

Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *H. pylori*

Jean-Dominique de Korwin

Université de Lorraine et CHU de Nancy
Département de médecine interne et d'immunologie clinique

Groupe d'Etudes Français des Hélicobacters



- **OBJECTIFS PEDAGOGIQUES**

- Connaître **l'épidémiologie** de l'infection à *H. pylori* en France.
- Identifier les **facteurs de risque de développement des pathologies** en lien avec la gastrite à *H. pylori*.
- Rechercher une infection à *H. pylori*** dans les situations appropriées.
- Choisir la **méthode diagnostique** de l'infection à *H. pylori*.
- Prescrire un **traitement d'éradication de *H. pylori*** et assurer le suivi du patient

CONFLITS D'INTÉRÊT

Administrateur du Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter* (GEFH), recevant des subventions de l'industrie pharmaceutique :

- APTALIS
- MAYOLI
- MERIDIAN
- PEDIATRIC

Recommandations *H. pylori* pour guider la pratique

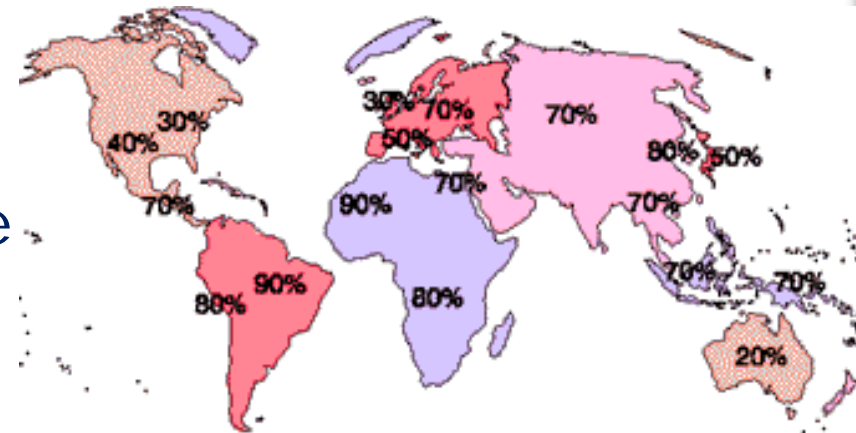
- **4^{ème} conférence européenne (Florence 2010)**
- **Recommandations GEFH-SNFGE (2012-14)**
- **5^{ème} conférence européenne (Florence 2015, en cours publication)**
- **Recommandations GEFH-SNFGE (2016, en cours)**

*Malfertheiner et al. Gut 2012; Lamarque et al. Hépatogastro 2012;
de Korwin JD, Presse Med 2013, de Korwin et al. EMC-gastro, 2014*



EPIDÉMIOLOGIE *HELICOBACTER PYLORI*

- Déclin progressif dans pays développés, sauf :
 - **Personnes âgées (>60 ans)**
 - **Population immigrée de régions à forte prévalence**
- Transmission oro-orale, enfance :
 - **↓ hygiène, ↑ promiscuité**
 - **↓ niveau de vie**
- Risque réinfestation faible à l'âge adulte (annuel) :
 - **Pays développés 1,45%**
 - **Pays en voie de développement 12%**



Malaty et al. Gastroenterology 2007

Niv et al, World J Gastroenterol 2008, de Korwin et al, Rev Prat 2014



Box 3 Aetiology-based classification of gastritis (3A) and duodenitis (3B). A proposal according to the consensus at the Kyoto consensus conference

Box 3 Aetiology-based classification of gastritis (3A) and duodenitis (3B). A proposal according to the consensus at the Kyoto consensus conference

« Le rase-mottes à hélice »

Jill Enders, « **Le charme discret de l'intestin** »
Actes Sud ed., 2015

Sugano K et al.
Kyoto Global Consensus
Gut 2015;64:1353-67

La gastrite à *H. pylori* est une maladie infectieuse indépendamment du développement de maladies associées

3A Proposed classification of gastritis in the Kyoto consensus conference

Autoimmune gastritis

Infectious gastritis

- ▶ **Helicobacter pylori-induced gastritis**
- ▶ Bacterial gastritis other than *H. pylori*
 - ▶ *Helicobacter heilmannii* gastritis
 - ▶ Enterococcus gastritis
 - ▶ Mycobacteria gastritis
 - ▶ Secondary syphilitic gastritis
- ▶ Gastric phlegmone
- ▶ Viral gastritis
 - ▶ Enteroviral gastritis
 - ▶ Cytomegalovirus gastritis
- ▶ Fungal gastritis
 - ▶ Gastritis due to mucormycosis
 - ▶ Gastric candidiasis
 - ▶ Gastric histoplasmosis
- ▶ Parasitic gastritis
 - ▶ Cryptosporidium gastritis
 - ▶ Gastric *strongyloides stercorale*
 - ▶ Gastric anisakiasis

Gastritis due to external causes

- ▶ Drug-induced gastritis
- ▶ Alcoholic gastritis
- ▶ Radiation gastritis
- ▶ Chemical gastritis
- ▶ Gastritis due to duodenal reflux
- ▶ Gastritis due to other specified external cause

Gastritis due to specified causes

- ▶ Lymphocytic gastritis
- ▶ Ménétrier disease
- ▶ Allergic gastritis
- ▶ Eosinophilic gastritis

Gastritis due to other diseases classified elsewhere

- ▶ Gastritis due to sarcoidosis
- ▶ Gastritis due to vasculitis
- ▶ Gastritis due to Crohn's disease

3B Proposed classification of duodenitis in the Kyoto consensus conference

Infectious duodenitis

***H. pylori*-induced duodenitis**

- ▶ Bacterial duodenitis other than *H. pylori*
 - ▶ Mycobacterial duodenitis
 - ▶ Duodenitis due to *Tropheryma whippelii* (Whipple's disease)
- ▶ Duodenal phlegmone
- ▶ Fungal duodenitis
 - ▶ Duodenal candidiasis
- ▶ Parasitic duodenitis
 - ▶ Ancylostomiasis (hookworm) duodenitis
 - ▶ Duodenal anisakiasis
 - ▶ Duodenitis due to *Giardia lamblia*
 - ▶ Strongyloides duodenitis
- ▶ Viral duodenitis
 - ▶ Cytomegaloviral duodenitis
 - ▶ Herpetic duodenitis

Duodenitis due to external causes

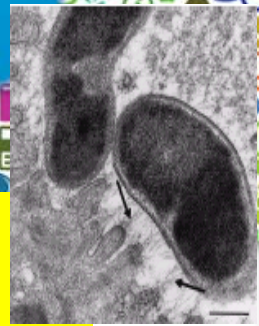
- ▶ Alcoholic duodenitis
- ▶ Chemical duodenitis
- ▶ Radiation duodenitis
- ▶ Duodenitis due to other external causes
- ▶ Drug-induced duodenitis

