMARQUE, Chargé de Projet, Hépatogastroentérologue, Hôpital Henri Mondor
(*Créteil*)
F. ZERBIB, Chargé de Projet, Hépatogastroentérologue, Hôpital Saint-André
(*Bordeaux*)
J.-C. ARNAL, Hépatogastroentérologue, Centre Hospitalier Général (*Dax*)
J.-F. BERGMANN, Thérapeute, Hôpital Lariboisière (*Paris*)
J.-M. BOIVIN, Médecin Généraliste (*Laxou*)
G. BOMMELAER, Hépatogastroentérologue, Hôtel-Dieu (*Clermont-Ferrand*)
J.-P. BRU, Infectiologue, Centre Hospitalier Général (*Annecy*)
D. CLOAREC, Gastroentérologue (*Nantes*)
M.-D. DIEBOLD, Anatomo-Pathologiste, Hôpital Robert Debré (*Reims*)
J.-L. DUPAS, Hépatogastroentérologue, Hôpital Nord (*Amiens*)
J.-L. FAUCHÈRE, Microbiologiste, CHU La Milettrie (*Poitiers*)
P. HOUCHE, Hépatogastroentérologue (*Lille*)
J. LAFON, Hépatogastroentérologue, Centre Hospitalier Général (*Aix-en-Provence*)
M. WEBER, Bactériologiste, Hôpital Central (*Nancy*)

GROUPE DE LECTURE

B. BANWARTH, Thérapeute, Université V Segalen (*Bordeaux*)
O. BOUCHE, Hépatogastroentérologue, Hôpital Robert Debré (*Reims*)
Y. BOUHNİK, Hépatogastroentérologue, Hôpital Lariboisière (*Paris*)
S. BRULEY DES VARANNES, Hépatogastroentérologue, CHU G. & R. Laennec
(*Nantes*)
P. CARAYON, Hépatogastroentérologue, CHU Jean Minjoz (*Besançon*)
R. CAYLA, Hépatogastroentérologue (*Biarritz*)
P. CHAMOULARD, Hépatogastroentérologue, Hôpital de Hautepierre (*Strasbourg*)
M. DELTENRE, Hépatogastroentérologue, Hôpital Universitaire Brugmann
(*Bruxelles*)
E. DORVAL, Hépatogastroentérologue, Hôpital Trousseau (*Tours*)
P.-L. FAGNIEZ, Chirurgien Digestif, Hôpital Henri Mondor (*Créteil*)
J.-F. FLÉJOU, Anatomo-Pathologiste, Hôpital Saint-Antoine (*Paris*)
M. KOPP, Médecin Généraliste (*Illkirch Graffenstaden*)
F. LACAINE, Chirurgien Digestif, Hôpital Tenon (*Paris*)
H. LAMOULIATTE, Hépatogastroentérologue, Hôpital Saint-André (*Bordeaux*)
A. MARIE, Journaliste Médical, Le Quotidien du Médecin (*Levallois-Perret*)

T. MAY, Infectiologue, Hôpitaux de Brabois (*Vandoeuvre*)
F. MEGRAUD, Bactériologiste, Hôpital Pellegrin (*Bordeaux*)
C. MICHEL, Médecin Généraliste (*Dunkerque*)
M. MIGNON, Hépatogastroentérologue, Hôpital Bichat (*Paris*)
E. MONNET, DIM, Centre Hospitalier Saint-Jacques (*Besançon*)
C. O'MORAIN, Hépatogastroentérologue, The Adelaide & Meath Hospital (*Dublin*)
Y. PIEMONT, Microbiologiste, Faculté de Médecine Louis Pasteur (*Strasbourg*)
P. RUSZNIEWSKI, Hépatogastroentérologue, Hôpital Beaujon (*Clichy*)
M. SAMUELSON, Médecin Généraliste (*Cherbourg*) P. VINCENT, Bactériologiste, CHU (*Lille*)

Conférence de Consensus *Helicobacter pylori* -Révision 1999 Conclusions et recommandations révisées du Groupe de Travail

QUESTION I

PAR QUELS MOYENS RECHERCHER *HELICOBACTER PYLORI* AVANT ET APRES ERADICATION ?

Helicobacter pylori (*H. pylori*) est une bactérie qui colonise la surface de l'épithélium gastrique et préférentiellement de l'antré. La bactérie évolue dans le mucus gastrique sans pénétrer la muqueuse. La réponse immunitaire, initiée par *H. pylori*, est inefficace pour engendrer l'éradication spontanée, en particulier chez l'adulte. Après une phase aiguë, l'infection devient chronique et s'accompagne d'une réaction inflammatoire dans la muqueuse gastrique. Cette gastrite chronique est constante et tend à évoluer chez certains sujets, en l'absence d'éradication de l'infection par *H. pylori*, vers l'atrophie glandulaire associée à une métaplasie intestinale. La gastrite prédomine dans l'antré, mais elle peut s'étendre au fundus chez les sujets qui développent une atrophie antrale ou ceux qui prennent un traitement antisécrétoire prolongé.

Les données actuelles suggèrent l'existence de souches dont le pouvoir pathogène pourrait influencer les conséquences de l'infection. Les interactions avec l'hôte aboutissent à la formation d'anticorps qui peuvent être décelés dans le sérum. Après éradication, la décroissance significative du taux des anticorps survient en 4 à 6 mois.

Les méthodes diagnostiques invasives

Elles sont réalisées à partir de biopsies gastriques. La répartition de la bactérie dans l'estomac peut être hétérogène. Les biopsies (deux au minimum) doivent être effectuées dans l'antré et doivent être complétées par deux biopsies en muqueuse fundique chez les malades soumis récemment à un traitement antibiotique, antisécrétoire ou chez les sujets âgés. Dans la mesure du possible, la détection de la bactérie par les méthodes invasives doit être effectuée 4 à 6 semaines après l'arrêt d'un traitement antisécrétoire ou antibiotique qui diminue la densité bactérienne.

LE TEST À L'URÉASE

Son principe repose sur la forte activité uréasique de *H. pylori* qui hydrolyse l'urée en ammoniac. L'ammoniac libérée accroît le pH du milieu de réaction et fait virer de couleur l'indicateur de pH. Les tests sur gélose (CLO-test®) ou sur membrane (Pyloritek®) sont les plus pratiques d'emploi. La lecture est effectuée après un délai d'une heure pendant lequel le kit doit être maintenu à 37 °C pour augmenter la sensibilité du test. Ce test a une sensibilité moyenne de plus de 80 % et une spécificité de 95 %. La lecture précoce à 20 min, qui correspond plus à l'emploi pratique d'un test rapide, diminue la sensibilité et ne peut de ce fait être recommandée. La sensibilité de ce test est réduite si la densité bactérienne est faible, ce qui explique qu'il ne peut être utilisé pour évaluer l'éradication ou après la prise récente d'un traitement antisécrétoire.

