

Résistance de *Helicobacter pylori* : chez qui s'acharner et comment ?

Introduction

Le traitement de première ligne actuellement recommandé pour l'éradication de *H. pylori* est une trithérapie de 7 jours associant un IPP double dose, amoxicilline 1 gramme deux fois par jour et clarithromycine 500 mg deux fois par jour avec la possibilité de remplacer l'amoxicilline par le métronidazole 500 mg deux fois par jour en cas d'intolérance à l'amoxicilline. Ce traitement très largement recommandé et utilisé donne cependant des résultats médiocres avec un taux d'éradication dans les essais cliniques de 75 à 90 %. Les résultats sont encore moins bons en pratique clinique comme l'a montré une étude du GEFH (Groupe d'Etude Français des Helicobacter) menée en 2000, auprès de 90 centres et 1260 patients infectés [1]. Dans cette étude, 92 % des patients ont reçu une trithérapie classique associant oméprazole, amoxicilline et clarithromycine et le taux d'éradication n'était que de 70 %.

Les facteurs d'échec d'éradication

Plusieurs facteurs peuvent expliquer les mauvais résultats d'éradication bacté-

rienne observés en France. Le premier facteur est une mauvaise application par le médecin ou par le patient des modalités d'administration de la trithérapie. En fonction de ces modalités, le taux d'éradication peut varier de 10 à 15 %. Il est donc utile de rappeler quelles sont les meilleures modalités d'administration de la trithérapie :

- l'administration de la trithérapie en deux prises par jour est préférable à une prise unique quotidienne avec un taux d'éradication de 87 % chutant à 72 % en cas de prise unique dans une étude vietnamienne récente [2] ;
- les IPP font mieux que les anti H₂ comme l'a montré une méta-analyse regroupant 20 études et 2 400 sujets [3] ;
- mieux vaut donner des IPP double dose que simple dose avec, dans une méta-analyse regroupant 11 études, un taux d'éradication de 84 % *versus* 77 % pour les IPP simple dose [4] ;
- en Europe, une trithérapie de 7 jours est recommandée alors qu'une durée de traitement de 10 jours est préférée aux Etats-Unis. Le gain apporté par l'allongement du traitement à 10 jours est discuté et n'est pas apparu suffisant pour recommander de prolonger le traitement au-delà de 7 jours en Europe.

 Anne
COURILLON-MALLET
(Villeneuve Saint Georges)

Enfin, les différents IPP comparés deux à deux lorsqu'ils sont associés aux mêmes antibiotiques donnent des résultats équivalents dans une méta-analyse regroupant 14 études [5].

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

L'autre facteur essentiel d'échec d'éradication est la **résistance bactérienne**. La résistance à l'amoxicilline reste exceptionnelle (< 1 %) malgré des années d'utilisation de l'amoxicilline. Elle n'est pas due à une beta-lactamase mais à la mutation de protéines liant les pénicillines. En revanche, la résistance bactérienne à la clarithromycine et au métronidazole est fréquente et a un important impact négatif sur le taux d'éradication. Ainsi, la résistance à la clarithromycine conduit à un échec d'éradication dans 60 à 90 % des cas et la résistance au métronidazole à un échec dans 10 à 30 % des cas [6-8]. Des études récentes font état d'une résistance primaire à la clarithromycine chez 20 % des enfants européens avec un taux de résistance augmentant du

nord vers le sud [9]. Chez l'adulte, le taux de résistance primaire à la clarithromycine est estimé à 14 % en Belgique, alors qu'il n'est que de 3 % en Allemagne [10,11]. En France, ce taux est estimé à 16 %. Pour le métronidazole, le taux de résistance primaire oscille entre 23 et 30 % en Europe sans gradient nord sud [10, 11]. Le taux de résistance aux imidazolés reste assez stable dans le temps à la différence du taux de résistance primaire à la clarithromycine qui a augmenté rapidement au début des années 90 depuis la diffusion des macrolides dans le traitement des infections respiratoires. Toutefois, la résistance aux macrolides semble se stabiliser sur les 7 à 9 dernières années en Allemagne et en Belgique [10, 11].

