



HAL
open science

**Amélioration de la prise en charge de l'infection à
Helicobacter pylori en médecine générale: impact de
l'instauration d'une fiche protocolisée jointe aux
comptes-rendus de gastroscopie au Centre Hospitalier de
la Région d'Annecy**

Philippe Croze

► **To cite this version:**

Philippe Croze. Amélioration de la prise en charge de l'infection à Helicobacter pylori en médecine générale: impact de l'instauration d'une fiche protocolisée jointe aux comptes-rendus de gastroscopie au Centre Hospitalier de la Région d'Annecy. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00625874

HAL Id: dumas-00625874

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00625874>

Submitted on 22 Sep 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

Année 2011

N°

**Amélioration de la prise en charge
de l'infection à Helicobacter pylori en médecine générale :**

**Impact de l'instauration d'une fiche protocolisée
jointe aux comptes-rendus de gastroscopie
au Centre Hospitalier de la Région d'Annecy**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble

Le 15 Septembre 2011

Pour l'obtention du

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Philippe CROZE

Né le 05 Août 1981 à Clermont-Ferrand

Devant le jury composé de :

Président de jury :

B. BONAZ

Professeur Universitaire

Directeur de thèse :

F. HELUWAERT

Praticien Hospitalier

Membres du jury :

C. ARVIEUX

Professeur Universitaire

G. GAVAZZI

Maître de Conférence Universitaire /

Praticien Hospitalier

R. DE LA HERONNIERE Docteur en Médecine

Remerciements

Je dédie cette thèse

A mes parents.

A ma sœur.

A Mimi.

A ma grand-mère.

A ma famille.

A tous mes amis, notamment Marmotte pour son travail de relecture.

A Fred, merci pour ces belles soirées romantiques sur ta terrasse, et pour ces longues discussions jardinage !!

A Guéno.

Je tiens à remercier

Monsieur le Professeur Bonaz, de l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider cette thèse. Merci pour votre accueil et l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail à l'occasion de notre rencontre. Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Professeur Arvieux, qui m'a fait l'honneur et le plaisir de participer à ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération.

Monsieur le Docteur Gaëtan Gavazzi, pour avoir accepté de juger ce travail. Je tiens à te remercier pour la qualité de ton enseignement au cours de ces six mois de stage dans ton service, qui ont été pour moi une phase essentielle de mon cursus, et qui restent un excellent souvenir.

Monsieur le Docteur Rémy De La Héronnière, d'avoir accepté de juger ce travail. Je te suis reconnaissant d'avoir porté intérêt à cette thèse, et je te remercie pour tous ces échanges autour de la médecine générale.

Monsieur le Docteur Frédéric Heluwaert. Je te remercie sincèrement pour avoir su me guider tout au long de ce travail. Ta grande disponibilité et ton aide précieuse ont permis une exploitation de qualité de ces résultats. Je n'aurais pas pu rêver meilleur encadrement et ce travail de thèse restera un très bon souvenir.

Je tiens à remercier également

Le Docteur Jérôme Jund du Service d'Informatique et d'Etudes Médicales.
Merci pour ton accueil toujours sympathique, ton amicale collaboration et ton aide précieuse à l'élaboration des résultats.

Tous les médecins généralistes qui m'ont donné un peu de leur temps pour répondre à mes questions, ainsi que leurs secrétaires qui ont su faire preuve de patience lors de mes nombreuses relances téléphoniques

Liste des Professeurs Universitaires Et des Praticiens Hospitaliers

Université Joseph Fourier

Faculté de Médecine de Grenoble

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté de Médecine :

Monsieur le Professeur Jean-Paul ROMANET

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

ALBALADEJO	Pierre	Clinique d'Anesthésie
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Clinique de Chirurgie et de l'Urgence
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique Médicale
BAGUET	Jean-Philippe	Clinique de Cardiologie / Hypertension Artérielle
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Clinique Médecine Légale
BAUDAIN	Philippe	Clinique Radiologie et Imagerie Médicale
BEANI	Jean-Claude	Clinique Dermatologie, Vénérologie, Photobiologie Allergologie
BENHAMOU	Pierre-Yves	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition Education Thérapeutique
BERGER	François	Oncologie Médicale
BLIN	Dominique	Clinique Chirurgie Cardiaque
BOLLA	Michel	Centre Coord. Cancérologie
BONAZ	Bruno	Clinique Hépato Gastro Entérologie
BOSSON	Jean-Luc	Dpt de Méthodologie de l'Information de Santé
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'Adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Dpt Anatomie et Cytologie Pathologiques
BRICHON	Pierre-Yves	Clinique de Chirurgie Vasculaire et Thoracique
BRIX	Muriel	Clinique Chirurgie Maxillo-Faciale
CAHN	Jean-Yves	Cancérologie
CARPENTIER	Patrick	Clinique Médecine Vasculaire
CARPENTIER	Françoise	Clinique Urgence
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stéphane	Clinique de Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition Education Thérapeutique/Endocrinologie
CHAFFANJON	Philippe	Clinique Chirurgie Thoracique, Vasculaire et Endocrinienne
CHAVANON	Olivier	Clinique de Chirurgie Cardiaque
CHIQUET	Christophe	Clinique Ophtalmologique
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Dpt d'Innovations Technologiques
COHEN	Olivier	Délégation – HC Forum
COUTURIER	Pascal	Clinique Médecine Gériatrique
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	Dpt Médecine et Santé du Travail
DEBILLON	Thierry	Clinique Réa. et Médecine Néonatale
DEMATTEIS	Maurice	Clinique de Médecine Légale
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et Informatique Médicale
DESCOTES	Jean-Luc	Clinique Urologie
ESTEVE	François	Dir Equipe 6 U836 – ID17 / ESRF
FAGRET	Daniel	Clinique de Médecine Nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Clinique de Chirurgie Digestive et de l'Urgence
FAVROT	Marie-Christine	Dpt de Biologie Intégrée / Cancérologie
FERRETTI	Gilbert	Clinique Radiologie et Imagerie Médicale
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	Clinique Nutrition Artificielle
FRANCOIS	Patrice	Dpt de Veille Sanitaire
GARNIER	Philippe	Surnombre
GAUDIN	Philippe	Clinique de Rhumatologie
GAY	Emmanuel	Clinique Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie Infantile
HALIMI	Serge	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition
HOMMEL	Marc	Clinique de Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Département Génétique et Procréation
JUVIN	Robert	Clinique de Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Clinique de Neurologie
KRACK	Paul	Clinique de Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Clinique Neuroradiologie et IRM
LANTUEJOUL	Sylvie	Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
LE BAS	Jean-François	Clinique Neuroradiologie et IRM
LEBEAU	Jacques	Clinique Chir. Maxillo-Faciale
LECCIA	Marie-Thérèse	Clinique Dermatologie Vénérologie Photobiologie Allergologie
LEROUX	Dominique	Département Biologie et Pathologie de la Cellule
LEROY	Vincent	Clinique d'Hépato Gastro Entérologie
LETOUBLON	Christian	Clinique Chirurgie Digestive et Urgence

LEVERVE	Xavier	Laboratoire Thérapeutique UFR Biologie
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie ADN
MACHECOURT	Jacques	Clinique de Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Clinique Chirurgie Vasculaire et Thoracique
MAITRE	Anne	Médecine du Travail EPSP / Dpt de Biologie Intégrée
MASSOT	Christian	Clinique Médecine Interne
MAURIN	Max	Département des Agents Infectieux / Bactériologie
MERLOZ	Philippe	Clinique Chir. Orthopédie Traumatologie
MORAND	Patrice	Dpt des Agents Infectieux / Virologie
MOREL	Françoise	
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie Phtysiologie
MOUSSEAU	Mireille	Oncologie Médicale
MOUTET	François	Chir. Plastique et Reconstructrice et Esthétique
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Clinique Réanimation
PELLOUX	Hervé	Département des Agents Infectieux Parasitologie et Mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Clinique Physiologie Sommeil et Exercice
PERENNOU	Dominique	Clinique MPR
PERNOD	Gilles	Clinique de Médecine Vasculaire
PIOLAT	Christian	Clinique de Chirurgie Infantile
PISON	Christophe	Clinique Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Clinique Médicale Pédiatrie
POLACK	Benoît	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule
POLLAK	Pierre	Neurologie
PONS	Jean-Claude	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Clinique Urologie
REYT	Emile	Clinique ORL
RIGHINI	Christian	Clinique ORL
ROMANET	Jean-Paul	Clinique Ophtalmologique
SARAGAGLIA	Dominique	Clinique Orthopédique et Traumatologie
SCHAAL	Jean-Patrick	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique
SCHMERBER	Sébastien	Clinique ORL
SEIGNEURIN	Daniel	Dpt Anatomie et Cytologie Pathologiques
SEIGNEURIN	Jean-Marie	
SELE	Bernard	Dpt Génétique et Procréation
SESSA	Carmine	Chirurgie Thoracique Vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Clinique Infectiologie
TIMSIT	Jean-François	Clinique Réanimation Médicale
TONETTI	Jérôme	Clinique Orthopédique et Traumatologie
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et Biologie Moléculaire
VANZETTO	Gérald	Clinique de Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et Traitement de l'Image
ZAOUI	Philippe	Clinique Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Clinique Hépatogastro Entérologie

Maîtres de Conférence Universitaires – Praticiens Hospitaliers

BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule
BRENIER-PINCHART	M. Pierre	Parasitologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et Imagerie Médicale
BRIOT	Raphaëlle	Départ. De Cancérologie et d'Hématologie
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique
CROIZE	Jacques	Bactériologie – Virologie
DERANSART	Colin	Neurologie LAPSEN
DETANTE	Olivier	Cancérologie et Hématologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie SUD
EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale
FAURE	Anne-Karen	Département de Génétique et Procréation
FAURE	Julien	Département Génétique et Procréation
GARBAN	Frédéric	Unité Clinique Thérapie Cellulaire
GAVAZZI	Gaëtan	Médecine Interne Gériatrique
GILLOIS	Pierre	Information et Informatique Médicale
GRAND	Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (IRM)
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du Développement et de la Reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie Obstétrique
JACQUOT	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
LABARERE	José	Dpt de Veille Sanitaire
LAPORTE	François	Pathologie Cellulaire
LARDY	Bernard	Laboratoire d'Enzymologie
LARRAT	Sylvie	Biochimie et Biologie Moléculaire
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Lab. Explorations Fonctionnelles Cardio-Respiratoires
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, Economie de la Santé (Mal. Inf.)
MAUBON	Danièle	Département des Agents Infectieux Parasitologie Mycologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Département d'Innovations Technologiques
MOUCHET	Patrick	Physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie
PASQUIER	Dominique	UM Ana. Path.
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire
PAYSANT	François	Clinique de Médecine Légale
RAY	Pierre	Génétique BDR
RENVERSEZ	Jean-Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire
RIALLE	Vincent	Information et Informatique Médicale
SATRE	Véronique	Génétique Chromosomique
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-Josée	UM Diagnostic et Recherche Granulomatose Septique
TAMISIER	Renaud	Physiologie
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales

Sommaire

Remerciements	01
Liste des Professeurs Universitaires et des Praticiens Hospitaliers	05
Sommaire	09
Table des figures.....	15
Table des tableaux.....	15
Table des synthèses.....	16
1. Introduction	17
2. Généralités et données bibliographiques	20
2.1. Epidémiologie.....	21
2.2. Bactériologie.....	22
2.3. Physiopathologie.....	23
2.4. La carcinogenèse gastrique.....	25
2.5. Les indications d'éradication.....	26
2.6. Les méthodes diagnostiques de l'infection.....	28
2.6.1. Les tests invasifs.....	28
2.6.2. Les tests non invasifs.....	29
2.7. Stratégie diagnostique.....	31
2.7.1. Le dépistage d'Hp sans réalisation d'une gastroscopie.....	31
2.7.2. Le dépistage d'Hp avec réalisation d'une gastroscopie.....	32
2.7.3. Le contrôle d'éradication.....	32
2.8. Stratégie thérapeutique.....	33
2.8.1. Traitements probabilistes de première intention.....	33
2.8.2. Traitements probabilistes de deuxième intention.....	34
2.8.3. Le traitement de troisième ligne.....	35
2.8.4. Les perspectives thérapeutiques.....	36

3. Objectifs de l'étude	37
4. Matériels et méthodes	39
4.1. La fiche protocolisée.....	40
4.1.1. Le RECTO :	
La prise en charge de l'infection à Helicobacter Pylori.....	42
a) L'arbre décisionnel thérapeutique.....	42
b) Les indications de recherche et d'éradication d'Hp.....	43
c) Les méthodes de recherche d'Hp et la conduite à tenir.....	43
4.1.2. Le VERSO :	
« Pour information » aux médecins traitants.....	44
a) Pourquoi éradiquer Hp.....	44
b) Comment réaliser un test respiratoire à l'urée marquée au ¹³ C.	44
c) Les moyens à disposition pour rechercher Hp et leurs indications.....	44
d) Comment contrôler l'éradication d'Hp ?	44
4.2. L'ETUDE RETROSPECTIVE : Avant l'instauration de la fiche.....	45
4.2.1. Etude rétrospective : Les patients.....	45
4.2.2. Etude rétrospective : Les méthodes.....	46
4.3. L'ETUDE PROSPECTIVE : Après l'instauration de la fiche.....	48
4.3.1. Etude prospective : Les patients.....	48
a) L'étude des patients Hp+, qui sera comparée avec l'étude rétrospective.....	48
b) L'étude des patients à histologie Hp négative ou non réalisée, avec indication formelle d'éradication.....	49
4.3.2. Etude prospective : Les méthodes.....	49
4.4. LES METHODES STATISTIQUES.....	50
4.5. SYNTHÈSE DES MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	50

5. Résultats	52
5.1. EPIDEMIOLOGIE GLOBALE.....	53
5.1.1. La fiche protocolisée.....	53
5.1.2. La population.....	53
5.1.3. L'âge.....	53
5.1.4. Le sexe.....	54
5.1.5. Les médecins traitants.....	54
5.1.6. Les lieux d'activités.....	55
5.2. ETUDE RETROSPECTIVE : Résultats.....	57
5.2.1. Etude rétrospective : Les pathologies gastro-duodénales.....	57
5.2.2. Etude rétrospective : Les indications d'éradication.....	58
5.2.3. Etude rétrospective : Le diagnostic de l'infection à Hp.....	58
5.2.4. Etude rétrospective : la prise en charge thérapeutique.....	59
5.2.5. Etude rétrospective : Synthèse.....	60
5.3. ETUDE PROSPECTIVE Hp+ : Résultats.....	62
5.3.1. Etude prospective Hp+ :	
Les pathologies gastro-duodénales.....	62
5.3.2. Etude prospective Hp+ :	
Les indications d'éradication.....	63
5.3.3. Etude prospective Hp+ :	
Le diagnostic de l'infection à Hp.....	63
5.3.4. Etude prospective Hp+ :	
La prise en charge thérapeutique de première ligne.....	64
5.3.5. Etude prospective Hp+ :	
Synthèse de la première ligne d'éradication.....	65
5.3.6. Etude prospective Hp+ :	
La prise en charge thérapeutique de deuxième ligne.....	67
5.3.7. Etude prospective Hp+ :	
Synthèse de la deuxième ligne d'éradication.....	68
5.3.8. Etude prospective Hp+ :	
Synthèse globale.....	70

5.4. ETUDE PROSPECTIVE histologie Hp- ou non réalisée, Prise en charge des indications formelles d'éradication : Résultats.....	72
5.4.1. Etude prospective histologie Hp- ou non réalisée :	
Les histologies Hp négatives (Hp-).....	72
a) Les pathologies gastro-duodénales.....	72
b) Le diagnostic de l'infection à Hp.....	73
c) La prise en charge thérapeutique.....	74
5.4.2. Etude prospective Hp- ou Hp non réalisée :	
Les patients n'ayant pas eu de recherche histologique d'Hp.....	76
a) Les pathologies gastro-duodénales.....	76
b) La prise en charge thérapeutique.....	77
5.4.3. Etude prospective Hp- ou Hp non réalisée :	
Synthèse de la prise en charge, Patients avec une indication formelle d'éradication.....	78
5.5. ETUDE COMPARATIVE Hp+, Avant et après instauration de la fiche : Résultats.....	80
5.5.1. Etude comparative Hp+ :	
Comparaison des populations.....	80
5.5.2. Etude comparative Hp+ :	
Comparaison de la prise en charge.....	82
6. Discussion.....	85
6.1. EPIDEMIOLOGIE GLOBALE.....	86
6.2. ETUDE RETROSPECTIVE : Discussion.....	87
6.2.1. Etude rétrospective :	
Critique de la méthodologie.....	87
6.2.2. Etude rétrospective :	
Principaux résultats et implications majeures.....	88
6.3. ETUDE PROSPECTIVE Hp+ : Discussion.....	90
6.3.1. Etude prospective Hp+ :	
Critique de la méthodologie.....	90

6.3.2. Etude prospective Hp+ :	
Principaux résultats et implications majeures.....	92
a) Première ligne de traitement.....	92
b) Premier contrôle d'éradication.....	93
c) Les résistances à la première ligne de traitement.....	94
d) Deuxième ligne de traitement.....	94
e) Deuxième contrôle d'éradication.....	94
f) Conclusions de cette étude prospective Hp+.....	95
6.4. ETUDE PROSPECTIVE Hp- ou Hp non réalisée,	
Prise en charge des indications formelles d'éradication : Discussion.....	96
6.4.1. Etude prospective Hp- ou Hp non réalisée :	
Critique de la méthodologie.....	96
6.4.2. Etude prospective Hp- ou Hp non réalisée :	
Principaux résultats et implications majeures.....	98
6.5. ETUDE COMPARATIVE Hp+,	
Avant et après instauration de la fiche protocolisée : Discussion.....	100
6.5.1. Etude comparative Hp+ :	
Critique de la méthodologie.....	100
6.5.2. Etude comparative Hp+ :	
Principaux résultats et implications majeures.....	101
6.6. HYPOTHESES ET PERSPECTIVES.....	104
7. Conclusion.....	106
Glossaire.....	109
Annexes.....	111
Bibliographie.....	113
Serment d'Hippocrate.....	121

Table des figures

Figure 1. Schéma de la colonisation de la muqueuse gastrique par Hp.....	23
Figure 2. Schéma expliquant les différentes phases du Test Respiratoire à l'Urée marquée au ¹³ C (TRU).....	30
Figure 3. Schéma chronologique des modalités de réalisation de l'ensemble du travail.....	50
Figure 4. Epidémiologie globale : Carte de Haute-Savoie avec le nombre de médecins traitants par commune.....	56
Figure 5. Etude rétrospective : Répartition des indications d'éradication et des diagnostics.....	58
Figure 6. Etude rétrospective : Nombre de patients pris en charge à chaque étape du protocole de première ligne.....	60
Figure 7. Etude prospective Hp+ : Répartition des indications en fonction du diagnostic.....	63
Figure 8. Etude prospective Hp+ : Nombre de patients pris en charge à chaque étape du protocole de première ligne.....	65
Figure 9. Etude prospective Hp+ : Nombre de patients pris en charge à chaque étape du protocole de deuxième ligne.....	68
Figure 10. Etude prospective Hp- : Nombre de biopsies gastriques effectuées pour chaque patient pour une recherche histologique d'Hp.....	73
Figure 11. Etude prospective Hp- : Tests diagnostics réalisés en seconde intention après une première recherche histologique pour Hp négative.....	75
Figure 12. Etude prospective histologie Hp non réalisée : Recherche d'Hp par une technique non invasive, en l'absence d'analyse histologique.....	78
Figure 13. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative des 2 études avec calcul du test statistique du Khi2 (significativité p<0,05).....	81
Figure 14. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative des 2 études au stade du traitement de première ligne, du contrôle d'éradication de première ligne et du protocole total, avec calcul du test statistique du Khi2 (significativité p<0,05).....	83

Table des tableaux

Tableau 1. Epidémiologie Globale : Répartition des sexes en fonction de chaque étude.....	54
Tableau 2. Epidémiologie globale : Répartition des lieux d'activité en fonction de chaque étude.....	55
Tableau 3. Etude rétrospective : Pathologies gastro-duodénales.....	57
Tableau 4. Etude prospective Hp+ : Pathologies gastro-duodénales.....	62

Tableau 5. Etude prospective Hp+ : Méthode utilisée pour le diagnostic d'Hp.....	63
Tableau 6. Etude prospective Hp- : Pathologies gastro-duodénales.....	72
Tableau 7. Etude prospective Hp- : Tests diagnostiques pour Hp, réalisés en seconde intention après une première recherche histologique pour Hp négative.....	74
Tableau 8. Etude prospective histologie Hp non réalisée : Pathologies gastro-duodénales.....	76
Tableau 9. Etude prospective histologie Hp non réalisée : Recherche d'Hp par une technique non invasive, en l'absence d'analyse histologique.....	77
Tableau 10. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative des 2 études avec calcul du test statistique du Khi2 (significativité $p < 0,05$) (NS : non significatif ; S : significatif).....	80
Tableau 11. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative des 2 études en fonction de l'indication d'éradication, avec calcul du test statistique du Khi2 (significativité $p < 0,05$) (NS : non significatif ; S : significatif).....	81
Tableau 12. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative de l'ensemble du protocole, avec calcul du test statistique du Khi2 (significativité $p < 0,05$) (NS : non significatif ; S : significatif).....	82
Tableau 13. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative des étapes « première ligne de traitement et premier contrôle d'éradication », avec calcul du test statistique du Khi2 (significativité $p < 0,05$) (NS : non significatif ; S : significatif).....	82

Table des synthèses

La fiche protocolisée.....	41
Etude de la prise en charge d' <i>Helicobacter pylori</i> en médecine générale.....	51
Etude rétrospective.....	61
Etude prospective Hp+, première ligne d'éradication.....	66
Etude prospective Hp+, deuxième ligne d'éradication.....	69
Synthèse globale étude prospective Hp+.....	71
Etude prospective, histologie Hp négative ou non réalisée.....	79
Comparaison de la prise en charge au cours de la première ligne d'éradication.....	84

1. Introduction

Helicobacter Pylori (Hp) est maintenant connu depuis bientôt 30 ans. Sa responsabilité dans la maladie ulcéreuse gastrique et duodénale ainsi que dans la carcinogenèse gastrique n'est plus à démontrer.