L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Il s'agit du moyen de détection le plus répandu. La sensibilité et la spécificité de cet examen sont supérieures à 90 %. Ces chiffres ne sont cependant obtenus qu'avec une standardisation de la méthode et une analyse par un anatomopathologiste expérimenté. La méthode doit comporter une fixation des biopsies dans le formol et

adopter des colorations facilitant la reconnaissance de la bactérie au microscope (Giemsa modifié ou crésyl violet). Cette méthode permet l'examen de la gastrite constamment associée à *H. pylori* et la recherche de complications telles que l'atrophie, la métaplasie intestinale avec dysplasie, le lymphome ou le cancer. La présence d'une métaplasie intestinale diminue la sensibilité de la détection de *H. pylori*.

LA CULTURE

La culture est une méthode diagnostique très spécifique. L'intérêt principal de la culture est la détermination de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques et probablement, dans le futur, la recherche de marqueurs de virulence. La bactérie est fragile et doit être maintenue viable dans une atmosphère microaérobie 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 obstacle à la diffusion de cette méthode diagnostique en pratique courante. Il serait néanmoins souhaitable d'améliorer sa disponibilité. Le délai de réponse est de 3 à 12 jours en fonction des caractéristiques de la souche. La sensibilité du test dépend des performances du laboratoire et des conditions de transport. Elle est d'au moins 80 à 95 % si l'on prend pour référence le test respiratoire ou la sérologie.

L'AMPLIFICATION GENIQUE DE L'ADN DE *H. PYLORI*

Cet examen n'est pas encore centré dans la pratique courante. L'amplification génique s'effectue à partir de biopsies gastriques avec une sensibilité de plus de 90 %. La disponibilité de ces tests est encore très limitée. Il s'agit probablement d'une technique d'avenir qui permet le diagnostic de l'infection avec des conditions de prélèvement ou de transport moins contraignants que pour la culture.

Les tests indirects non invasifs

Ces tests ne nécessitent pas la pratique d'une gastroscopie.

LE TEST RESPIRATOIRE A L'UREE MARQUEE

Il s'agit d'un test global évaluant la présence de la bactérie quelle que soit sa situation dans la cavité gastrique. Sa sensibilité dépasse 90 % s'il est pratiqué 15 jours après l'arrêt d'un traitement antibiotique ou antisécrétoire. Ce test est fondé sur l'activité uréasique de la bactérie. Il détecte la production de CO₂ marqué au carbone 13 à partir d'urée ¹³C ingérée par le sujet. L'isotope ¹³C du carbone n'est pas radioactif et peut être délivré sans précaution particulière. Le ¹³CO₂ est détecté dans l'air expiré juste avant et 30 min après l'ingestion de l'urée. Ce test nécessite que les malades soient à jeun pour ingérer 5 min avant l'urée marquée, soit un repas riche en graisse, soit plus simplement une solution d'acide citrique afin de retarder la vidange gastrique. Le prélèvement peut être adressé au laboratoire sans condition particulière de transport. La concentration de ¹³CO₂ dans l'air expiré est mesurée au laboratoire par un chromatographe en phase gazeuse et un spectromètre de masse. Cet appareillage coûteux et sophistiqué n'est disponible actuellement que dans quelques centres spécialisés. Cependant, cette mesure peut être désormais effectuée par spectrométrie à infrarouge plus simple d'emploi et moins coûteuse.

Cette méthode diagnostique devrait être développée étant donné son intérêt pratique majeur. Cet examen n'est pas actuellement pris en charge par l'assurance maladie.

LA DETECTION DES ANTICORPS DANS LE SANG

Les tests évaluant uniquement le taux sérique des immunoglobulines G anti-*H. pylori* ont les résultats les plus reproductibles. La sensibilité et la spécificité sont supérieures à 90 %. Le taux des anticorps reste élevé pendant la durée de l'infection et diminue progressivement dans les 4 à 6 mois qui suivent la disparition de la bactérie. Du fait de ce délai, le test ne peut être utilisé pour évaluer précocement le résultat de l'éradication. La détection de certains marqueurs sérologiques de virulence des souches (anticorps anti-CagA, par exemple) sera probablement possible dans l'avenir grâce à la technique de l'immunoempreinte (Western-blot).

LA DETECTION DES ANTIGENES DANS LES SELLES

Ce test détecte la présence d'antigènes de *H. pylori* dans les selles par une technique ELISA. Ce test pro-metteur doit être évalué pour en préciser les performances. Il n'est actuellement pas utilisable en pratique courante.

LA DETECTION DES ANTICORPS DANS LA SALIVE

La détection des anticorps dans la salive est l'une des méthodes utilisables au cabinet du médecin. Toutefois, la sensibilité et la spécificité de ces tests sont plus faibles que ceux de la sérologie. Ces tests n'ont actuellement pas de place en pratique courante.

L'indication des différents tests de recherche de *H. pylori*

LE DEPISTAGE DE *H. PYLORI* SANS PRATIQUE DE BIOPSIES GASTRIQUES ET SANS NOTION DE TENTATIVE PREALABLE D'ERADICATION

Le test sérologique ELISA ou le test respiratoire sont les méthodes non invasives les plus utiles dans cette indication. Le test respiratoire détecte une infection active. Chez l'enfant en âge de comprendre le déroulement pratique du test, il doit être préféré à la sérologie qui n'est qu'inconstamment positive en cas d'infection. Ces tests ont une place de choix dans les études épidémiologiques. Ils permettent de porter le diagnostic d'infection par *H. pylori* mais ne permettent pas de déterminer la maladie sous-jacente.

LE DIAGNOSTIC D'INFECTION A PARTIR DE PRELEVEMENTS DE MUQUEUSE GASTRIQUE

L'examen anatomopathologique est le test le plus simple et le plus sensible. Les tests à l'uréase permettent un diagnostic rapide après l'endoscopie autorisant, si cela est justifié, la prescription immédiate d'un traitement d'éradication. La culture est pour l'instant difficilement utilisable en pratique de ville courante. L'extension de sa disponibilité s'avère nécessaire du fait de l'émergence de souches résistantes. Les modalités d'acheminement des prélèvements auprès de laboratoires de bactériologie devraient être organisées au niveau local ou régional.

LE CONTROLE DE L'ERADICATION

Seuls les tests permettant de détecter une infection active ont un intérêt. La sérologie n'a pas d'indication dans le contrôle précoce de l'éradication. Les tests doivent être réalisés 4 à 6 semaines après la fin d'un traitement antisécrétoire ou antibiotique pour obtenir une sensibilité maximale. Sous réserve de cette précaution, le test respiratoire à l'urée marquée a une sensibilité de plus de 87 % dans cette indication. En cas de pratique d'une gastroscopie, l'examen anatomopathologique est le test le plus sensible (95 %). La culture est de réalisation pratique plus délicate mais elle doit être privilégiée car elle permet de détecter la résistance de la bactérie aux antibiotiques. La sensibilité de la culture est diminuée en cas de contrôle précoce de l'éradication.

Synthèse

La recherche d'une infection par *H. pylori* peut être réalisée par des tests non invasifs ou par des tests invasifs nécessitant la pratique préalable d'une endoscopie avec biopsies de la muqueuse antrale et éventuellement fundique. Les tests non invasifs sont principalement représentés par la sérologie et le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C . Ils ne permettent pas actuellement de déterminer la nature de la maladie qui peut être associée à l'infection.