Le mécanisme de résistance aux macrolides est actuellement bien connu et est le fait d'un nombre limité de mutations ponctuelles de l'ARNr 23S. Ces mutations entraînent une perte d'affinité des macrolides pour leur cible ribosomale et confèrent à la bactérie une résistance croisée pour les différents macrolides. Cette résistance est mise en évidence par les moyens bactériologiques habituels sur antibiogramme ou par test génétique sur culture bactérienne. Plus récemment, l'utilisation directe de la PCR sur les biopsies gastriques sans passer par la culture bactérienne a permis de faire le diagnostic d'infection et de résistance aux macrolides en 2 à 3 heures avec une bonne sensibilité et spécificité dans une étude portant sur 443 patients à l'hôpital Henri Mondor [12].

Les résistances aux nitro-imidazoles sont en rapport avec de nombreuses mutations du gène *rdxA* codant pour une nitroréductase indispensable à l'activation de l'antibiotique dans le cytoplasme bactérien. D'autres mutations sur d'autres gènes (*frxA* et *fdxB*) sont également impliquées dans les résistances aux nitro-imidazoles. Ces résistances sont détectées par antibiogramme mais on note ici une grande variabilité et une reproductibilité médiocre des résultats des tests de sensibilité au métronidazole d'un laboratoire à l'autre et au sein du même

laboratoire. L'interprétation de l'antibiogramme aux nitro-imidazoles est donc à nuancer.

Faut-il adapter le traitement de première ligne à l'antibiogramme ?

Adapter le traitement antibiotique aux résultats de l'antibiogramme améliore le taux d'éradication en le faisant passer de 75 à 91 % dans l'étude de S. Toracchio *et al.*, et de 67 à 76 % dans l'étude de M. Neri *et al.* [13, 14]. Cependant, les études du coût efficacité en fonction de la culture ont des résultats contradictoires au point que les recommandations actuelles européennes établies en 2000 proposent en première intention une trithérapie standard sans évaluation de la résistance primaire bactérienne [15]. Selon ces recommandations, le traitement d'éradication doit être d'emblée expliqué au patient comme un ensemble incluant :

- une première ligne par une trithérapie ;
- un contrôle d'éradication à l'issue du premier traitement ;
- et éventuellement une deuxième ligne.

Le patient doit être d'emblée informé du risque d'échec de 30 % du premier traitement et de la possibilité d'un deuxième traitement.

Comment contrôler l'éradication ?

A l'issue du premier traitement, l'éradication est contrôlée par un examen histologique ou par un test respiratoire à l'urée marquée. La sérologie n'est pas utilisable en pratique individuelle. La diminution du taux d'anticorps, témoin de l'éradication, n'est observée qu'après plusieurs mois et cela suppose d'avoir 2 prélèvements, un pré-thérapeutique et un prélèvement 6 mois après [16]. La recherche d'antigène dans les selles est peu utilisée en France, non remboursée actuellement. L'examen histologique n'est proposé

que dans le cas où un examen endoscopique est nécessaire soit pour le contrôle évolutif endoscopique d'une lésion gastrique soit pour le contrôle histologique d'une lésion suspecte. Dans ce cas, il est recommandé de faire deux biopsies antrales et deux biopsies fundiques, la prise d'un traitement IPP antérieur conduisant à une modification de la topographie de l'infection avec une raréfaction de la bactérie dans l'antra. La pratique de deux biopsies antrales seules, permet un diagnostic d'infection avec une sensibilité de 80 % alors que la pratique de biopsies antrales et fundiques fait monter le taux de sensibilité à 95 %. La visualisation directe de la bactérie peut être difficile et dans ce cas, on peut s'aider de l'évolution de l'aspect de la gastrite : l'infiltrat mononucléé témoignant de la chronicité de la gastrite reste présent plusieurs mois après l'éradication, alors que l'infiltrat polynucléaire témoin de l'activité disparaît en quelques jours ou quelques semaines et peut donc être utilisé comme un témoin indirect d'éradication bactérienne [16].

Le test respiratoire à l'urée marquée est le test de contrôle d'éradication de choix lorsqu'il n'y a pas d'indication endoscopique. Il doit être fait dans un délai de 4 semaines minimum après la fin du traitement d'éradication et il faut s'assurer de l'absence de prise d'IPP ou d'antibiotiques dans les deux semaines précédant le test pour éviter les faux négatifs. Actuellement, un seul test est disponible en France, le test Heli-kit®. Ce test est remboursé [16].

