

INFECTION À *HELICOBACTER PYLORI* : COMMENT LA DIAGNOSTIQUER ET PAR QUELS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES LA TRAITER ?

M.A. Boudjella, A. Tebaibia

Service de médecine interne - Hôpital Bachir Mentouri - Kouba, Alger, Algérie

Laboratoire Algérien de Recherche sur *Helicobacter* (LARH)

bam1cac2@hotmail.com

Résumé : *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) est une bactérie gram négatif qui affecte la moitié de la population mondiale et constitue, de ce fait, l'infection la plus répandue dans le monde [1]. Sa découverte en 1982 par Barry Marshall et Robin Warren a constitué l'une des avancées médicales les plus importantes. En étant capable de survivre en milieu acide, *H.pylori* colonise de façon spécifique l'estomac de l'homme et participe activement dans la genèse des affections gastro-duodénales les plus courantes [2,3]. La meilleure preuve de son incrimination étant les résultats obtenus après éradication de la bactérie par des schémas thérapeutiques associant des antibiotiques et des antisécrétoires. En effet, la maladie ulcéreuse gastro-duodénale est devenue une maladie infectieuse guérissable [4] alors que l'éradication de ce germe permet d'obtenir des rémissions complètes dans 60 à 80 % des cas des lymphomes gastriques peu infiltrants de bas grade du MALT [5, 6,7]. Elle permet également, au cours des gastrites chroniques, la régression de certaines lésions gastriques précancéreuses telles que les atrophie sévères et à un degré moindre les métaplasies [8]. D'ailleurs, *Helicobacter pylori* a été reconnu, en 1994, par l'OMS, comme étant la première bactérie carcinogène incriminée dans la survenue de l'adénocarcinome gastrique [9,10]. Enfin, cette bactérie a été reconnue récemment comme cause possible de manifestations extra digestives telles que l'anémie ferriprive inexpliquée et le purpura thrombopénique idiopathique [9]. Toutes ces raisons ont amplement justifié l'attribution à Barry Marshall et Robin Warren, 15 ans après la découverte de la bactérie, du prix Nobel de médecine de l'année 2004.

Summary: *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) is a gram negative bacterium that affects half of the world population and is therefore, the most common infection in the world [1]. Its discovery in 1982 by Barry Marshall and Robin Warren was one of the most important medical advances. Being able to survive in acidic medium, *H.pylori* colonizes specifically the human stomach and is actively involved in the genesis of the most common gastro- duodenal diseases [2,3]. The best evidence of its incrimination are the results obtained after eradication of the bacterium by regimens combining antibiotics and antisecretory. Indeed, peptic ulcer disease has become a curable infectious disease [4] while eradicating this organism provides complete remissions in 60-80 % of cases of low-grade MALT gastric lymphomas [6,7]. It also allows, in chronic gastritis, regression of certain precancerous gastric lesions such as severe atrophy and, to a lesser degree, metaplasia [8]. Moreover, *Helicobacter pylori* has been recognized in 1994 by the WHO as the first carcinogenic bacterium implicated in gastric adenocarcinoma [9,10]. Finally, this bacteria has recently been recognized as a cause of extra gastrointestinal disorders such as unexplained iron-deficiency anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura [9]. All these reasons justified the award to Barry Marshall and Robin Warren, 15 years after the discovery of the bacterium, the Nobel Prize for medicine in 2004.

Mots clés : *Helicobacter pylori*, ulcères gastro-duodénaux, cancer gastrique, trithérapie.

1- Epidémiologie

1-1- Prévalence

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que plus de la moitié de la population mondiale est infectée par *H.pylori* [1]. Elles ont aussi mis en évidence l'existence d'une relation inverse entre la prévalence de l'infection et le niveau socio-économique local. Ainsi, le taux d'infection, estimé à 20-40% dans les pays développés, dépasse souvent les 80% dans les pays peu développés [11].

En Algérie, les études épidémiologiques menées dans la région d'Oran, dans l'Algérois et dans le sud algérien respectivement chez 400, 800 et 272 donneurs de sang, ont permis de noter que respectivement 78 et 92% et 87% d'entre eux étaient ou avaient été infectés par la bactérie [12, 13,14]. Toutes ces données font de l'Algérie un pays à forte prévalence de l'infection à *H.pylori*.

1-2- Modes de transmission de l'infection : Le réservoir exclusif de la bactérie est l'estomac de l'homme. Elle se transmet directement selon 2 modalités : oro-orale surtout, et parfois féco-orale [15].

Son acquisition à l'âge adulte est rare, celle-ci survient essentiellement dans la petite enfance et semble être en rapport avec des conditions de transmissions favorisant l'infection telles que la mauvaise hygiène, la fratrie et des facteurs facilitant l'implantation de la bactérie dans la muqueuse gastrique comme l'immaturation de celle-ci [16].

Par ailleurs, le respect strict des procédures de désinfection du matériel d'endoscopie digestive haute et des sondes nasogastriques permet de prévenir le risque de transmission instrumentale [15-16].

2 - Maladies digestives associées à *Helicobacter pylori*

Tous les sujets infectés par *H.pylori* développent une gastrite chronique, asymptomatique dans la majorité des cas et qui va lentement évoluer vers l'atrophie. Cette infection entraîne parfois des affections plus sévères telles que maladie ulcéreuse gastroduodénale, lymphomes gastriques malins non hodgkiniens type MALT et adénocarcinomes gastriques.