Dans la pratique, où la recherche d'une infection par *H. pylori* est effectuée dans la perspective d'un traitement d'éradication, les tests invasifs recommandés sont l'examen anatomopathologique et éventuellement un test rapide à l'uréase. La culture constitue la méthode la plus spécifique et présente l'avantage d'une étude possible de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques, mais les difficultés pratiques du transport des prélèvements au laboratoire de bactériologie dans des conditions adéquates ne permettent pas de la recommander en première intention. Le développement de souches résistantes doit inciter à organiser les conditions matérielles pour rendre plus accessible la culture en pratique courante.

Après traitement, la confirmation de l'éradication s'effectue par des tests permettant de détecter la disparition d'une infection active. La sérologie n'a pas d'indication pour le contrôle précoce de l'éradication ; le test à l'urée marquée au ^{13}C , du fait de sa sensibilité et de son caractère non invasif, est la méthode de choix. Toutefois, les conditions d'utilisation de ce test en pratique courante ne sont pas réunies en

France. Il est indispensable que toutes les mesures soient prises pour disposer de ce test dans les délais les plus rapides.

En l'absence de disponibilité du test respiratoire, seuls les tests invasifs nécessitant une endoscopie peuvent être utilisés pour vérifier l'éradication. Les prélèvements doivent être pratiqués au moins 4 à 6 semaines après la fin d'un traitement antibiotique ou antisécrétoire en muqueuse antrale et fundique. L'examen anatomopathologique est le test le plus sensible. La culture devrait être développée car elle permet de détecter la résistance de la bactérie aux antibiotiques et en cas d'échec de l'éradication, et de faire un choix adapté des antibiotiques pour un retraitement.

QUESTION II

COMMENT ERADIQUER *HELICOBACTER PYLORI* ?

L'éradication de *H. pylori* est difficile car les antibiotiques utilisés doivent parvenir dans le mucus gastrique et y atteindre une concentration bactéricide malgré le milieu acide qui diminue leur activité. En outre, *H. pylori* a une capacité élevée de variation génomique, responsable de l'émergence fréquente de résistances sous la pression de sélection des antibiotiques. Ces contraintes expliquent que les traitements d'éradication doivent associer deux antibiotiques et un traitement antisécrétoire à forte posologie pour élever le pH intragastrique.

Les médicaments actuellement utilisés

Les antibiotiques actuellement recommandés en première intention sont principalement l'amoxicilline, les imidazolés (métronidazole, tinidazole) et la clarithromycine. Les autres antibiotiques disponibles ont une efficacité moindre. La résistance de la bactérie à l'amoxicilline est exceptionnelle. La posologie recommandée est de 2 g/j en deux prises.

La résistance primaire au métronidazole est de 25 % en France selon des techniques standardisées d'évaluation, mais il existe une grande variabilité des résultats de l'antibiogramme en raison de facteurs qui restent inconnus. La posologie est de 1 g/jour en deux prises. La clarithromycine a une efficacité diminuée à pH acide. Le taux de résistance primaire est de 13 % en France. La posologie utilisée est de 1 g/j en deux prises.

Les antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont les plus utilisés dans les protocoles d'éradication et une posologie double de la posologie habituelle, répartie en deux prises quotidiennes est recommandée (oméprazole 40 mg/j, lansoprazole 60 mg/j, pantoprazole 80 mg/j). Le degré d'efficacité des antagonistes des récepteurs H₂ est moindre par rapport aux IPP.

Le bismuth n'est pas disponible en France sous forme de spécialité. Il a une place importante dans le traitement d'éradication de deuxième intention pratiqué dans d'autres pays.

Les schémas thérapeutiques de première intention

La Conférence de Consensus de 1995 avait recommandé une trithérapie d'une durée de 7 jours associant un IPP à double dose et deux antibiotiques : IPP-amoxicilline-clarithromycine ou IPP-métronidazole-clarithromycine. Un troisième schéma associant IPP-amoxicilline-métronidazole avait été proposé en alternative, en cas d'intolérance ou de forte prévalence de résistance à la clarithromycine. Les taux d'éradication espérés sur la base des résultats publiés étaient supérieurs à 90 %.

L'association IPP-amoxicilline-clarithromycine pendant 7 jours est la trithérapie la plus utilisée en France. Les taux d'éradication avec ce schéma sont de 56 à 84 % en France. Ils sont inférieurs à ceux observés en Europe du Nord et aux Etats-Unis (82 à 88 %). La même discordance est observée avec l'association IPP-clarithromycine-métronidazole puisque le taux d'éradication avec ce schéma est de 61 à 70 % en France et de 61 à 95 % dans les études internationales. L'association IPP-amoxicilline-métronidazole donne des résultats inférieurs aux autres associations. Ces résultats conduisent à s'interroger sur les raisons des résultats globalement inférieurs à ceux espérés, sur les divergences entre les taux d'éradication observés en France et dans les autres pays, et sur les modifications éventuelles des schémas thérapeutiques qui pourraient être proposées pour améliorer les résultats.

Les facteurs d'échec de l'éradication

Il est admis que le taux d'éradication est indépendant de la prise préalable d'un traitement antisécrétoire. Certaines études suggèrent que le taux d'échecs serait plus élevé lorsque la maladie associée à *H. pylori* est une dyspepsie plutôt qu'une maladie ulcéreuse. L'efficacité des schémas thérapeutiques proposés dépend de l'observance du traitement et des résistances bactériennes.

L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT

L'observance correcte du traitement doit toujours être vérifiée. Il a été démontré que le taux d'éradication diminue fortement si les malades prennent moins de 60 % de la posologie totale prescrite. Le médecin traitant doit, au moment de la prescription, informer le malade de l'intérêt du traitement et de l'éventualité d'effets secondaires. Ces principaux effets sont la survenue d'un goût métallique dans la bouche avec la prise de clarithromycine et la survenue d'une diarrhée avec celle d'amoxicilline.

LA RESISTANCE PRIMAIRE AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance primaire à la clarithromycine entraîne une réduction des taux d'éradication de plus de 40 %. Dans ce cas, le schéma thérapeutique associant clarithromycine-amoxicilline-IPP permet une éradication dans seulement 50 % des cas. La résistance primaire au métronidazole diminue également les taux d'éradication mais dans une moindre proportion. La résistance primaire concomitante aux macrolides et aux imidazolés est rare (5 %).

Le taux de résistance au métronidazole est stable en France depuis 1994. En revanche, la résistance à la clarithromycine a augmenté. La surveillance de cette résistance dans des laboratoires de bactériologie référents doit être poursuivie.

LA DUREE DU TRAITEMENT

Une augmentation de la durée de traitement à 10 ou 14 jours pourrait être bénéfique. Dans les études nord-américaines, des durées de traitement de 10 à 14 jours ont donné des taux d'éradication supérieurs à ceux des traitements de 7 jours mais sans atteindre un degré de significativité. Il n'y a pas de données disponibles en France actuellement pour recommander un allongement de la durée du traitement d'éradication de première intention. Il paraît nécessaire de vérifier en France le bénéfice éventuel d'un accroissement de la durée du traitement par des études contrôlées.