Le traitement de deuxième ligne

Le traitement de deuxième ligne doit être annoncé au patient dès le traitement de première ligne. Le choix entre un traitement adapté à l'antibiogramme et un traitement probabiliste doit être discuté. La résistance secondaire à la clarithromycine après un premier traitement par celle-ci est de 60 à 90 %. La résistance secondaire au métronidazole est de 60 à 70 %. Connaissant l'impact négatif de la résistance de la clarithromycine sur le

taux d'éradication, il apparaît raisonnable de ne pas proposer à nouveau de la clarithromycine à un patient en ayant reçu en première ligne. Pour le métronidazole, l'impact de la résistance sur le taux d'éradication étant moindre, ce traitement peut être rediscuté en deuxième ligne.

L'étude française randomisée StratHegy a montré en 2000 qu'un taux d'éradication de 74 % était obtenu après adaptation du traitement au résultat de l'antibiogramme alors que le résultat obtenu avec une trithérapie standard de 14 jours associant IPP double dose, amoxicilline 1g × 2 et métronidazole 500 mg × 2 était de 63 % [17]. Cependant, la différence entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significativement différente. D'autres études ont donné depuis des résultats comparables [18]. Pour cette raison, on peut proposer en deuxième ligne soit un traitement adapté aux résultats de l'antibiogramme chaque fois qu'un examen endoscopique est nécessaire, soit, lorsqu'il n'y a pas d'indication à une endoscopie ou que la culture est impossible, une trithérapie identique à celle de l'étude StratHegy. Après 2 traitements d'éradication, 9 à 10 % de patients seront encore infectés (Figure 1).

Le traitement de troisième ligne

Après 2 échecs, l'étude de la sensibilité bactérienne devient indispensable. Pour cela, il convient de faire des biopsies avec mise en culture. Les biopsies (une biopsie antrale et une biopsie fundique) doivent être acheminées au laboratoire à 4 °C en moins de 4 heures. Au-delà de ce délai, le recours à un milieu de transport adapté réfrigéré est indispensable. La croissance bactérienne est lente et des délais de 12 jours sont nécessaires pour avoir une bonne sensibilité de la technique. Pour ces raisons, la technique est peu diffusée et seulement une douzaine de laboratoires cultivent la bactérie en routine en France. Malgré ces difficultés, il est absolument recommandé de cultiver et de tester la sensibilité de la bactérie

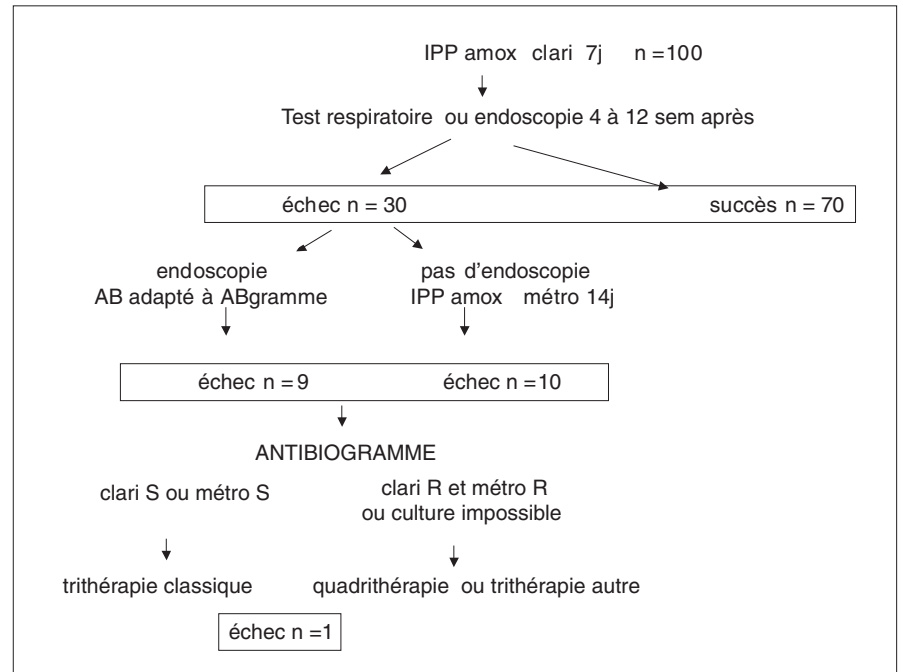


Figure 1. - Schéma des 3 lignes de traitement d'éradication de *H. pylori*.

avant de débiter un traitement de 3^e ligne.