Duodenitis due to specified causes

- ▶ Allergic duodenitis
- ▶ Eosinophilic duodenitis
- ▶ Lymphocytic duodenitis

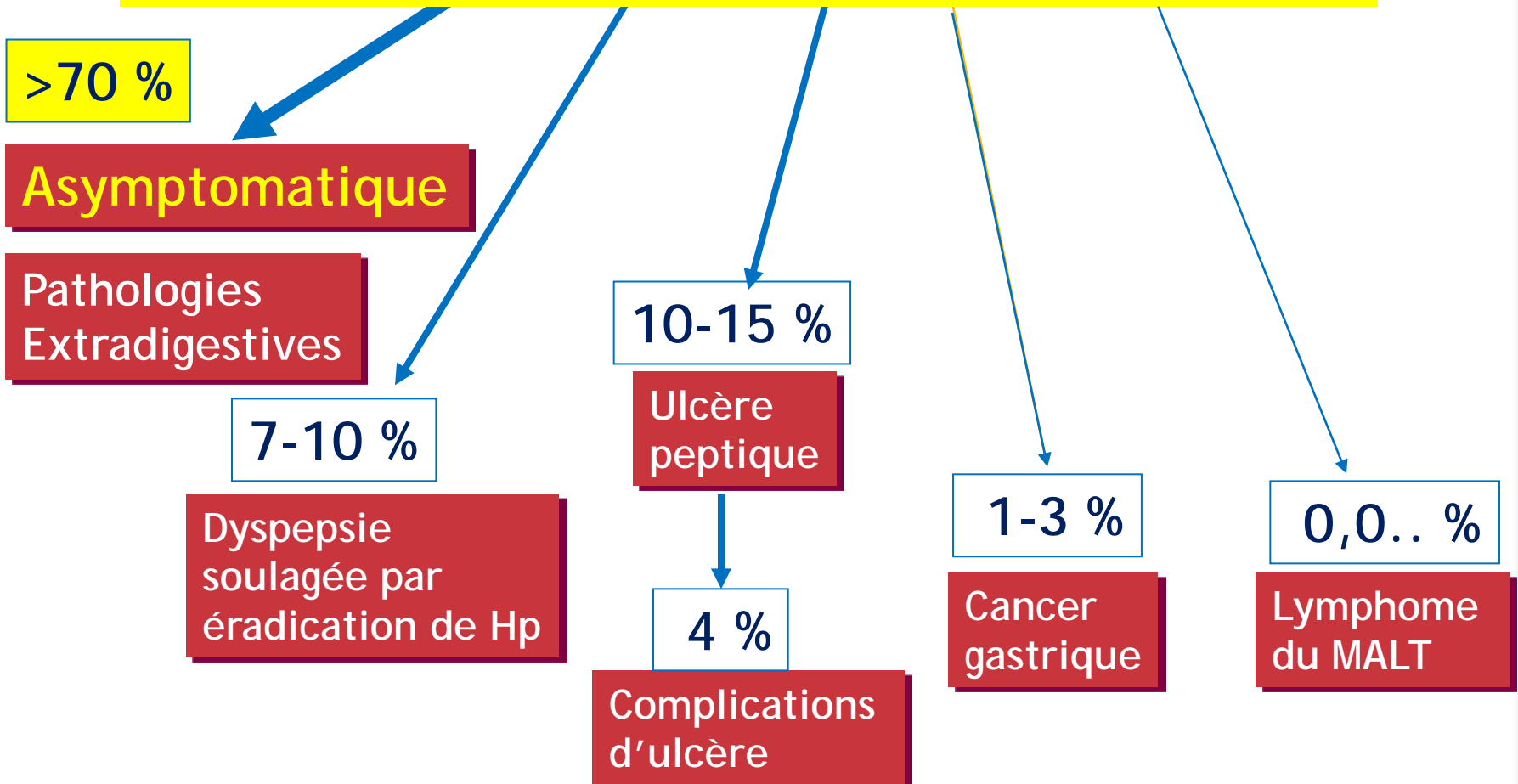
Duodenitis due to other diseases classified elsewhere

- ▶ Duodenitis due to Crohn's disease
- ▶ Duodenitis due to sarcoidosis
- ▶ Duodenitis due to vasculitis
- ▶ Duodenitis due to Henoch-Schönlein purpura
- ▶ Duodenitis due to coeliac disease



H. Pylori

Gastrite aiguë \Rightarrow Gastrite chronique



Recommandations fortes de recherche et d'éradication de *H. pylori*

Indications	Niveau de preuve
Ulcère gastroduodéal, évolutif ou non, incluant les complications	Elevé
Lymphome du MALT gastrique	Elevé
Prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose avec ulcère compliqué ou non	Elevé
Prévention primaire des UGD avant traitement par AINS	Elevé
Traitement au long cours par IPP (≥ 6 mois)	Elevé
Dyspepsie fonctionnelle (gastroscopie normale)	Elevé

H. pylori et ulcères gastroduodénaux

AINS

- Eradiquer avant traitement par AINS*

*Méta-analyse (n=7)
Incidence ulcères AINS

Erad. Hp vs Non-érad. Hp

OR=0,26 [0,14-0,49]

p<0,0001

Tang et al. Helicobacter 2012;17:286-96.

Ulcères perforés

- Simple suture + éradication *H. pylori***

**Méta-analyse (n=5)

Récidive ulcéreuse

- 8 sem. post-op :
RR=2,97 [1,06-8,29]

- 1 an post-op :
RR=1,49 [1,10-2,03]

- **p<0,0001**

Wong et al. J Surg Res 2013;182:219-26.

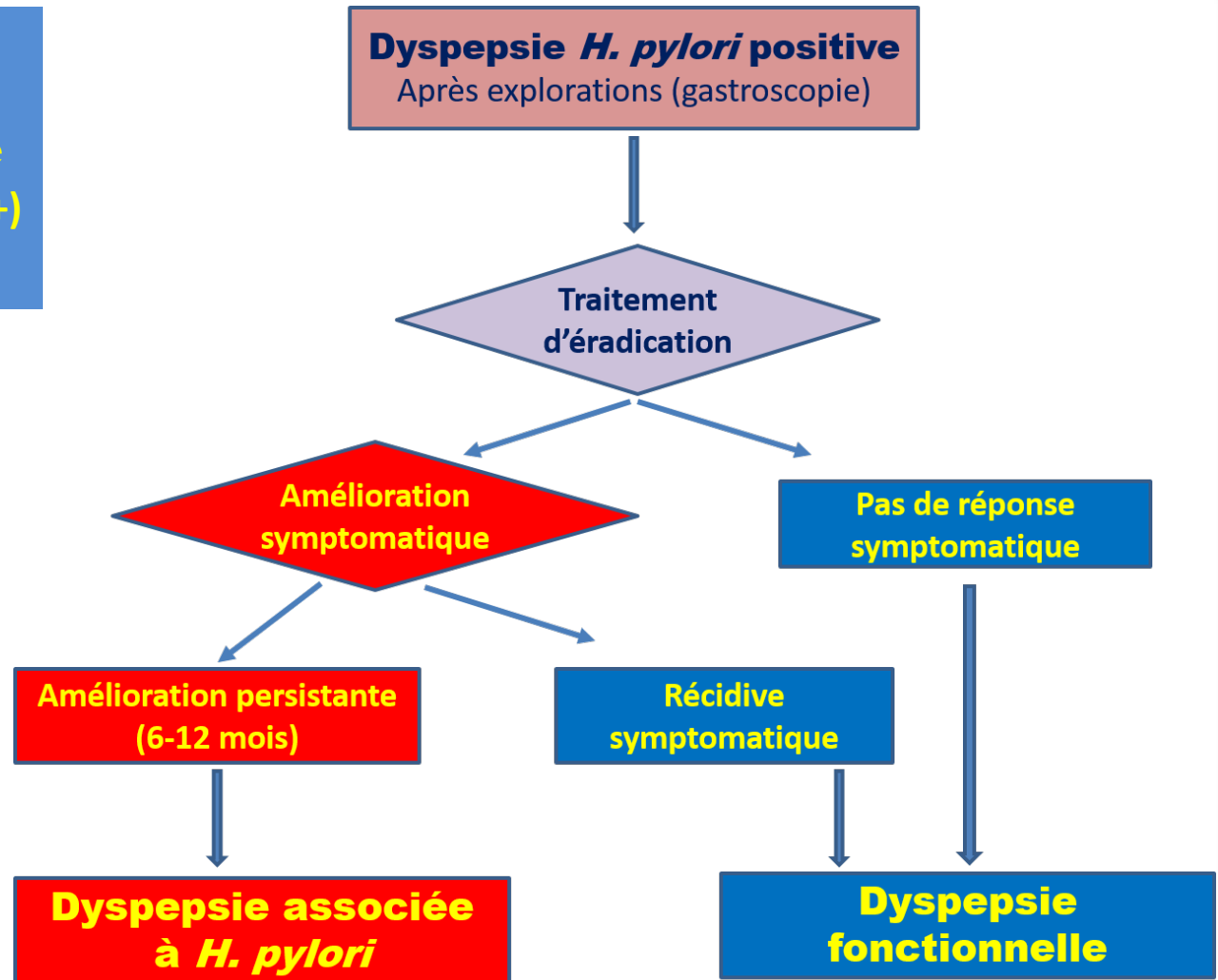
IPP+éradication Hp en prévention récidence ulcères sous AINS/Aspirine