LA NATURE ET LA POSOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES

Les autres macrolides, tels l'azithromycine ou la roxithromycine, semblent, dans les études actuellement publiées, donner des résultats inférieurs à la clarithromycine. La dose optimale de clarithromycine reste discutée dans la mesure où il a été paradoxalement observé dans certaines études, y compris dans une étude française, des résultats plutôt meilleurs avec une posologie de 250 mg deux fois par jour qu'avec 500 mg deux fois par jour. L'augmentation de la posologie de métronidazole améliorerait les résultats, notamment en cas de souches résistantes au métronidazole. Dans un même ordre d'idées, il a été montré dans une étude que l'administration en trois prises des antibiotiques pourrait diminuer le nombre d'échecs. Ces différentes données devraient être confirmées par d'autres études car l'augmentation des posologies et du nombre de prises médicamenteuses pourrait diminuer l'observance.

Les schémas thérapeutiques en cas d'échec d'une première tentative d'éradication

L'échec d'éradication doit être documenté par un test diagnostique invasif ou par un test respiratoire. Une mauvaise observance doit être recherchée. Une attention particulière doit être portée à l'éventuelle responsabilité des effets indésirables en cas de mauvaise observance.

En cas d'échec d'éradication, et en particulier si l'observance a été bonne, la résistance bactérienne secondaire doit être incriminée même si elle n'explique pas toutes les causes d'échec. La pratique d'une culture bactérienne avec antibiogramme est recommandée. Si elle est réalisée, elle permet de prescrire une nouvelle trithérapie adaptée à la sensibilité bactérienne. Les études avec une trithérapie comportant du métronidazole ont montré un taux de résistance acquise à cet antibiotique supérieur à 50 %. Des taux de résistance secondaires de 69 à 84 % à la clarithromycine ont été mentionnés dans des essais thérapeutiques français.

À défaut des résultats d'un antibiogramme, une attitude probabiliste peut être proposée. Elle doit d'abord considérer le remplacement de la clarithromycine par le métronidazole ou inversement si ces deux antibiotiques n'ont pas été utilisés simultanément dans la première association. En situation d'échec d'une trithérapie comportant du métronidazole, une augmentation de la posologie à 1,5 g/j, permet d'obtenir une éradication chez au moins 50 % des malades ayant une souche avec une résistance primaire à cet antibiotique. Cependant, ce pourcentage d'éradication n'a pas été validé chez des malades ayant une résistance secondaire au métronidazole. Un allongement de la durée du traitement à 10 ou 14 jours peut être raisonnablement envisagé, mais il ne peut être systématiquement recommandé dans cette indication de seconde intention en l'absence de validation par des études thérapeutiques.

En cas d'échec d'un second protocole d'éradication, aucune nouvelle association ne peut être recommandée.

Synthèse

Les données actuellement disponibles permettent de retenir que les schémas de trithérapies de 7 jours pro-posés lors de la Conférence de Consensus de 1995 se soldent par un taux d'échec d'éradication d'au moins 20 % en France, alors que les taux attendus ne devaient pas dépasser 10 %. Ces taux semblent supérieurs à ceux observés dans la plupart des autres pays avec ces mêmes schémas. Les origines de ces échecs et de ces divergences ne sont pas identifiées avec certitude mais le rôle des résistances primaires aux antibiotiques est une explication acceptable, au moins pour une part. Le taux de résistance primaire à la clarithromycine évalué à 14 % en France en 1997, supérieur à celui constaté dans les autres pays joue probablement un rôle important. Il n'existe pas d'alternative actuelle dans le choix des médicaments en l'absence de la possibilité d'utiliser le bismuth en France. On doit discuter l'opportunité d'un allongement de la durée de la trithérapie mais il n'existe pas d'étude en France permettant de recommander systématiquement une durée de traitement plus longue de 10 ou 14 jours. L'intérêt de l'allongement de la durée du traitement devrait être évalué, mais il paraît raisonnable de l'envisager dès à présent pour un traitement de seconde intention après échec d'un premier traitement d'éradication.

La prescription d'un traitement d'éradication doit s'accompagner d'une information minutieuse sur l'importance d'une observance parfaite du traitement. Le choix adapté de l'antibiothérapie fondée sur un antibiogramme constituerait une mesure d'intérêt majeur en termes d'efficacité, mais les problèmes pratiques de son application en première intention ne rendent pas actuellement réaliste sa recommandation systématique. Elle est, en revanche, fortement recommandée en cas d'échec afin d'adapter les choix des antibiotiques plutôt que d'opter pour un choix alternatif probabiliste. Le suivi de l'évolution des résistances primaires par des observatoires référents est nécessaire. Enfin, une connaissance régulièrement actualisée des résultats du traitement d'éradication en pratique courante est indispensable. Elle ne pourra être effective que si un contrôle du résultat des traitements est fait plus systématiquement, en particulier par le test respiratoire.

QUESTION III

QUELLE EST LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE ULCEREUSE GASTRODUODENALE NON COMPLIQUEE ET COMPLIQUEE ?

La prévalence de l'infection par *H. pylori* chez les malades atteints d'ulcère gastrique ou duodénal n'a pas été réévaluée en France indépendamment de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Dans le contexte actuel de diminution de la prévalence de l'infection par *H. pylori* en France, il apparaît opportun de réévaluer cette prévalence.

Le traitement probabiliste de la maladie ulcéreuse par une trithérapie ne peut être recommandé sans preuve documentée de l'infection. Le bénéfice du traitement probabiliste, proposé comme une éventualité à valider dans la maladie ulcéreuse duodénale lors de la Conférence de Consensus de 1995, n'a pas été évalué prospectivement dans le contexte actuel d'une insuffisance de taux d'éradication et d'une probable baisse de la prévalence de l'infection. En conséquence, la recherche systématique de *H. pylori* est justifiée chez les malades ulcéreux gastriques ou

duodénaux pour éviter une prescription d'antibiotiques sans infection prouvée et pour dépister une maladie ulcéreuse non liée à la présence de la bactérie. L'éradication de *H. pylori* diminue fortement le risque de récurrence d'ulcère duodénal à deux ans (67 % à 6 %) et d'ulcère gastrique à un an (59 % à 6 %) et de leurs complications, principalement hémorragiques.

Prise en charge de la maladie ulcéreuse duodénale en poussée

LES ULCERES DUODENaux *H. PYLORI* POSITIFS

La recherche de *H. pylori* peut s'effectuer par l'examen anatomopathologique et éventuellement par un test rapide à l'uréase. Au moins deux biopsies antrales doivent être réalisées pour chaque test du fait de la répartition hétérogène de la bactérie. En cas de présence de *H. pylori*, un traitement d'éradication par trithérapie doit être prescrit.

Lors de la précédente Conférence de Consensus, il avait été recommandé la poursuite du traitement antisécrétoire pendant trois semaines après l'arrêt du traitement d'éradication. Plusieurs études, y compris françaises, ont montré que les taux de cicatrisation à 4 semaines n'étaient pas différents, qu'un traitement antisécrétoire soit poursuivi ou non après la fin du traitement d'éradication. Ces données conduisent à ne plus considérer comme nécessaire la poursuite systématique du traitement antisécrétoire à simple dose au delà du terme de la trithérapie.