L'éradication d'Hp a permis de modifier l'histoire naturelle des pathologies gastro-duodénales :

- Les ulcères ne récidivent pas et les complications liées aux ulcères disparaissent (perforations, hémorragies digestives...).
- Elle diminue la prévalence du cancer de l'estomac dans les zones à hauts risques de cancer gastrique.

Les indications d'éradication de la bactérie sont bien établies, et de nombreux consensus français et internationaux existent pour une prise en charge optimale.

La stratégie diagnostique est bien codifiée mais devant l'émergence des résistances aux antibiotiques, les stratégies thérapeutiques font encore l'objet de recherches pour améliorer le taux d'éradication de chaque ligne de traitement.

Le choix d'un traitement de référence dans l'éradication est la conséquence de grandes études contrôlées, au sein de protocoles parfaitement encadrés.

Néanmoins, la mise en application de ces recommandations n'a pas été évaluée en pratique courante de médecine générale.

La place du médecin généraliste et celle du gastroentérologue ne sont jamais clairement définies.

La thèse du Docteur Jean-Christophe Martin ⁽¹⁾, seule évaluation connue de la prise en charge d'Hp en pratique courante, a permis de montrer que la prise en charge conjointe (spécialiste/généraliste) d'Hp était peu efficace, avec seulement 28% de contrôles d'éradication.

Le médecin traitant peut-il être le pivot de cette prise en charge ?

En effet, les recommandations établies par les sociétés savantes, tant sur les modalités diagnostiques, thérapeutiques et du contrôle d'éradication permettent d'envisager une prise en charge standardisée et optimale sans avoir recours au spécialiste pour les deux premières lignes de traitement, une fois le diagnostic fait.

Nous avons donc pour objectif principal de montrer que le médecin généraliste est l'acteur le mieux placé pour envisager l'éradication d'*Helicobacter Pylori*.

Pour valider ce postulat, nous avons élaboré une fiche protocolisée synthétisant les recommandations actuelles, jointe systématiquement à tous les comptes-rendus de gastroscopie.

Dans un premier temps, nous avons réalisé un travail rétrospectif analysant la prise en charge d'Hp, avant l'instauration de la fiche protocolisée.

Après la mise en application de notre fiche, nous avons étudié son impact sur la prise en charge de l'infection par un acteur unique : le médecin traitant.

2. Généralités Et données bibliographiques

2.1. Epidémiologie

Helicobacter pylori est une des infections bactériennes chroniques les plus répandues dans le monde ⁽²⁾.

La prévalence de l'infection dans les différentes populations du globe dépend principalement de l'âge des sujets et des conditions socio-économiques ⁽²⁾.

Dans les pays en voie de développement, la majorité des enfants et des jeunes adultes sont déjà contaminés, avec une prévalence de 60 à 90%. En revanche dans les pays développés, son incidence diminue régulièrement, probablement en raison de meilleures conditions d'hygiène, liées au niveau socio-économique ⁽³⁾.

Dans les pays européens, la prévalence varie de 30 à 70%, avec notamment une forte prévalence dans les pays d'Europe de l'Est ⁽²⁾.

En France, elle est d'environ 30%. Elle varie de 5 à 15% chez les sujets de moins de 20 ans, à plus de 50% chez les sujets de plus de 60 ans ⁽⁴⁾.

Le seul réservoir connu de la bactérie est l'estomac humain et de nombreux arguments suggèrent une transmission directe inter-humaine oro-orale par la salive et les vomissements ou oro-fécale par les selles diarrhéiques ⁽⁵⁾.

Ce mode de transmission est plus fréquent au cours de la petite enfance (avant 5 ans), et il est favorisé par les mauvaises conditions d'hygiène et la vie en promiscuité ⁽³⁾.

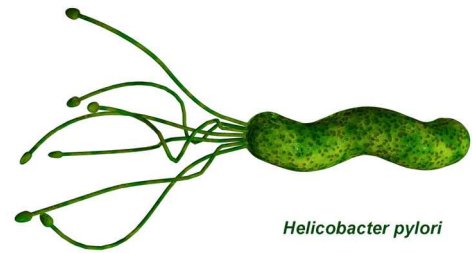
Une fois éradiquée, la recontamination à l'âge adulte est exceptionnelle : en cas de contrôle correct de l'éradication d'Hp, l'infection gastrique ne récidive pas quelle que soit la durée du suivi. Une reprise de l'infection par la souche de départ est possible, ce qui justifie un contrôle tardif pour pouvoir affirmer l'éradication d'Hp qui sera alors définitive ⁽⁶⁾.

2.2. Bactériologie

Hp est un bacille hélicoïdal à Gram négatif. Il est mobile par une ciliature polaire, micro aérophile et croît lentement.

Il est le chef de file du genre *Helicobacter*.

Il appartient au groupe des bactéries adaptées aux mucus digestifs (*Helicobacter*, *Campylobacter*, *Wolinella*, *Arcobacter*)⁽⁷⁾.



Il a été caractérisé en 1982 par Robin Warren et Barry Marshall.

Ils soutenaient que la plupart des ulcères gastro-duodénaux étaient causés par une infection de cette bactérie, et non par le stress ou la nourriture épicée, comme on le pensait auparavant. Cette découverte leur valut à distance, le prix Nobel de physiologie et de médecine, en 2005.

Hp fait preuve d'une remarquable adaptation au milieu acide de l'estomac. Ses mécanismes d'échappement aux systèmes de défense de l'hôte lui permettent une colonisation pendant plusieurs dizaines d'années⁽³⁾.

En effet, Hp a une puissante activité uréasique qui neutralise l'acidité et lui permet de survivre au niveau de la muqueuse gastrique. Cette colonisation est favorisée par une adhésion d'un faible pourcentage de bactéries aux cellules épithéliales⁽⁸⁾.

Cette infection de surface lui permet d'échapper aux réactions immunitaires de l'hôte, tout en colonisant les cellules épithéliales. Il agit ainsi à distance, par le biais de substances larguées dans la muqueuse qui stimulent les réponses inflammatoires et immunitaires⁽⁸⁾.

Pour contrer les réactions de défense de l'hôte, la bactérie possède un arsenal enzymatique lui permettant de lyser les produits oxydatifs des cellules phagocytaires. De plus, la grande quantité d'antigènes qu'elle libère serait responsable d'une saturation des anticorps locaux rendant la réponse humorale inefficace⁽⁸⁾.

Cette adaptation au milieu acide et son système de défense face aux réactions de l'hôte lui permettent de survivre dans l'estomac pendant des décennies.

2.3. Physiopathologie

Hp est une bactérie obligatoirement pathogène, et l'infection par Hp entraîne systématiquement une inflammation locale. Cette inflammation est plus ou moins importante en fonction de l'infiltration de la muqueuse par des cellules inflammatoires. Elle dépend des facteurs de virulence d'Hp (gène codant la toxine VacA, et l'îlot de pathogénicité CagA) qui interviennent dans l'agressivité de la bactérie sur la muqueuse gastrique ⁽⁸⁾.

La lésion élémentaire est la gastrite, transitoirement aiguë, passant souvent inaperçue, qui évolue vers la gastrite chronique. Cette dernière modifie la physiologie gastrique, principalement la sécrétion acide.

Ces phénomènes clés expliquent l'évolution vers la maladie ulcéreuse gastro-duodénale et les néoplasies gastriques. Cette évolution est variable selon les populations, et tous les mécanismes d'action n'ont pas encore été élucidés ⁽⁹⁾.

Ce modèle d'évolution de la gastrite vers le cancer gastrique avait déjà été décrit en 1975 par Correa, avant la découverte de la bactérie ⁽¹⁰⁾.

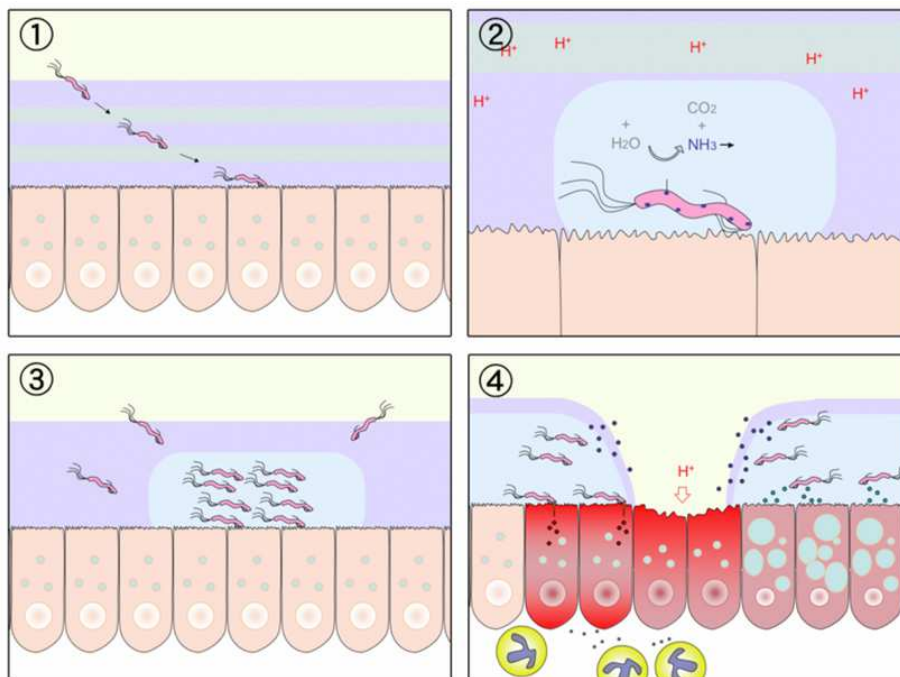


Figure 1. Schéma de la colonisation de la muqueuse gastrique par Hp

Pour des raisons non totalement élucidées, Hp peut entraîner une gastrite de localisation antrale ou fundique.

En cas de gastrite antrale, la diminution de l'expression de la somatostatine entraîne une disparition du rétrocontrôle négatif de la libération de gastrine et donc une augmentation du débit acide maximal et de la sécrétion acide postprandiale, favorisant les ulcères duodénaux⁽⁹⁾.

Une gastrite prédominant au niveau du corps gastrique provoque une hypochlorhydrie et donc une diminution de l'acidité gastrique, favorisant les ulcères gastriques⁽⁹⁾. Ceci peut également aboutir à une atrophie fundique augmentant notamment le risque de cancer gastrique⁽¹¹⁾.

En cas d'infection par Hp et de traitement par Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) au long cours, la diminution de l'acidité au niveau de l'antrum gastrique induit un déplacement de la bactérie vers le fundus, zone physiologiquement plus acide^(12,13).

2.4. La carcinogenèse gastrique

Hp est considéré comme un carcinogène de type 1 depuis 1994, par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer.

La gastrite chronique est constante lors de l'infection par Hp.

Elle se traduit par une réaction inflammatoire du chorion sous la forme d'un infiltrat lympho-plasmocytaire et par un afflux de polynucléaires neutrophiles.

Progressivement, la gastrite chronique peut évoluer vers l'atrophie et la métaplasie intestinale puis vers le cancer gastrique ^(11,14,15).

Cette relation entre Hp et l'adénocarcinome gastrique a été prouvée à plusieurs reprises, notamment lors de l'étude japonaise de Uemura ^(11,16), où 2,9% (36/1246) des patients infectés par Hp ont développé un cancer de l'estomac lors d'un suivi de 7,8 ans.

Cette analyse est confirmée dans les consensus Nord-américains ⁽¹⁷⁾.

En 1999, un calcul fait en Hollande montrait que le risque individuel de développer un cancer gastrique en cas d'infection à Hp était de 1/100. Ce calcul est très probablement applicable en France ^(18,19).

Cette cascade histologique ⁽¹⁴⁾ qui aboutit au cancer peut être stoppée par l'éradication d'Hp si elle est réalisée précocement.

Au stade de gastrite chronique, l'éradication de la bactérie permet de retrouver un aspect normal. Mais aux stades suivants, il y a une simple stabilisation des lésions sans retour à la normale ^(18,20).

Cependant une étude chinoise suggère que les stades de métaplasie et d'atrophie gastrique pourraient être déjà trop avancés dans la cascade histologique de la carcinogenèse pour que l'éradication permette une prévention du cancer gastrique ⁽²¹⁾.

Si le lien de causalité entre l'infection à Hp et l'adénocarcinome gastrique est bien établi, le dépistage de masse et une éradication systématique n'ont pas fait la preuve de leur utilité ⁽²²⁾. Mais la mise en évidence de lésions préneoplasiques chez un patient infecté par Hp justifie la mise en route d'un traitement éradicateur ^(22,23).

2.5. Les indications d'éradication

Dès sa découverte, *Helicobacter pylori* a été suspecté responsable dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale et dans la carcinogenèse gastrique. De nombreuses études ont été faites et ont confirmé ces hypothèses, et les indications d'éradication d'Hp sont aujourd'hui bien définies.

Les consensus français ^(24,25) et européens, avec les conférences de Maastricht 3 ⁽²⁶⁾ et plus récemment Maastricht 4 ⁽²⁷⁾ (dont les textes ne sont pas encore publiés), sont régulièrement mis à jour, clarifiant ainsi les indications d'éradication.

Il en est de même au niveau international avec les recommandations Nord-américaines de 2007 ⁽²⁸⁾, ainsi que les consensus Pacifique Asiatique de 2008 ⁽²⁹⁾ et 2009 ⁽³⁰⁾.

Les indications d'éradication de Maastricht 3 ⁽²⁶⁾, adaptées avec les nouvelles recommandations de Maastricht 4 ⁽²⁷⁾ sont les suivantes :

- **Lymphome gastrique du MALT** : l'éradication est essentielle puisqu'elle permet une régression des lésions endoscopiques et histologiques, et le plus souvent une guérison à long terme ^(28,31).
- **Ulcère gastrique ou duodéal** : 47% des ulcères en France sont liés à Hp ⁽³²⁾. Son éradication favorise la cicatrisation de l'ulcère duodéal et prévient le risque de récurrence ulcéreuse ou ulcéro-hémorragique ^(26,28,33) :
 - 97% d'absence de récurrence d'ulcère gastrique à un an ⁽²⁸⁾.
 - 98% d'absence de récurrence d'ulcère duodéal à un an ⁽²⁸⁾.
- **Stratégie du « Test and Treat », la dyspepsie pseudo ulcéreuse** : l'indication ici est de rechercher et de traiter Hp chez les patients symptomatiques, ayant moins de 45 ans, ou ayant déjà été explorés par gastroscopie, et n'ayant pas de signes de gravité ^(4,26,34).

- **Malades à haut risque de cancer en zones de faible incidence de cancer :**
 - Apparentés au premier degré de patients ayant un cancer gastrique Hp positif (Hp+) ⁽²⁶⁾.
 - Patients ayant des lésions préneoplasiques ^(15,21,22,23).
 - Patients nés dans un pays à haute incidence de cancer de l'estomac (Asie du Sud Est) ⁽²⁷⁾.
 - Patients sous IPP au long cours ^(27,13,35).
 - Patients ayant eu une gastrectomie partielle pour un cancer ⁽²⁶⁾.

- **Prévention lors des traitements par Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) au long cours** ^(27,36,37,38).

- **Prévention lors des traitements par anti-agrégants plaquettaires au long cours** ^(27,38).

- **Carence martiale sans autre étiologie retrouvée** ^(27,39).

- **Thrombopénie idiopathique** ^(27,39).

- **Le souhait du patient** ⁽²⁶⁾.

Les maladies extra digestives et le reflux gastro-oesophagien sont une non-indication de recherche d'Hp ^(26,27).

2.6. Les méthodes diagnostiques de l'infection

2.6.1. Les tests invasifs

Ils impliquent la réalisation d'une endoscopie afin de réaliser des biopsies.

- **L'examen anatomopathologique** : c'est l'examen le plus fréquemment utilisé. Il repose sur l'utilisation de colorations. La fiabilité de cet examen dépend du site, du nombre et de la taille des biopsies. Elle dépend aussi de la prise d'un traitement récent ou en cours par Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) ou par antibiotiques et de la présence d'une atrophie gastrique. Pour une bonne validité des résultats, cet examen nécessite 2 biopsies réalisées dans l'antrum, 2 dans le fundus, et idéalement 1 biopsie de la petite courbure gastrique ^(40,41,42).
- **Le test rapide à l'uréase** : Il est peu utilisé en pratique. Il permet un diagnostic rapide et simple, mais nécessite une forte activité uréasique. Le test se fait sur gélose ou sur membrane et permet de rechercher Hp directement sur une biopsie en salle d'endoscopie. La lecture des résultats se fait après un délai d'une à deux heures ^(41,42).
- **La culture** : c'est la technique la plus spécifique et donc la méthode de référence. L'avantage principal de la culture est la possibilité de réaliser un antibiogramme, même si la culture reste difficile. Le transport des prélèvements est difficile : ils doivent être acheminés au laboratoire en moins de 4 heures, à une température de 4°C ^(40,41).
- **L'amplification génique (ou PCR)** : elle consiste à produire de multiples copies d'une séquence spécifique de l'ADN d'Hp permettant de l'identifier. Ce test a une disponibilité encore limitée et un coût élevé. Mais les résultats sont rapides, les conditions de transport sont moins strictes et cette technique permet de déterminer la sensibilité aux antibiotiques ^(40,41,43).

2.6.2. Les tests non invasifs

Les méthodes non invasives ne permettent pas de déterminer la nature de la maladie qui peut être associée à l'infection. Leurs avantages sont justement d'éviter la réalisation d'une gastroscopie, et ce sont des méthodes de diagnostic global, éliminant le risque de faux négatifs liés à l'analyse de quelques échantillons prélevés.

- **La sérologie** : La méthode immunoenzymatique ELISA est la plus utilisée, simple et peu onéreuse. Après éradication d'Hp, le titre des anticorps diminue lentement pour descendre au bout de 4 à 6 mois en dessous du seuil de positivité, mais de façon inconstante.
 - En cas de résultat douteux, il est préférable de renouveler le dosage au bout de 3 à 4 semaines.
 - Elle peut être réalisée immédiatement, même en cas de traitement antisécrétoire ou antibiotique récent.
 - Elle est déconseillée pour le contrôle précoce de l'éradication.
 - Sa sensibilité et sa spécificité sont jugées globalement correctes pour le diagnostic primaire ^(40,41).
 - La sérologie a été remise en avant lors de la conférence de Maastricht 4 ⁽²⁷⁾, en cas de risque de faux négatifs des autres tests diagnostiques.

- **Le test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C (TRU)** : Le principe repose sur l'activité uréasique de la bactérie qui dégrade l'urée en ¹³CO₂, mesuré dans l'air expiré.
 - Son coût reste relativement élevé, mais le test est facile à réaliser.
 - Il est très performant dès l'âge de 4 ans, et des études confirment sa bonne performance dès 2 ans ⁽⁴⁴⁾.
 - Il est principalement indiqué dans le contrôle précoce de l'éradication, mais nécessite un délai de 2 semaines après l'arrêt des IPP et de 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques ^(41,42,45,46).

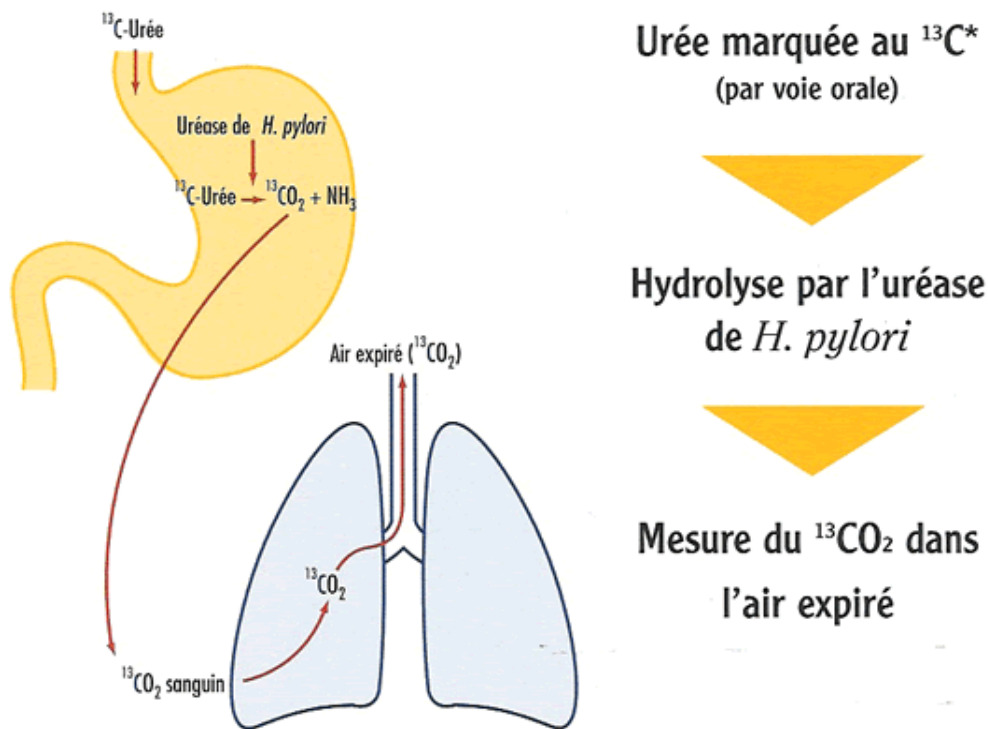


Figure 2. Schéma expliquant les différentes phases du Test Respiratoire à l'Urée marquée au ^{13}C (TRU).