- Recherche de *H. pylori* et éradication systématiques lors du bilan endoscopique des patients avec RGO en cas de :
 - œsophagite peptique
 - Traitement prolongé par IPP
- Pas de développement d'atrophie sous IPP après éradication
- Pas d'aggravation RGO après éradication*
 - RGO symptomatique : OR=0,81 [0,56-1,17], p = 0,27
 - Œsophagite : OR=1,1 [0,72-1,78], p = 0,59
- Possible amélioration RGO*
 - 13,8 % (HP-) versus 24,9% (Hp+)
 - OR=0,55; [0,35-0,87], p = 0.01
- Pas de diminution significative d'efficacité des IPP (Maastricht IV)

*Saad et al. Scand J Gastroenterol 2012;47:129-35

Gastrite à *H. pylori*
 nouvelle cause de
 dyspepsie chronique
 (D. fonctionnelle, 5-10% Hp+)

Méta-analyse
 Eradication
H. pylori
 Amélioration
 symptomatique
 OR=1,49 [1,10-2,02]
 p<0,0001
 Zhao et al. J Clin Gastroenterol
 2014;48:241-247
 NPT = 15



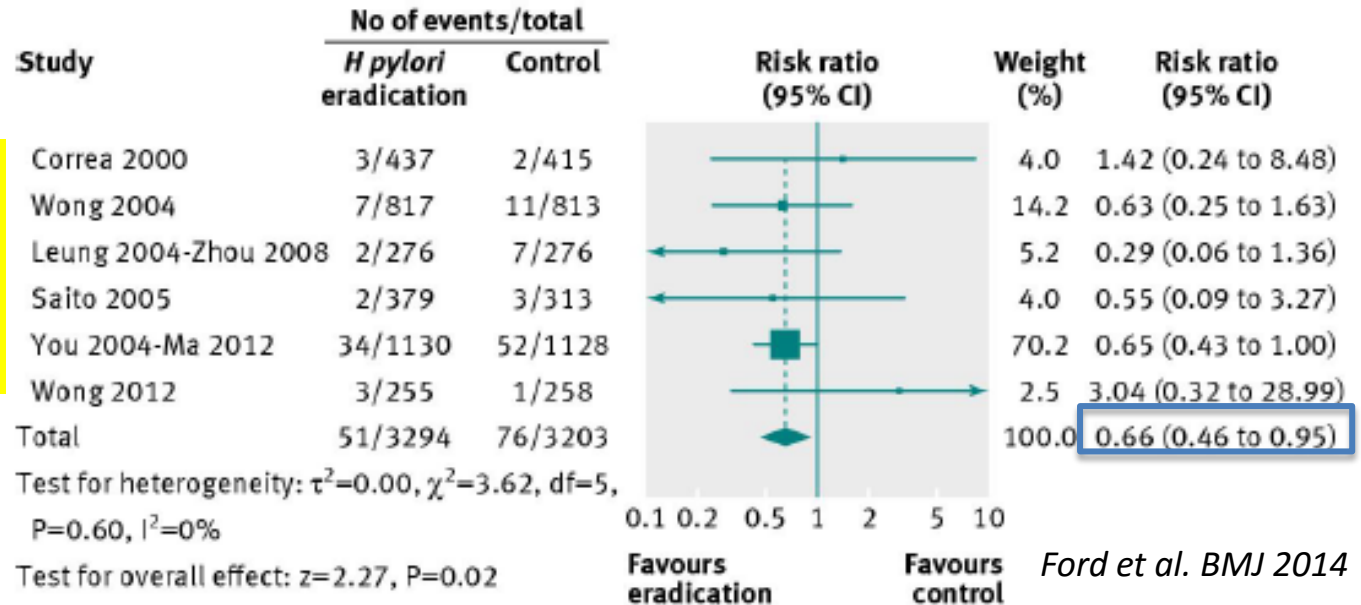


Recommandations intermédiaires de recherche et d'éradication de *H. pylori*

Indications	Niveau de preuve
Dyspepsie non explorée (prévalence Hp>30%, soins primaires)	Moyen
Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré	Moyen
Lésions muqueuses (atrophie, métaplasie intestinale)	Moyen
Antécédent de résection localisée d'un cancer gastrique	Moyen
Mutation des gènes de réparation de l'ADN (syndr. de Lynch)	Moyen
Chirurgie bariatrique (prévention cancer gastrique si by-pass)	Faible

Eradiation *H. pylori* et prévention cancer gastrique Méta-analyse (lésions préneoplasiques incluses)

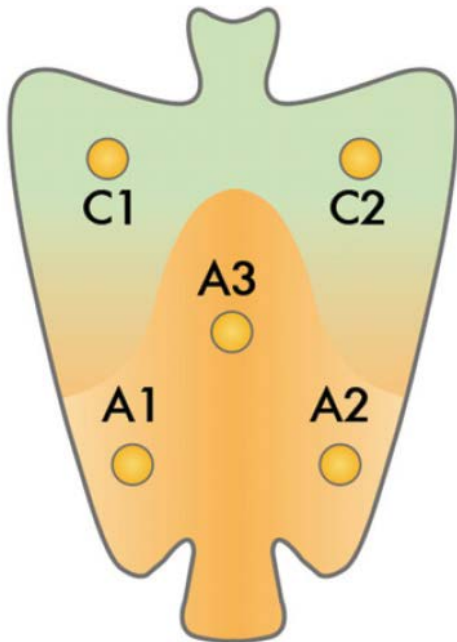
-Cancers : 1,6% vs 2,4%
 -NPT chinois : 15
 -NPT américaines : 245



**Prévention de l'adénocarcinome gastrique
 principalement dans pays à forte incidence de cancer
 et en l'absence de métaplasie intestinale ou de dysplasie**

Chen et al. Gastric Cancer 2015; Venerito et al. Helicobacter 2015

- La prévention du cancer gastrique par l'éradication de *H. pylori* est optimale avant l'apparition des lésions prénéoplasiques.
- Le risque d'adénocarcinome gastrique peut-être évalué par la cartographie gastrique des lésions prénéoplasiques (atrophie et métaplasie intestinale. OLGA, OLGIM).