Toutefois, ce traitement reste recommandé chez les malades ayant un ulcère compliqué ou une affection sévère concomitante, chez ceux prenant un traitement par anticoagulants, AINS ou aspirine ou chez ceux qui conservent des douleurs à la fin de la trithérapie.

À l'issue du traitement, chez les malades n'ayant plus de symptôme et sans facteur de risque, il n'y a pas lieu de recommander systématiquement le contrôle de l'éradication. En revanche, le contrôle de l'éradication doit toujours être effectué dans les cas suivants : persistance des symptômes, tentative antérieure d'éradication, antécédents de complication d'ulcère, facteurs de risque du fait d'une maladie concomitante, traitement anticoagulant ou par AINS.

Le contrôle de l'éradication doit être effectué idéalement par un test respiratoire 4 à 6 semaines après la fin du traitement antisécrétoire ou antibiotique. Cette méthode de contrôle devra être utilisée prioritairement dès qu'elle sera disponible. Si le résultat est négatif, aucun traitement complémentaire n'est nécessaire si le malade est asymptomatique. Si le résultat est positif, il est nécessaire de pratiquer une endoscopie avec biopsies. Dans ce cas, l'isolement de la bactérie est souhaitable afin d'effectuer un antibiogramme. Si le test respiratoire ne peut être réalisé, une gastroscopie avec biopsies antrales et fundiques doit être pratiquée pour contrôler l'éradication. En l'absence de culture et d'antibiogramme, un traitement probabiliste selon le schéma présenté ci-dessus peut être proposé.

En cas d'échec d'une seconde séquence thérapeutique, une quadrithérapie comportant le bismuth semble avoir la meilleure efficacité. À défaut de disponibilité du bismuth en France, aucune autre recommandation d'éradication ne peut être donnée et un traitement antisécrétoire au long cours doit être administré en attendant de nouveaux antibiotiques actifs sur la bactérie.

ÉVOLUTION DES SYMPTOMES ET DE LA MALADIE ULCEREUSE APRES ERADICATION

L'éradication précoce de *H. pylori* réduit les coûts de prise en charge des sujets atteints de maladie ulcéreuse duodénale. Après éradication, la récurrence de la maladie ulcéreuse est rarement liée à une réinfection (moins de 1 % des cas). Malgré la disparition de la maladie ulcéreuse par l'éradication d'*H. pylori*, près de 40 % des malades conservent des manifestations douloureuses isolées ou associées à un reflux gastro-oesophagien dans l'année et environ 10 % à 5 ans.

LES ULCERES DUODENaux *H. PYLORI* NEGATIFS

En cas de recherche de *H. pylori* négative par test à l'uréase, histologie et/ou culture, l'absence de l'infection à *H. pylori* doit être confirmée par la réalisation d'un test sérologique. D'autres causes de maladie ulcéreuse doivent être recherchées: prise d'anti-inflammatoires, maladie de Crohn duodénale ou syndrome de Zollinger-Ellison.

Enfin, un certain nombre de maladies ulcéreuses duodénales sont uniquement liées à une hypersécrétion acide et justifient d'un traitement antisécrétoire d'attaque de 4

à 6 semaines relayé par un traitement d'entretien.

Prise en charge de la maladie ulcéreuse duodénale en dehors des poussées
Chez les sujets ayant un antécédent documenté de maladie ulcéreuse duodénale, asymptomatique sans traitement d'entretien, il n'y a pas lieu de rechercher *H. pylori*.
Chez les malades aux antécédents d'ulcère duodénal, et prenant un traitement d'entretien, le statut infectieux doit être recherché par une sérologie ou un test respiratoire pratiqué si possible 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement antisécrétoire. En cas de positivité, le traitement éradicateur doit être administré. Il est nécessaire de contrôler l'éradication chez ces malades 4 à 6 semaines après le traitement d'éradication. Si celle-ci est obtenue, le traitement d'entretien n'est plus justifié en l'absence de symptômes.

Prise en charge de l'ulcère gastrique non compliqué

La prévalence de *H. pylori* dans la maladie ulcéreuse gastrique est inférieure à celle de la maladie ulcéreuse duodénale ; elle a été estimée à 70 % mais cette prévalence n'a pas été récemment réévaluée. Cette différence est en partie liée à la forte proportion de malades avec ulcère gastrique consommateurs d'aspirine ou d'autres AINS.

LES ULCERES GASTRIQUES *H. PYLORI* POSITIFS

Le diagnostic d'ulcère gastrique ne peut être porté que par un examen endoscopique avec huit ou dix prélèvements sur les berges de l'ulcère pour rechercher une dysplasie ou un cancer. L'infection par *H. pylori* doit être systématiquement recherchée par au moins deux biopsies pratiquées dans l'antrum et deux dans le fundus.

En cas d'infection par *H. pylori*, un traitement d'éradication par trithérapie doit être systématiquement prescrit. En l'absence d'étude sur la cicatrisation de l'ulcère gastrique après traitement d'éradication, un traitement antisécrétoire à simple dose doit être poursuivi 3 à 5 semaines au-delà de la fin du traitement d'éradication. Une gastroscopie de contrôle est nécessaire. Elle permet d'une part de vérifier la cicatrisation de l'ulcère et d'autre part de pratiquer des biopsies dans l'antrum et le fundus pour contrôler l'éradication. Il est souhaitable de pratiquer cette gastroscopie après un délai de 4 à 6 semaines après la fin du traitement antisécrétoire pour diminuer le risque de résultats faussement négatifs.

En cas de cicatrisation complète et d'éradication de *H. pylori*, aucun traitement d'entretien n'est nécessaire. En cas de cicatrisation sans éradication de *H. pylori*, un second traitement d'éradication peut être proposé selon le même schéma que dans l'ulcère duodénal.

LES ULCERES GASTRIQUES *H. PYLORI* NEGATIFS

En l'absence d'infection par *H. pylori*, il est indispensable de rechercher la prise d'aspirine ou d'autres AINS. Un traitement antisécrétoire est indiqué pendant 4 à 6 semaines, suivi d'un contrôle endoscopique sur la cicatrisation.

En cas de cicatrisation, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement antisécrétoire d'entretien.

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 endoscopique, malgré une bonne observance, conduit à discuter une indication chirurgicale.

L'intervention de choix est une gastrectomie partielle, dont l'importance dépend du siège de l'ulcère, associée éventuellement à une vagotomie en fonction de la gravité de la maladie ulcéreuse. La continuité digestive est rétablie par une anastomose le plus souvent gastro-duodénale.

Prise en charge des ulcères gastro-duodénaux compliqués

LA PREVALENCE DE L'INFECTION EN CAS D'ULCERE GASTRO-DUODENAL COMPLIQUE

La prévalence de l'infection par *H. pylori* dans l'ulcère hémorragique est plus faible que dans l'ulcère non compliqué du fait de la prise fréquente d'AINS ou d'aspirine. Certains travaux suggèrent qu'en cas d'hémorragie digestive, la sensibilité des tests invasifs, et en particulier des tests rapides à l'uréase serait diminuée. Il semble prudent de vérifier par une sérologie l'absence d'infection par *H. pylori* en cas de test invasif négatif dans un contexte d'hémorragie digestive. La recherche de *H. pylori* doit être effectuée au moins 8 jours après la fin de l'épisode hémorragique. La

prévalence de l'infection est également diminuée en cas d'ulcère perforé par rapport aux malades ayant un ulcère non perforé. En revanche, la prévalence semble identique en cas d'ulcère duodénal compliqué de sténose.