- **La détection antigénique dans les selles :** L'utilisation d'un anticorps polyclonal anti-Hp permet de capturer les antigènes d'Hp présents dans un échantillon de selles.
 - Elle est simple à réaliser avec une bonne sensibilité et spécificité de l'ordre de 94%.
 - Le coût de ce test et sa cotation dans la nomenclature française gêne sa diffusion, le limitant en France à certains centres hospitaliers ^(41,42).
 - Ce test reste mal accepté par les patients.

2.7. Stratégie diagnostique

2.7.1. Le dépistage d'Hp sans réalisation d'une gastroscopie

Ce dépistage d'Hp ne permet pas de diagnostiquer une lésion endoscopique associée à l'infection : il n'est donc indiqué que dans certaines circonstances, mises au point lors de Maastricht 4 ⁽²⁷⁾ :

- Prévention avant la mise en place d'un traitement par AINS ou aspirine à faible dose.
 - Apparentés de cancers gastriques de moins de 45 ans asymptomatiques.
 - Dyspepsie non ulcéreuse chez le patient de moins de 45 ans.
 - Stratégie du « Test and Treat » ^(24,25,26,47).
- La sérologie ELISA ou le Test Respiratoire à l'Urée marquée (TRU) sont les méthodes indiquées dans ces cas là ⁽²⁵⁾.
- Le TRU détecte une infection active, il peut être réalisé chez l'enfant ⁽⁴⁴⁾, et il doit être préféré à la sérologie ^(26,48).

Lors de Maastricht 4 ⁽²⁷⁾, la sérologie a été remise en avant dans certaines indications, qui correspondent aux risques de faux négatifs des autres tests :

- Traitement par IPP récent ou en cours.
- Traitement par antibiotiques récent ou en cours.
- Hémorragie digestive.
- Lymphome de MALT.

2.7.2. Le dépistage d'Hp avec réalisation d'une gastroscopie

Dans toutes les autres situations, une endoscopie est recommandée afin de permettre un diagnostic associé à l'infection ^(24,25,26,27).

L'examen anatomopathologique est alors le test le plus simple et le plus sensible, en l'absence de risques de faux négatifs ^(40,41,42). Le test à l'uréase sur biopsies gastriques directement en salle d'endoscopie, est également réalisable.

Les biopsies sont à utiliser chaque fois que possible, avec réalisation d'un test bactériologique (culture ou amplification génique), recommandé dans le contexte actuel d'augmentation des résistances à la clarithromycine ⁽²⁷⁾.

Chez la personne âgée (supérieure à 80 ans), la plus faible performance des tests diagnostiques peut être expliquée par la consommation fréquente d'antibiotiques ⁽⁴⁹⁾, et la recherche des résistances est importante dans ces cas là.

2.7.3. Le contrôle de l'éradication

Le test de référence est le Test Respiratoire à l'Urée marquée (TRU) ^(24,25,26,27,50).

En cas de gastroscopie de contrôle (nécessaire essentiellement en cas d'ulcère gastrique), réalisée 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et 2 semaines après l'arrêt des IPP, un contrôle par examen anatomopathologique peut être réalisé. En cas de persistance d'Hp, il est à ce moment là possible d'adapter la seconde ligne d'éradication en fonction des tests bactériologiques et de l'analyse des résistances (culture ou PCR) ^(26,27,50).

Dans tous les cas, le contrôle de l'éradication doit être systématique après chaque ligne de traitement ^(24,25,26,27,28,29,30).

2.8. Stratégie thérapeutique

La stratégie actuelle, définie par les recommandations françaises ^(24,25) et par la conférence de consensus européenne de Maastricht 3 ⁽²⁶⁾, est une antibiothérapie probabiliste déclinée sur plusieurs lignes de traitement, puisque aucune thérapie n'est efficace à 100%.

Chaque ligne de traitement doit donc être systématiquement contrôlée.

2.8.1. Traitements probabilistes de première intention

Le traitement probabiliste de première ligne recommandé par toutes les conférences de consensus dans le monde ^(25,26,28,29,30) est la trithérapie :

- Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) double dose en 2 prises par jour.
- Amoxicilline 1 gramme, 2 fois par jour.
- Clarithromycine 500 milligrammes, 2 fois par jour.
- Pendant 7 à 14 jours.

Une alternative, en cas d'allergie à la pénicilline, est de remplacer l'amoxicilline par le métronidazole à la dose de 500 milligrammes 2 fois par jour, pour un taux d'efficacité similaire ⁽²⁶⁾.

En cas d'impossibilité d'utiliser les macrolides, une troisième solution est le remplacement de la clarithromycine par le métronidazole à la dose de 500 milligrammes 2 fois par jour, avec des résultats un peu inférieurs aux autres thérapies ⁽²⁶⁾.

2.8.2. Traitements probabilistes de deuxième intention

En cas d'échec de la première ligne 'amoxicilline + clarithromycine + IPP', 2 stratégies sont acceptées.

Celle en application en France est une deuxième ligne de traitement probabiliste, également une trithérapie ^(4,51) :

- IPP double dose en 2 prises par jour.
- Amoxicilline 1 gramme, 2 fois par jour.
- Métronidazole 500 milligrammes, 2 fois par jour.
- Pendant 14 jours.

Si cette trithérapie avait été utilisée en première ligne, l'utilisation de la trithérapie avec la clarithromycine se discute, sauf en cas d'allergie aux macrolides. Dans ce cas, la deuxième stratégie est à appliquer : il faut refaire une gastroscopie à la recherche des résistances de la bactérie.

Cette seconde ligne de traitement est efficace dans 3 cas sur 4, permettant au total une éradication d'Hp chez plus de 90% des patients à l'issue de 2 lignes de traitement ^(4,52).

Il est à noter que lors des recommandations européennes de Maastricht 3 ⁽²⁶⁾, les experts européens ont considéré qu'une prévalence nationale de résistance primaire de 15 à 20% à la clarithromycine constituait la limite au-delà de laquelle la sensibilité des souches devait être vérifiée avant traitement ^(26,53).

En effet les résistances à la clarithromycine principalement, et aussi au métronidazole sont les principales causes des échecs des traitements probabilistes, avec en plus l'émergence récente des résistances aux fluoroquinolones ^(54,55,56,57).

En France, une étude réalisée entre 2004 et 2007 rapportait une forte prévalence de la résistance à la clarithromycine, aussi bien chez l'adulte (26%) que chez l'enfant (22,8%) ⁽⁵⁴⁾.

Cependant le traitement probabiliste reste d'actualité dans les pratiques actuelles, en attendant la mise en application des recommandations de Maastricht 4 ⁽²⁷⁾.

2.8.3. Le traitement de troisième ligne

Il est fortement recommandé de ne pas tenter une troisième ligne de traitement sans avoir au préalable déterminé la sensibilité aux antibiotiques de la souche.

La recherche de résistances à la clarithromycine, au métronidazole mais aussi aux fluoroquinolones est nécessaire afin de mettre en place un traitement orienté par l'antibiogramme, ou par l'analyse des résistances par PCR ^(26,54,55).

La trithérapie utilisée est donc adaptée à l'antibiogramme, avec en France l'utilisation des fluoroquinolones associées à l'amoxicilline et aux IPP, si la bactérie est résistante à la clarithromycine et au métronidazole. Cette utilisation ne doit se faire qu'après analyse bactériologique car la résistance d'Hp aux fluoroquinolones est en augmentation en France, de 7,3% à 14,1% entre 2004-2005 et 2006-2007 ⁽⁵⁴⁾.

La rifabutine peut être utilisée en cas de résistance aux fluoroquinolones, avec de bons résultats, et une résistance rare pour l'instant. Cette prescription nécessite une surveillance hématologique régulière. De plus, dans un pays comme la France où la prévalence de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* est élevée, toute prescription doit être évaluée au cas par cas : le risque est d'avoir une émergence de souches résistantes à la rifampicine, chez les patients ayant une tuberculose latente ⁽⁴⁾.

2.8.4. Les perspectives thérapeutiques

Maastricht 4 ⁽²⁷⁾ a confirmé la nécessité d'avoir de plus en plus fréquemment recours aux analyses bactériologiques et à la recherche des résistances chaque fois que cela est possible. La trithérapie probabiliste est encore d'actualité, mais les choses devraient changer prochainement.

Les quadrithérapies bismuthées (bismuth métronidazole tétracycline IPP), non encore autorisées en France, sont commercialisées à l'étranger avec un taux d'efficacité similaire à la trithérapie 'lévofloxacine + amoxicilline + IPP' ^(58,59).

Une autre perspective d'avenir est le traitement séquentiel de première ligne, qui est déjà recommandé par Maastricht 4 ⁽²⁷⁾. Il consiste en l'administration d'une bithérapie :

- IPP double dose, en 2 prises par jour
- Amoxicilline 1 gramme, 2 fois par jour
- Pendant 5 jours

SUIVIE d'une trithérapie :

- IPP double dose, en 2 prises par jour
- Clarithromycine 500 milligrammes, 2 fois par jour
- Métronidazole 500 milligrammes, 2 fois par jour
- Pendant 5 jours.

L'amoxicilline pourrait fragiliser la paroi bactérienne et inhiber certaines pompes d'afflux qui ont la clarithromycine comme substrat. Ainsi, au cours de la deuxième phase de traitement, les concentrations intra bactériennes de clarithromycine seraient supérieures et l'activité antibiotique également ⁽⁴⁾.

Le taux d'éradication est significativement supérieur : 93% contre 77% ^(60,61).

Ce traitement séquentiel reste à valider en France.

3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer si le médecin traitant peut être l'acteur principal et efficace de la prise en charge d'*Helicobacter pylori*, grâce à l'instauration d'une fiche protocolisée jointe aux comptes-rendus de gastroscopie.

Nous avons évalué l'efficacité de cette fiche lors de 2 études, dont les résultats ont été comparés :

- Une première étude rétrospective qui analyse les pratiques avant l'instauration de la fiche protocolisée.
- Une deuxième étude prospective qui analyse les pratiques après l'instauration de la fiche protocolisée.
- Une étude comparative des résultats de l'étude rétrospective et de l'étude prospective.

L'objectif secondaire de ce travail est l'étude de la recherche d'Hp en cas d'indication formelle d'éradication, lorsque le prélèvement histologique avait un résultat négatif ou n'était pas réalisé.

Cette analyse a été faite après l'instauration de la fiche. Celle-ci orientait le médecin traitant, afin d'effectuer la suite de la prise en charge diagnostique de l'infection.

4. Matériels et méthodes

4.1. La fiche protocolisée

Dans un premier temps nous avons réalisé une fiche synthétisant l'ensemble des recommandations pour une prise en charge optimale d'*Helicobacter Pylori* (Hp).

Cette fiche a été envoyée systématiquement aux médecins traitants avec tous les comptes-rendus de gastroscopies, à partir du 1^{er} Mars 2010.

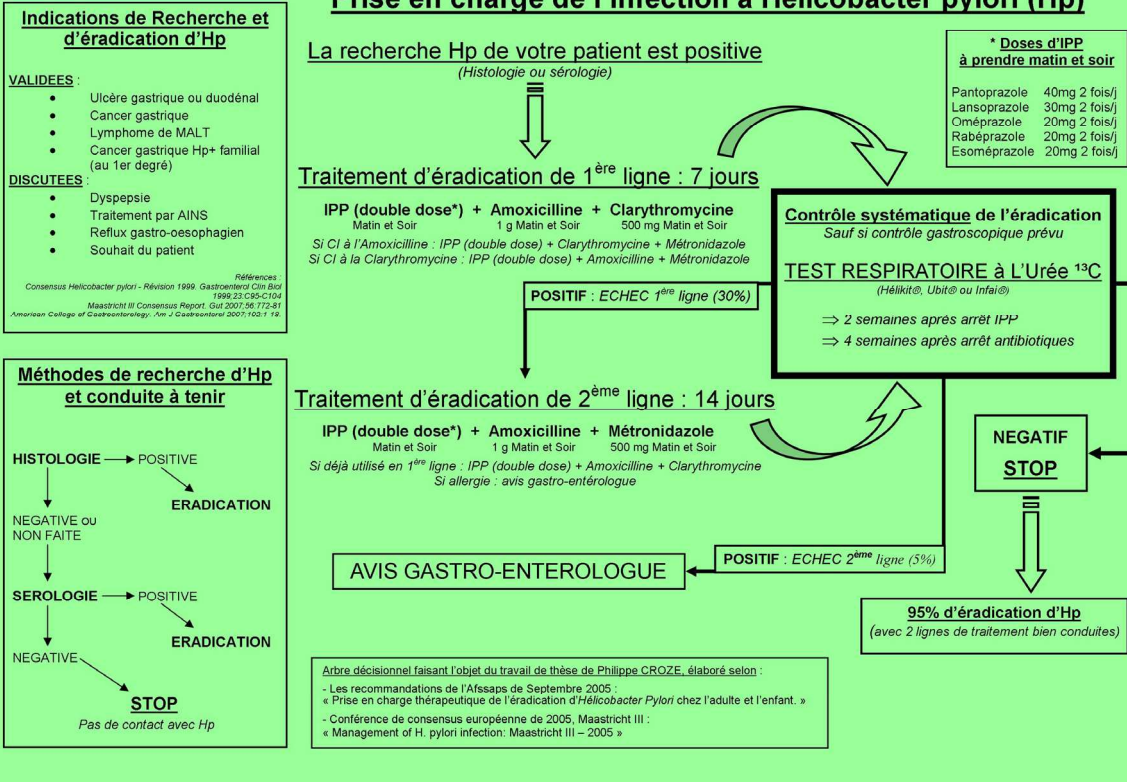
Cet envoi systématique, véritable « matraquage publicitaire », ainsi que le choix d'un papier de couleur verte, distinct du compte-rendu de gastroscopie, a favorisé l'aspect marketing de cette fiche.

Pour les médecins traitants, elle est rapidement devenue la « fiche verte ».

A partir du moment où la fiche a été mise en place, aucun courrier complémentaire n'a été fait par le gastro-entérologue pour la suite de la prise en charge.

Le patient était informé de contacter son médecin traitant 10 jours après la réalisation de l'examen, pour que ce dernier l'informe des résultats et adapte la suite de la prise en charge (réalisation d'un autre test diagnostique ou introduction d'un traitement spécifique).

Prise en charge de l'infection à Helicobacter pylori (Hp)



Pourquoi éradiquer Hp ?

- **Risque relatif d'ulcère X 61** en cas d'infection à Hp et prise d'AINS par rapport à un sujet indemne d'infection et sans prise d'AINS (1)
- **Prévalence d'Hp :**
 1. Supérieure à 90% en cas d'ulcère duodénal
 2. 70% en cas d'ulcère gastrique
 3. Moins de 6% des ulcères sont considérés comme n'étant pas liés à Hp et/ou aux AINS dans la majorité des études
- **Récidive d'ulcère à un an (2) :**
 1. Gastrique → 59%
 2. Duodénal → 6% si Hp éradiqué
 3. Duodénal → 67%
 4. 6% si Hp éradiqué
- **Hp est un agent carcinogène (de type 1) :**
 - ▶ Responsabilité certaine dans la survenue de cancer
 - ▶ Risque relatif de cancer gastrique lié à Hp : 5,9 (3)
- **Pas de recontamination à l'âge adulte**

Pourquoi contrôler l'éradication d'Hp après chaque ligne de traitement ?

- **Efficacité de chaque ligne de traitement** (double antibiothérapie + IPP double dose) : **70%** (4)

(1) Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Hp infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002; 359: 1422-1426
(2) SAVOYE G, COLIN R. Maladie ulcéreuse gastro-duodénale associée à Helicobacter Pylori. La revue du Praticien 2000; 50: 1422-1426
(3) Helicobacter and cancer collaborative group. Gut 2001; 49: 347-353
(4) Société française d'endoscopie digestive, journée du trocadero, journée Paris-Ile-de-France, 4 octobre 2008

POUR INFORMATION

Comment réaliser un test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C (Helikit® ou Ubit® ou Infai®)

- Deux ordonnances remises au patient :
 1. Pour la pharmacie : test respiratoire à l'urée marquée ¹³C
 2. Pour le laboratoire : Recueil et analyse de l'air expiré
- Au moment du prélèvement le patient doit :
 1. Être à jeun
 2. Avoir arrêté son traitement antibiotique depuis au moins 4 semaines
 3. Avoir arrêté son traitement par IPP depuis au moins 2 semaines
- Deux recueils de l'air expiré à faire au laboratoire avec 30 minutes d'intervalle
- Prise en charge du test, par la sécurité sociale à 65%

Les moyens à disposition pour rechercher Hp et leurs indications

- ▶ **Test respiratoire à l'urée marquée ¹³C :**
 - Diagnostif d'infection actuelle
 - Contrôle d'éradication
- ▶ **Sérologie Hp :**
 - Diagnostif d'infection (ancienne ou actuelle) (contact)
- ▶ **Histologie :**
 - Diagnostif d'infection actuelle
 - Contrôle d'éradication
 - Recherche de néoplasie

Comment contrôler l'éradication d'Hp ?

- **Méthode invasive**, domaine du **gastroentérologue** :
→ Anatomopathologie, culture : intérêt en cas d'échec de la 2^{ème} ligne de traitement antibiotique ou en cas d'allergie avec réalisation d'un antibiogramme. (15) après arrêt IPP et 4sem après arrêt antibiotiques)
- **Méthode non invasive**, domaine du **médecin généraliste** :
→ **Test respiratoire à l'urée marquée ¹³C** : sensibilité et spécificité : 95%
→ **Sérodiagnostic Hp** : sensibilité et spécificité supérieures à 90%
MAIS le taux d'anticorps reste élevé pendant la durée de l'infection et diminue progressivement (dans les 4 à 6 mois qui suivent la disparition de la bactérie)
- ▶ **En pratique :**
 - Contrôle **systématique** d'éradication par test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C
 - ↳ Sauf si gastroscopie de contrôle prévue
 - La **sérologie Hp n'a pas d'intérêt** dans le cadre d'un contrôle d'éradication

Référence : Conférence de consensus Helicobacter pylori 1995 - Révision 1999. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: C95-104
Chey D. Am J Gastroenterol. 2007; 108: 25
Gisbert JP. Aliment Pharmacol Ther 2004; 100: 1-17

4.1.1. Le RECTO :

La prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori*

Le côté recto de la fiche a été fait pour orienter le médecin traitant :

- L'objectif étant une prise en charge optimale, basée sur les recommandations européennes de Maastricht 3 ⁽²⁶⁾.

a) L'arbre décisionnel thérapeutique

Il est central, clair, précis et exhaustif. Il débute à partir du moment où le diagnostic d'Hp est établi.

Chaque ligne d'éradication est détaillée :

- **L'antibiothérapie** : Dénomination Commune Internationale (DCI), posologies, rythme d'administration et durée de traitement, ainsi que les alternatives possibles en cas d'allergie.
- **Les inhibiteurs de la pompe à proton** : DCI, posologies, rythme d'administration et durée de traitement.

Le contrôle systématique de l'éradication par test respiratoire à l'urée marquée ¹³C (TRU) est mis en valeur avec les délais nécessaires pour sa réalisation.

L'avis du gastro-entérologue est préconisé en cas d'échec de deuxième ligne d'éradication ou en cas d'allergie à des antibiotiques.

Cet arbre décisionnel a été élaboré selon les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) ⁽²⁴⁾ et du consensus européen de Maastricht 3 ⁽²⁶⁾. Ces informations sont précisées en bas de fiche, tout en expliquant que ce protocole fait l'objet d'un travail de thèse.

b) Les indications de recherche et d'éradication d'Hp

Un tableau a été intégré sur le recto afin de rappeler au médecin traitant les indications nécessitant une prise en charge d'Hp selon les recommandations de Maastricht 3 ⁽²⁶⁾.

Les indications formelles et discutées sont détaillées ici :

- Indications formelles :
 - Ulcère gastrique ou duodéal.
 - Cancer gastrique.
 - Lymphome du MALT.
 - Antécédent familial au 1^{er} degré de cancer gastrique Hp+.
- Indications discutées :
 - Dyspepsie.
 - Gastrite ou duodénite.
 - Traitement par AINS.
 - Reflux gastro-oesophagien.
 - Souhait du patient.

c) Les méthodes de recherche d'Hp et la conduite à tenir

Un arbre décisionnel permet au médecin traitant de poursuivre la recherche d'Hp en fonction du résultat histologique.

Nous avons choisi la sérologie comme second test diagnostic pour la recherche d'Hp.

4.1.2. Le VERSO :

« Pour information » aux médecins traitants

Le but du verso de la fiche est de fournir au médecin traitant des informations utiles sur Hp et sur les raisons de la mise en place de ce protocole.

a) Pourquoi éradiquer Hp ?