**Risque maximal cancer (IV)
en cas d'atrophie/MI dans
l'antré et le corps :**

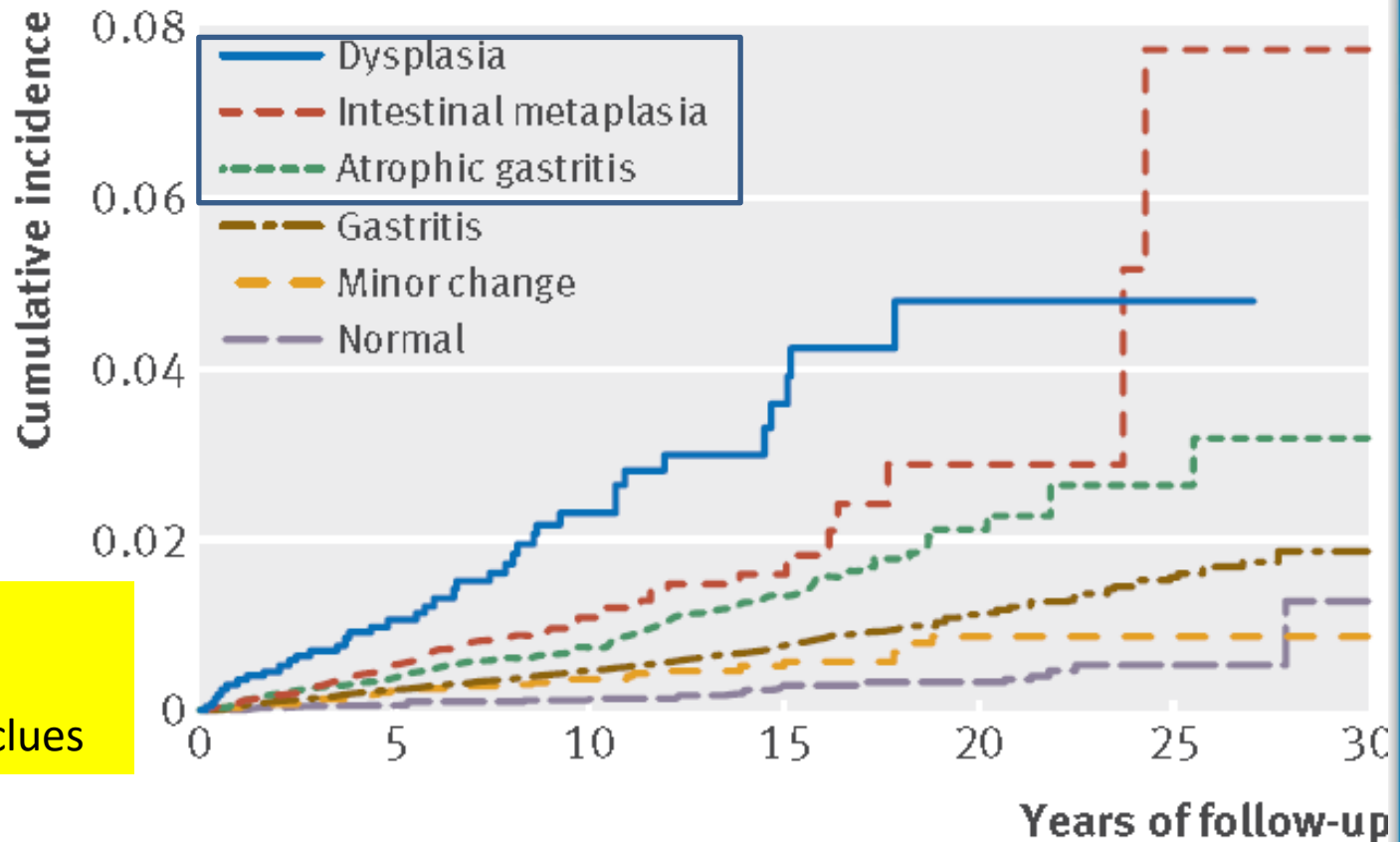
- A2+C3
- A3+C2
- A3+C3



Incidence cancer gastrique chez des patients avec lésions préneoplasiques gastriques

Cohorte suédoise à faible risque

Song et al. BMJ 2015



-n=333 911
 -10 ans en moyenne
 -2 premières années exclues



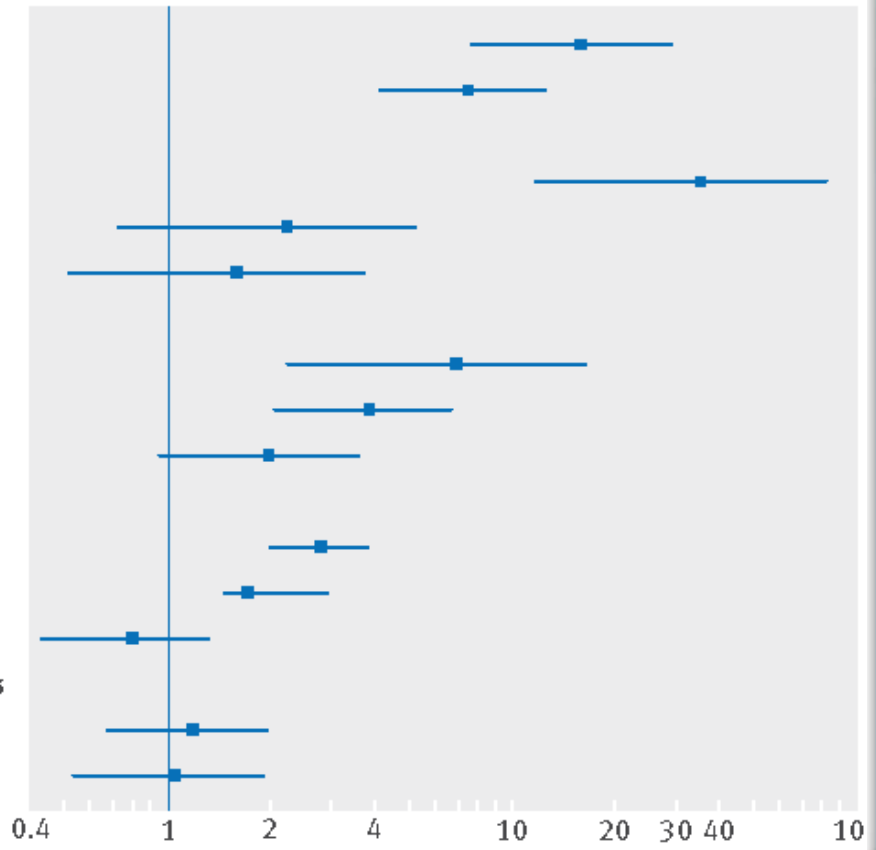
Incidence cancer gastrique chez des patients Evolution lésions préneoplasiques gastriques

Cohorte suédoise
faible risque de cancer
-n=55621 biopsies
-2 premières années exclues

Song et al. BMJ 2015

- Baseline exposure group**
- Dysplasia**
 - No change
 - Regression
 - Intestinal metaplasia**
 - Progression
 - No change
 - Regression
 - Atrophic gastritis**
 - Progression
 - No change
 - Regression
 - Gastritis**
 - Progression
 - No change
 - Regression
 - Normal or minor mucosal changes**
 - Progression
 - No change