L'éradication de *H. pylori* chez les malades infectés diminue fortement le risque de récurrence hémorragique à un ou deux ans par rapport à des groupes témoin chez lesquels l'éradication n'a pas été tentée ou même des malades traités par antisécrotoires. Les données concernant le risque de récurrence de la perforation d'ulcère ne sont pas disponibles.

LA PRISE EN CHARGE DE L'ULCERE GASTRIQUE OU DUODENAL HEMORRAGIQUE OU PERFORE

En cas d'ulcère hémorragique, la prise en charge consiste en un traitement antisécrotoire associé si nécessaire à l'hémostase locale par sclérose endoscopique ou coagulation thermique. En cas d'échec du traitement médical et endoscopique, une intervention chirurgicale d'hémostase est indiquée. Aucune étude n'a montré que la présence de *H. pylori* devait modifier la stratégie thérapeutique, chirurgicale et/ou endoscopique, de la phase aiguë de l'hémorragie ou de la perforation d'ulcère.

LE TRAITEMENT D'ERADICATION

Le traitement d'éradication doit être administré selon les mêmes modalités que celles de l'ulcère non compliqué. Le début du traitement d'éradication peut être décalé par rapport au début du traitement antisécrotoire, car son administration par voie intraveineuse n'augmente pas le taux d'éradication et l'administration préalable d'un traitement antisécrotoire ne modifie pas l'efficacité du traitement par trithérapie. Le traitement antisécrotoire doit être poursuivi 3 à 5 semaines après la fin du traitement d'éradication.

En cas d'absence d'éradication après au moins deux séquences de trithérapie effectuées selon les recommandations, un traitement antisécrotoire d'entretien doit être poursuivi.

Synthèse

En présence d'un ulcère gastrique ou duodénal diagnostiqué au cours d'un examen endoscopique, la recherche d'une infection par *H. pylori* au moyen de biopsies antrales et éventuellement fundiques doit être systématique. En cas d'infection documentée, un traitement d'éradication de première intention doit être proposé. Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement d'éradication sur une base probabiliste.

Dans l'ulcère duodénal en poussée, à l'issue de la trithérapie de 7 jours, il existe suffisamment d'arguments pour ne pas recommander systématiquement un traitement complémentaire de 3 semaines par antisécrotoires, sauf en cas de persistance des douleurs, d'ulcère compliqué, d'affection sévère concomitante ou de prise d'anti-coagulants, d'AINS ou d'aspirine.

Dans l'ulcère gastrique, un traitement antisécrotoire d'une durée de 3 à 5 semaines est recommandé à l'issue de la trithérapie de 7 jours. La constatation en France d'un taux d'échec du traitement d'éradication supérieur à 20 % conduit à recommander systématiquement chez les malades à risque une vérification du succès de l'éradication. Il n'y a pas de consensus sur le caractère systématique de la vérification de l'éradication chez les sujets sans facteur de risque.

Cette vérification doit être faite 4 à 6 semaines après la fin du traitement antisécrotoire ou antibiotique par test respiratoire ou, à défaut, par des biopsies endoscopiques, antrales et fundiques.

En cas de recherche négative de l'infection par *H. pylori* chez un malade ayant un ulcère duodénal, il est utile de confirmer la négativité par un examen sérologique. En cas de confirmation de la négativité et après avoir éliminé une prise d'anti-inflammatoires, une maladie de Crohn ou un syndrome de Zollinger-Ellison, le traitement repose sur les antisécrotoires.

Dans l'ulcère gastrique, la recherche de *H. pylori* est plus souvent négative que dans l'ulcère duodénal en raison d'une responsabilité plus fréquente des anti-inflammatoires.

Les ulcères compliqués d'hémorragie ou de perforation semblent moins souvent associés à une infection par *H. pylori* que les ulcères non compliqués. Toutefois, il est prudent de vérifier, en particulier en cas d'hémorragie, l'absence d'infection par

un test sérologique. Il n'existe aucune étude justifiant d'adapter le traitement de la complication ulcéreuse à la phase aiguë; en fonction de l'existence ou non d'une infection par *H.pylori*.
L'éradication de *H. pylori* réduit très fortement, d'une manière durable, la prévalence des récurrences ulcéreuses et des complications.

QUESTION IV

FAUT-IL TENIR COMPTE DE L'INFECTION PAR *HELICOBACTER PYLORI* AU COURS DES TRAITEMENTS PAR ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ?

L'infection par *H. pylori* et les traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (salicylés et non salicylés), représentent les principaux facteurs étiologiques de l'ulcère gastro-duodéal, expliquant à eux seuls la quasi-totalité des ulcères. L'éventualité d'une modification de la gastrototoxicité des AINS par *H. pylori* est importante à considérer dans le cadre de la prise en charge (prévention et traitement) des lésions gastro-duodénales induites par les AINS.

Etudes épidémiologiques

D'une manière générale, les études épidémiologiques n'apportent pas d'argument en faveur d'une augmentation de la gastrototoxicité des AINS par l'infection par *H. pylori*. Dans une population donnée, la consommation d'AINS ne semble pas modifier la prévalence de l'infection par *H. pylori*.

SYMPTOMES DIGESTIFS

La mauvaise tolérance digestive des AINS peut conduire certains malades à interrompre le traitement anti-inflammatoire. Toutefois, aucune corrélation ne peut être établie entre les signes digestifs liés à la prise d'AINS et l'existence ou la sévérité des lésions endoscopiques ulcéreuses ou non. De même, le rôle de l'infection par *H. pylori* dans les symptômes digestifs associés à la prise d'AINS n'est pas établi, des résultats contradictoires ayant été rapportés. Aucune étude n'est actuellement disponible pour considérer que l'éradication de *H. pylori* pourrait améliorer la tolérance digestive des AINS.

LESIONS ENDOSCOPIQUES

Il n'existe pas de corrélation entre la sévérité des lésions endoscopiques non ulcéreuses induites par les AINS (érosions gastriques ou duodénales, hémorragies muqueuses) et l'infection par *H. pylori*.

En ce qui concerne l'ulcère gastro-duodéal, les études transversales ont montré globalement que : a) dans une population de malades ulcéreux, la prévalence de l'infection par *H. pylori* est moins importante en cas de prise d'AINS, et b) dans une population de malades sous AINS, l'infection est plus fréquente chez les malades présentant un ulcère. Ces résultats ne traduisent que les rôles respectifs de l'infection et de la prise d'AINS dans l'ulcérogenèse et ne constituent pas un argument en faveur d'un effet synergique de ces deux facteurs. De même, il n'a pas été mis en évidence d'effet synergique vis-à-vis des complications ulcéreuses (hémorragies et perforations).

Les études de cohorte concernant des malades sous AINS n'ont pas mis en évidence de différence dans la prévalence et la sévérité des lésions endoscopiques en fonction de l'infection par *H. pylori*.