2-1-Ulcères gastroduodénaux : l'ulcère duodénal affecte 5 à 10% des sujets infectés [17]. L'ulcère gastrique est plus rare. L'éradication de *H.pylori* permet de cicatrifier l'ulcère duodénal et l'ulcère gastrique et prévient leurs récurrences (ulcères gastriques : 97 % à un an, ulcères duodénaux : 98 % à un an) et leurs complications [3]. L'interaction de *H.pylori* avec la prise d'AINS augmente le risque de complications hémorragiques, en particulier chez le sujet âgé [18] alors que l'éradication de la bactérie avant traitement par AINS ou aspirine diminue le risque de complications hémorragiques gastroduodénales [19].

2-2-Dyspepsie non ulcéreuse : au cours de la dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle, l'éradication de *H.pylori* favorise la réduction des symptômes dyspeptiques comme le montre une méta-analyse qui confirme le gain faible mais significatif de 8% par rapport au placebo (traiter 15 patients pour en guérir 1) [20].

2-3-Reflux gastro-oesophagien : dans le RGO, malgré l'existence d'une association inverse mal expliquée entre les prévalences de *H.pylori* et du reflux, 2 faits importants sont à noter : d'une part, le germe n'a pas de rôle préventif démontré du RGO [9], d'autre part, son éradication ne favorise pas non plus la survenue du reflux en cas d'ulcère duodénal [1-21].

2-3-Cancer gastrique : dès 1994, *H.pylori* a été reconnue par l'OMS comme la première bactérie carcinogène. Les études séroépidémiologiques ont mis en évidence un risque significativement élevé de cancer gastrique de type intestinal ou diffus chez les sujets infectés par le germe [9-22]. L'évolution en plusieurs étapes vers l'adénocarcinome gastrique à partir de la gastrite atrophique induite par ce germe résulte de l'interaction de facteurs multiples, bactériens [23-24], environnementaux et d'autres propres à l'hôte, dont la nature, l'importance et les rôles respectifs restent largement méconnus [25]. Les sujets apparentés au premier degré d'un malade atteint de cancer gastrique développent plus fréquemment une gastrite atrophique et une hyposécrétion acide, et ont un risque augmenté de cancer de l'estomac.

L'autre type de cancer gastrique induit par *H.pylori* est le cancer diffus. Il est plus rare et non lié à la gastrite atrophique [9-22].

Enfin, l'éradication de la bactérie réduit le risque de cancer gastrique chez l'homme et diminue le risque de récurrence du cancer en cas de résection gastrique partielle pour cancer superficiel [1].

2-4-Lymphome gastrique du MALT : les lymphomes gastriques dérivés du MALT semblent quant à eux se développer à partir d'une gastrite folliculaire induite par *H.pylori*. Pour les lymphomes de bas grade localisés, plusieurs études ont démontré que l'éradication de *H.pylori* entraîne une régression tumorale dans 60 à 90% des cas avec de faibles taux de rechute estimés à 3 -13%, 5 ans et plus après l'éradication du germe [26,27].

Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse après son éradication au cours des lymphomes de bas grade sont : un stade I (classification de Lugano), des lésions limitées à l'estomac, un envahissement en profondeur n'excédant pas la sous muqueuse, l'absence d'anomalies génétiques [translocation t(11,18) (q21, q21)] [28].

3 - Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*

Il existe de nombreuses méthodes qui permettent de poser le diagnostic de l'infection à *H.pylori* et de contrôler son éradication après traitement. Chacune d'entre elles possède des avantages et des inconvénients. Le test idéal devrait être fiable, non invasif, rapide, peu coûteux, disponible et de réalisation facile. Deux catégories de tests peuvent être distinguées : les méthodes invasives qui font appel aux biopsies gastriques obtenues par endoscopie et les méthodes non invasives.

3-1- Tests invasifs

3-1-1- Examen anatomo-pathologique : il permet de poser le diagnostic de l'infection à *H.pylori* et de contrôler l'efficacité du traitement éradicateur de celui-ci. Il est, surtout, le seul à permettre l'évaluation des lésions de la muqueuse gastrique occasionnées par le germe. Il peut ainsi mettre en évidence une gastrite active dont l'existence est habituellement le témoin d'une infection à *H.pylori*, une atrophie de la muqueuse, une métaplasie intestinale, une dysplasie ou un cancer. Il est opérateur dépendant.

3-1-2- Test rapide à l'uréase : il est fondé sur l'existence de l'activité uréasique de la bactérie. Il est très simple, rapide, fiable, peu coûteux et réalisable en salle d'endoscopie.

3-1-3- Culture : c'est le seul test spécifique de l'infection à

H.pylori. Son principal intérêt est de permettre l'étude de la sensibilité du germe aux antibiotiques, guidant ainsi le choix des ATB. L'existence d'une résistance aux antibiotiques est, en effet, d'une extrême importance, car elle constitue la principale cause d'échec thérapeutique. Il offre également la possibilité de réaliser le typage moléculaire du germe. Il s'agit d'une méthode lourde, de réalisation délicate et sa lecture est de durée longue (3 -12 jours).

3-1-4- Amplification génique ou PCR : l'application de cette technique dans la recherche de *Hp* a permis le développement de nouvelles méthodes de diagnostic ainsi que le clonage et le séquençage de plusieurs gènes responsables de la colonisation de la muqueuse gastrique par la bactérie et de la pathogénicité de celle-ci (gènes *cag A* et *vac A*). C'est une méthode très sensible et rapide (3 heures).

3-2- Tests non invasifs

3-2-1- Test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C : il s'agit d'une méthode extrêmement fiable et très rapide mais peu disponible. C'est le «gold standard» pour établir le diagnostic de l'infection à *H.pylori* et surtout pour contrôler l'efficacité du traitement d'éradication en raison de ses hautes performances jusque là inégalées [9].