Plusieurs informations concernant Hp sont résumées ici : la majoration du risque ulcéreux en cas de prise d'AINS, sa prévalence, le risque de récurrence, son rôle carcinogène, l'absence de recontamination à l'âge adulte, et le taux de réussite de 70% de chaque ligne de traitement.

b) Comment réaliser un test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C (TRU)

Les modalités de prescription, de réalisation, et de remboursement du test sont renseignées, ainsi que les différents tests existants.

c) Les moyens à disposition pour rechercher Hp et leurs indications

Ce tableau est un rappel des outils diagnostiques existants et leurs indications :

- **Les méthodes invasives** : anatomopathologie et culture.
- **Les méthodes non invasives** : sérologie Hp et TRU.

d) Comment contrôler l'éradication d'Hp ?

L'objectif est de préciser ici le caractère impératif du contrôle d'éradication par un examen adapté, en insistant sur le Test Respiratoire à l'Urée marquée (TRU).

4.2. L'ETUDE RETROSPECTIVE :

Avant l'instauration de la fiche

Elle a analysé la prise en charge des patients diagnostiqués Hp positif (Hp+), comme elle était faite habituellement au Centre Hospitalier de la Région d'Annecy (CHRA) :

- Soit une prise en charge par le gastroentérologue seul.
- Soit une prise en charge conjointe entre le gastroentérologue et le médecin traitant.
- Soit la délégation de la prise en charge au médecin traitant par le gastroentérologue lors d'un courrier.

4.2.1. Etude rétrospective : Les patients

Les patients ont été inclus durant les 4 mois précédant l'instauration de la fiche, soit du 1^{er} Novembre 2009 au 28 Février 2010. Le nombre de patients nécessaires pour obtenir une validité statistique a été fixé à plus de 30.

Les patients qui ont été inclus sont :

- Tous ceux ayant eu une gastroscopie au CHRA durant cette période,
- **ET** un prélèvement histologique positif pour Hp,
- **ET** une indication d'éradication d'Hp posée (formelle ou discutée),
- Quel que soit le diagnostic endoscopique.

Les patients qui ont été exclus sont :

- Ceux venant pour une gastroscopie de contrôle.
- Ceux n'ayant pas de diagnostic d'Hp positif (Hp+) à l'histologie.

4.2.2. Etude rétrospective : Les Méthodes

Les données recueillies dans les dossiers médicaux informatisés, de façon rétrospective étaient :

- L'âge.
- Le sexe.
- Le médecin traitant.
- Le lieu d'exercice du médecin traitant (rural ou urbain).
- Le diagnostic endoscopique.
- L'indication d'éradication d'Hp (formelle ou discutée).
- Les examens réalisés (histologie, TRU, sérologie).
- La date de réalisation des tests.
- Les résultats des tests.

Si un traitement d'éradication avait été mis en place par le spécialiste, les informations étaient recueillies à ce moment là.

Après avoir recherché les numéros de téléphone de l'ensemble des médecins traitants, ceux-ci ont été contactés plus tard, du 02 janvier 2011 au 15 février 2011, soit au moins 10 mois après la période d'inclusion des patients. Ils étaient contactés par téléphone dans un premier temps, et éventuellement par mail. Plusieurs appels téléphoniques ou mails ont parfois été nécessaires pour chaque médecin.

Les données recueillies auprès des médecins traitants étaient :

- Le traitement d'éradication de première ligne :
 - La date.
 - Les médicaments prescrits.
 - Leurs posologies.
 - Leur rythme d'administration.
- Le contrôle d'éradication de première ligne :
 - L'examen réalisé.
 - La date.
 - Son résultat.

En cas de seconde ligne de traitement et de second contrôle d'éradication, les données recueillies étaient identiques.

Enfin en cas de recours au spécialiste, les données recueillies étaient similaires, avec les détails de la prise en charge effectuée.

- Annexe 1 : la fiche de recueil de données.

4.3. L'ETUDE PROSPECTIVE :

Après l'instauration de la fiche

Elle a analysé la prise en charge :

- Des patients diagnostiqués Hp+.
- Des patients ayant une indication formelle d'éradication d'Hp.

Cette prise en charge était effectuée par le médecin traitant seul, à l'aide de la fiche protocolisée.

Une fois la fiche remise avec le compte-rendu de gastroscopie, le spécialiste n'intervenait plus dans la prise en charge, sauf sur demande du médecin traitant.

4.3.1. Etude prospective : Les Patients

L'inclusion des patients a démarré dès la mise en place de la fiche verte, sur une durée de 5 mois, du 01 mars 2010 au 31 juillet 2010.

L'étude prospective est divisée en deux parties :

a) L'étude des patients Hp+ connus, qui sera comparée avec l'étude rétrospective

- Les patients inclus sont :
 - Tous ceux ayant eu une gastroscopie au CHRA durant cette période,
 - **ET** une recherche d'Hp positive,
 - **ET** une indication d'éradication posée (formelle ou discutée),
 - Quel que soit le diagnostic endoscopique.

- Les patients exclus sont :
 - Ceux venant pour une gastroscopie de contrôle.
 - Ceux ayant une recherche d'Hp négative (Hp-).

b) L'étude des patients à histologie Hp négative ou non réalisée, avec indication formelle d'éradication

- Les patients inclus sont :
 - Tous ceux ayant eu une gastroscopie au CHRA durant cette période,
 - **ET** une indication formelle d'éradication,
 - Avec une recherche histologique d'Hp négative ou non réalisée.

- Les patients exclus sont :
 - Ceux venant pour une gastroscopie de contrôle.
 - Ceux ayant une recherche histologique d'Hp positive (Hp+).
 - Ceux ayant une indication d'éradication discutée.

4.3.2. Etude prospective : Les Méthodes

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux informatisés des patients du CHRA, prospectivement entre le 1^{er} mars 2010 et le 31 juillet 2010.

Les médecins traitants ont été contactés entre le 01 février 2011 et le 30 avril 2011, soit au moins 6 mois après la période d'inclusion, afin de laisser le temps nécessaire à une prise en charge complète, avec si besoin plusieurs lignes d'antibiothérapie.

Les données recueillies étaient identiques à celles de l'étude rétrospective.

Les informations supplémentaires recueillies étaient :

- En cas d'histologie Hp négative (Hp-), le nombre et la localisation des biopsies réalisées pour l'analyse histologique.
- Les tests non invasifs réalisés en deuxième ligne en cas de recherche histologique d'Hp négative (Hp-) ou non réalisée.

- Annexe 1 : fiche de recueil de données

4.4. LES METHODES STATISTIQUES

Nous avons donc comparé les prises en charge d'Hp dans chacune des deux études pour les patients ayant eu un diagnostic d'Hp positif, quel que soit le diagnostic.

Les deux populations ont été analysées afin d'évaluer leur comparabilité.

L'analyse statistique a été faite avec utilisation du test du Khi2, pour le calcul de p, avec un seuil de significativité de 0,05.

Au cours de l'étude prospective, nous avons également fait une analyse de la prise en charge des patients ayant une indication formelle d'éradication avec une histologie Hp négative ou non réalisée.

4.5. SYNTHESE DES MATERIELS ET METHODES

Notre travail est exposé selon un plan identique au cours de la description des résultats et de la discussion :

- Epidémiologie globale
- Etude rétrospective (Avant l'instauration de la fiche)
- Etude prospective Hp+ (Après l'instauration de la fiche)
- Etude prospective Hp- ou Hp non réalisé (Après l'instauration de la fiche)
- Etude comparative des patients Hp+ : Avant et après l'instauration de la fiche.

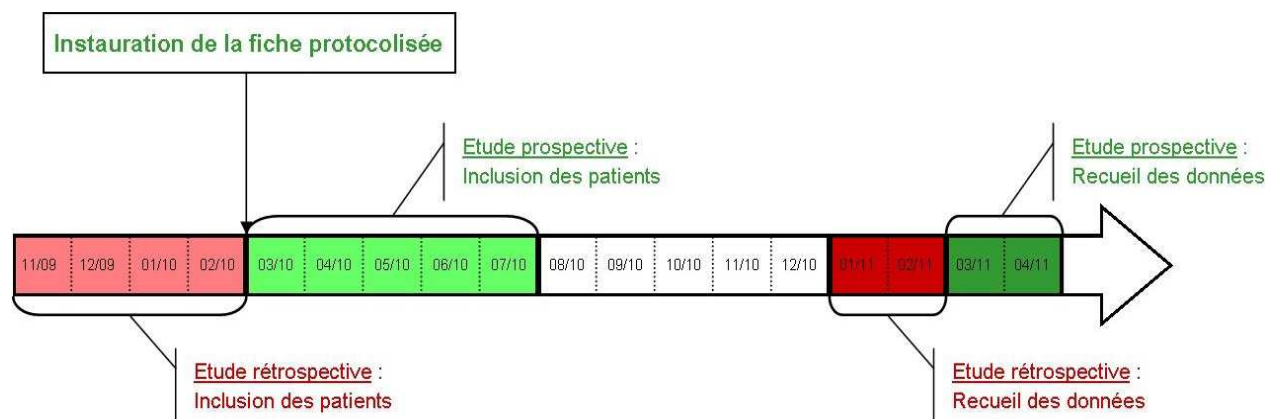
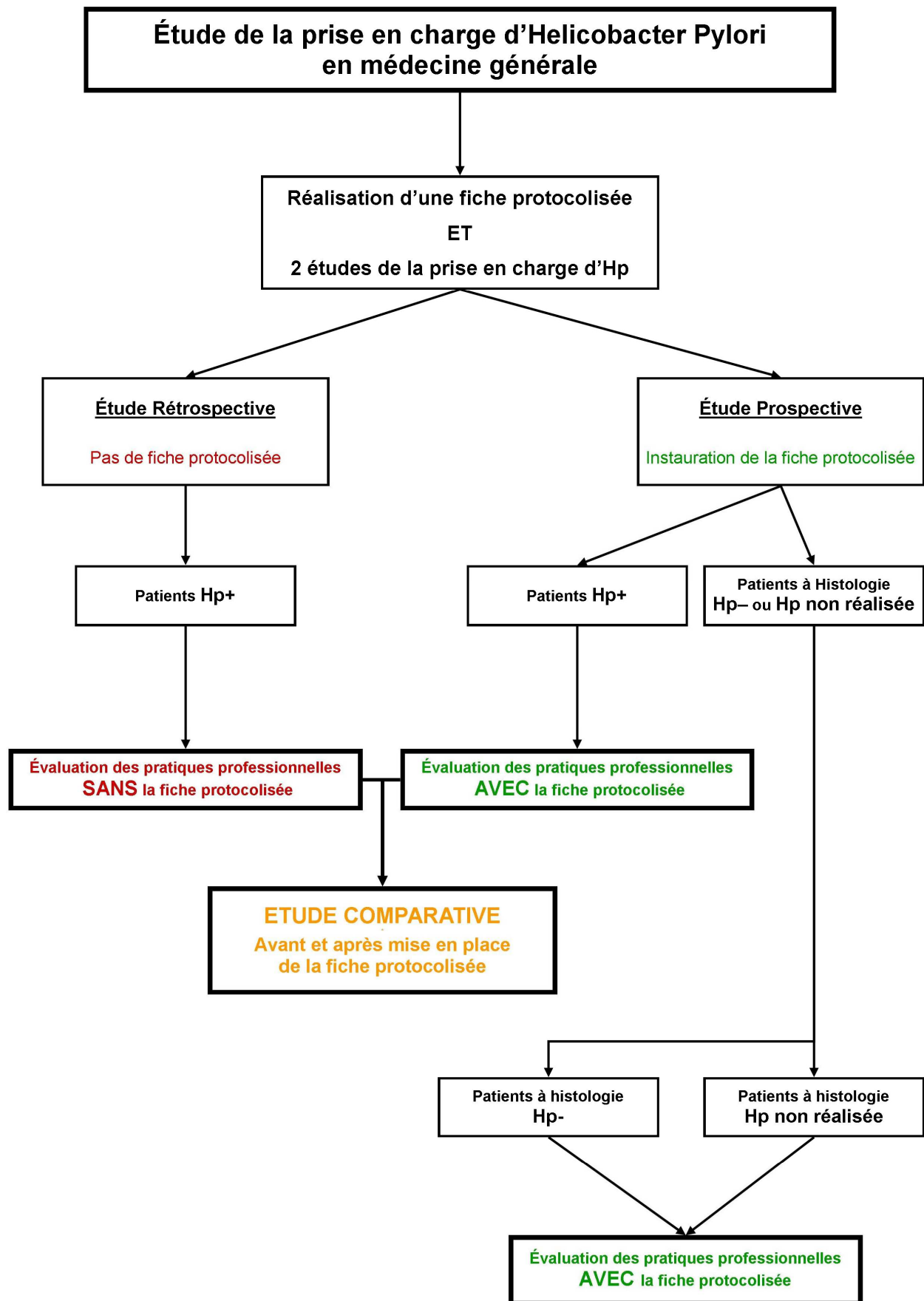


Figure 3. Schéma chronologique des modalités de réalisation de l'ensemble du travail



5. Résultats

5.1. EPIDEMIOLOGIE GLOBALE

5.1.1. La fiche protocolisée

Au total ce sont plus de 600 « fiches vertes » qui ont été jointes à l'ensemble des comptes-rendus de gastroscopie.

5.1.2. La population

Le travail a consisté en l'analyse de 180 dossiers :

- Dans l'étude rétrospective, 36 patients ont été inclus :
 - 36 patients ayant eu une gastroscopie avec confirmation histologique de la présence d'Hp.

- Dans l'étude prospective, 144 patients ont été inclus :
 - 59 gastroscopies avec confirmation histologique de la présence d'Hp.
5 diagnostics d'Hp+ lors d'un autre test diagnostique.
Soit 64 patients au total.

 - 85 patients ayant eu une gastroscopie avec une indication formelle d'éradication et une recherche histologique d'Hp négative ou non réalisée.
Dont 5 patients ayant eu un diagnostic d'Hp+, confirmé lors d'un autre test diagnostique et ayant été intégrés dans l'analyse des patients Hp+.

5.1.3. L'âge

L'âge moyen sur les 180 dossiers est de 58,81 ans :

- 57,25 ans dans l'étude rétrospective.
- 59,20 ans dans l'étude prospective.

5.1.4. Le sexe

Il s'agissait de 81 femmes et 99 hommes.

Le sexe ratio homme/femme est de 1,22.

Sexe	Prospectif	Rétrospectif	TOTAL
Femme	36,1% (n=13)	47,2% (n=68)	45% (n=81)
Homme	63,9% (n=23)	52,8% (n=76)	55% (n=99)
Effectif total	100% (n=36)	100% (n=144)	100% (n=180)

Tableau 1. Epidémiologie Globale : Répartition des sexes en fonction de chaque étude

5.1.5. Les médecins traitants

- L'étude rétrospective a concerné 34 médecins généralistes différents.
- L'étude prospective a concerné 98 médecins généralistes différents.

17 médecins ont eu des patients intégrés dans chacune des 2 études, ce sont donc 115 médecins traitants qui ont été sollicités sur l'ensemble de ce travail

Pour recueillir toutes les données, plus de 350 appels téléphoniques et plus de 50 mails ont été nécessaires.

Dans l'étude prospective, 2 patients n'avaient pas de médecin traitant. Ces 2 dossiers ont été exclus de l'étude :

- Le recueil de données a donc été réalisé sur 142 dossiers dans l'étude prospective.
- 178 dossiers sur l'ensemble du travail.

5.1.6. Les lieux d'activités

Les modes d'exercice des médecins traitants étaient répartis de manière similaire dans les 2 études : environ 2/3 d'activité rurale et 1/3 d'activité urbaine.

Lieu d'activité	Rétrospectif	Prospectif	TOTAL
Rural	69,4% (n=25)	64,1% (n=91)	65,2% (n=116)
Urbain	30,6% (n=11)	35,9% (n=51)	34,8% (n=62)
Effectif total	100% (n=36)	100% (n=142)	100% (n=178)

Tableau 2. Epidémiologie globale : Répartition des lieux d'activité en fonction de chaque étude

La répartition de l'ensemble des médecins se fait sur 46 communes différentes, dans les départements de l'Ain, de la Savoie et de la Haute-Savoie.

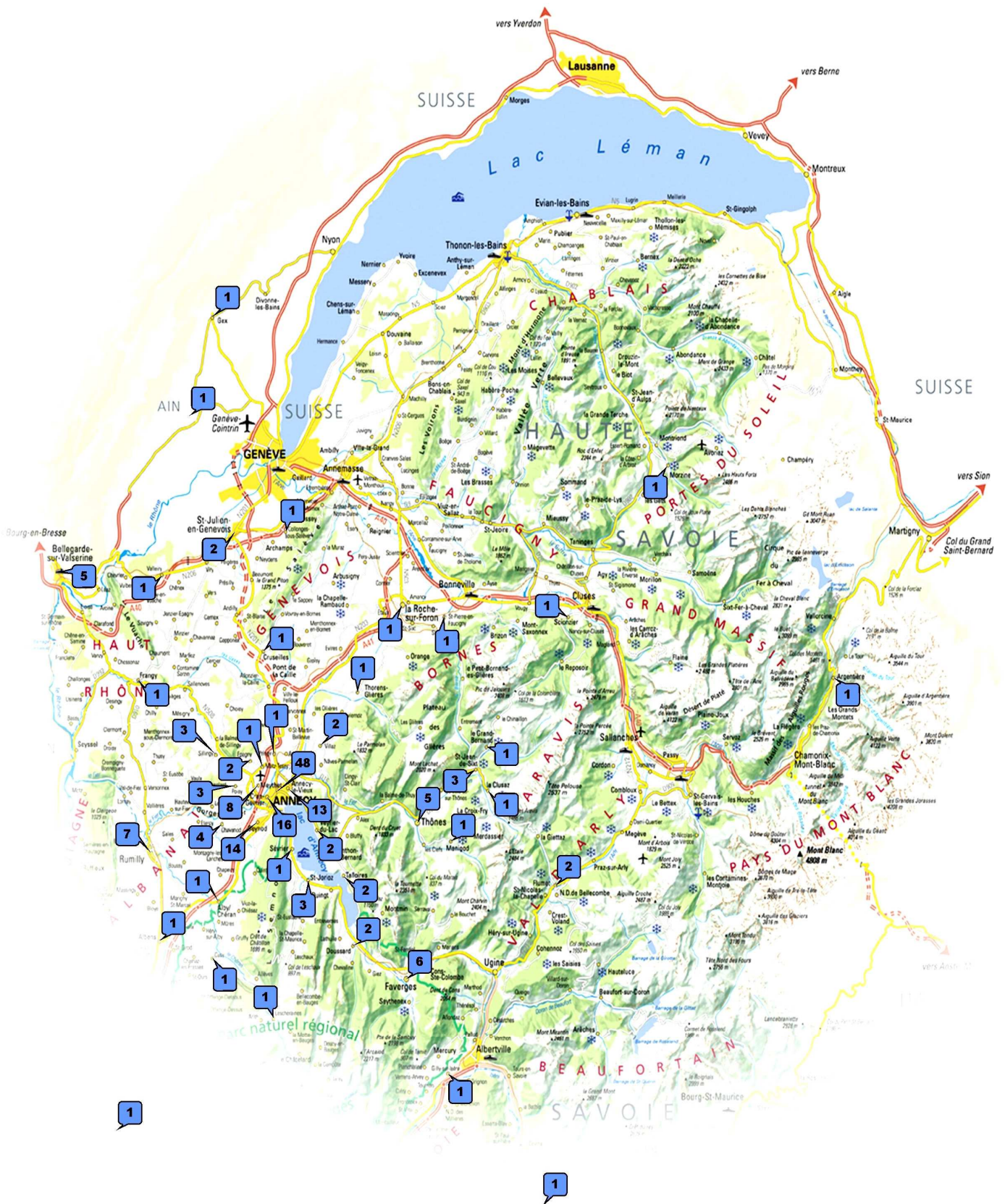


Figure 4. Epidémiologie globale : Carte de la Haute-Savoie avec le nombre de médecins traitants par commune

5.2. ETUDE RETROSPECTIVE : Résultats

Elle a concerné 36 patients ayant eu :

- Une gastroscopie au CHRA.
- Une confirmation d'une infection par Hp (histologique).
- Pris en charge par 34 médecins généralistes différents.

5 dossiers ont été perdus de vue au cours de cette étude :

- 3 médecins ont refusé de participer à l'étude (8,8%) :
 - Correspondant à 3 dossiers de patients.
 - Une participation de 91,2% des médecins.
- 2 patients ont été perdus de vue par le médecin traitant.

5.2.1. Etude rétrospective :

Les pathologies gastro-duodénales

Certains patients ont plusieurs diagnostics (gastrite et ulcère gastrique par exemple) ce qui explique que la somme des pathologies soit supérieure à 36.