Etudes thérapeutiques

La prévention des ulcères et des complications ulcéreuses sous AINS repose sur un traitement prophylactique chez des malades à risque. Actuellement, les principaux risques identifiés sont l'âge et les antécédents d'ulcère ou de complication ulcéreuse. Chez les malades sans antécédent ulcéreux (prophylaxie primaire), des résultats préliminaires obtenus dans une seule étude plaident en faveur de l'éradication de *H. pylori* pour prévenir le développement d'un ulcère, en particulier chez le sujet âgé. D'autres études sont donc nécessaires pour recommander l'éradication systématique de *H. pylori* chez tout malade devant recevoir des AINS et en particulier de l'aspirine.

Chez les malades ayant un antécédent d'ulcère non lié à la prise d'AINS, et pour lesquels un traitement par AINS serait formellement indiqué, il n'y a pas actuellement de donnée disponible concernant l'utilité de la recherche et de

l'éradication de *H. pylori*.

Chez un malade présentant un ulcère gastro-duodéal sous AINS, la mise en évidence d'une infection par *H.pylori* rend licite le traitement d'éradication, en particulier en cas de localisation duodénale. Toutefois, les données actuellement disponibles suggèrent que l'éradication ne permet pas de réduire significativement la récurrence des lésions ulcéreuses induites par les AINS (prophylaxie secondaire).

Synthèse

Le rôle de l'infection par *H. pylori* dans la survenue des symptômes digestifs et des lésions gastro-duodénales liées à la prise d'AINS n'est pas établi.

Les données disponibles actuellement ne justifient ni sa recherche systématique, ni son éradication chez les malades devant prendre des AINS.

Chez un malade présentant un ulcère gastro-duodéal sous AINS, la mise en évidence d'une infection à *H.pylori* rend licite le traitement d'éradication, en particulier en cas de localisation duodénale. Toutefois, l'éradication ne permet pas de réduire le risque de récurrence ulcéreuse liée à la poursuite ou la reprise du traitement par AINS.

QUESTION V

FAUT-IL TENIR COMPTE DE L'INFECTION PAR *HELICOBACTER PYLORI* DANS LE CADRE DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN ?

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) est une affection fréquente, d'évolution chronique, caractérisée par des symptômes et/ou des lésions oesophagiennes correspondant à l'oesophagite par reflux (oesophagite peptique). La fréquence de l'infection par *H. pylori* et ses conséquences sur la physiologie gastrique justifient la question posée sur ses relations avec le RGO.

Données épidémiologiques

Les études épidémiologiques disponibles ne montrent pas d'association entre l'infection par *H. pylori* et le RGO compliqué ou non d'oesophagite. De même, il n'existe pas de lien entre la sévérité de l'oesophagite et l'infection par *H. pylori*. Il se dégage cependant une tendance suggérant un rôle protecteur de l'infection par *H. pylori* vis-à-vis du RGO. Les variations observées dans la littérature pourraient être dues aux caractéristiques des souches en cause et à des facteurs liés à l'hôte. Ainsi, des données préliminaires suggèrent une association négative entre l'infection par les souches *cagA* positives de *H. pylori* et les complications du RGO.

Dans l'oesophage, la colonisation par *H. pylori* n'est possible que sur une muqueuse d'endobrachyoesophage, de type métaplasie gastrique. Elle est moins fréquente qu'au niveau de l'estomac et aucune donnée ne permet actuellement d'envisager son rôle éventuel sur l'évolution de la muqueuse métaplasique vers une dysplasie ou un cancer. Il n'est pas utile de rechercher systématiquement la présence de *H. pylori* dans la muqueuse d'endobrachyoesophage.

H. pylori et physiopathologie du RGO

SECRETION ACIDE GASTRIQUE

Les conséquences de l'infection par *H. pylori* sur la sécrétion acide gastrique sont variables selon le type et le siège de la gastrite. Les gastrites diffuses ou prédominantes dans le fundus sont plus souvent associées à une hypochlorhydrie. Inversement, les gastrites antrales prédominantes seraient associées à des états d'hypersécrétion acide. Toutefois, les hypothèses concernant le rôle de la gastrite associée à *H. pylori* et ses conséquences dans le RGO mériteraient d'être étayées par des études complémentaires.

LA MOTRICITE OESO-GASTRIQUE

La physiopathologie du RGO fait intervenir essentiellement la défaillance de la barrière anti-reflux et en particulier les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'oesophage (RTSIO) fréquemment à l'origine des épisodes de reflux. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur le rôle de *H. pylori* dans la survenue des RTSIO. De même, il n'existe aucun argument suggérant une influence de *H. pylori* sur la pression de repos du SIO ou sur la vidange gastrique.

LA GASTRITE CARDIALE

Il a été suggéré que la présence d'une inflammation au niveau du cardia pourrait favoriser l'apparition d'un RGO. Les caractéristiques de la gastrite cardiale à *H. pylori* sont voisines de celles de la gastrite antrale. Il semble bien établi que, en l'absence d'endobrachyoesophage, cette gastrite cardiale est liée à l'infection par *H. pylori* et est totalement indépendante du RGO.

Effets de l'éradication de *H. pylori* sur le RGO

L'éradication de *H. pylori* pourrait améliorer le RGO chez certains patients et favoriser chez d'autres le développement d'un RGO symptomatique ou d'une oesophagite modérée. Ces discordances peuvent être liées aux conséquences variables de l'éradication de *H. pylori* sur la sécrétion acide gastrique. Dans l'état actuel des connaissances, la recherche et l'éradication de *H. pylori* dans le seul but d'améliorer un RGO symptomatique, compliqué ou non, ne sont pas justifiées.

Interactions entre antisécrétoires et infection par *H. pylori*

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET EVOLUTION DE LA GASTRITE CHRONIQUE ASSOCIEE A *H. PYLORI*

Les traitements antisécrétoires, et en particulier les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), sont responsables d'une aggravation de l'inflammation de la muqueuse fundique et d'une amélioration de la gastrite antrale qui pourraient être liées à une modification de la colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori*. En cas de traitement par IPP, les biopsies antrales réalisées au cours d'une endoscopie pouvant méconnaître une infection par *H. pylori*, il est préférable de réaliser également des biopsies fundiques pour le diagnostic histologique de l'infection.

L'évolution de la gastrite chronique à *H. pylori* vers l'atrophie gastrique et la métaplasie intestinale est susceptible de favoriser le développement d'un cancer gastrique. L'influence des traitements prolongés par IPP sur le développement d'une atrophie gastrique et/ou d'une métaplasie intestinale en cas d'infection par *H. pylori* est très controversée. Aucune étude longitudinale prospective randomisée n'est actuellement disponible. Le niveau de preuve est donc actuellement insuffisant pour considérer que les traitements prolongés par IPP représentent un facteur de risque supplémentaire d'évolution de la gastrite à *H. pylori* vers une atrophie et/ou une métaplasie intestinale. Il n'est donc pas justifié de proposer une éradication systématique de *H. pylori* avant d'entreprendre un traitement prolongé par IPP pour un RGO. De même, l'effet des traitements prolongés par IPP sur l'émergence de nouvelles souches de *H. pylori* n'est pas établi.