3-2-2- Détection d'antigènes de *Hp* dans les selles : cette méthode utilise soit des anticorps polyclonaux soit des anticorps monoclonaux. Elle est rapide, facile et fiable, en particulier lorsqu'elle est pratiquée avec des anticorps monoclonaux.

3-2-3- Détection d'anticorps sériques anti *Helicobacter pylori* :

La sérologie par méthode ELISA est facile, rapide et peu coûteuse. La détection des anticorps par immunoblot permet, en plus, d'étudier la réponse immunitaire à l'infection par *Hp*. Toutefois, la sérologie ne permet pas de différencier une infection active d'une infection guérie. Elle est surtout utilisée pour mener des études épidémiologiques [2].

3-3 - Choix du (des) test (s) diagnostique(s) avant et après traitement éradicateur

Les tests diagnostiques ont pour but d'affirmer la présence de *H.pylori* en vue d'un traitement d'éradication ou de contrôler l'efficacité de celui-ci [4,8]. Le choix d'un test, parmi ceux proposés en nombre, repose sur la nécessité ou non d'une exploration

endoscopique digestive haute du patient et doit évidemment tenir compte, avant tout, des performances des différentes méthodes avant et après traitement éradicateur [3,29]. Avant traitement, tous les tests ont une sensibilité qui atteint souvent ou dépasse les 90% [30,31]. Après traitement, et à l'opposé des autres techniques, le test respiratoire est la seule méthode qui garde sensiblement les mêmes performances (sensibilité > 95%) [30], toutes les autres techniques voient leur sensibilité décroître à moins de 80% [31]. Si une endoscopie est nécessaire, l'examen anatomopathologique est à privilégier en routine en raison de sa large disponibilité et de la possibilité d'une évaluation concomitante des lésions de la muqueuse gastrique [8-30]. La combinaison de deux techniques diagnostiques invasives telles que l'anatomopathologie et le test rapide à l'uréase, en particulier pour le contrôle de l'éradication post thérapeutique de *H.pylori*, augmente très nettement la sensibilité diagnostique [16].

La culture, a pour sa part une spécificité, de 100% et permet surtout la réalisation d'un antibiogramme [30-31]. Celui ci est particulièrement recommandé en cas d'échecs répétés du traitement [9].

4-Traitement d'éradication de *H.pylori*

4-1- Principes du traitement

Les trithérapies anti *H.pylori* les plus utilisées dans le monde sont celles à base d'IPP. Elles associent un inhibiteur de la pompe à protons, le plus souvent oméprazole (O) à la dose de 2x20 mg, et 2 antibiotiques parmi les 4 suivants : métronidazole (M) à la dose de 2x500 mg ou 3x500 mg, clarithromycine (C) à la dose de 2x500mg, amoxicilline (A) à la dose de 2x1g et tétracycline (T) à la dose de 4x500mg. Cette trithérapie (OAC, OAM, OMC et OMT) est prescrite pendant une période de 7 à 14 jours. Le type de schéma utilisé ainsi que sa durée de prescription varie en fonction des différents consensus internationaux consacrés à ce sujet, le plus récent d'entre eux étant celui de Maastricht IV [32].

La quadrithérapie associe quant à elle 4 drogues, le régime le plus utilisé étant l'OBMT qui associe un inhibiteur de la pompe à protons, le plus souvent oméprazole (O), le bismuth (B) et 2 antibiotiques, à savoir, la tétracycline (T) et le métronidazole (M).

Quand le bismuth est commercialisé dans un pays, elle constitue une bonne alternative aux trithérapies classiques, particulièrement dans les pays à forte prévalence de résistance à la clarithromycine [5].

La thérapie séquentielle, un nouveau schéma thérapeutique anti-Hp, proposé dernièrement pour pallier aux résultats insuffisants des trithérapies classiques, semble être actuellement très prometteur. Il consiste à administrer aux doses habituelles pendant 10 jours :

- IPP double dose + amoxicilline (2x1g) prescrits pendant 05 jours, puis
- IPP + clarithromycine (2x500mg) + métronidazole (2x500 mg) prescrits pendant les 05 jours suivants.

4-2- Indications thérapeutiques

Les recommandations relatives à la prise en charge thérapeutique de l'infection par Hp ont été régulièrement mises à jour, en particulier au niveau européen lors des conférences de Maastricht I, II, III et IV. Celle de Maastricht IV [32] recommande l'éradication du germe dans les situations suivantes :

4-2-1- Indications établies

- Ulcères gastriques et duodénaux compliqués ou non, avec prise d'AINS ou non
- Antécédents ulcéreux personnels documentés
- Lymphome gastrique du MALT
- Lésions pré-néoplasiques : gastrite atrophique et / ou métaplasie intestinale.
- Antécédent personnel de résection gastrique partielle pour adénocarcinome
- Antécédents familiaux, au 1er degré, de cancer gastrique
- Dyspepsie non explorée (prévalence locale de *H.pylori* >20%)
- Dyspepsie non ulcéreuse (fonctionnelle)
- Préférence du patient (après évaluation médicale).

4-2-2- Indications optionnelles :

- Traitement par IPP au long cours (risque de gastrite atrophique fundique)
- Traitement par AINS ou par aspirine à faible dose
- Anémie ferriprive inexplicée
- Purpura thrombocytopénique idiopathique non contrôlé

5- Délai du contrôle après traitement d'éradication

Il est important de rappeler que la période post thérapeutique peut s'accompagner d'une réduction importante de la charge bactérienne chez les sujets en échec après un traitement éradicateur. Ce phénomène peut alors réduire la sensibilité des tests diagnostiques, et causer ainsi des résultats faussement négatifs. En tenant compte de cette donnée, beaucoup d'auteurs recommandent de plus en plus un allongement du délai de contrôle post thérapeutique. Ce délai fixé dans un premier temps à 4-6 semaines après la fin du traitement, a été porté à 6-8 semaines, voire à 12 semaines [20]. L'objectif principal de cette attitude est de permettre, grâce à un plus long délai post-thérapeutique, une augmentation de la charge en Hp en cas de non éradication, permettant ainsi d'améliorer la sensibilité des tests.