Diagnostic	Nombre de diagnostics
Ulcère gastrique	10
Ulcère duodéal	1
Cancer gastrique	0
Lymphome gastrique	0
Antécédent familial de cancer gastrique Hp+	1
Gastrite	29
Duodénite	5
Oesophagite	6

Tableau 3. Etude rétrospective : Pathologies gastro-duodénales

5.2.2. Etude rétrospective : Les indications d'éradication

Au total ce sont 33,3% (n=12) dossiers qui ont une indication formelle d'éradication et 66,7% (n=24) qui ont une indication discutée, dont voici la répartition :

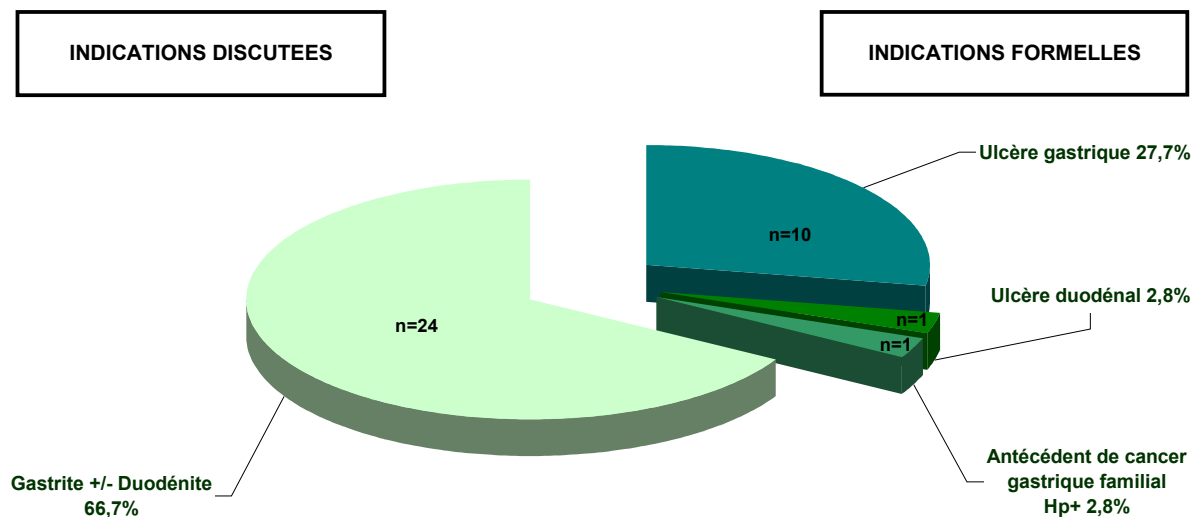


Figure 5. Etude rétrospective : Répartition des indications d'éradication et des diagnostics

5.2.3. Etude rétrospective : Le diagnostic de l'infection à Hp

Les 36 patients avaient une histologie positive pour Hp.

Un dossier avait en plus un TRU positif, réalisé avant la gastroscopie.

5.2.4. Etude rétrospective :

La prise en charge thérapeutique

- 36 patients ont été inclus dans cette étude rétrospective :
 - 5 ont été perdus de vue.
- 31 dossiers ont donc été pris en compte comme effectif initial (**100%**) :
 - 6 patients n'ont pas bénéficié d'un traitement d'éradication (tous avec une indication d'éradication discutée).
- 25 patients ont été traités (**80,6%** de l'effectif initial) :
 - 3 patients ont eu un traitement inadapté (IPP double dose administré une fois par jour).
- 22 patients ont eu un traitement de 1^{ère} ligne adapté (**71%** de l'effectif initial) :
 - 22 patients ont eu une trithérapie amoxicilline, clarithromycine, et IPP double dose en 2 prises.
 - 19 ont eu une trithérapie de 7 jours, une de 10 jours et deux de 14 jours.
- 10 patients ont eu un contrôle d'éradication (**32,2 %** de l'effectif initial) :
 - 2 contrôles d'éradication étaient inadaptés car réalisés trop tôt.
 - 4 contrôles d'éradication étaient de délai inconnu et ont été considérés comme un échec.
- 4 patients ont eu un contrôle d'éradication adapté (**12,9%** de l'effectif initial) :
 - 4 patients ont été éradiqués (recherche d'Hp négative à l'issue du traitement).
- 4 sur 22 patients bien traités ont eu un contrôle adapté :
 - Soit **18,2%** de contrôle d'éradication de première ligne à partir du moment où le patient a été bien traité.
- Tous les contrôles réalisés, même si le traitement était inadapté, étaient négatifs.

- Aucun patient n'a eu de traitement de seconde ligne.
- Aucun recours au spécialiste n'a eu lieu.

- **Au total :**
 - 71% (22/31) des patients ont été bien traités en première ligne de traitement.
 - 12,9% (4/31) des patients ont été bien pris en charge (traitements et contrôles adaptés).
 - 18,2% (4/22) des patients qui ont eu un contrôle adapté après un traitement correct.

5.2.5. Etude rétrospective : Synthèse

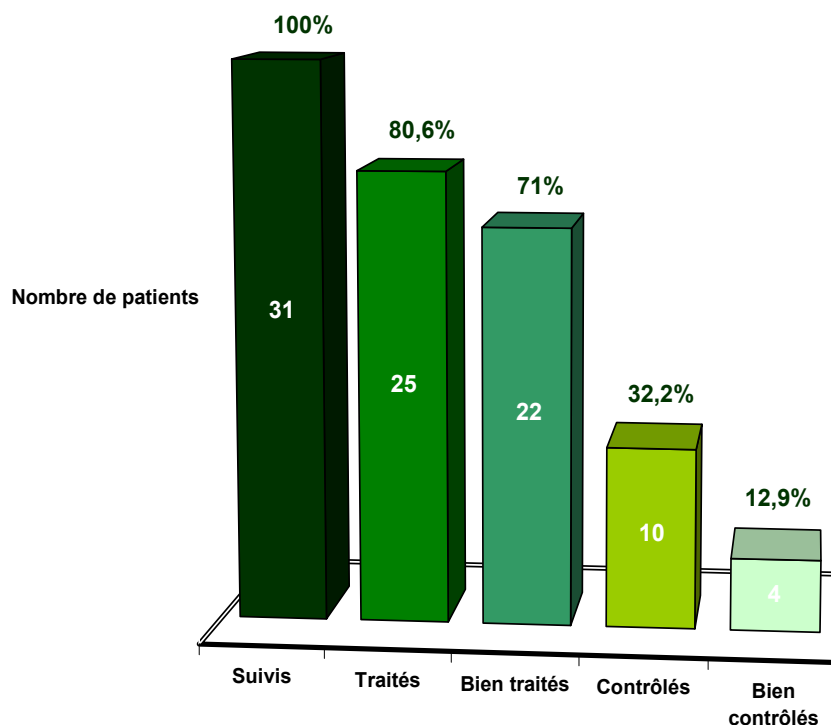
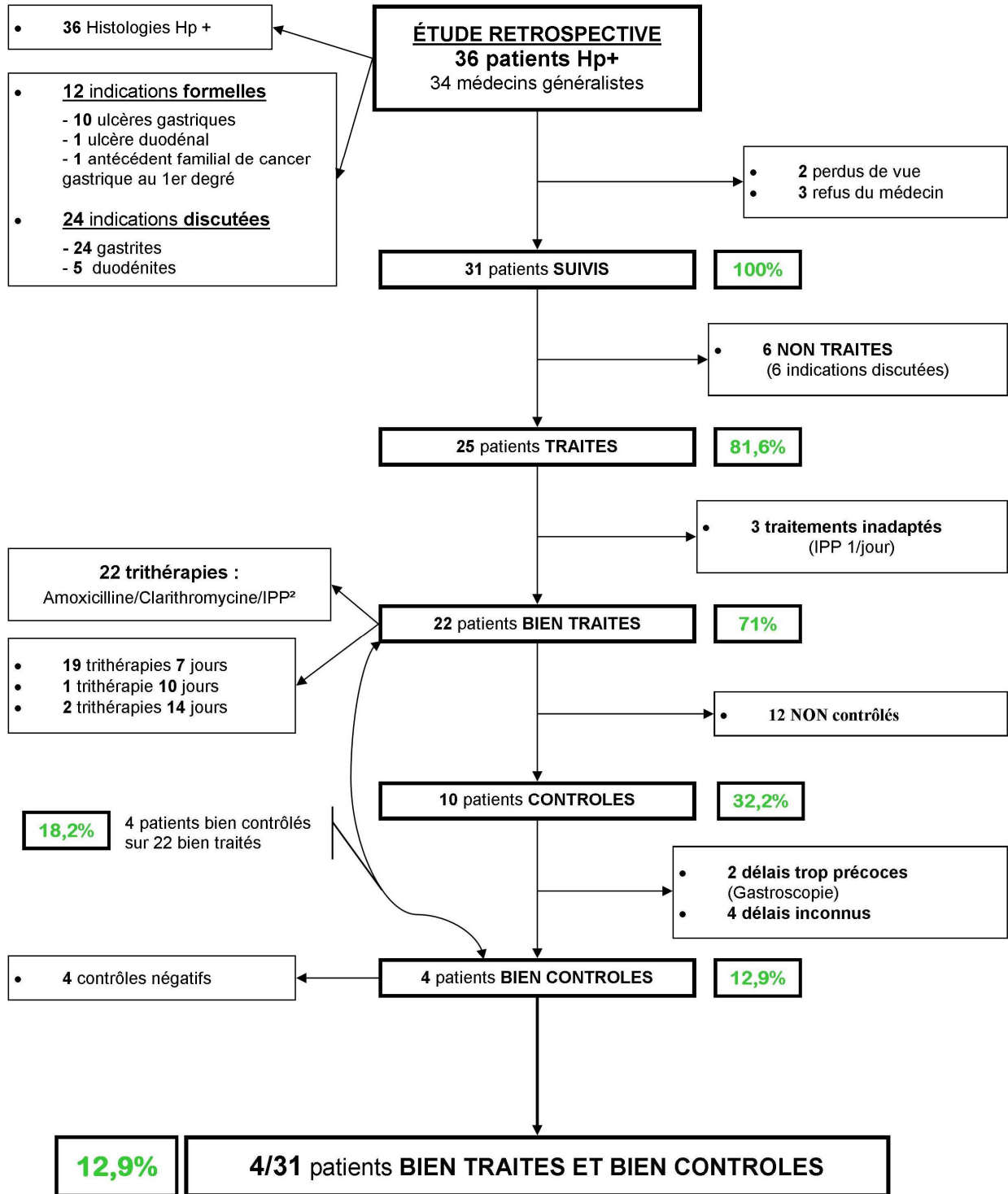


Figure 6. Etude rétrospective : Nombre de patients pris en charge à chaque étape du protocole de première ligne



- **71% des patients bien traités (22/31)**
- **12,9% des patients bien pris en charge (bien traités et bien contrôlés) (4/31)**
- **18,2% des patients ont eu un contrôle adapté après un traitement correct (4/22)**

5.3. ETUDE PROSPECTIVE Hp+ :

Résultats

Elle a concerné 64 patients.

Un des patients n'avait pas de médecin traitant et il a été exclu de l'étude.

L'effectif initial est donc de 63 patients ayant eu :

- Une gastroscopie au CHRA.
- Une confirmation d'une infection par Hp (histologie, sérologie ou TRU).
- Pris en charge par 43 médecins généralistes différents.

7 dossiers ont été perdus de vue au cours de cette étude :

- 2 médecins ont refusé de participer à l'étude (4,6%) :
 - Correspondant à 2 dossiers de patients.
 - Une participation de 95,4% des médecins.
- 4 patients ont été perdus de vue par le médecin traitant.
- 1 patient est décédé.

5.3.1. Etude prospective Hp+ :

Les pathologies gastro-duodénales

Certains patients ont plusieurs diagnostics possibles (gastrite et ulcère gastrique par exemple), ce qui explique que la somme des pathologies soit supérieure à 63.

Diagnostic	Nombre de diagnostics
Ulcère gastrique	10
Ulcère duodéal	11
Cancer gastrique	0
Lymphome gastrique	0
Antécédent familial de cancer gastrique Hp+	0
Gastrite	47
Duodénite	9
Oesophagite	0

Tableau 4. Etude prospective Hp+ : Pathologies gastro-duodénales

5.3.2. Etude prospective Hp+ : Les indications d'éradication

Au total ce sont 31,8% (n=20) des dossiers qui ont une indication formelle d'éradication et 68,2% (n=43) qui ont une indication discutée.

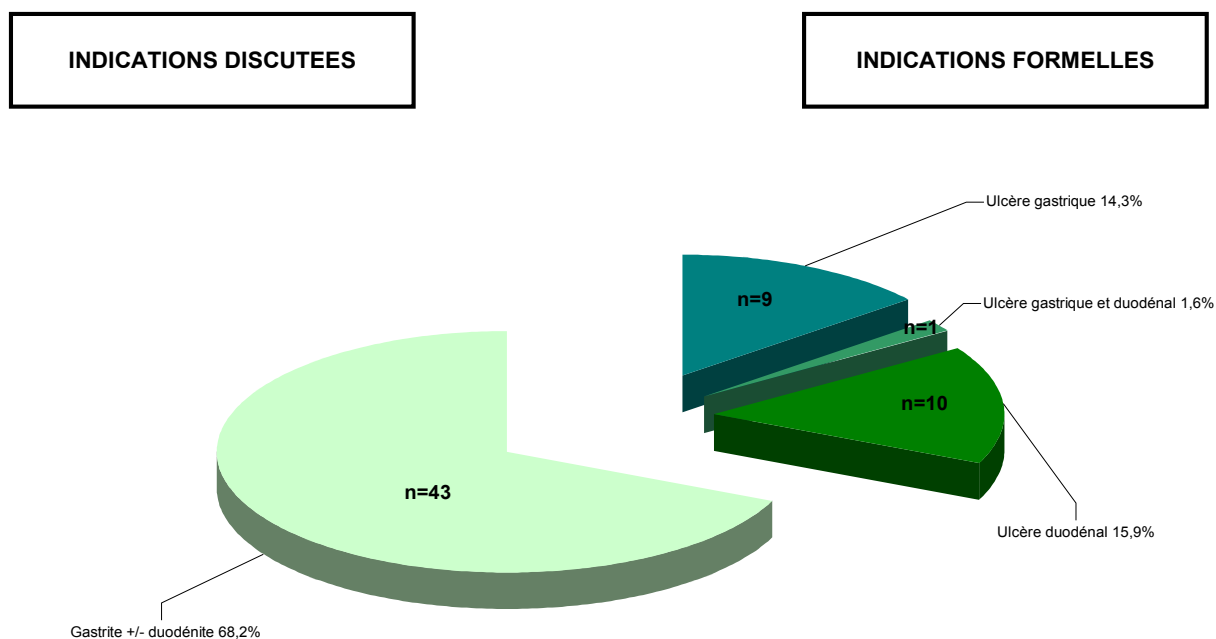


Figure 7. Etude prospective Hp+ : Répartition des indications en fonction du diagnostic

5.3.3. Etude prospective Hp+ : Le diagnostic de l'infection à Hp

Test diagnostique	Nombre
Histologique	93,6% (n=59)
Sérologique	4,8% (n=3)
Test respiratoire à l'urée	1,6% (n=1)
TOTAL	100% (n=63)

Tableau 5. Etude prospective Hp+ : Méthode utilisée pour le diagnostic d'Hp

5.3.4. Etude prospective Hp+ :

La prise en charge thérapeutique de première ligne

- 63 patients ont été inclus dans cette étude prospective Hp+ :
 - 7 ont été perdus de vue.
- 56 dossiers ont donc été pris en compte comme effectif initial (**100%**) :
 - 9 patients n'ont pas bénéficié d'un traitement d'éradication (3 indications formelles et 6 indications discutées).
- 47 patients ont été traités (**83,9%** de l'effectif initial).
- 47 patients ont eu un traitement de 1^{ère} ligne adapté (**83,9%** de l'effectif initial) :
 - 43 trithérapies amoxicilline, clarithromycine, IPP double dose en 2 prises.
 - 2 trithérapies clarithromycine, métronidazole, IPP double dose en 2 prises.
 - 1 trithérapie amoxicilline, métronidazole, IPP double dose en 2 prises.
 - 1 allergie au traitement : avis spécialisé et traitement de 2^{ème} ligne.
 - 41 ont eu une trithérapie de 7 jours, quatre de 10 jours, une de 14 jours, une non terminée (allergie).
 - 16 patients n'ont pas été contrôlés, dont 1 allergie (d'emblée 2^{ème} ligne de traitement), et 5 contrôles prescrits mais non réalisés (observance).
- 31 patients ont eu un contrôle d'éradication (**55,4%** de l'effectif initial) :
 - 1 contrôle inadapté car TRU réalisé trop tôt.
 - 1 contrôle inadapté car utilisation de la sérologie.
- 29 patients ont eu un contrôle d'éradication adapté (**51,8%** de l'effectif initial) :
 - 23 patients ont été éradiqués (recherche d'Hp négative à l'issue du traitement).
 - 6 patients ont été en échec d'éradication.
 - Le taux de réussite de la première ligne de traitement dans notre étude est de 79,3% (23/29).

- 29 des 46 patients bien traités ont eu un contrôle adapté (47 patients bien traités moins 1 qui a eu d'emblée un traitement de 2^{ème} ligne) :
 - Soit **63%** de contrôle d'éradication de première ligne à partir du moment où le patient a été bien traité.

- **Au total :**
 - 83,9% (47/56) des patients ont été bien traités en première ligne de traitement.
 - 51,8% (29/56) des patients ont été bien pris en charge (traitements et contrôles adaptés).
 - 63% (29/46) des patients ont eu un contrôle adapté après un traitement correct.

5.3.5. Etude prospective Hp+ :

Synthèse de la première ligne d'éradication

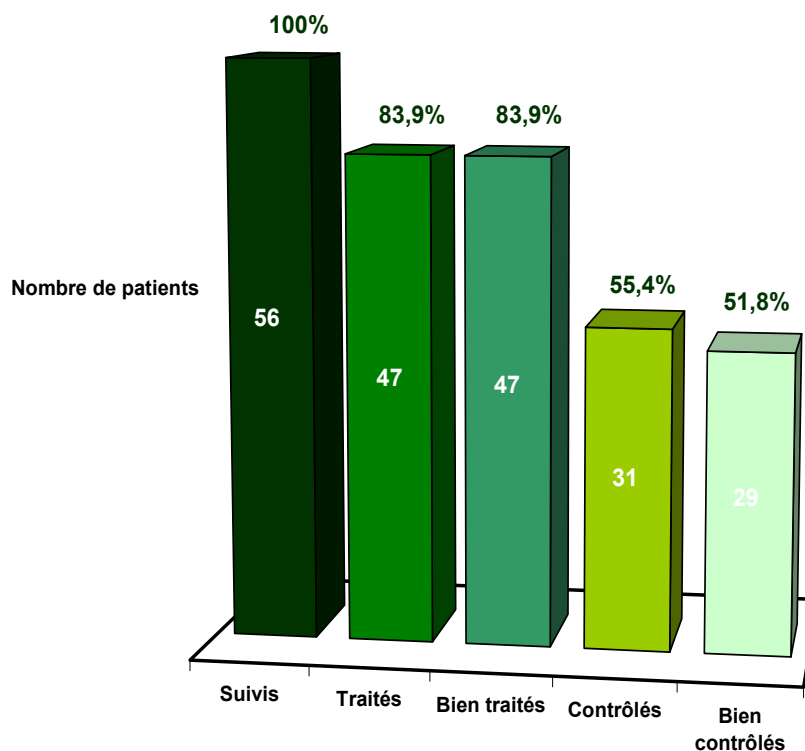
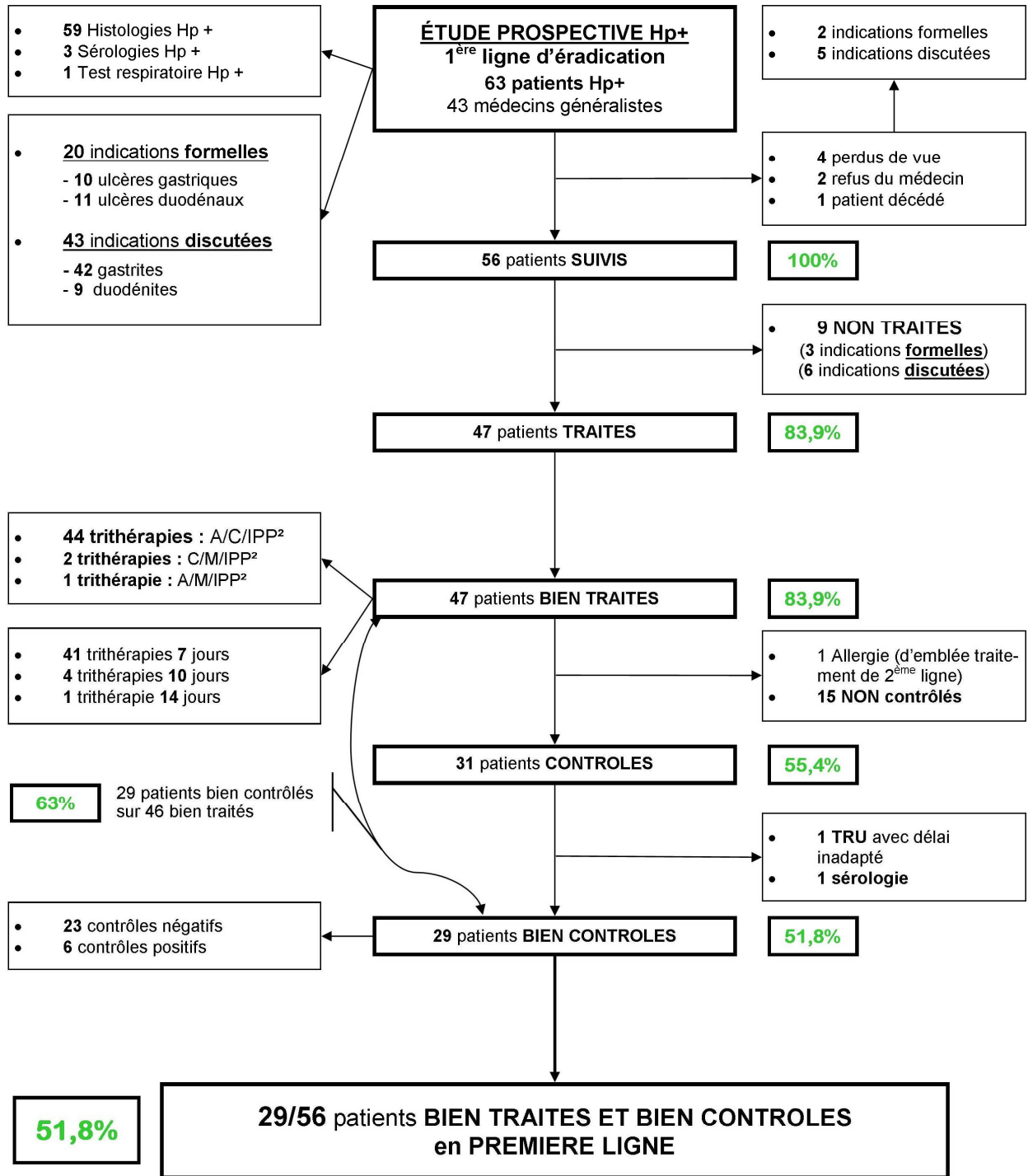


Figure 8. Etude prospective Hp+ : Nombre de patients pris en charge à chaque étape du protocole de première ligne



EN FIN DE PREMIERE LIGNE DE PRISE EN CHARGE

- **83,9%** des patients bien traités (47/56)
- **51,8%** des patients bien pris en charge (bien traités bien contrôlés) (29/56)
- **63%** des patients ont eu un contrôle après un traitement adapté (29/46)

5.3.6. Etude prospective Hp+ :

La prise en charge thérapeutique de deuxième ligne

- Elle concerne 7 patients (effectif initial **100%**) :
 - 6 ont résisté à la première ligne d'éradication.
 - 1 patient n'a pas toléré le traitement (allergie).