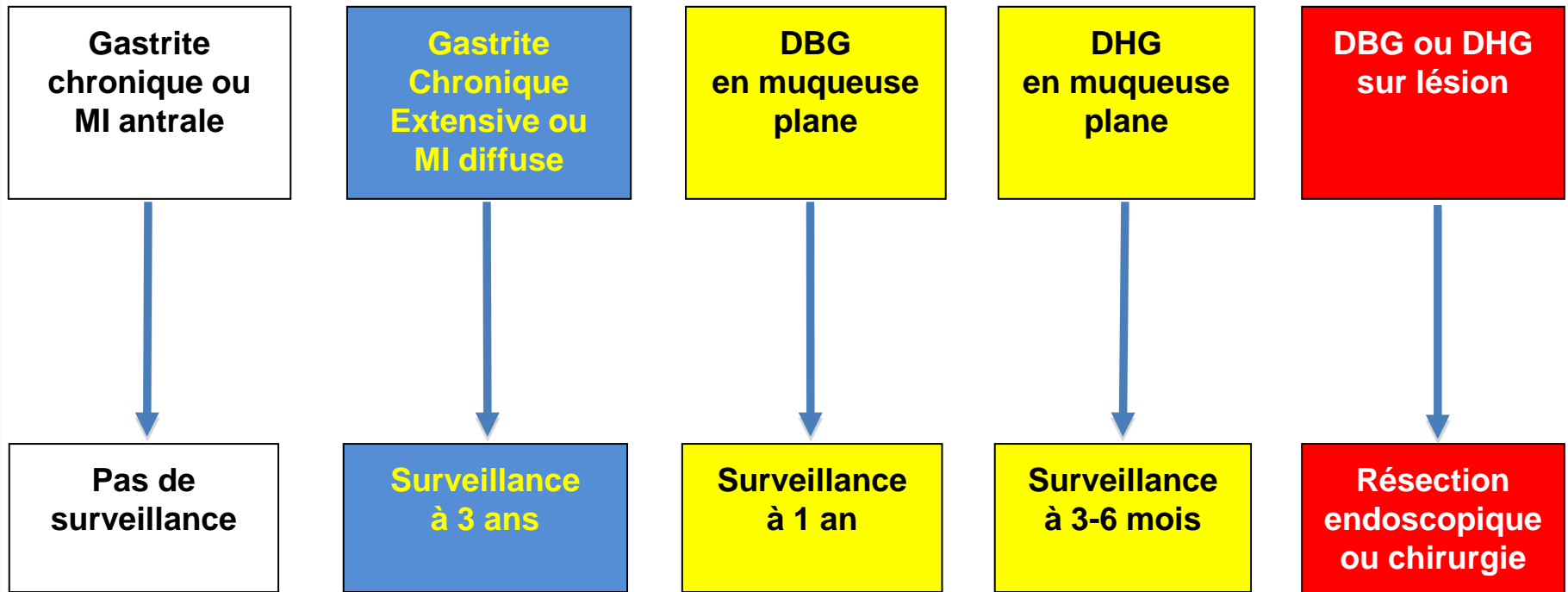
Standardised incidence ratio (95% CI)





Surveillance des lésions préneoplasiques gastriques

MI : métaplasie intestinale ; DBG : dysplasie de bas grade ; DHG : dysplasie de haut grade



Dinis-Ribeiro et al. Endoscopy 2012;44:74-94

Lésions antre/corps sévères, atrophie/MI (OLGA/OLGIM) ⇒ Gastroscopie 3 ans

Rugge et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;27:205-23



Antécédents familiaux de cancer gastrique Etudes cas-témoins

Yaghoobi et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010

Study	Country	Family history	Case group		Control group		RR (95% CI)
			n	N	n	N	
(Lissowska et al, 1999)	Poland	First degree relative		464		480	3.5 (2.0-6.2)
(Brenner et al, 2000)	Germany		10	68 (15%)	12	239	2.9 (1.3-6.5)
(La Vecchia et al, 1992)	Italy	First degree relatives	79	628 (13%)	87	1776	2.6 (1.9-3.4)
(Palli et al, 2001)	Italy	First degree relatives	40	126 (32%)	74	561	1.8 (1.6-2.0)
(García González et al, 2007)	Spain	One first degree or two	51	290 (18%)	17	286	3.0 (1.8-5.0)
(Miyahara and Hatachi, 2003)	Japan	First degree relatives	110	811 (23%)	307	2111	10.1 (6.1-16.8)
(Huang et al, 1999)	Japan	First degree relatives	207	887 (23%)	3608	28619	6.6 (4.2-10.4)
(Ikeguchi et al, 2001)	Japan	First, second and third degree relatives	216	926 (23%)	254	2025	2.2 (1.5-3.3)
(Nagase et al, 1996)	Japan		49	136 (36%)	28	136	5.7 (1.3-26)
(Eto et al, 2006)	Japan	First degree relative	543	1400 (39%)	1475	13467	1.5 (1.3-1.8)
(Hong et al, 2006)	Korea	First degree relatives	94	108 (87%)	21	238	1.9 (1.6-2.1)
(Chen et al, 2004)	Taiwan	First degree relatives	47	176 (27%)	54	579	1.9 (1.6-2.2)
							2.7 (1.7-4.4)
							3.5 (3.3-3.8)
							9.9 (6.5-15)
							2.5 (1.3-4.8)

Risque cancer gastrique apparentés premier degré patients cancer gastrique, en Europe : X1,8 à 3,5

Méta-analyse apparentés premier degré patients cancer gastrique (11 études) :

- **Prévalence *H. pylori* : OR=1,92** [1,42-2,6], p=0,0001
- **Atrophie : OR=2,20** [1,26-3,82], p=0,005 Rokkas et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010
- **Métaplasie Intestinale : OR=1,98** [1,36-2,88], p=0,0001

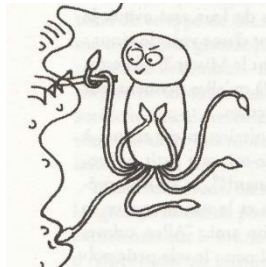
Recommandations intermédiaires de recherche et d'éradication de *H. pylori*

Indications	Niveau de preuve
Anémie ferriprive sans cause retrouvée	Moyen
Carence en vitamine B12 sans cause retrouvée	Moyen
Purpura thrombopénique immunologique	Moyen

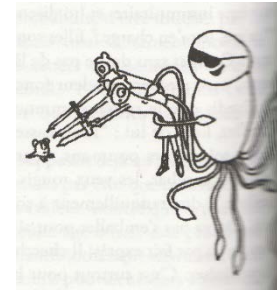


Gastrite chronique, mais...

Le bon H. pylori ?



Le mauvais H. pylori



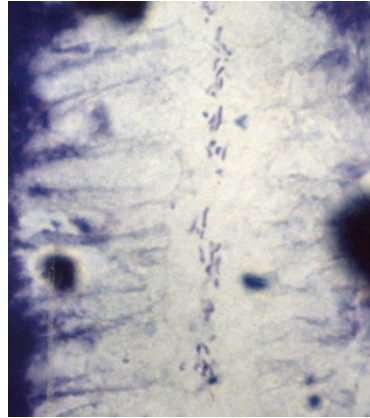
Dr Jekyll and Mr Hyde ?

Maladies prévenues par <i>H. pylori</i>	Niveau de preuve	Mécanismes supposés
Asthme, maladies allergiques	Faible	Inflammation/immunité
MICI (Crohn)	Faible	Inflammation/immunité Dysbiose digestive ?

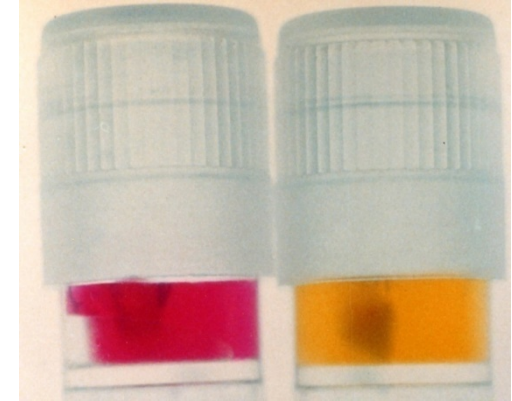
Tests usuels sur biopsies par gastroscopie



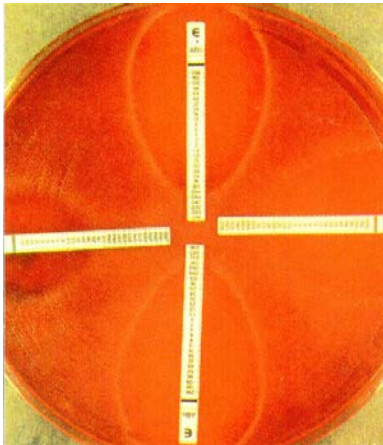
Culture (agar)