Dans de rares cas, la bactérie sera encore sensible à la clarithromycine ou au métronidazole et on pourra alors avoir recours une nouvelle fois à une trithérapie de 14 jours utilisant l'un des ces antibiotiques.

Dans la majorité des cas, la bactérie sera devenue résistante aux deux antibiotiques et on aura le choix entre plusieurs associations :

- la rifabutine (Ansatipline®) en association avec un IPP double dose et l'amoxicilline 2 grammes par jour est efficace à la dose de 150mg × 2 par jour avec des taux d'éradication allant de 72 à 86 % [19-23]. Cet antibiotique, utilisé contre les mycobactérioses aviaires chez les sujets immunodéprimés, doit toutefois être utilisé avec précaution. Deux études allemandes font état de neutropénie < 500 /mm³, survenant dans 2 à 16 % des cas notamment chez des volontaires sains, pendant les 14 premiers jours de traitement et avec des doses comparables à celles proposées ici [24, 25]. Même si tous les cas de neutropénie ont été réversibles à l'arrêt du médicament, il convient de réserver la rifabutine

aux échecs des traitements classiques, de proposer des traitements courts de 7 à 10 jours, de ne pas dépasser une dose de 300 mg par jour et de ne pas l'associer aux macrolides. L'association aux macrolides majeure en effet nettement le risque de neutropénie et le risque d'uvéïte, autre effet indésirable du médicament ;

- une autre association proposée est une trithérapie associant un IPP à double dose, l'amoxicilline 1 g × 2 et la lévofloxacine 250 mg × 2 pendant 7 ou 10 jours. Les taux d'éradication vont de 70 à 85 % [26-28]. La tolérance de ce traitement est bonne mais le taux de résistance primaire aux fluoroquinolones est en nette augmentation ces dernières années, atteignant déjà 8 à 10 % [28] ;
- la quadrithérapie à base de bismuth, proposée dans de nombreux pays, n'est pas utilisée en France où le bismuth n'est plus disponible depuis la survenue d'encéphalopathies rapportées à la prise prolongée de bismuth dans les années 70. Malgré des modalités d'administration contraignantes, ce traitement peut cependant être une solution thérapeutique

d'exception après plusieurs échecs des traitements habituels. Il comporte un IPP 2 fois par jour, du citrate de bismuth 120 mg 4 fois par jour, du métronidazole 500 mg 3 fois par jour et de la tétracycline 500mg 4 fois par jour pour au moins 7 jours.

Finalement, au terme de 3 lignes de traitement, seulement 1 à 2 % des patients seront en échec d'éradication (Figure 1).

Chez qui faut-il éradiquer *Helicobacter pylori* ?

Les indications formelles d'éradication sont :

- le lymphome gastrique du MALT ;
- la maladie ulcéreuse gastrique ou duodénale active, inactive ou compliquée ;
- les gastrectomies partielles pour ulcère ou cancer ;
- le cancer superficiel traité par résection endoscopique ;
- les sujets apparentés au premier degré avec un patient atteint de cancer gastrique.

Dans tous ces cas, l'indication de l'éradication est formelle, et il convient toujours de proposer une 3^e ligne thérapeutique en cas d'échec du traitement standard de 1^{re} et 2^e ligne.

Dans tous les autres cas, le risque de cancer gastrique justifie désormais l'éradication. En effet, ces dernières années, le rôle carcinogène de *H. pylori* a été affirmé grâce à des études cas témoins [29] puis grâce à des études japonaises de suivi endoscopique et à des études chinoises d'intervention [30-31]. Le risque de cancer gastrique lié à *H. pylori* apparaît désormais comparable au risque du cancer du poumon lié au tabac. Le risque de cancer à long terme justifie de proposer chaque fois que l'infection est diagnostiquée, un traitement standard comprenant une première ligne et si nécessaire une 2^e ligne de traitement. En cas d'échec, le traitement de 3^e ligne devra ici être discuté avec le patient, les effets secondaires et les contraintes de la poursuite du traitement étant à mettre en balance avec le risque relatif de cancer.