- 7 patients ont été traités (**100%** de l'effectif initial).
 - 1 traitement inadapté : une trithérapie de durée insuffisante (7 jours).

- 6 ont eu un traitement adapté (**85,7%** de l'effectif initial) :
 - 5 trithérapies amoxicilline, métronidazole, IPP double dose pendant 14 jours.
 - 1 trithérapie amoxicilline, lévofloxacine, IPP double dose 10 jours pour le patient n'ayant pas supporté la première ligne de traitement, sur avis spécialisé.

- 3 patients ont été contrôlés de manière adaptée (**42,9%** de l'effectif initial) :
 - 3 résultats négatifs : Hp a été éradiqué avec cette 2^{ème} ligne de traitement.

- 3 patients sont en attente (dont une femme enceinte) (**42,9%** de l'effectif initial) :
 - Le contrôle était prescrit mais pas encore effectué.
 - Ceci est du au long délai de prise en charge de la bactérie, même si le recueil a été fait 6 à 9 mois après le début de l'étude.

- En dehors d'une allergie à la première ligne de traitement, il n' y a donc pas eu de recours au spécialiste dans cette étude pour une prise en charge en troisième ligne.

5.3.7. Etude prospective Hp+ :
Synthèse de la deuxième ligne d'éradication

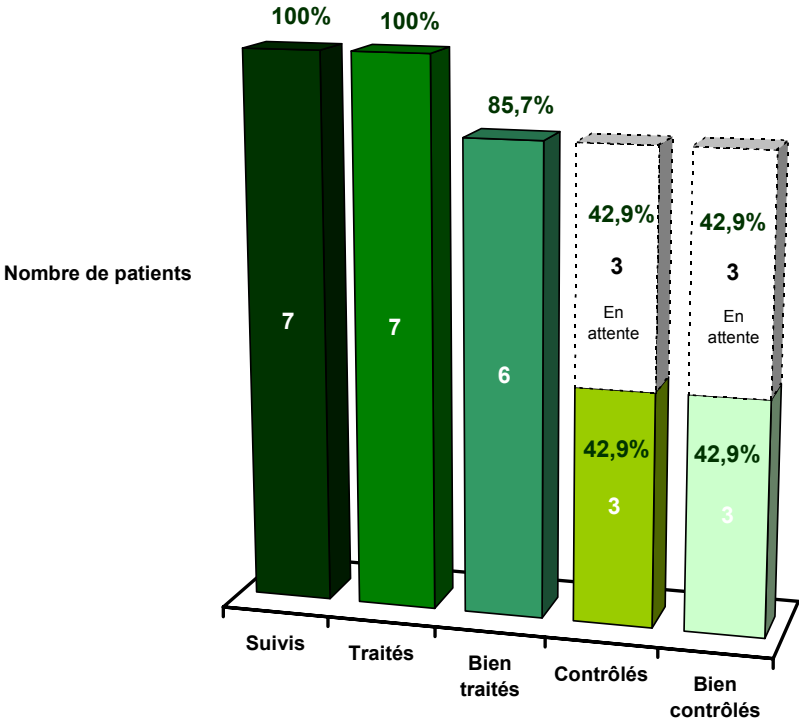
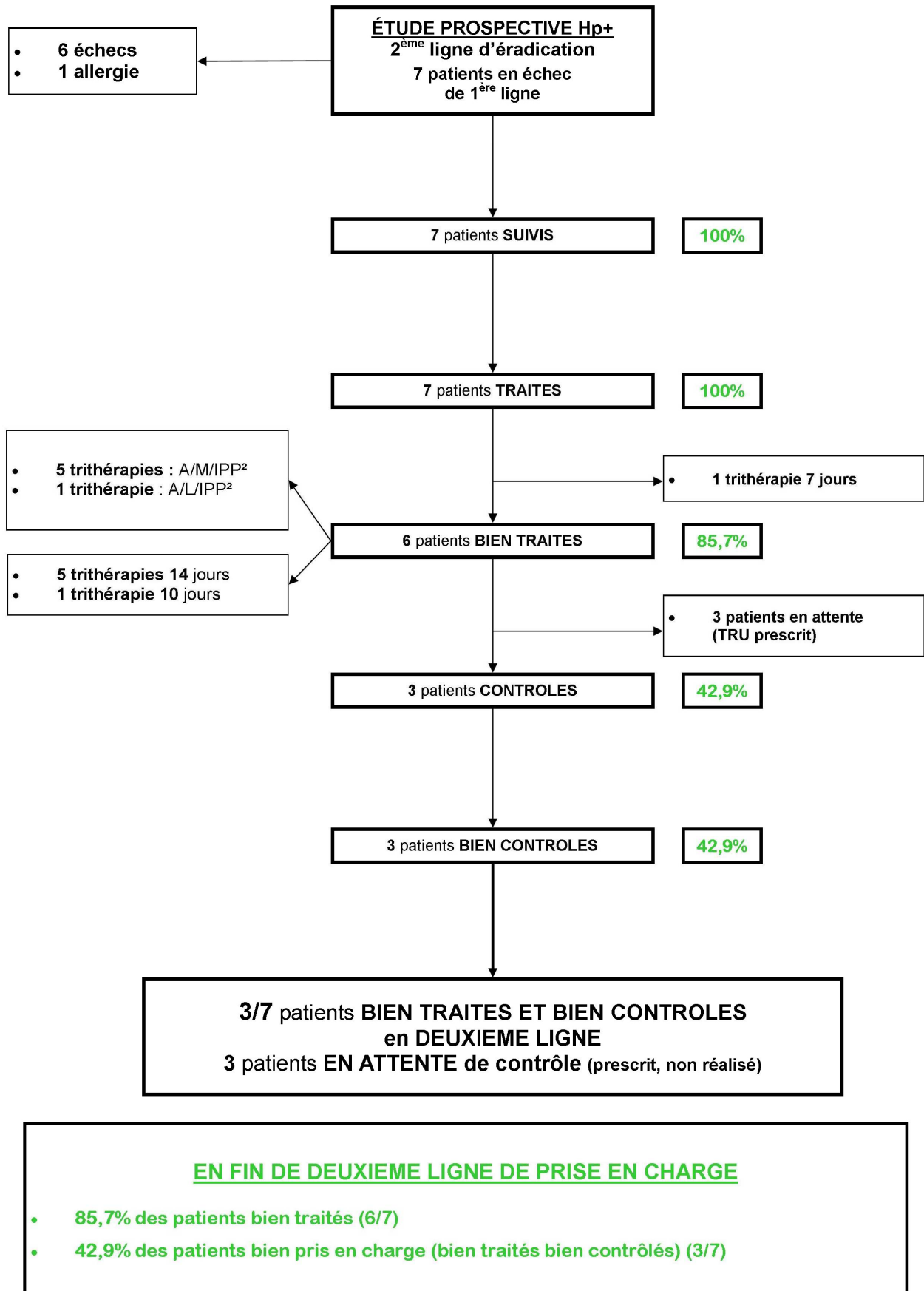


Figure 9. Etude prospective Hp+ : Nombre de patients pris en charge à chaque étape du protocole de deuxième ligne



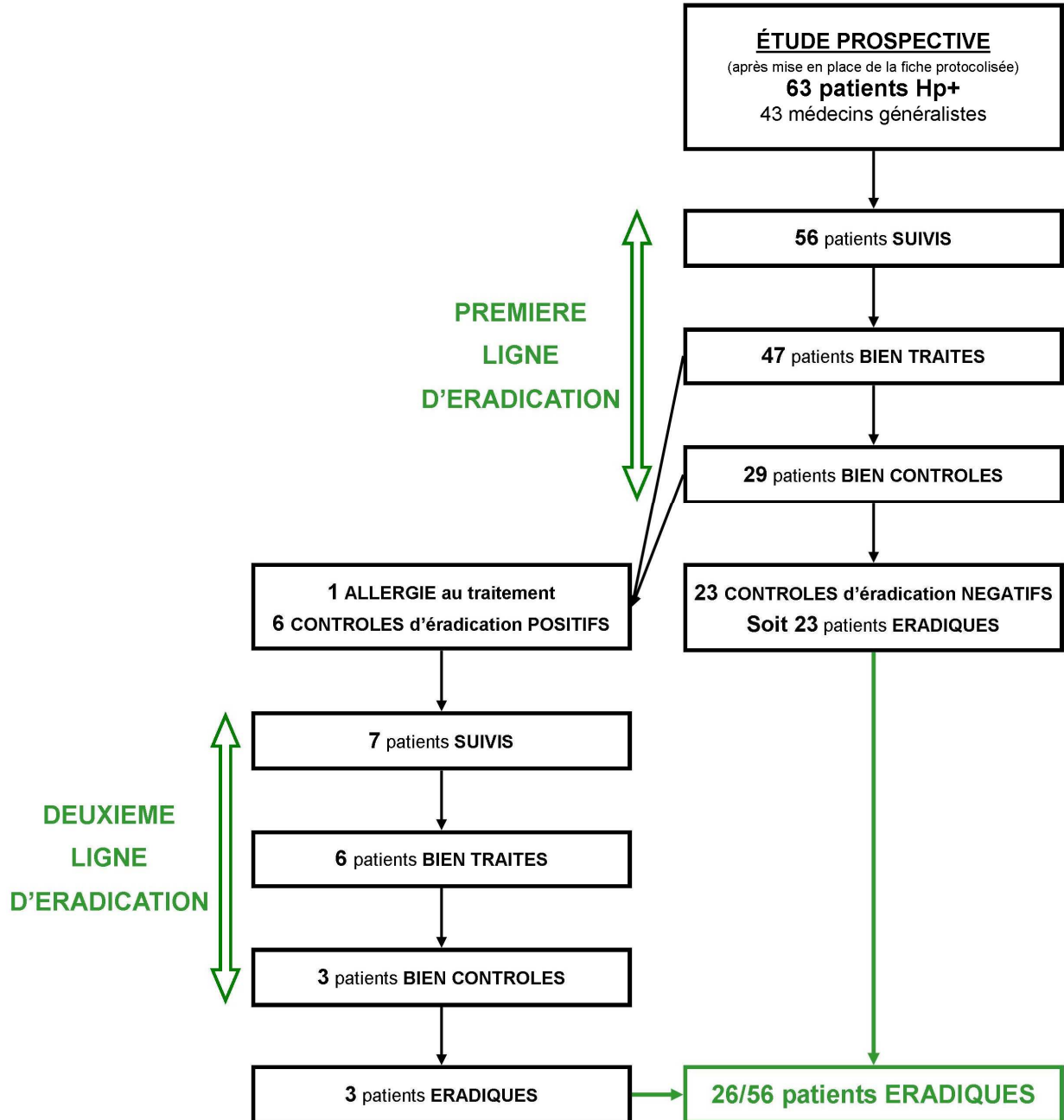
5.3.8. Etude prospective Hp+ : Synthèse globale

Le taux de bonne prise en charge sur l'ensemble du protocole :

- 1^{ère} ligne de traitement
- 1^{er} contrôle d'éradication
- 2^{ème} ligne de traitement
- 2^{ème} contrôle d'éradication
- Avis spécialisé

est de **46,4% (26/56)**.

Synthèse globale étude prospective Hp+



- 46,4% (26/56) ont eu un protocole d'éradication adapté et ont tous été éradiqués

5.4. ETUDE PROSPECTIVE histologie Hp- ou non réalisée, prise en charge des indications formelles d'éradication : Résultats

5.4.1. Etude prospective Hp- ou Hp non réalisée : Les histologies Hp négatives (Hp-)

Elle a concerné 57 patients ayant eu :

- Une gastroscopie au CHRA.
- Une histologie Hp négative.
- Une indication formelle d'éradication.
- Pris en charge par 47 médecins généralistes différents.

9 dossiers ont été perdus de vue au cours de cette étude :

- 2 médecins ont refusé de participer à l'étude (soit 4,2%) :
 - Correspondant à 2 dossiers de patients.
 - Une participation de 95,8% des médecins.
- 6 patients ont été perdus de vue par le médecin traitant.
- 1 patient est décédé.

a) Les pathologies gastro-duodénales

Diagnostic	Nombre de diagnostics
Ulcère gastrique	38
Ulcère duodéal	13
Ulcère gastrique et duodéal	6
Cancer gastrique	0
Lymphome gastrique	0
Antécédent familial de cancer gastrique Hp+	0

Tableau 6. Etude prospective Hp- : Pathologies gastro-duodénales

b) Le diagnostic de l'infection à Hp

Les 57 patients ont eu une histologie négative pour Hp, après exploitation des comptes-rendus anatomopathologiques.

Les seuls sites prélevés étaient l'antra et le fundus. Les prélèvements de l'angulus étaient mis dans le pot de prélèvement de l'antra, sans que ce soit spécifiquement précisé.

Au total ce sont :

- 76 biopsies antrales (+/- angulus) qui ont été prélevées :
 - Soit une moyenne de 1,33 biopsies par patient.
(Intervalle de 0 à 2 biopsies)
- 70 biopsies fundiques qui ont été prélevées :
 - Soit une moyenne de 1,23 biopsies par patient.
(Intervalle de 0 à 2 biopsies)

- Soit une moyenne de 2,56 biopsies par patient.
(Intervalle de 1 à 4 biopsies)

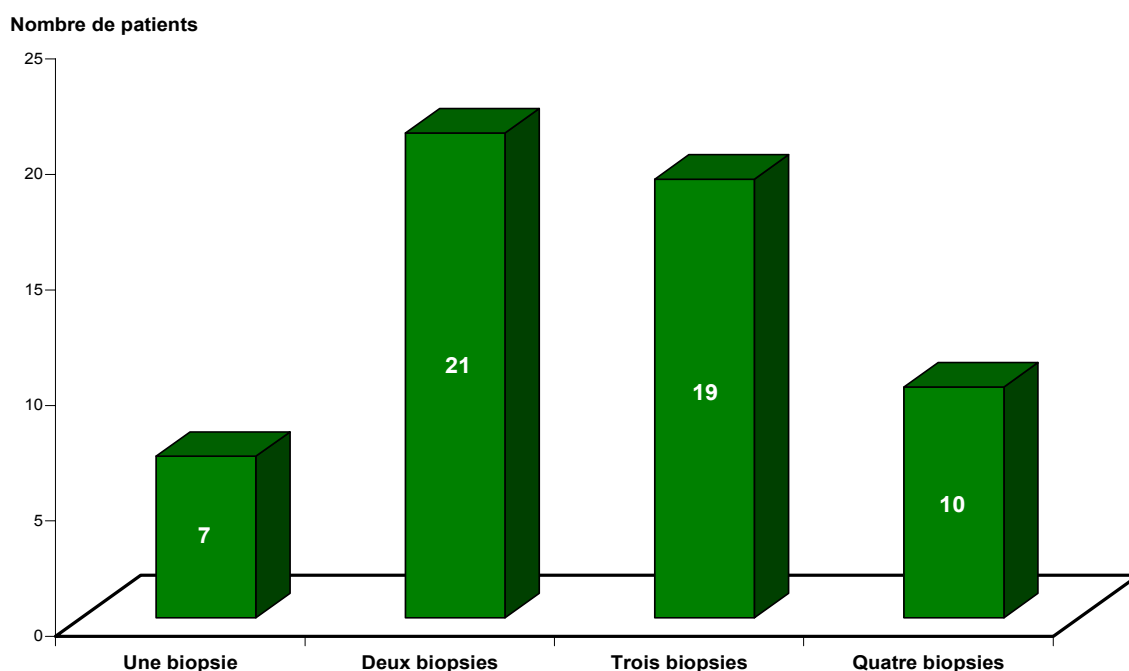


Figure 10. Etude prospective Hp- : Nombre de biopsies gastriques effectuées pour chaque patient pour une recherche histologique d'Hp

c) La prise en charge thérapeutique

- 57 patients ont été inclus dans cette étude prospective Hp- :
 - 9 ont été perdus de vue.
- 48 dossiers ont donc été pris en compte comme effectif initial (**100%**) :
 - 37 patients n'ont pas eu de second test diagnostic.
- 11 patients ont bénéficié d'une seconde technique de recherche (**23%**) :
 - 5 sérologies.
 - 2 Tests Respiratoires à l'Urée marquée (TRU).
 - 4 gastroscopies.
- 1 sérologie était positive :
 - Le patient a été inclus dans l'analyse prospective des patients Hp+.

Seconde technique	Pourcentage	Résultat	
Sérologie Hp	10,4% (n=5)	Positif	20% (n=1)
		Intermédiaire	0% (n=0)
		Négatif	80% (n=4)
Test respiratoire	4,2% (n=2)	Positif	0 (n=0)
		Négatif	100% (n=2)
Seconde Gastroscopie	8,4% (n=4)	Positif	0 (n=0)
		Négatif	100% (n=2)
TOTAL	23% (n=11)	Positif	9,1% (n=1)
		Négatif	90,9% (n=10)

Tableau 7. Etude prospective Hp- : Tests diagnostiques pour Hp réalisés en seconde intention après une première recherche histologique pour Hp négative

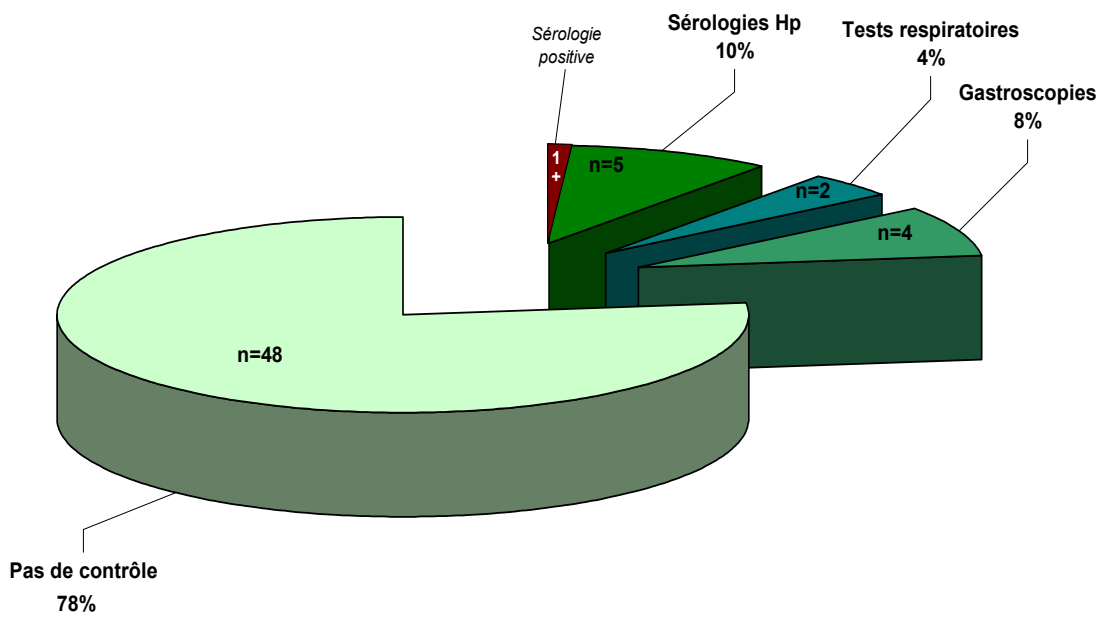


Figure 11. Etude prospective Hp- : Tests diagnostics réalisés en seconde intention après une première recherche histologique pour Hp négative

5.4.2. Etude prospective Hp- ou Hp non réalisée :

Les patients n'ayant pas eu de recherche histologique d'Hp

Elle a concerné 28 patients dont un qui n'avait pas de médecin traitant et qui a été exclu de l'étude.