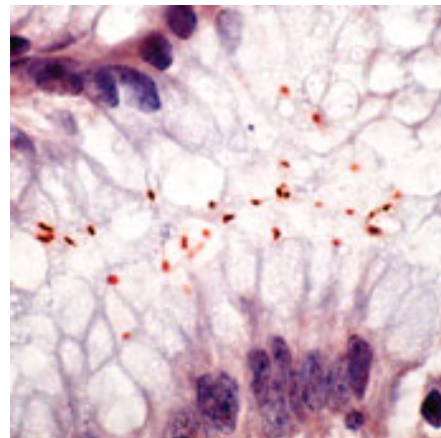
Anat. Path. Giemsa



Test rapide de l'uréase

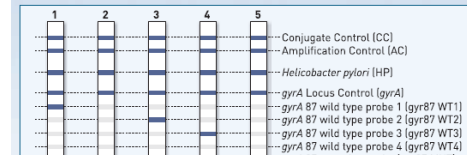


Antibiogramme (E.test)

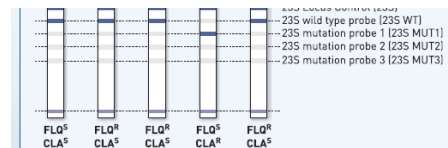


Immuno-marquage

GenoType® HelicoDR: Identification of *H. pylori* and its resistance to fluoroquinolones and clarithromycin



Résistance clarithromycine+++



Amplification génique (PCR)

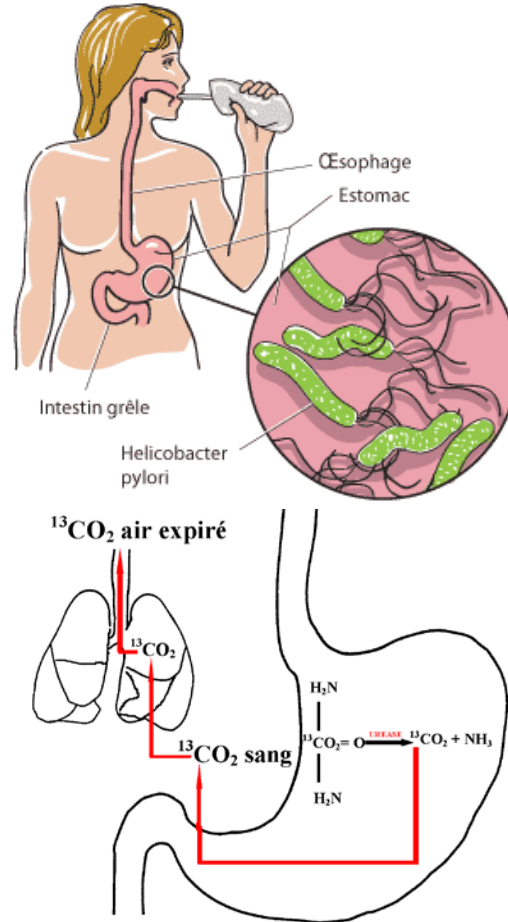


Tests non invasifs (sans gastroscopie)



Sérologie

- Performances > 90% pour 4/17 ELISA
- Mais pas pour 12 tests rapides



Détection antigènes dans les selles
Peu disponible
Non remboursée



Indications pratiques des tests de *H. pylori*

Test respiratoire ou sérologie

- Patient < 40 ans antécédent familial cancer gastrique
- Antécédents d'ulcère GD
- Purpura thrombopénique immunologique (PTI)
- Avant AINS ou aspirine
- Lymphome du MALT
- Antibiotique ou IPP = sérologie
- Ulçère GD *H. pylori* - = sérologie
- Post traitement = test respiratoire

Biopsies gastriques

- Patient > 40 ans antécédent familial cancer gastrique
- Epigastralgies, dyspepsie (âge > 40 ans, signes d'alarme)
- Carence martiale
- Carence en vitamine B12
- Post traitement (hémorragie, UG)
- 2 échecs d'éradication (antibiogramme/PCR)

Traitement d'éradication de *H. pylori*

« La longue route »

Traitement probabiliste de 1^{ère} ligne

- 1993-2010 : Trithérapies IPP+2 AB
(Maastricht I-III)

TTp=éradication<80%

Vakil N & Megraud F, Gastroenterology 2007

- 2010-2015 : quadrithérapie séquentielle
IPP+3AB

(Maastricht IV, SNFGE-GEFH)

QSp=éradication<90%

⇒ *Has been !*

En 2016 :

- Quadrithérapie concomitante : IPP+3AB
(Maastricht V)

- 2016 : Le bismuth, ça continue en France !
(SNFGE-GEFH...)

Trithérapies en 1^{ère} ligne guidées

Si résistance Clarithromycine > 15% (En France 25%)

- **Protocole HELICOSTIC en France (GEFH), n=532**
- **Trithérapie 7-14j guidée par PCR (HelicoDR[®]) > trithérapie 7-14j empirique 85,6% versus 72,5%, p=0.001**

Delchier et al. GEFH, JFHOD 2012

- **Espagne, n=111**
- **OA-Clari-S > OAC (10j)**
94% versus 72%, p=0.006

Martos et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:1380-4

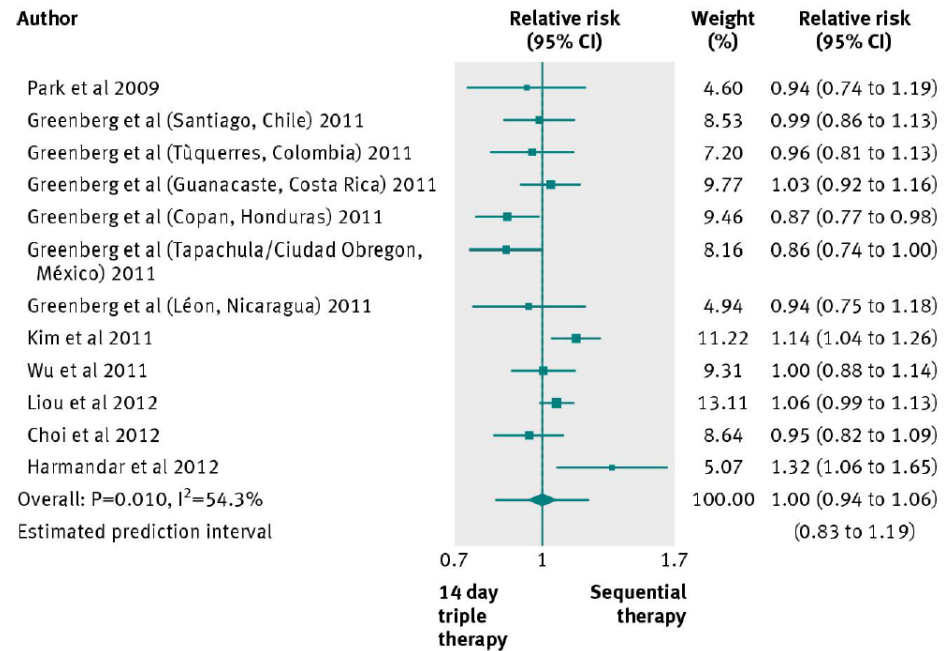
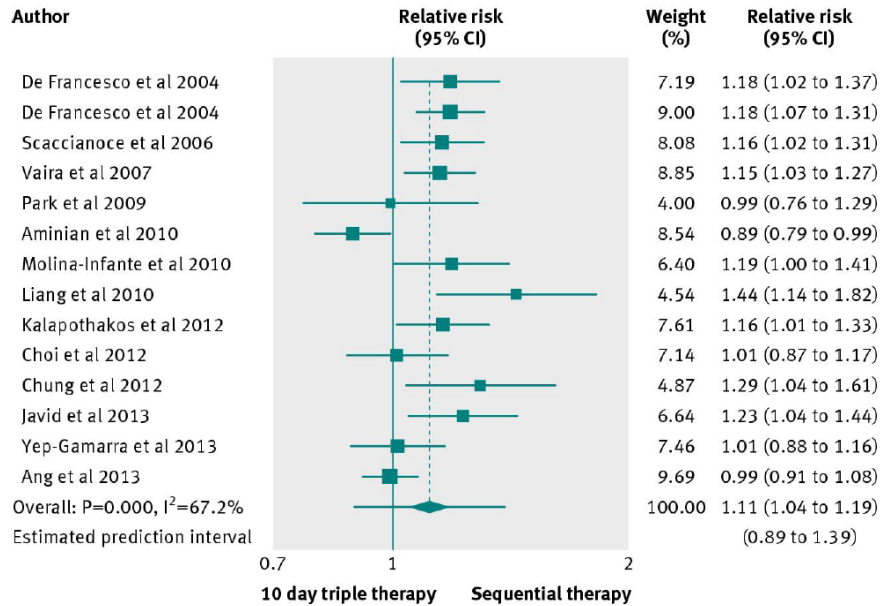
Méta-analyses Q séquentielle versus trithérapie