Dans une étude réalisée par le LARH, la technique de référence, qui est le test respiratoire, a été pris à défaut dans plus de 20% des cas quand le délai de contrôle était de 4 semaines [34]. Pour cette raison, Il est préférable d'opter pour un délai optimal de 12 semaines, dans l'évaluation des résultats thérapeutiques, afin d'éliminer les résultats faussement négatifs liés à un délai de contrôle trop court.

6 - Principaux régimes de première ligne

D'après le consensus de Maastricht IV, Le choix du schéma doit être adapté en fonction des réalités épidémiologiques de chaque pays, celui-ci étant surtout guidé par la prévalence de la résistance primaire à la clarithromycine. En effet, L'utilisation de cet Antibiotique, dans le cadre d'une trithérapie, est fortement déconseillée dans les pays où le taux de résistance primaire vis-à-vis de cet ATB dépasse les 20 % [32]. Dans ce cas, il est recommandé de recourir en première ligne à une thérapie séquentielle ou à une quadrithérapie bismuthée quand celle-ci est disponible.

Lorsque le taux de résistance primaire à la clarithromycine est inférieur à 20%, ce consensus recommande en première ligne les trithérapies associant un IPP et 2 antibiotiques administrés pendant 7 à 10 jours, voire 14 jours. Ces trithérapie de 7- 14 jours associant un antisécrétoire, en règle un IPP à double dose, et deux antibiotiques parmi les 3 suivants : amoxicilline, clarithromycine ou métronidazole.

6-1- Trithérapie IPP-A-C

Le schéma IPP-AC permet rarement d'assurer de nos jours l'éradication de la bactérie dans plus de 80% des cas [35-36]. Les taux de succès dans les diverses études sont en fait hétérogènes, variant de 58 à 87%, avec une moyenne de 70- 75% [37-38]. Ces variations importantes sont en grande partie liées au taux prévalent de résistance locale à la clarithromycine. [2]. En Algérie, un seul essai thérapeutique prospectif évaluant l'efficacité des traitements anti H.pylori de 1ère ligne a été réalisé durant ces dernières années sous l'égide du LARH par N. Matougui. Les taux de succès thérapeutique obtenus avec le schéma OAC étaient de 69% en ITT et de 79% en PP, soit un taux légèrement plus bas que ceux de la grande majorité des essais rapportés [39], mais similaire à ceux des séries récentes.

6-2-Trithérapie IPP-AM de 10-14 jours

Plusieurs auteurs ont allongé à 10 ou 14 jours la durée du traitement IPP-AM dans le but d'améliorer les taux de succès relativement faibles de l'éradication de Hp obtenus avec ce régime lorsqu'il est prescrit pendant 7 jours. L'analyse des résultats procurés par la trithérapie IPP-AM 10-14 jours met en évidence une supériorité quasi constante des taux d'éradication obtenus par ce régime comparativement à ceux obtenus avec celui de 7 jours, les taux respectifs étant en PP de 85-90 % vs 70-75%. Cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative dans la majorité des études [40-41].

Dans la série algérienne, la prolongation de la durée de la thérapie OAM de 7 à 10 jours et de la dose de métronidazole de 1 g à 1,5 g/j a permis également un gain thérapeutique de 11,5% (62,5 à 74,2%) en ITT et de 13% (67,3 à 80,7%) en PP sans atteindre cependant une différence significative entre les 2 schémas [39].

6-3- Thérapie séquentielle

Malgré la relative complexité de ce traitement, comparativement aux autres régimes, et l'impact négatif qu'elle pourrait avoir sur l'observance thérapeutique, son efficacité semble être très élevée. La méta-analyse effectuée par Jafri en 2008 portant sur 10 études comportant plus de 2700 patients retrouve une nette supériorité du traitement séquentiel par rapport à la thérapie OAC7 (93,4% vs 76,9%, $p < 10^{-6}$), avec une observance thérapeutique similaire dans les deux groupes (97,4% vs 96,8%) [42]. Elle serait également

très efficace sur les souches de H.p résistantes à la clarithromycine. Dans une méta-analyse coréenne récente et ayant porté sur 6 études comportant 1529 patients, la supériorité de la thérapie séquentielle sur la trithérapie classique était moins nette, les taux respectifs d'éradication ayant été de 79.7% et 68.1% en ITT et de 86.4% et 76.0% en PP [43].

7 - Facteurs influençant l'efficacité du traitement

Malgré les très nombreux schémas thérapeutiques proposés en 1ère ligne, aucun d'entre eux ne permet de venir à bout de la bactérie dans 100% des cas. Plusieurs facteurs influençant l'efficacité des thérapies anti-Hp ont été étudiés. La résistance aux antibiotiques et la mauvaise observance du traitement sont les plus déterminants [17].

7-1- Résistance primaire aux antibiotiques

Classiquement, les antibiotiques inducteurs d'une résistance primaire des souches de Hp sont essentiellement les macrolides et les nitroimidazolés. Les résistances aux quinolones sont plus récentes [21-54-55]. Celles à l'amoxicilline et à la tétracycline sont négligeables [44]. Par ailleurs, des résistances croisées entre les macrolides et les nitroimidazolés sont possibles [44].

7-1-1- Résistance au métronidazole

La prévalence de la résistance au métronidazole a toujours été élevée ou très élevée.