L'effectif initial est donc de 27 patients ayant eu :

- Une gastroscopie au CHRA.
- Une indication formelle d'éradication.
- Sans prélèvement histologique à la recherche d'Hp, car :
 - Troubles de l'hémostase.
 - Mauvaise tolérance de l'examen.
 - Traitement par antibiotiques ou IPP en cours...
- Pris en charge par 24 médecins généralistes différents.

8 dossiers ont été perdus de vue au cours de cette étude :

- 2 patients ont été perdus de vue par le médecin traitant.
- 6 patients sont décédés.
- Tous les médecins ont participé.

a) Les pathologies gastro-duodénales

Diagnostic	Nombre de diagnostics
Ulçère gastrique	11
Ulçère duodéal	12
Ulçère gastrique et duodéal	2
Cancer gastrique	2
Lymphome gastrique	0
Antécédent familial de cancer gastrique Hp+	0

Tableau 8. Etude prospective histologie Hp non réalisée : Pathologies gastro-duodénales

b) La prise en charge thérapeutique

- 27 patients ont été inclus dans cette étude prospective à histologie Hp non réalisée :
 - 8 ont été perdus de vue.
- 19 dossiers ont donc été pris en compte comme effectif initial (**100%**) :
 - 12 patients n'ont pas eu de second test diagnostic.
- 7 patients ont bénéficié d'une recherche d'Hp par une technique non invasive (**36,8%**) :
 - 5 sérologies.
 - 2 TRU.
- 1 sérologie et 1 TRU étaient positifs :
 - Les 2 patients ont été inclus dans l'analyse prospective des patients Hp+.
- 1 patient avait une sérologie intermédiaire et la prise en charge s'est arrêtée là.

Technique de recherche	Pourcentage	Résultat	
Sérologie Hp	26,3% (n=5)	Positif	20% (n=1)
		Intermédiaire	20% (n=1)
		Négatif	60% (n=3)
Test respiratoire	10,5% (n=2)	Positif	50% (n=1)
		Négatif	50% (n=1)
TOTAL	36,8% (n=7)	Positif	28,6% (n=2)
		Négatif ou Intermédiaire	71,4% (n=5)

Tableau 9. Etude prospective histologie Hp non réalisée : Recherche d'Hp par une technique non invasive, en l'absence d'analyse histologique

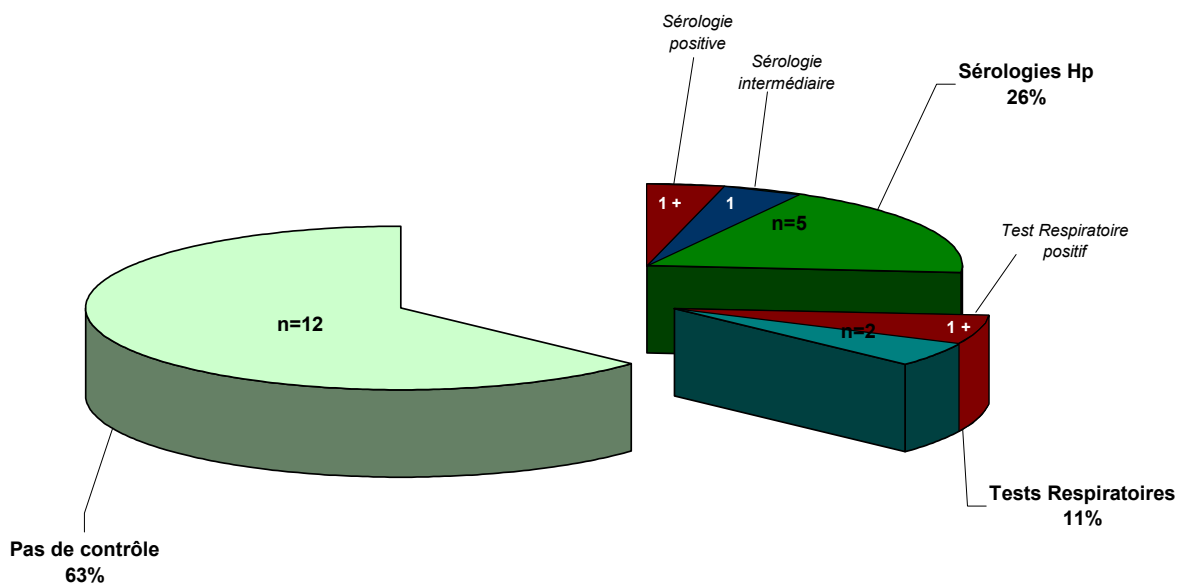
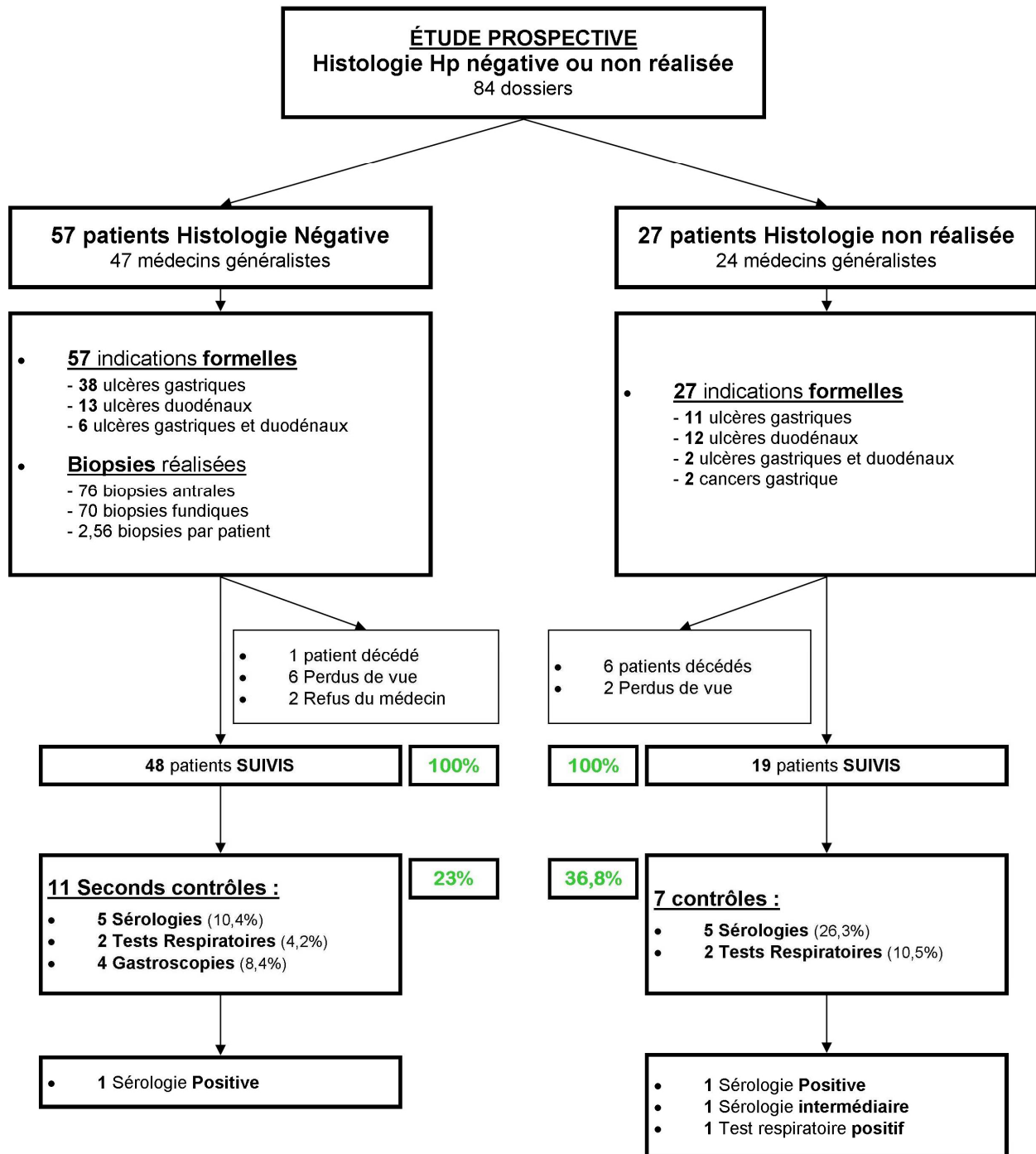


Figure 12. Etude prospective histologie Hp non réalisée : Recherche d'Hp par une technique non invasive, en l'absence d'analyse histologique

5.4.3. Etude prospective Hp- ou Hp non réalisée : Synthèse de la prise en charge, Patients avec indication formelle d'éradication

Au total ce sont :

- 22,9% des patients ont une seconde technique de recherche en cas de prélèvement histologique négatif.
- 36,8% des patients ont une technique non invasive de recherche en l'absence d'analyse histologique.



- 23% des patients ont eu une seconde technique de recherche en cas d'histologie négative (11/48)
- 36,8% des patients ont une recherche d'Hp par une technique non invasive an l'absence de résultat histologique (7/19)

5.5. ETUDE COMPARATIVE Hp+,

Avant et après instauration de la fiche : Résultats

5.5.1. Etude comparative Hp+ :

Comparaison des populations

La comparaison des 2 populations de chaque étude ne retrouve aucune différence statistiquement significative, hormis concernant le diagnostic d'ulcère duodéal.

		Rétrospectif	Prospectif	p (Khi2)
Sexe	Homme	63,9% (n=23)	46,1% (n=29)	0,074 (NS)
	Femme	36,1% (n=13)	53,9% (n=34)	
Lieu d'activité	Rural	69,4% (n=25)	57,1% (n=36)	0,263 (NS)
	Urbain	30,6% (n=11)	42,9% (n=27)	
Ulçère gastrique	Oui	27,8% (n=10)	15,6% (n=10)	0,145 (NS)
	Non	72,2% (n=26)	84,4% (n=53)	
Ulçère duodéal	Oui	2,8% (n=1)	17,5% (n=11)	0,023 (S)
	Non	97,2% (n=35)	82,5% (n=52)	
Cancer gastrique	Oui	0% (n=0)	0% (n=0)	
	Non	100% (n= 36)	100% (n=63)	
Lymphome gastrique	Oui	0% (n=0)	0% (n=0)	
	Non	100% (n= 36)	100% (n=63)	
Gastrite	Oui	80,6% (n=29)	73,4% (n=46)	0,424 (NS)
	Non	19,4% (n=7)	26,6% (n=17)	
Duodénite	Oui	13,9% (n=5)	14,1% (n=9)	0,981 (NS)
	Non	86,1% (n=31)	85,9% (n=54)	

Tableau 10. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative des 2 études avec calcul du test statistique du Khi2

(Significativité $p < 0,05$) (NS : Non Significatif ; S : Significatif)

Concernant la variable de l'âge il n'est également pas retrouvé de différence statistiquement significative puisque l'âge moyen est de :

- 57,2 ans dans l'étude rétrospective.
- 58,4 ans dans l'étude prospective.

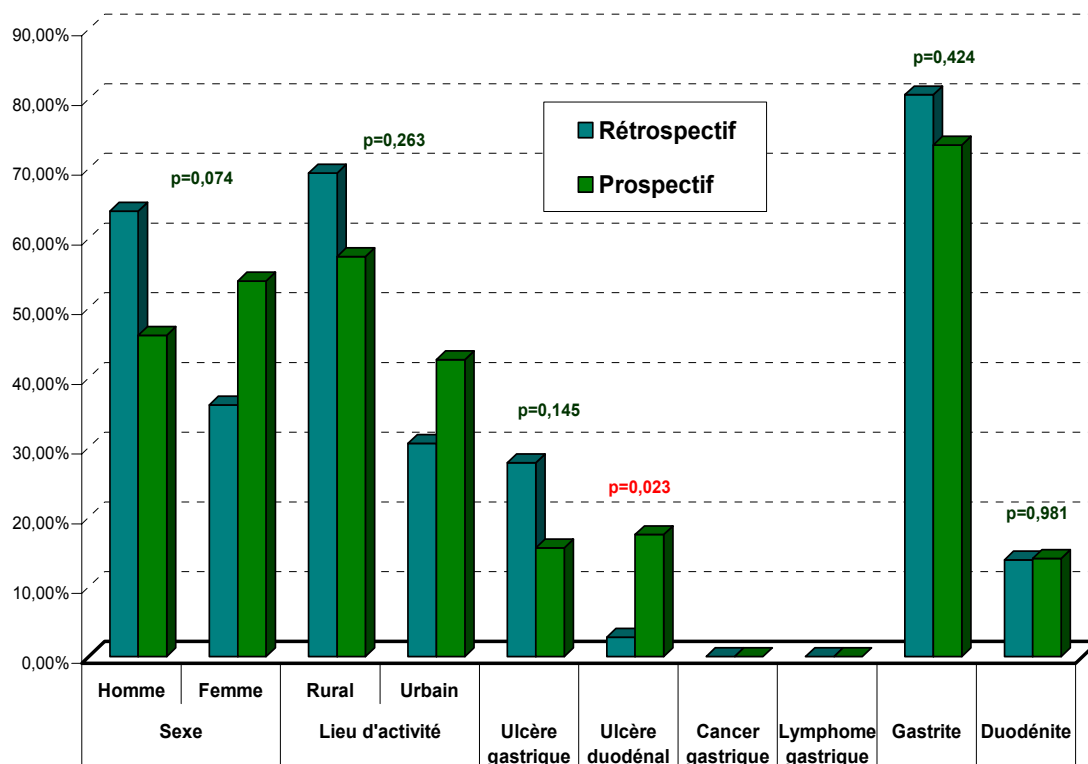


Figure 13. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative des 2 études avec calcul du test statistique du Khi2 (Significativité $p < 0,05$)

La comparaison des 2 populations en fonction de l'indication d'éradication ne retrouve pas non plus de différence statistiquement significative.

		Rétrospectif	Prospectif	p (Khi2)
Indication d'éradication	Formelle	33,3% (n=12)	30,2% (n=19)	0,943 (NS)
	Discutée	66,7% (n=24)	69,8% (n=44)	

Tableau 11. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative des 2 études en fonction de l'indication d'éradication, avec calcul du test statistique du Khi2 (Significativité $p < 0,05$) (NS : Non Significatif ; S : Significatif)

5.5.2. Etude comparative Hp+ :

Comparaison de la prise en charge

L'analyse comparative de l'ensemble du protocole conclut à une amélioration statistiquement significative de la prise en charge.

		Rétrospectif	Prospectif	p (Khi2)
Respect du protocole total	Oui	12,9% (n=4)	46,4% (n=26)	0,002 (S)
	Non	87,1% (n=27)	53,6% (n=30)	

Tableau 12. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative de l'ensemble du protocole, avec calcul du test statistique du Khi2

(Significativité $p < 0,05$) (NS : Non Significatif ; S : Significatif)

Nous avons ensuite détaillé les différentes étapes de la première ligne d'éradication, afin de comprendre à quelle étape de la prise en charge s'est faite l'amélioration :

- La première ligne de traitement :
 - Tendance à l'amélioration sur le plan thérapeutique (71 à 83,9%), non significatif ($p=0,227$).
- Le contrôle d'éradication de première ligne, une fois les patients bien traités :
 - Amélioration significative du contrôle d'éradication (18,2 à 61,7%), significatif ($p=0,005$), une fois les patients bien traités.

		Rétrospectif	Prospectif	p (Khi2)
Première ligne de traitement adaptée	Oui	71% (n=22)	83,9% (n=47)	0,227 (NS)
	Non	29% (n=9)	16,1% (n=9)	
Contrôle d'éradication adapté, avec une première ligne de traitement correcte	Oui	18,2% (n=4)	61,7% (n=29)	0,005 (S)
	Non	81,8% (n=18)	38,3% (n=18)	

Tableau 13. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative des étapes « première ligne de traitement et premier contrôle d'éradication », avec calcul du test statistique du Khi2

(Significativité $p < 0,05$) (NS : Non Significatif ; S : Significatif)

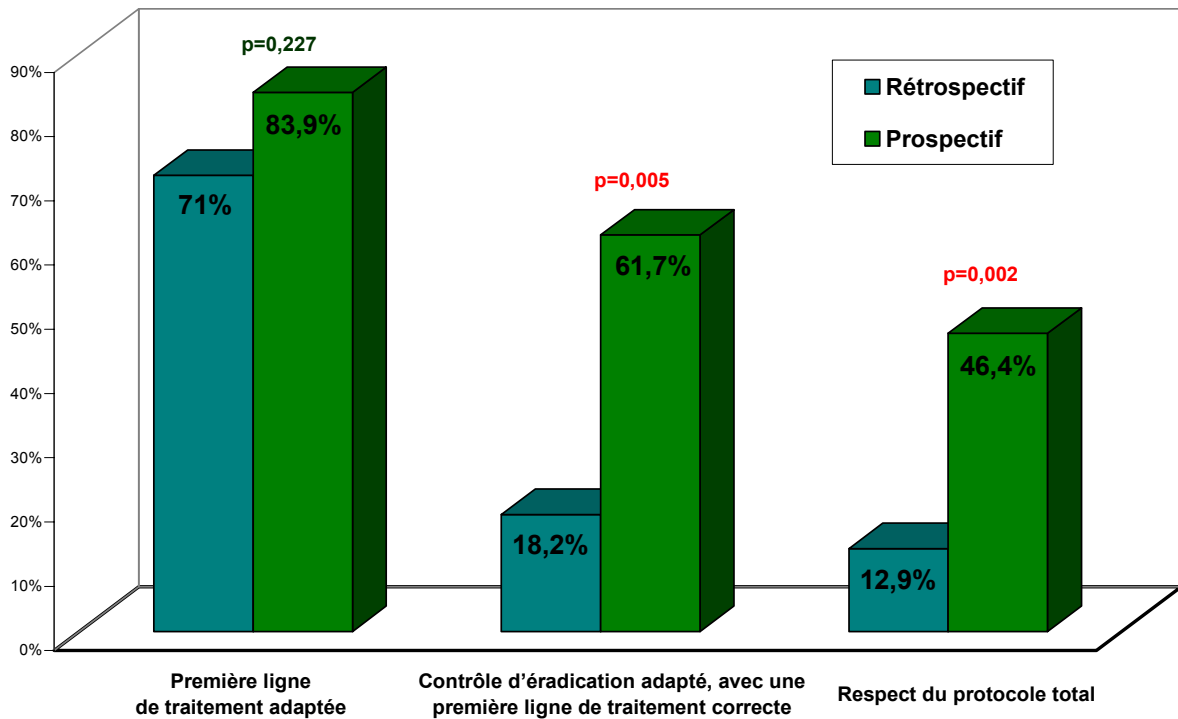
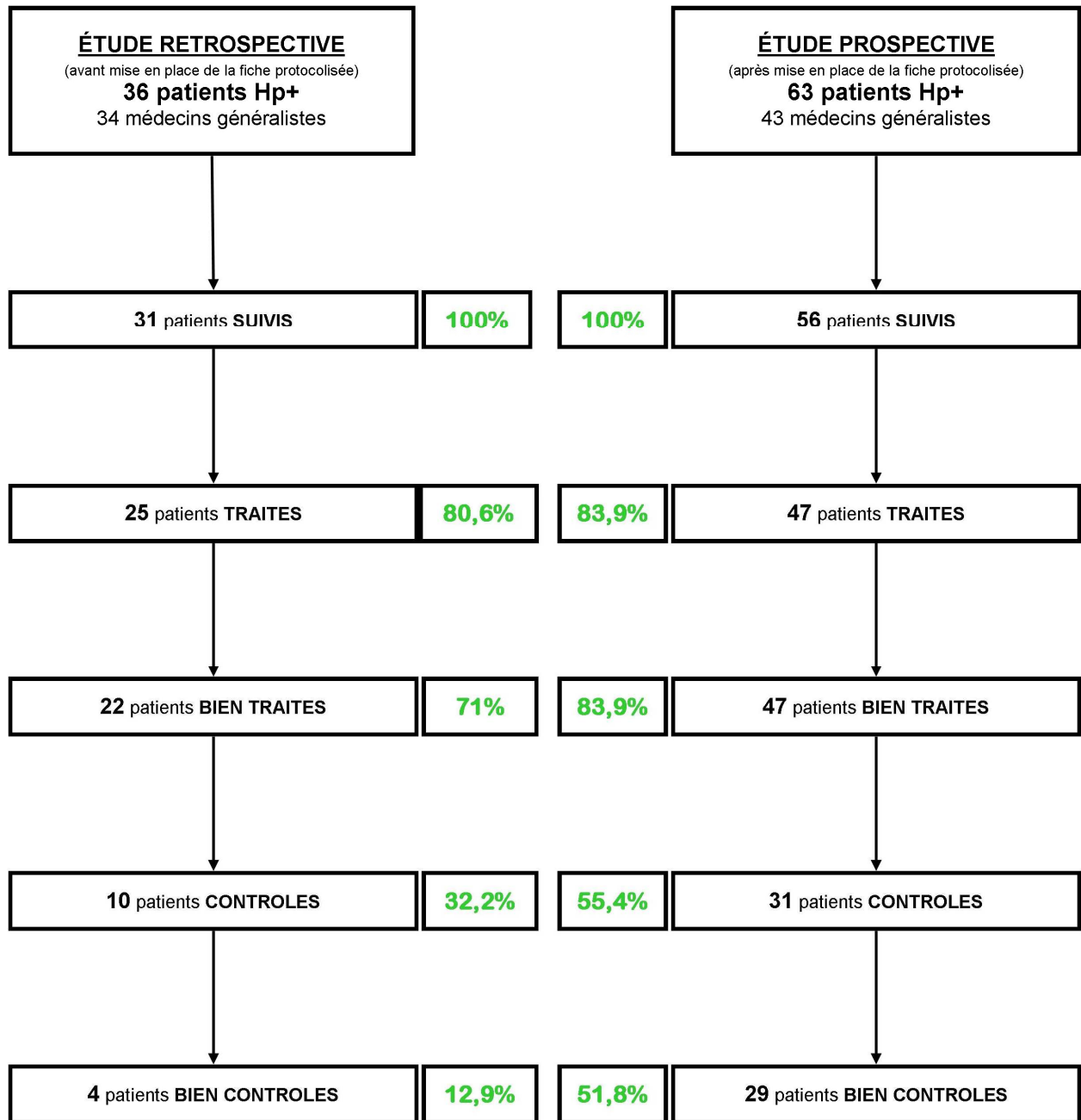


Figure 14. Etude comparative Hp+ : Analyse comparative des 2 études au stade du traitement de première ligne, du contrôle d'éradication de première ligne et du protocole total, avec calcul du test statistique du Khi2 (Significativité $p < 0,05$)

- L'amélioration du protocole total est essentiellement due à une prescription plus fréquente et plus adaptée du contrôle d'éradication.