RÉFÉRENCES

1. Delchier JC, Roudot-Thoraval F, Courillon-Mallet A, Lamouliatte H, Brousse JF, Bretagne JF et al. Traitement de l'infection à *H. pylori* en pratique courante : résultats d'une enquête multicentrique nationale (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: A8.
2. Wheeldon TU, Hoang TT, Phung DC, Bjorkman A, Granstrom M, Sorberg M. *Helicobacter pylori* eradication and peptic ulcer healing: the impact of deleting the proton pump inhibitor and using a once-daily treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 93-100.
3. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares JM. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs H₂-receptor antagonists - their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 757-66.
4. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1149-56.
5. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 647-54.
6. Poon SK, Chang CS, Su J, Lai CH, Yang CC, Chen GH, Wang WC. Primary resistance to antibiotics and its clinical impact on the efficacy of *Helicobacter pylori* lansoprazole-based triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 291-6.
7. Tankovic J, Lamarque D, Lascols C, Soussy CJ, Delchier JC. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* has a major impact on the efficacy of the omeprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49: 528-33.
8. Van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, Sluiter WJ, Kleibeuker JH. The influence of *in vitro* nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1751-9.
9. Koletzko S, Antos D, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N et al. Prospective multicenter study from 1999 to 2002 on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe (abstract) *Helicobacter* 2004; 9: A13.01.
10. Glupczynski Y, Burette A, Berhin C. A multicentric survey of antimicrobial resistance of *H. pylori* in Belgium in 2003 (abstract). *Helicobacter* 2004; 9: A13.05.
11. Wolle K, Leodolter A, Peitz U, Malfertheiner P. A 9-year survey of primary resistance in clinical isolates of *Helicobacter pylori* in Germany (abstract). *Helicobacter* 2004; 9: A13.04.
12. Tankovic J, Deforges L, Chaumette-Planckaert M, Soussy C, Delchier JC. Routine use of real-time PCR for combined detection of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance mutations: a one-year experience (abstract). *Helicobacter* 2004; 9: A10.05.
13. Toracchio S, Cellini L, Di Campli E, Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, Ciccaglione AF, Grossi L, Marzio L. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1639-43.
14. Neri M, Milano A, Laterza F, Di Bonaventura G, Piccolomini R, Caldarella MP, Balatsinou C, Lapenna D, Cuccurullo F. Role of antibiotic sensitivity testing before first-line *Helicobacter pylori* eradication treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 821-7.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht 2 - 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80. Review.
16. Courillon-Mallet A. Quand et comment contrôler l'éradication de *Helicobacter pylori* après un traitement de première ligne ? *Gastroenterolo Clin Biol*. 2003; 27: 473-7.
17. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, Bretagne JF, Courillon-Mallet A, De Korwin JD, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 791-7.
18. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Nasu M, Fujioka T, Kodama M et al. Efficacy of triple therapy comprising rabeprazole, amoxicillin and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication in Japan, and the influence of metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 119-23.

19. Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience. J Clin Gastroenterol 2000; 31: 222-5.
20. Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. Helicobacter 2003; 8: 90-4.
21. Perri F, Festa V, Clemente R, Villani MR, Quitadamo M, Caruso N, et al. Randomized study of two rescue therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. Am J Gastroenterol 2001; 96: 58-62.
22. Miehle S, Hansky K, Schneider-Brachert W, Madisch A, Kirsch C, Bastlein C et al. Esomeprazole, rifabutin and amoxicillin vs high-dose omeprazole/amoxicillin for the treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin—a randomized multicenter trial including 145 patients (abstract). Helicobacter 2004; 9: A11.02.
23. Gisbert JP, Bujanda L, Calvet X, Gisbert JL, Marcos S, Pajares JM. Rescue therapy with rifabutin after multiple *H. pylori* treatment failures (abstract). Helicobacter 2004; 9: A1109.
24. Apseloff G, Fluids G, LaBoy-Goral L, Kraut E, Vincent J. Severe neutropenia caused by recommended prophylactic doses of rifabutin. Lancet 1996; 348:685.
25. Hafner R, Bethel J, Standiford HC, Follansbee S, Cohn DL, Polk RE et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and azithromycin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1572-7.
26. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Lorenzetti R, Marignani M, Angeletti S et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Dig Liver Dis 2003; 35: 232-6.
27. Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, Maekawa S, Kuroda K, Miki I et al. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy. Dig Liver Dis 2003; 35: 711-5.
28. Gatta L, Ricci A, Zullo A, De Francesco V, Perna F, Tampieri A et al. Rescue levofloxacin based treatment for *Helicobacter pylori* (abstract). Helicobacter 2004; 9: A11.06.
29. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyren O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. Gastroenterology 2001; 121: 784-91.
30. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345: 784-9.
31. Wong CY, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high risk region of China. JAMA 2004; 291: 187-94.