TT10j

QS10j

TT14j

QS10j



Gatta et al. *BMJ* 2013;347:f4587

Feng et al. *Am J Ther* 2015

- QS 10j = TT 14j
- QS 14j > TT 14j

Liou et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:470-81

1^{ère} ligne avec quadrithérapie concomitante

IPP+amoxicilline+clarithromycine+métronidazole 10-14 j

- **Q. concomitante 10j plus efficace que trithérapie**
 - Méta-analyse : **89,7%**, OR=2,86 *Essa et al. Helicobacter 2009*
- **Q. concomitante 10j (87%) ≥ Q. séquentielle 10j (81%), Espagne (résist clari ↑↑)**

McNicholl et al. Gut 2014
Wu et al. Clin Gastroenterol 2010; O'Connor et al. Helicobacter 2013
- **Q. concomitante 14 j (91,7%) = Q. hybride 14j (90%) (QS/Amox14j) (Clari-R : 23%, Méto-R : 33%)**

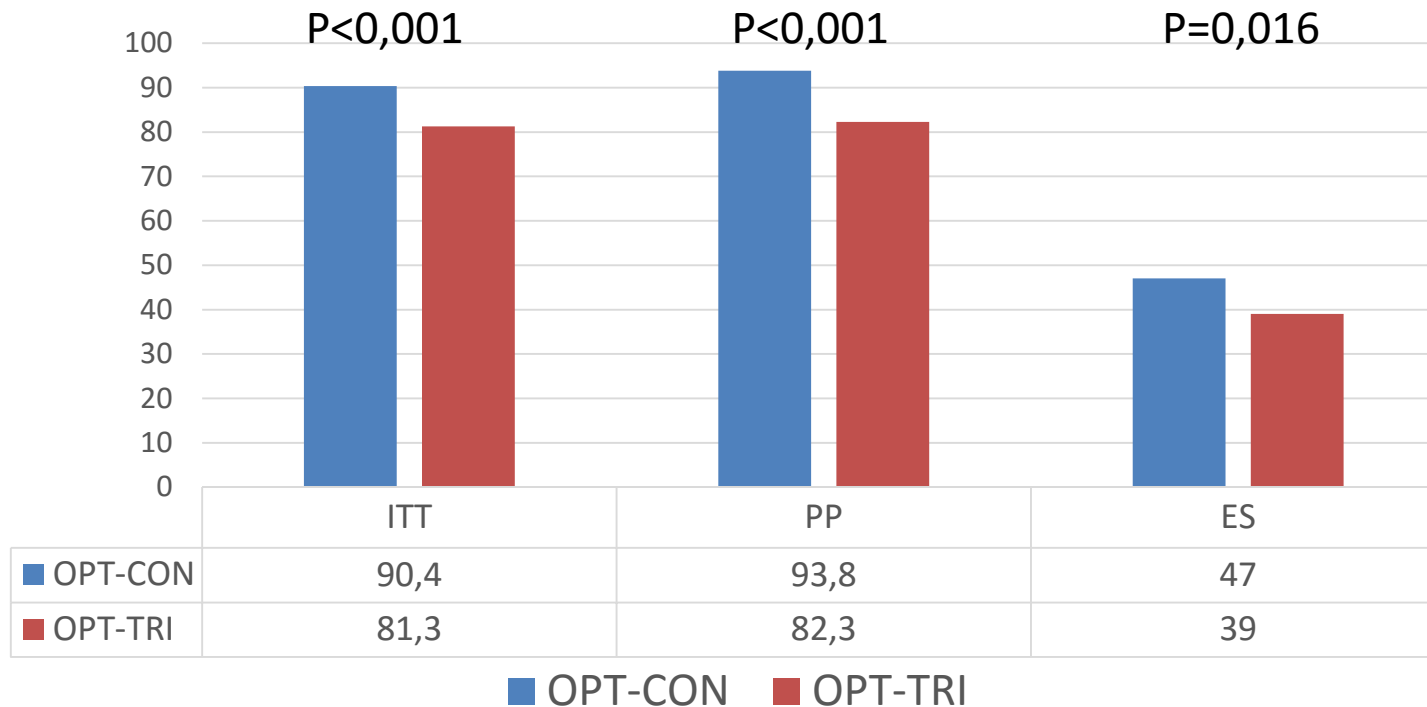
Molina-Infante et al. Gastroenterology 2013

 - Méta-analyse 3 études *Wang et al. Helicobacter 2015*
- **Traitement 14 j préférable à 10j, si résistances clari/méto ↑**



Traitement « optimisé » (IPP) plus efficace QCo > TTo

- 2 phases de 3 mois, **14 jours** de traitement (**Espagne**, multicentrique)
- P1 (n=402) : **OPT-TRI** : **ESO (40X2)** + AMO (1gX2) + CLA (500X2)
- P2 (n=375) : **OPT-CON** : **OPT-TRI + MET (500X2)**



Quadrithérapie Bismuthée en première ligne (OBMT = O+PYLERA®)

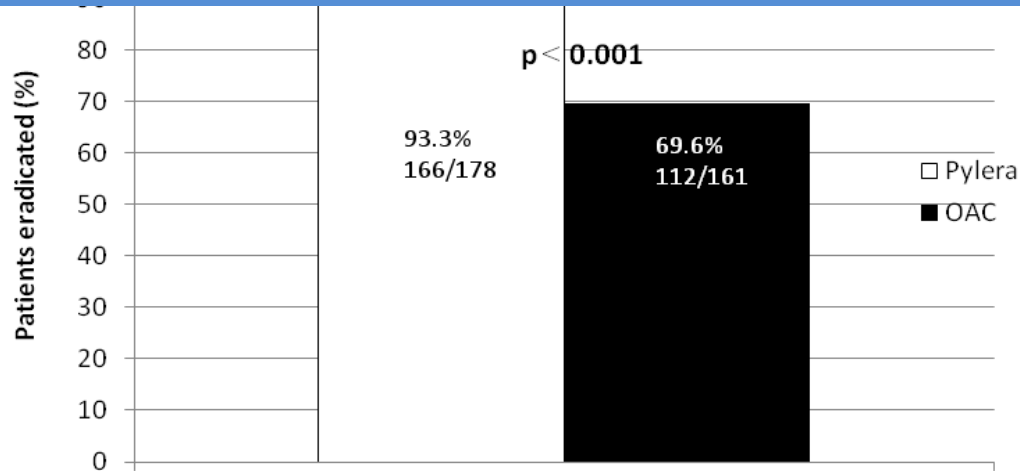
- N= 438, randomisation **PYLERA® plus oméprazole 10 j** versus **OAC 7 j**
- Compliance > 95%

AMM USA-Europe
France et Allemagne

ITT 79,8% ITT 55,4%

Figure 1 Overall Eradication Rates (PP Population)

OBMT > OAC : 93% vs 70%, PP (p<0,001)



BMT= Bismuth + métronidazole + tétracycline

Traitement d'éradication probabiliste de *H pylori* à recommander en 2016

1^{ère}
ligne

Oméprazole_{20x2} – [bismuth – tétracycline – métronidazole]_{PYLERA®3x4} 10 j

Pas de changement

Allergie bêtalactamines

Traitement d'éradication probabiliste de *H pylori* à recommander en 2016

**1^{ère}
ligne** **IPP_{x2} – amoxicilline_{1gX2} – clarithromycine_{500X2} – métronidazole_{500X2} 10/14 j**

Quadrithérapie concomitante

- 10 ou 14 jours
- Dose IPP (double ?)
- Dose amoxicilline 3X1000 mg ?
- Dose métronidazole 3x500 mg ?