Elle est estimée à 20-36% dans les pays développés, et est nettement plus importante dans les pays peu développés où elle varie entre 40 et 80% et peut atteindre 100% [6-46]. En Algérie, la seule étude réalisée par le LARH sur une période de 08 ans, de 2002 à 2008, a retrouvé un taux stable dans le temps, évalué en moyenne à 37% [31]. Dans une méta-analyse, les taux de succès en cas de souches sensibles et de souches résistantes au métronidazole étaient respectivement de 83% et de 50% [46].

7-1-2- Résistance à la clarithromycine :

Deux données épidémiologiques caractérisent la résistance à la clarithromycine : son taux varie d'un pays à l'autre et elle croît presque partout avec le temps. La décennie écoulée a été en effet marquée par une

augmentation du nombre de souches H.pylori résistantes dans la plupart des pays dont l'Algérie [44]. En France, ce taux est ainsi passé de 10% en 1990 à 13% en 1997 et à 21% en 2001 [47]. Au Japon, ce chiffre qui était de 7% durant la période 1997-1998 s'est élevé à 15,2% entre 1998 et 2000 [48] Ce taux était de 35% dans une étude italienne récente [49]. .

En Algérie, l'étude réalisée par le LARH montre qu'il était de 6% en 2002 et a atteint 12% durant la période 2006- 2008 [31]. Cette évolution s'explique surtout par l'utilisation de plus en plus répandue de macrolides. Fait important, puisqu'il a une importance majeure sur les résultats thérapeutiques, la résistance à cet ATB influence beaucoup plus négativement les taux de l'éradication que celle vis-à-vis du métronidazole puisqu'elle diminue le taux de succès de la trithérapie qui est porté à moins de 25%, les causes de cette donnée sont mal connues [45].

7-1-3 - Epidémiologie de la résistance aux autres antibiotiques : La résistance primaire à l'amoxicilline est rare (1-2%) dans le monde et a été rapportée dans quelques études, notamment en Italie [48-50]. La résistance à la tétracycline est très faible, estimée, quant à elle, à moins de 4% dans la littérature [51]. Aucun cas de résistance primaire à ces 2 antibiotiques n'a été observé en Algérie [31].

7-2 - Autres facteurs d'échec de l'éradication de H pylori

Les autres facteurs influençant l'efficacité thérapeutique tels que la durée des traitements, la dose des médicaments, l'âge, le sexe, les pathologies gastroduodénales (UGD et dyspepsie non ulcéreuse) et les facteurs de virulence de la bactérie sont diversement appréciés par les auteurs. Dans le travail réalisé par le LARH, aucun des facteurs étudiés, tels que l'âge, le sexe, le tabagisme et le type de pathologie gastro-duodénale et les facteurs de virulence du germe, n'était significativement prédictif de l'efficacité du traitement [31].

8 - Quels régimes thérapeutiques de première ligne recommander en Algérie ?

A la lumière, d'une part, du consensus de Maastricht IV, des autres consensus, et des résultats du travail mené par N.Matougui évaluant l'efficacité des

différents régimes, et d'autre part, de l'évolution des résistances primaires de *H.pylori* aux antibiotiques ainsi que la disponibilité des molécules sur le marché algérien et leur coût, les régimes de 1ère ligne qui peuvent être préconisés sont les schémas IPP-AM administré pendant 10 jours ou plus, et à un degré moindre le régime IPP-AC de 7 jours.

La forte progression de la résistance de Hp à la clarithromycine et le niveau non négligeable de la double résistance amènent à ne pas recommander en première ligne, comme le font presque tous les auteurs, la trithérapie associant IPP, métronidazole et clarithromycine (IPP-MC), sauf en cas d'allergie à l'amoxicilline. Cette stratégie pourrait, éventuellement, être modifiée à la lumière des résultats de l'étude thérapeutique menée par le LARH, comparant le traitement séquentiel et le régime OAM14.

9- Traitement de deuxième ligne

Après échec de l'éradication de Hp par un 1er traitement, un régime de seconde ligne est nécessaire. Le choix de celui ci est souvent difficile, en raison de l'apparition fréquente d'une résistance secondaire aux antibiotiques. De nombreuses options sont proposées par les auteurs.

9-1- Trithérapies à base de clarithromycine et de métronidazole : Lorsqu'un traitement de 2ème ligne est envisagé, il est fortement déconseillé de réutiliser la clarithromycine, car elle diminue le taux d'éradication de la trithérapie à moins de 25% [32]. Par contre, il est possible de prescrire de nouveau le métronidazole car la résistance à cette molécule notée in vitro n'est pas synonyme d'échec du traitement, à condition d'augmenter sa posologie à 1,5 g par jour et/ou d'allonger la durée du traitement à 10 jours, ou, mieux, à 14 jours comme recommandé par la conférence européenne de consensus de Maastricht III sur Hp [9].

Diverses solutions sont possibles, la plus simple en pratique courante étant une attitude probabiliste qui consiste à remplacer l'antibiotique déjà utilisé (M ou C) par l'autre.

Ainsi, la clarithromycine est substituée par le metronidazole

et vice versa [9]. En pratique, en cas d'échec du schéma IPP-AC, le patient recevra une trithérapie IPP-AM pendant 10 ou mieux 14 jours, et, en cas d'échec du régime IPP-AM, il sera traité par l'association IPP-AC de 7 jours [9-17]. Quand cette stratégie est adoptée, les régimes IPP-AC de deuxième ligne procurent un taux de succès moyen de 80% [78-79]. Avec les régimes IPP-AM de 10-14 jours, le taux d'éradication varie, selon les études, entre 58%, dans les séries européennes, et 92% dans celles japonaises [52-53].