Traitement de 1ère ligne

Traitement de 7 jours :

- IPP double dose
- Amoxicilline 1 gr X2
- Clarithromycine 500mg X2

Si intolérance à l'amoxicilline:

- Métronidazole 500mg X2

Trithérapie

- Administration 2 fois par jour >1 fois
- IPP > anti H2
- IPP double dose > IPP simple dose
- 10 jours > 7 jours ???
- Les différents IPP ont une efficacité équivalente

Résultats

- 75 à 90% d'éradication dans les essais cliniques
- Etude de pratique clinique en 2000 en France (GEFH)
1260 patients dans 90 centres
92 % OAC 7
70 % d'éradication

Résistance bactérienne

La résistance à l'amoxicilline est exceptionnelle

L'impact négatif sur le taux d'éradication de la résistance

1. à la clarithromycine > 60 %
2. au métronidazole de 10 à 30%

Résistance primaire

	métru	clarithro
• Europe	23 %	20 %
• Belgique	31 %	14 %
• Allemagne	23 %	3 %

• Le taux de résistance primaire est stable sur les 7 à 9 dernières années en Allemagne et en Belgique

Kolezko S. A1301; Glupszynski Y. A1305; Walle K. A1304 Helicobacter 2004

Recommandations européennes 2000

- Le traitement d'éradication doit être d'emblée conçu et expliqué au patient comme un « package » incluant :
- une 1ère ligne par une trithérapie ,
 - un contrôle du premier traitement
 - éventuellement une 2ème ligne

Résistance aux macrolides

- Nombre limité de mutations ponctuelles de l'ARNr 23S
 - Résistance croisée pour les macrolides
 - Détectable par antibiogramme
 - par test génétique
- PCR sur biopsie qui ne nécessite pas de culture

Comment contrôler l'éradication

- L'examen histologique
- Le test respiratoire à l'urée marquée
- La détection d'antigènes dans les selles
- La sérologie

Résistance au nitro-imidazolés

- Mutations diverses du gène *rdxA* codant pour une nitro réductase
- Détection par antibiogramme, mais très grande variabilité des résultats et mauvaise reproductibilité.

Traitement de 2 ème ligne

- La résistance secondaire à la clarithromycine est de 60 à 90 %
- La résistance secondaire au métronidazole est de 60 à 70 %

Faut il tester la résistance bactérienne avant le traitement ?

- **POUR** : Adapter le traitement à l'antibiogramme améliore le taux d'éradication de 75 à 91 % * ou de 67 à 76 % **
- **CONTRE** : les études du cout-efficacité en fonction de la culture donnent des résultats contradictoires

*Toracchio S. 2000 Aliment Pharmacol Ther **Neri M. 2003 Aliment Pharmacol Ther

Traitement de 2 ème ligne

Etude StratHegy 2000
n=287

OAC 7	OAC 14	OAM 14	Adapté à la sensibilité
47.7%	34.5%	63.2%	74.3%

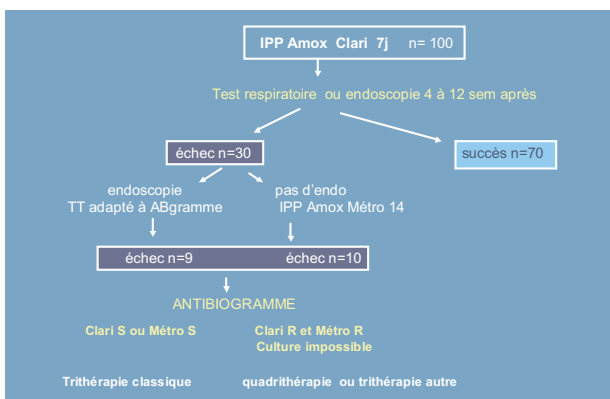
NS

Lamouliatte H. Aliment Pharmacol Ther 2003

Traitement de 2 ème ligne

- Etude Japonaise
Après échec de OAC 7 (n=92)
IPP amox métro 7
↓
Éradication 88 % (ITT)