Traitement d'éradication probabiliste de *H pylori* à recommander en 2016

1^{ère}
ligne

Oméprazole_{20X2} – [bismuth – tétracycline – métronidazole]_{PYLERA®3X4} 10 j

Echec

2^{ème}
ligne

IPP_{X2} – amoxicilline_{1gX2} – clarithromycine_{500X2} – métronidazole_{500X2} 10/14 j

Avantage des 2 lignes interchangeables :

- Combinent des antibiotiques/antibactériens différents
- Evitent le réemploi de la clarithromycine (inducteur de résistance)
- Réemploient le métronidazole (résistance non corrélée à l'échec)
- **Efficacité >95 % au total des 2 lignes :**
 - **Essai en cross over QB/QnB = 100%**

Liu et al. Gut 2014

« Bismuth or not bismuth » (PYLERA®)

Pour

- Bismuth « optimisé » dans PYLERA®
- Tétracycline/métronidazole peu utilisés
- **Quadrithérapie sans bismuth :**
 - Résistance clarithromycine
 - Pression sélection :
 - 3 antibiotiques
 - Clari/amox très utilisés

Contre

- 140/80-112 gélules au total !
- Compliance ?
- Effets secondaires ?
- Encéphalopathie bismuth (?)
- Coût supérieur

**QB-PYLERA recommandée par la
Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
(Info-antibio N°40, novembre 2013)**

Traitement d'éradication de *H pylori* de 3^{ème} ligne

1^{ère} ligne

2^{ème} ligne

3^{ème} ligne

Echec

Antibiogramme/PCR

Quinolone-Résistante

Macrolide-Sensible

Quinolone-Sensible

**IPP^a – métronidazole^b – amoxicilline^c
14 jours**

Ou (expert)

**IPP – rifabutine – amoxicilline
14 jours**

**IPP – clarithromycine – amoxicilline
14 jours**

**IPP – lévofloxacine – amoxicilline
14 jours**

^aEso 40mgX2 ou Rabé 20mgX2, ^bMéto 500X3/j, ^cAmox 1gX3/j

POINTS FORTS (1)

1. En cas d'antécédent familial au premier degré de cancer gastrique chez un patient asymptomatique, il faut **rechercher *H. pylori*** :
 - avant 40 ans, **par** sérologie ou test respiratoire,
 - après 40 ans, **par l'examen anatomopathologique sur biopsies gastriques**
2. *H. pylori* pourrait être à l'origine d'une **dyspepsie chronique** par le biais de la gastrite chronique.

POINTS FORTS (2)

- Au cours de la gastroscopie, cinq biopsies (2 antre + 1 angle dans un premier pot, 2 corps dans un second pot) pour l'examen anatomopathologique sont indiquées :
 - **pour** rechercher *H. pylori* **et pour** évaluer le risque de cancer gastrique (**atrophie et/ou métaplasie intestinale**).
- Avant traitement d'éradication, la sérologie est performante,
 - **y compris en cas de traitement par IPP, qui diminue la sensibilité des autres techniques diagnostiques, nécessitant l'arrêt des IPP pendant au moins 2 semaines.**

POINTS FORTS (3)

- Actuellement, les traitements probabilistes de 1ère et de 2ème ligne de l'infection à *H. pylori* sont :
 - la quadrithérapie concomitante à 10-14 jours
 - ou la quadrithérapie bismuthée de 10 jours.
- La culture avec antibiogramme est nécessaire en cas d'échec pour guider le choix des antibiotiques dans les trithérapies de troisième ligne de recours.
- Le succès du traitement repose sur l'information du patient et la collaboration active entre le gastroentérologue et le médecin traitant.

Traitement d'éradication probabiliste de *H pylori* à recommander en 2016 (allergie bêtalactamines)

1^{ère}
ligne

Oméprazole_{20X2} – [bismuth – tétracycline – métronidazole]_{PYLERA®3X4} 10 j

Echec

2^{ème}
ligne

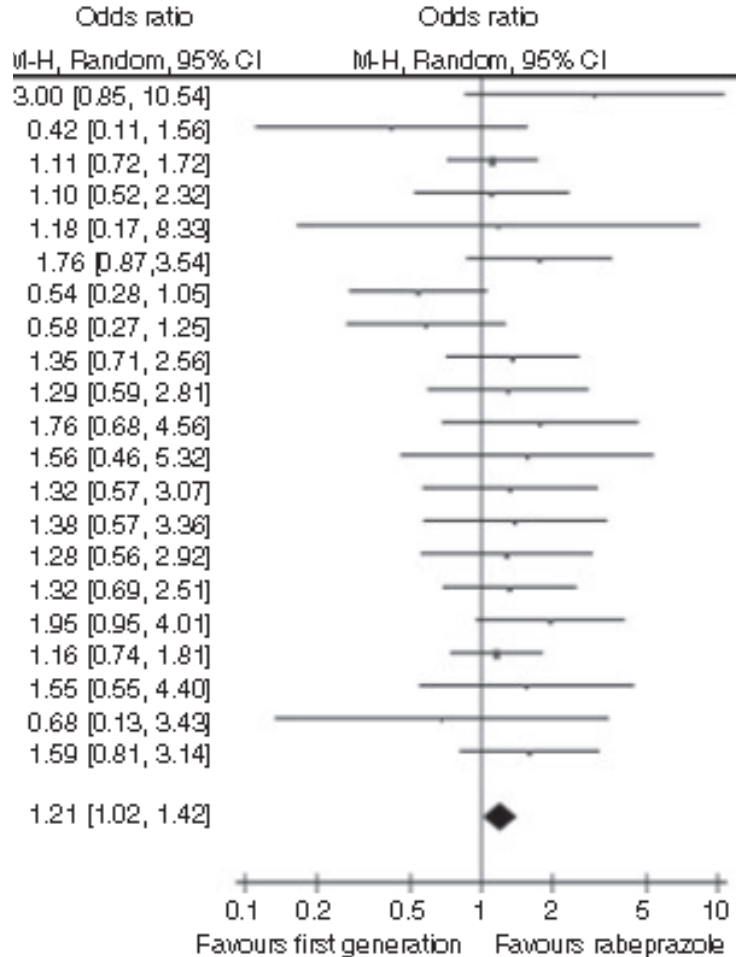
Trithérapie guidée
IPP_{X2} – clarithromycine_{500X2} ou Lévofloxacine_{500X2} – métronidazole_{500X2} 14 j

Ou ?

IPP_{X2}* – clarithromycine_{500X2} – métronidazole_{500X3} 14 j**

*Eso 40mgX2 ou Rabé 20mgx2

Rabéprazole 10mgX2=20mgX2



IPP 1^{ère} versus 2^{ème} génération

Esoméprazole 40mgX2 > 20mgX2