EFFICACITE DES ANTISECRETOIRES ET INFECTION PAR *H. PYLORI*

Il est bien établi que l'inhibition de la sécrétion acide sous IPP, et dans une moindre mesure sous anti-H₂, est plus importante en cas d'infection par *H. pylori*. De même, l'éradication de *H. pylori* diminue de manière significative et durable l'effet antisécrétoire des IPP. Les mécanismes responsables de ces différences d'efficacité sont mal connus. Toutefois, aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité des antisécrétoires en fonction du statut *H. pylori* en termes de soulagement symptomatique du RGO ou de cicatrisation des oesophagites.

Synthèse

Il n'existe pas de relation établie entre l'infection par *H. pylori* et le RGO compliqué ou non.

Les conséquences bénéfiques ou délétères d'une éradication de *H. pylori* sur l'évolution d'un RGO existant, traité ou non, ne sont pas clairement établies.

Le niveau de preuve est actuellement insuffisant pour considérer que les traitements prolongés par IPP représentent un facteur de risque supplémentaire d'évolution de la gastrite à *H. pylori* vers une atrophie et/ou une métaplasie intestinale.

Dans l'état actuel des connaissances, il ne semble pas justifié de prendre en compte l'infection par *H. pylori* dans la prise en charge d'un patient souffrant de RGO.

QUESTION VI

FAUT-IL TENIR COMPTE DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI* DANS LA PRISE EN

CHARGE D'UN PATIENT DYSPEPTIQUE ?

La dyspepsie fonctionnelle (DF) est une affection chronique fréquente regroupant une grande variété de symptômes digestifs localisés dans la partie supérieure de l'abdomen, rythmés ou non par la prise alimentaire, avec un bilan endoscopique normal. Chez un sujet présentant des symptômes dyspeptiques, il est admis que l'endoscopie doit être proposée en première intention en cas d'âge supérieur à 45 ans ou en présence de signes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, vomissements récidivants, hémorragie digestive, anémie...) afin d'éliminer une affection sévère. En l'absence de ces signes, le risque de méconnaître une affection maligne est extrêmement faible et un traitement empirique symptomatique sans endoscopie préalable a pu être proposé.

La DF est une affection hétérogène, dont la cause est inconnue. Un dysfonctionnement de la motricité et/ou de la sensibilité gastro-duodénales, une altération de la sécrétion acide gastrique et des facteurs environnementaux et psychologiques ont été considérés comme des causes potentielles de DF. La difficulté d'établir une approche physiopathologique satisfaisante dans la plupart des cas de DF ainsi que la prévalence élevée de l'infection par *H. pylori* chez ces malades ont fait évoquer le rôle potentiel de la bactérie dans la DF. Toutefois, si l'infection par *H. pylori* est clairement associée à la maladie ulcéreuse et au développement d'une gastrite chronique, son rôle dans la DF reste controversé. Les résultats des très nombreuses études comparant la prévalence de l'infection par *H. pylori* dans la DF sont discordants, principalement pour des raisons méthodologiques : méthode diagnostique de l'infection, définition de la DF, populations étudiées, etc. Il se dégage cependant une tendance en faveur d'une prévalence plus grande de l'infection chez les malades dyspeptiques (50 à 60 %) par rapport aux sujets asymptomatiques (20 à 30 %). Compte tenu de la prévalence élevée de l'infection dans la population générale, il est impossible d'établir, sur ces seuls résultats, un lien de causalité entre l'infection par *H. pylori* et la DF. Cependant, des données ultérieures pourraient permettre d'établir le rôle éventuel dans la DF de certaines souches de *H. pylori*, en particulier CagA positives.

Les données publiées ne permettent pas d'identifier un profil symptomatique spécifique de l'infection à *H. pylori*. Certains symptômes de type ulcéreux (douleurs épigastriques, nocturnes, soulagées par l'alimentation et/ou les antiacides) pourraient être plus souvent associés à l'infection par *H. pylori* que des symptômes de type moteur (nausées, ballonnements, satiété précoce, digestion lente). L'infection aiguë ou récente peut entraîner des troubles dyspeptiques transitoires.

H. pylori est responsable de plus de 90 % des gastrites chroniques, mais il n'existe pas de corrélation entre les lésions histologiques, l'aspect endoscopique et les symptômes de DF. Toutefois, des résultats préliminaires, nécessitant d'être confirmés, suggèrent que les gastrites histologiques les plus actives sont associées aux symptômes de DF de type ulcéreux. La gastrite chronique associée à *H. pylori* est néanmoins le plus souvent totalement asymptomatique.

Il n'existe pas de relation entre l'infection par *H. pylori* et les troubles de la motricité et/ou de la sensibilité gastroduodénale et les anomalies de la sécrétion acide pouvant être impliqués dans la physiopathologie de la DF.

L'évaluation des traitements de la DF est difficile en raison de l'hétérogénéité de l'affection, du manque de méthodes de mesure fiables de leur efficacité, et de l'important effet placebo qui les caractérise. Concernant l'effet de l'éradication de *H. pylori* dans la DF, de très nombreuses études à court et moyen termes ont obtenu des résultats contradictoires, probablement en raison d'insuffisances méthodologiques. Plus récemment, les résultats à plus long terme (1 an) de plusieurs essais contrôlés randomisés, incluant un grand nombre de patients, et dont la méthodologie était satisfaisante, ont montré que l'éradication de *H. pylori* ne permettait pas d'améliorer de manière significative les symptômes de DF. Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe donc pas d'argument pour recommander l'éradication systématique de *H. pylori* chez un sujet dyspeptique. Toutefois, dans un syndrome aussi hétérogène, il paraît souhaitable, à l'avenir, d'évaluer séparément l'effet de l'éradication dans différents sous-groupes de malades homogènes. Ainsi, des résultats préliminaires suggèrent que les malades ayant une DF de type ulcéreux pourraient tirer bénéfice de l'éradication de *H. pylori*. Des essais thérapeutiques contrôlés avec suivi prolongé sont nécessaires pour le démontrer. Dans un même ordre d'idées, il a été montré que les malades dyspeptiques infectés

par *H. pylori* et ayant une histoire familiale de cancer gastrique ont une gastrite antrale et fundique souvent sévère et pourraient bénéficier d'un traitement d'éradication.

Synthèse

Malgré une prévalence de l'infection par *H. pylori* qui semble élevée chez les sujets dyspeptiques, aucun profil symptomatique spécifique de l'infection n'est actuellement identifié.

H. pylori est responsable de 90 % des gastrites chroniques, mais il n'existe pas de corrélation entre les lésions histologiques, l'aspect endoscopique et les symptômes de dyspepsie. La gastrite chronique associée à *H.pylori* est le plus souvent asymptomatique.

Il n'existe actuellement pas de preuve suffisante de l'efficacité de l'éradication de *H. pylori* sur l'évolution des symptômes de DF. Il n'apparaît pas nécessaire de rechercher systématiquement une infection par *H. pylori* en cas de muqueuse gastrique d'apparence normale à l'endoscopie haute chez un sujet dyspeptique. Toutefois, des études devront déterminer à l'avenir si certains sous-groupes de malades peuvent tirer bénéfice d'un traitement d'éradication.