Murakami K. 2003 Aliment Pharmacol Ther



Quadrithérapie

- IPP double dose
- Citrate de Bismuth 120 mg X 4
- Metronidazole 500mg X 3
- Tetracycline 500mg X 4

Pendant au minimum 7 jours

3 ème ligne

- IPP double dose
 - Amoxicilline 1gr X2
 - Rifabutine 150 mg X2
- 7 à 14 jours

	n	Durée (jours)	Éradication % (ITT)
Bock H <i>J Clin Gastroenterol 2000</i>	25	7	72
Gisbert JP <i>Helicobacter 2003</i>	14	14	79
Perri F <i>Am J Gastroenterol 2001</i>	45	10	86
Miehike S <i>A1102 Helicobacter 2004</i>	72	7	75
Gisbert JP <i>A1109 Helicobacter 2004</i>	37	14	73

Rifabutine Ansatipine^R Effets secondaires

1. Uvélite **Ne pas associer aux macrolides**
2. Neutropénie 2% dans la notice du médicament

	n	Neutro<750	Neutro<500
Apsehoff G Lancet 1996 volontaires sains 300mg/d	18	7	3
Hafner R HIV+ et - 300 et 600mg Antimicrob Agents Chemother 2001	50	7	1

Survient dans les 2 premières semaines, est réversible dès l'arrêt, est plus fréquente si macrolide associé, aucune recommandation quant à la surveillance hématologique

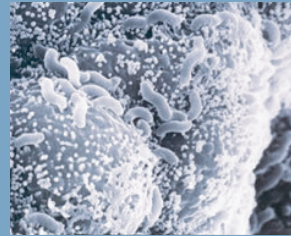
Indications d'éradication

Indications formelles

1. Lymphome du MALT
2. Maladie ulcéreuse gastrique ou duodénale
3. Gastrectomie partielle et ATCD de cancer superficiel
4. Antécédent familial au premier degré de cancer gastrique

Rifabutine

- Seulement après plusieurs échecs d'éradication
- Durée 7 jours
- Posologie maxi de 300mg /jour
- Ne pas associer aux macrolides



3ème ligne

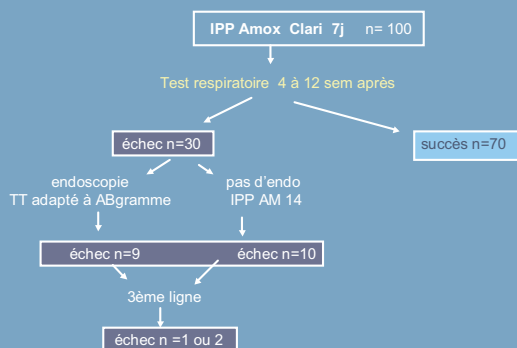
- IPP double dose
- Amoxicilline 1gX2 10 jours
- Lévofloxacine 250 mgX2

	n	Durée	Éradication % (ITT)
Zullo A Digestive Liver Dis 2003	36	10	83
Watanabe Y Digestive Liver Dis 2003	33	7	70
Gatta L A 1106 Helicobacter 2004	132	10	85

Indications d'éradication

Il n'y a pas de bon Helicobacter pylori
Le risque de cancer gastrique lié à H pylori est bien établi

- Etudes sérologiques cas - témoins
- Suivis endoscopiques de Sujets Hp+ / Hp-
- Etudes d'intervention



16 / LE MONDE / DIMANCHE 15 - LUNDI 16 SEPTEMBRE 2002

AUJOURD'HUI

Les méfaits digestifs de la bactérie « Helicobacter pylori »

Elle est à l'origine d'ulcères gastro-duodénaux et de cancers gastriques