Avec des taux d'éradication de 50% en PP et 48,3% en ITT, les résultats obtenus dans l'étude algérienne avec le régime OAC7 étaient modestes, comparativement à ceux des autres études. Ils étaient néanmoins prévisibles, s'expliquant probablement par un taux de résistance secondaire à la clarithromycine particulièrement élevé (23,8%).

Quant au régime OAM10, dans lequel le métronidazole a été administré à une dose élevée (1,5 g/jour), celui-ci a procuré, en ITT et en PP, des taux de succès respectifs de 58,3% et 61,4%[54]. Ces résultats sont donc très proches de ceux obtenus dans les 2 séries européennes.

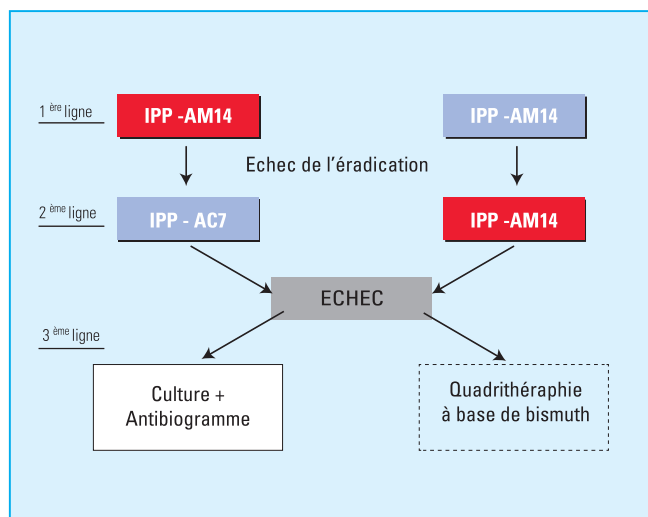


Figure 1 : stratégie substitutive proposée en Algérie

9-2-Nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement anti *H.pylori* de 2ème ligne

En raison des taux de succès élevés obtenus avec la thérapie séquentielle et, à un degré moindre, avec la quadrithérapie bismuthée, ces 2 régimes thérapeutiques sont entrain de prendre une place de plus en plus importante dans la prise en charge de l'infection à *H.pylori*.

En effet, plusieurs auteurs proposent actuellement une stratégie substitutive basée sur ces deux schémas [55]. Ainsi, en cas d'échec de la thérapie séquentielle, le patient recevra une quadrithérapie bismuthée pendant 10 jours, et en cas d'échec de la quadrithérapie bismuthée, il sera traité par une thérapie séquentielle. Toutefois, cette stratégie devrait faire l'objet d'essais thérapeutiques dans la mesure où l'efficacité du schéma séquentiel en 2ème ligne n'a pas été, à ce jour, évaluée par des travaux contrôlés.

La non disponibilité du bismuth dans certains pays et la relative complexité de la quadrithérapie ont motivé la recherche d'autres régimes thérapeutiques de deuxième ligne parmi lesquels figurent les trithérapies à base de lévofloxacine, un antibiotique actif in vivo sur *H.pylori*, en particulier sur les souches résistantes au métronidazole et à la clarithromycine [52].

Une revue de littérature réalisée en 2006 a permis de noter que des résultats meilleurs ont été enregistrés avec les schémas à base de lévofloxacine par rapport à la quadrithérapie à base de bismuth, les taux moyens de succès thérapeutique étant respectivement de 81% vs 70% avec une différence statistique à la limite de la significativité. Malheureusement, la résistance à la lévofloxacine est d'acquisition facile.

Elle est, surtout, en constante et très rapide augmentation et réduit considérablement l'efficacité thérapeutique dans des proportions qui avoisinent celles de la clarithromycine [52-56].

Ces données amènent de nombreux auteurs à ne recommander l'utilisation de la lévofloxacine uniquement qu'en cas d'échecs répétés du traitement anti *Hp* évitant ainsi l'augmentation croissante du taux de résistance à cet antibiotique.

Quand à la rifabutine, et malgré l'absence de souches de *Hp* résistantes à cet antibiotique in vitro, aussi bien chez les patients naïfs que ceux déjà traités, celui-ci n'est pas recommandé en deuxième ligne, en raison d'effets indésirables sévères (aplasie médullaire, uvéite) et du risque de développement de souches de BK multirésistantes après l'utilisation de cet ATB qui est également un antituberculeux chez un patient atteint de tuberculose[57]. Son utilisation est réservée aux échecs répétés du traitement anti *H.pylori* [77].

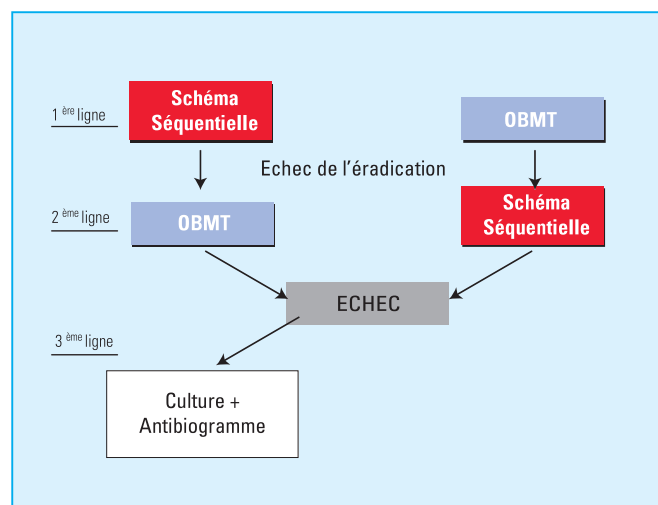


Figure 2 : Stratégie substitutive basée sur la thérapie séquentielle et la quadrithérapie à base de bismuth

9-3-Les nouvelles stratégies : sont-elles applicables en Algérie ?

La meilleure stratégie de prise en charge thérapeutique de l'infection à *H.pylori* est celle qui permettra de réduire d'emblée au maximum les taux d'échecs des régimes de première ligne, grâce à l'utilisation de régimes plus efficaces que les trithérapies classiquement recommandées qui procurent de nos jours des résultats insuffisants. Les régimes les plus prometteurs d'entre eux sont la thérapie séquentielle et la thérapie concomitante.

Toutefois, Il est important de préciser que le recours en Algérie à une stratégie utilisant la thérapie séquentielle en première ligne, un schéma regroupant l'ensemble de l'arsenal thérapeutique anti *H.pylori* disponible sur le marché, ne pourrait être couramment envisagé.

La principale raison qui pourrait justifier une telle recommandation étant l'absence d'alternatives en cas d'échec à ce schéma. De ce fait, il est nécessaire d'enrichir le marché algérien du médicament par de nouvelles molécules, efficaces dans le traitement de l'infection à *H.pylori*, telle que la quadrithérapie bismuthée.

10 - Conclusion

La découverte de l'infection à *H.pylori* a été à l'origine de progrès considérables dans la prise en charge des affections gastroduodénales. La meilleure illustration de ce progrès étant la maladie ulcéreuse gastroduodénale, une maladie récidivante par le passé, dont l'histoire naturelle a été complètement bouleversée depuis la mise au point de traitements permettant d'éradiquer cette bactérie.

D'autre part, La possibilité de contrôler l'éradication post-thérapeutique du germe par des tests non invasifs et performants, tel que le test respiratoire, constitue un autre fait marquant dans la prise en charge de ces affections. Sur le plan thérapeutique, le schéma séquentiel, prescrit en première ligne, occupe actuellement une place de plus en plus importante dans la prise en charge de l'infection à *H.pylori*. Néanmoins, sa généralisation en Algérie devrait être associée à une introduction dans le marché du médicament de nouvelles molécules, telle que la quadrithérapie bismuthée, afin de disposer d'alternatives permettant de pallier aux échecs de cette thérapie.

Conflits d'intérêt

Tous les auteurs attestent qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt relatif à la conception et à la rédaction de ce travail.

Références bibliographiques :

- Lehours P. Helicobacter pylori et les autres. Gastroenterol Clin Biol 2003;2:367-73
- Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347:1175-86.
- Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007; 102:1-18.
- Chan FK, Leung WK. Peptic ulcer. Lancet 2002;360:933-41
- Boot H, de Jong D. Gastric lymphoma: the revolution of the past decade. Scand J Gastroenterol 2002;Suppl236:27-36.
- Delchier JC. Le lymphome gastrique du MALT, une affection maligne potentiellement curable par l'éradication de *H.pylori*. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:453-56.
- Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa- associated lymphoid tissue lymphoma: Helicobacter pylori eradication and beyond. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:361-71.
- R Mera, E T H Fonham, L E Bravo, J C Bravo, M B Piazuelo, M C Camargo, P Correa. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection Gut 2005; 54:1536-1540.
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-81
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, Mc Coll KE, Bream JH, Young HA. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404:398-402.
- Bruce MG, Maaroos HI. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2008; 13(Suppl 1):1-6.
- Mégraud F, Brassens-Robbe MP, Belbourni A, Hoa DG. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various populations. J Clin Microbiol 1989;27:1870-3.
- Touche B, Matougui N, Mouffok F, Guechi Z, Bouhadef A, Berrah H, Larras R, Moubri M, Boudjella MA. L'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte dans un pays en voie de développement : l'exemple de l'Algérie. La lettre de l'inféctiologue 2007; Tome XXII:11-4.
- Z. Guechi, S. NAIT – Kaci, H. RIAD, M.Kechroud, A.Bouhadef, F.Mouffok, H. Berrah, K. Bendissari. Séroprévalence de l'infection à Helicobacter pylori chez les donneurs de sang dans une ville du sud algérien. Sida Santé 2013 (14) : 29-31
- Mégraud F. Quand et comment s'infecte-t-on par Helicobacter pylori ? Gastroenterol Clin Biol 2003;27:374-9.
- De Korwin JD. Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin Biol 2007; 31:1110-17.
- De Korwin JD. Infection à Helicobacter pylori et résistance aux antibiotiques. La revue de médecine interne 2004;25:54-64
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt R. Role of *H.pylori* infection and non steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer: meta-analysis. Lancet 2002;359:14-22
- Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *H.pylori* infection in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:1411-8.
- Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication in non-ulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic review. Am J Gastroenterol 2003; 98:2621-6.
- Laine L, Sugg J. Effect of *H.pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. Am J Gastroenterol 2002; 97:2992-7.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, Mc Coll KE, Bream JH, Young HA. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404:398-402.
- García- González MA, Lanas A, Quintero E, Nicolás D, Parra-Blanco A, Strunk. Gastric cancer susceptibility is not linked to pro- and anti- inflammatory cytokine gene polymorphism in whites: a multicenter study in Spain. Am J Gastroenterol 2007; 102:1-15.
- Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Cag A seropositivity and the development of the gastric cancer. Gastroenterology 2003; 125:1636-44.
- Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Szrca R, Sousa S, Carvalh R. Helicobacter pylori and interleukin- 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1680-7.
- Delchier JC. Le lymphome gastrique du MALT, une affection maligne potentiellement curable par l'éradication de *H.pylori*. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:453-56.
- Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa- associated lymphoid tissue lymphoma: Helicobacter pylori eradication and beyond. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:361-71
- Chen LT, Lin JT, Kim YH, Tai JJ, Chen GH, Yeh HZ, Yang SS. MALT RMI 2004 Long- term results results of anti- Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. J Natl Cancer Inst 2005;97:1345-53
- Conclusions et recommandations révisées du groupe de travail. Conférence de consensus Helicobacter pylori - Révision 1999. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23:C95-104.
- De Korwin JD. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H.pylori*. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:380-90.
- Matougui N. Traitement d'éradication de l'infection à Helicobacter pylori par 5 bras thérapeutiques. Etude contrôlée randomisée. Thèse 2008. Alger.
- Peter Malfertheiner, Francis Mégraud, Colm A O'Morain, John Atherton, Anthony T R Axon, Franco Bazzoli, Gian Franco Gensini, Javier P Gisbert, David Y Graham, Theodore Rokkas, Emad M El-Omar, Ernst J Kuipers, The European Helicobacter Study Group (EHS). Management of Helicobacter pylori infection- the Maastricht IV/ Florence Consensus Report Gut 2012; 61:646-664.
- Koksal AS, Parlak E, Filik L, Yolcu OF, Odemis B, Ulker A, Sasmaz N, Ozden A, Sahin B. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies as a second-line therapy for Helicobacter pylori in Turkish patients. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:637-42
- M.A. Boudjella, N. Matougui, A. Tebaibia, M. Lahcene, N.Oumnia, B. Touche. What is the optimal time to control post therapeutic eradication of Helicobacter pylori infection. Gut 2012;61(Suppl 3). abstract n° P1628

35. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C, Bardhan KD, Bradette M, Chiba N, Wrangstadh M, Cederberg C, Idström JP. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996; 1(3):138-44.
36. Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'morain C, Spiller R, Veldhuyzen Van Zanten S, Bardhan KD, Hellblom M, Wrangstadh M, Zeijlon L, Cederberg C. The MACH 2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; 116(2):248-53.
37. Neville PM, Barrowclough S, Crocombe W, Axon AT, Wrangstadh M, Moayyedi P. Randomised study of the efficacy of omeprazole and clarithromycin with either amoxicillin or metronidazole in the eradication of *Helicobacter pylori* in screened primary care patients. *Dig Liver Dis* 2001; 33(2):131-4.
38. Uygun A, Kadayifci A, Safali M, Ilgan S, Bagci S. The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis* 2007; 8(4):211-5.
39. Touchene B, Matougui N, Mouffok F, Boudjella ML, Bouhadeb A, Boutarene D, Guechi Z, Berrah H. Traitement d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* : Quel régime choisir ? Etude contrôlée et randomisée. *Saïdal santé* 2010 (6) : 8-15.
40. Chaudhary A, Ahuja V, Bal CS, Das B, Pandey RM, Sharma MP. Rank order of success favors longer duration of imidazole-based therapy for *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2004; 9(2):124-9.
41. Lerang F, Moum B, Haug JB, Tolås P, Breder O, Aubert E, Høie O, Søberg T, Flaaten B, Farup P, Berge T. Highly effective twice-daily triple therapies for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease: does in vitro metronidazole resistance have any clinical relevance? *Am J Gastroenterol* 1997; 92(2):248-53.
42. Jafri NS, Hornung CA, and Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148(12):923-31.
43. Chung JW, Ha M, Yun SC, Kim JH, Lee JJ, Kim YJ, Kim KO, Kwon KA, Park DK, Lee DH. Meta-analysis: Sequential Therapy Is Superior to Conventional Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Korea. *Korean J Gastroenterol*. 2013 Nov 25;62(5):267-71.
44. De Korwin JD. Infection à *Helicobacter pylori* et résistance aux antibiotiques. *La revue de médecine interne* 2004;25:54-64.
45. Tankovic J, Lamarque D, Lascols C. Impact of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin on the efficacy of omeprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:707-13.
46. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(3): 343-57.
47. Delchier JC. Comment éradiquer *Helicobacter pylori* ? Conférence de consensus *Helicobacter pylori* - Révision 1999. Textes des experts - Question 2. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:C20-33.
48. Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa M, Kawarasaki T, Nagasaki T, Mizushima T. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter* 2002; 7:306-9.
49. Saracino IM, Zullo A, Holton J, Castelli V, Fiorini G, Zaccaro C, Ridola L, Ricci C, Gatta L, Vaira D. High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21(4):363-5.
50. Glupczynski Y, Mégraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:820-23.
51. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, Rozynek E, Gosciniak G, Kalenic S. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:388-396.
52. Gisbert JP. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment "failure". *World J Gastroenterol* 2008;14(35):5385-402.
53. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Sato R, Miyajima H, Ono M, Inoue K, Watanabe K, Otsu S, Fujioka T. Comparison of amoxicillin-metronidazole plus famotidine or lansoprazole for amoxicillin-clarithromycin-proton pump inhibitor treatment failures for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11:436-40.
54. M.A. Boudjella, N. Matougui, A. Tebaibia, M. Lahcene, N.Oumnia, B. Touchene. Cumulative rate of eradication of *helicobacter pylori* after first and second line treatment with triple therapy based on metronidazole and clarithromycin. *Gut* 2012;61(Suppl 3). abstract n° P1628.
55. D. Lamarque, C. Burucoa, A. Courillon-Mallet, J-D de Korwin, J-C Delchier, J. Fauchère, N. Kalache, A. Labigne, P. Lebour, F. Mégraud, J. Raymond. Révision des recommandations françaises la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *HEPATO-GASTRO et oncologie digestive* 2012 ; 19(7) :475-494.
56. Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, Grossi L, Cappello G. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006; 11:237-42.
57. Leung WK, Graham DY. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori*. *Current Treat Option Gastroenterol* 2002; 5:133-38.