Comparaison de la prise en charge d'Hp au cours de la première ligne d'éradication



- Amélioration significative ($p < 0,05$) de la prise en charge d'Hp en première ligne de traitement (de 12,9% à 51,8%)

6. Discussion

6.1. EPIDEMIOLOGIE GLOBALE

L'ensemble du travail regroupe un nombre important de patients : 180 dossiers au total, intégrés dans des analyses différentes, entraînant une perte de puissance mais qui reste suffisante pour une bonne analyse.

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude est de 58,81 ans ce qui correspond à une des périodes de plus forte prévalence de l'infection en France (50% au-dessus de 50 ans en 1999) ⁽²⁾.

L'ampleur de cette étude se confirme lorsqu'on analyse ces 180 dossiers qui ont concerné au total 115 médecins traitants.

Ces 115 médecins ont donc été contactés par téléphone (plus de 350 appels), ou par mail (plus de 50 courriels).

La répartition géographique de notre recueil de données est large, tant sur le mode de pratique que sur l'espace géographique :

- Environ un tiers des patients pris en charge en milieu urbain, principalement Annecy et Annecy le Vieux,
- Et deux tiers en milieu rural ou semi rural.
- Une répartition sur un total de 46 communes, dans 3 départements.

La taille de notre étude, tant par le nombre de dossiers inclus, que par la disparité géographique et le nombre de médecins traitants impliqués, confirme la qualité de notre travail et appuie la validité de nos résultats.

6.2. ETUDE RETROSPECTIVE :

Discussion

6.2.1. Etude rétrospective : Critique de la méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective avec les biais que cela induit. L'échantillon de patients est limité (n=36 dont 5 perdus de vue), il n'y a pas eu de randomisation, et quelques pertes d'informations.

Les informations ont été recueillies par téléphone auprès des médecins traitants. Le recueil s'est fait en période d'épidémie grippale, avec parfois le manque de temps et l'agacement du médecin. Les réponses ont pu être rapides, basées sur la mémoire du médecin traitant et non sur le contenu du dossier médical.

- Un biais de recueil est donc probable.

Afin de limiter ce biais, nous n'avons validé que les réponses complètes, incluant la date, les posologies, les rythmes d'administration...

En effet, nous avons considéré que l'impossibilité d'obtenir la date du contrôle d'éradication ou du traitement pouvait être une absence de contrôle.

Le fait de demander au médecin traitant la date de la prescription l'obligeait à rechercher précisément les informations dans le dossier médical, et permettait ainsi de corriger un éventuel souvenir erroné.

Les réponses ont également pu être faussées par la crainte du jugement d'un confrère qui évalue leurs pratiques, dans le cadre d'une étude rétrospective.

En effet, les médecins contactés n'avaient pas été informés de cette enquête en cours, permettant d'avoir ainsi des résultats plus objectifs.

Le point positif de cette étude est qu'elle concerne un nombre important de médecins généralistes (n=34), avec une large répartition géographique.

Elle nous permet de faire le point sur les pratiques habituelles, malgré les biais induits par le caractère rétrospectif du travail.

6.2.2. Etude rétrospective :

Principaux résultats et implications majeures

Malgré le caractère rétrospectif de l'enquête, le taux de participation des médecins reste bon (91,2%, n=36).

Tous les patients avaient un diagnostic histologique d'Hp positif et une indication d'éradication posée par le gastroentérologue :

- 1/3 d'indications formelles (niveau de recommandation A selon la conférence de consensus de Maastricht 3 ^(26,48)).
- 2/3 d'indications discutées (niveau de recommandation B selon la conférence de consensus de Maastricht 3 ^(26,48)).

L'objectif de cette première analyse était une évaluation de la prise en charge habituelle de l'infection à Hp, par le gastroentérologue et le médecin traitant.

- Aucune attitude standardisée de prise en charge n'a été constatée dans cette partie du travail.
- Cette analyse met en évidence l'absence de référent dans la prise en charge :
 - Le médecin traitant s'implique peu et considère que le gastroentérologue s'occupe de l'éradication.
 - Le gastroentérologue pense le plus souvent que le généraliste gère la suite de la prise en charge.
- En l'absence de protocole établi :
 - 20% des patients devant être traités ne le sont pas.
 - 10% supplémentaires reçoivent un traitement inadapté, le plus souvent lié à une mauvaise prescription de l'IPP (double dose administrée en une fois).

Dans la littérature, cette erreur de prescription des IPP induit une perte d'efficacité du traitement d'éradication de 85 à 72% ⁽⁵⁵⁾.

- L'absence de contrôle systématique de l'éradication d'Hp est le constat le plus important : moins d'un patient bien traité sur cinq avait un contrôle d'éradication adapté.

Cette nécessité du contrôle d'éradication ^(26,48,50) n'était pas intégré dans les pratiques habituelles du médecin généraliste.

- Lorsque le contrôle était effectué, les délais recommandés de réalisation du TRU n'étaient pas toujours respectés (délai trop court après antibiothérapie ou traitement par IPP).

Des faux négatifs peuvent résulter d'une diminution de la densité microbienne gastrique après un traitement par IPP ^(42,62), justifiant un délai de 2 semaines après l'arrêt du traitement.

De même, le non respect du délai de 4 semaines après un traitement par antibiotiques, est responsable d'un taux non négligeable de faux négatifs (38% après une antibiothérapie pour des infections pulmonaires ou urinaires ^(42,63)).

- En l'absence de contrôle d'éradication, aucune deuxième ligne de traitement n'a été instaurée.
- Le taux de 12,9% de bonne pratique est catastrophique dans cette étude, alors que la prise en charge initiale était déclenchée par le spécialiste (instauration du traitement ou courrier orienté pour le médecin traitant).

Des taux faibles ont également été rapportés dans l'étude de Jean-Christophe MARTIN ⁽¹⁾, avec uniquement 33% de contrôles d'éradication de première ligne chez les patients traités lors d'une prise en charge orientée par le gastroentérologue (envoi d'un courrier au médecin traitant).

- Ce défaut de prise en charge adaptée justifie et valide notre travail avec la création d'une fiche protocolisée rappelant les recommandations et proposant une place bien définie à chaque intervenant.

6.3. ETUDE PROSPECTIVE Hp+ :

Discussion

6.3.1. Etude prospective Hp+ : Critique de la méthodologie

La principale force de ce travail est le caractère prospectif de la méthode, dans un cadre bien défini, où chacun a son rôle. Les médecins traitants étaient informés du travail de thèse (directement sur la fiche protocolisée).

Les 63 patients inclus sont suffisants pour nous permettre une analyse statistique correcte, malgré les 7 perdus de vue.

L'impact de cette étude est important puisqu'elle concernait 43 médecins généralistes différents, avec une répartition géographique étendue autour d'Annecy.

La participation des médecins traitants a été très bonne (95,4%) puisque seuls 2 médecins ont refusé de participer (1 refus et 1 cessation d'activité).

Cette étude présente toutefois quelques limites.

L'échantillon de population reste limité avec 56 dossiers analysables, et un nombre de dossiers par médecin peu important : plusieurs d'entre eux avaient un seul dossier inclus dans l'étude.

Cependant la majorité des médecins a reçu plusieurs fiches vertes, puisque plus de 1000 fiches avaient été envoyées à la date du recueil. Cette attitude a probablement permis de bien intégrer l'ensemble du protocole dans la pratique habituelle des médecins généralistes.

Ici aussi les informations ont été recueillies par téléphone avec le biais de recueil induit : période hivernale, les réponses ont pu être rapides...

Nous avons donc gardé les mêmes critères de recueil que pour l'étude rétrospective, avec la nécessité d'avoir des informations complètes pour valider les réponses et limiter ce biais de recueil.

L'accueil téléphonique a toujours été cordial même après plusieurs appels insistants, à l'exception de 2 médecins débordés qui ne m'ont pas répondu et dont les patients ont été exclus de l'étude.

La plupart des médecins n'étaient pas surpris, ils se souvenaient de la fiche verte envoyée plusieurs mois auparavant et toujours d'actualité. Plusieurs d'entre eux ont proposé d'inclure d'autres dossiers qu'ils avaient gérés, mais qui ne correspondaient pas avec nos critères d'inclusion.

La fiche verte a été appréciée et considérée comme pratique par de nombreux médecins traitants, qui l'ont conservée à disposition, la plupart du temps dans leur sous-main, leur servant ainsi de référence pour la prise en charge d'Hp.

6.3.2. Etude prospective Hp+ :

Principaux résultats et implications majeures

La participation des médecins traitants a été excellente au cours de cette étude (95,4%). Ceci s'explique probablement par le bon accueil d'un travail de thèse et par la sensibilisation à la problématique (fiche verte reçue plusieurs fois).

Tous les patients avaient une indication d'éradication posée par le gastroentérologue, avec :

- 1/3 d'indications formelles (niveau de recommandation A selon la conférence de consensus de Maastricht 3 ^(26,48)).
- 2/3 d'indications discutées (niveau de recommandation B selon la conférence de consensus de Maastricht 3 ^(26,48)).

La population étudiée était constituée de patients Hp positif (Hp+), le plus souvent de diagnostic histologique, mais également par test respiratoire à l'urée (TRU) ou sérologie.

a) Première ligne de traitement

Une fois le diagnostic d'Hp positif connu, et les médecins sensibilisés par la fiche protocolisée, la mise en route d'un traitement de première ligne n'a eu lieu que dans 83,9% des cas. 16% des patients sont revus par leur médecin traitant avec toutes les informations à disposition et ne sont pas traités.

Les raisons de cette absence de prise en charge ne sont pas claires, et nous n'avons pas d'informations complémentaires permettant d'orienter nos hypothèses, d'autant que les patients non traités ont une indication formelle d'éradication dans un tiers des cas (3/9). Est-ce qu'il s'agit d'un simple oubli, ou le médecin n'est-il pas persuadé de l'utilité de l'éradication ?

Concernant le traitement de première ligne, le point positif de cette étude est la réalisation d'un traitement adapté dans tous les cas.

- A partir du moment où le patient est traité, il est bien traité.

b) Premier contrôle d'éradication

- 61,7% des patients bien traités ont bénéficié d'un contrôle d'éradication.

La problématique soulevée est la même ici aussi : en ayant une information claire et disponible, le nombre de patients contrôlés est de seulement 6 sur 10.

- Pour plusieurs dossiers, les médecins traitants avaient prescrit le test respiratoire, mais il n'a pas été toujours réalisé par les patients.

Une des raisons est donc le manque d'observance pour un test qui est simple de réalisation, mais plus compliqué en pratique avec la nécessité de passer d'abord à la pharmacie puis au laboratoire pour l'analyse. De plus, il doit être effectué à distance des thérapeutiques, et les patients oublient probablement le contrôle par manque d'intérêt évident pour eux.

En conclusion, le TRU reste un examen plus compliqué qu'une simple prise de sang.

Pour information, le nombre de contrôles d'éradication prescrits mais non réalisés dont nous avons eu connaissance concernait 7/46 patients soit 15,2%.

Un autre fait intéressant est l'absence de contrôle prescrit par le médecin traitant pour des raisons qui nous ont été justifiées lors des contacts téléphoniques :

- Pour 2 patients il s'agissait de diagnostics concomitants de pathologies graves (cancer).
- Un des patients était grabataire avec impossibilité de réaliser le contrôle au laboratoire.

Ces patients ont donc été traités mais le contrôle n'a volontairement pas été réalisé.

Dans 2 autres cas, le contrôle d'éradication était inadapté :

- Prescription d'une sérologie qui est utilisable pour le contrôle d'éradication ⁽⁵⁰⁾ mais n'est pas validée dans notre étude.
- Un examen réalisé trop précocement.

- Il reste environ 10% des patients qui n'ont pas été contrôlés et pour lesquels nous n'avons pas d'explications.
- Mais cette nécessité du contrôle d'éradication semble être intégrée dans la pratique courante du médecin généraliste.

c) Les résistances à la première ligne de traitement

Le taux de succès de la première ligne de traitement était de 79,3% dans notre étude, ce qui est compatible avec les données de la littérature ^(26,50,55,57).

d) Deuxième ligne de traitement

- La prise en charge au long cours a été bien intégrée.

A partir du moment où le patient a été traité et contrôlé positif, le médecin ne s'arrête pas là et poursuit le protocole d'éradication sans recourir au spécialiste.

- En effet 100% des patients ont été traités en seconde ligne, dont un qui n'a pas eu un traitement d'une durée suffisante.

e) Deuxième contrôle d'éradication

- La prise en charge s'est poursuivie avec la prescription systématique du contrôle d'éradication qui n'était pour le moment réalisé que chez 3 patients.

Les 4 autres patients étaient en attente de résultat, notre recueil de données ayant été effectué trop tôt malgré plusieurs mois de délai.

f) Conclusions de cette étude prospective Hp+

- La participation des médecins traitants a été excellente, ils ont pu gérer seul le suivi du protocole, avec une observance des patients qui semble correcte.
- La prise en charge s'est poursuivie de manière adaptée malgré les longs délais nécessaires pour la réalisation de l'ensemble du protocole.
- L'ensemble des résultats n'a pas conduit à une troisième ligne d'éradication ; le médecin traitant a été l'acteur principal et efficace de la prise en charge.
- La fiche protocolisée a été acceptée et appréciée par plusieurs praticiens, et les éloges téléphoniques sur le côté pratique et utile de celle-ci ont été nombreux.
- Bien que ces résultats soient encourageants, le taux de réussite de l'ensemble du protocole reste faible (moins d'un patient sur deux (46,4%)) et des progrès restent à faire :
 - Sur les causes de non-traitement primaire.
 - Sur la nécessité de réaliser un contrôle systématique par Test Respiratoire à l'Urée (TRU).
- On peut tout de même espérer une amélioration de la prise en charge globale d'Hp puisque nous sommes aujourd'hui à 18 mois de l'instauration de notre fiche protocolisée. En effet notre étude a été réalisée juste après l'instauration de notre fiche, et les recommandations sont peut être mieux intégrées à ce jour dans les pratiques courantes.

6.4. ETUDE PROSPECTIVE Hp- ou Hp non réalisée, Prise en charge des indications formelles d'éradication : Discussion

6.4.1. Etude prospective histologie Hp- ou Hp non réalisée : Critique de la méthodologie

Il s'agit d'une analyse prospective ce qui lui donne sa valeur.

Elle est observationnelle, avec une évaluation des pratiques professionnelles, après instauration de la fiche protocolisée.

Elle inclut un échantillon modeste de patients avec une indication formelle d'éradication (57 patients avec une histologie Hp négative et 28 patients n'ayant pas eu d'histologie Hp), qui n'ont pas été randomisés.

En revanche de nombreux médecins généralistes sont concernés, répartis autour de la région annecienne mais aussi plus loin dans l'Ain ou la Savoie.

Ici aussi les données ont été recueillies par téléphone avec un probable biais de recueil, et parfois un malaise ressenti suite à l'absence de prescription d'un second contrôle de l'éradication.

L'important recueil d'information lors de cette étude nous permet d'appuyer notre attitude de départ : il faut contrôler l'absence d'Hp par un deuxième test.

En effet, compte tenu de l'analyse histologique (2 à 3 biopsies en moyenne), un second contrôle paraît justifié.

Si l'histologie n'a pas été réalisée, ce second contrôle devient indispensable pour tous ces patients ayant une indication formelle d'éradication.

La sensibilité de l'histologie est nettement augmentée après plusieurs biopsies comme le montre l'analyse du Dr Courillon-Mallet : le nombre recommandé est de 2 biopsies dans l'antra, 2 dans le fundus et si possible une biopsie de la petite courbure gastrique ⁽⁵⁰⁾.

La sérologie a été choisie et proposée comme examen de seconde ligne pour dépister les faux négatifs de l'histologie, et ceci reste discutable.

Nous avons fait ce choix après réflexion et pour plusieurs raisons ^(41,42,45,46) :

- Facilité de réalisation par rapport à un test respiratoire.
 - Elle peut être rajoutée dans le cadre d'un bilan sanguin de surveillance, avec une observance probablement meilleure.
- Réalisable de suite, dès que le médecin revoit le patient en consultation, même pour ceux déjà en cours de traitement par IPP, et potentiellement faux négatifs pour le TRU.
 - De plus, l'utilisation du TRU aurait nécessité des délais plus longs, avec le risque d'oublier la prise en charge d'Hp à distance.
- Elle n'a pas les mêmes limites diagnostiques que l'histologie, contrairement au TRU (notamment en cas de traitement préalable par IPP ou antibiotiques).
- L'avantage est une valeur prédictive négative élevée avec une valeur prédictive positive conservée :
 - Le risque minime est de traiter à tort des patients ayant une sérologie positive ancienne qui ne s'est pas négativée avec le temps.
 - Mais l'éradication spontanée de la bactérie étant rare, le risque de traiter à tort de nombreux patients reste limité ^(41,42,45,46).
 - Il est probable qu'en cas de sérologie positive chez un patient ayant des antécédents d'éradication, un nouveau test respiratoire soit réalisé avant d'instaurer un traitement antibiotique.
- Ce choix de la sérologie est par ailleurs validé dans la conférence de consensus de Maastricht 4 ⁽²⁷⁾, où elle est recommandée s'il y a un risque de faux négatif avec les autres tests diagnostiques.

6.4.2. Etude prospective histologie Hp- ou Hp non réalisée :

Principaux résultats et implications majeures

- L'objectif était une évaluation des pratiques professionnelles concernant la prise en charge des patients dont le statut Hp était négatif à l'histologie ou n'était pas réalisé. Les médecins étaient aidés de la fiche protocolisée.

47 médecins généralistes étaient concernés pour 57 patients avec une histologie négative.

25 médecins étaient concernés pour 28 patients n'ayant pas eu d'histologie pour diverses raisons (mauvaise tolérance de l'examen, hémorragies, patient déjà sous IPP...).

La participation des médecins a été de 95,8% dans l'analyse des Hp négatifs et 100% dans l'analyse des Hp non réalisés.

- Tous les patients avaient une indication formelle d'éradication, donc une indication formelle de recherche d'Hp :
 - La sérologie que nous avons conseillée ou un TRU aurait du être réalisé en l'absence de recherche histologique.
 - Concernant les patients avec un résultat histologique négatif, un second contrôle de l'absence d'Hp nous paraissait justifié.

En effet, l'analyse des biopsies réalisées permettant de retenir un statut Hp négatif confirme la nécessité d'un second test diagnostique : en moyenne 2,56 biopsies par patient.

La littérature conseille 2 biopsies de l'antré, 2 biopsies du fundus et si possible une biopsie de la petite courbure gastrique pour que l'examen soit valable et serve de référence ^(25,26,40,41,42,50).

Même si des biopsies de la petite courbure (angulus) sont fréquemment insérées dans le pot des prélèvements antraux, le nombre de prélèvements reste insuffisant dans la prise en charge initiale par le gastroentérologue.

- Les résultats permettent de conclure à une prise en charge diagnostique insuffisante :
 - 22,9% des patients avec une histologie Hp négative ont un second test diagnostique.
 - 40% des patients dont l'histologie Hp n'a pas été réalisée ont eu un test diagnostique non invasif.

- Nous pensons que la partie diagnostique de l'infection doit être du domaine du gastroentérologue.

La prise en charge de l'éradication se fera ensuite par le médecin généraliste.

Le spécialiste n'interviendra alors qu'en troisième ligne de traitement ou en cas d'allergie, sur la demande du médecin traitant.

- Le gastroentérologue doit donc insister pour réaliser une prise en charge diagnostique optimale dès le départ.

Il est impératif que le gastroentérologue fasse 4 ou 5 biopsies puisqu'il est l'acteur initial de la prise en charge.

Il est également souhaitable qu'il remette lui-même l'ordonnance de sérologie d'Hp ou de TRU s'il ne pratique pas de biopsies (avec un résultat à montrer au médecin traitant).

- En effet, le médecin généraliste n'est pas encore sensibilisé sur l'attitude à adopter en cas de prise en charge diagnostique incomplète au départ.

Il ne remet pas en cause un prélèvement histologique, quelque soit le nombre ou la qualité des biopsies réalisées.

Il n'a peut-être pas prescrit de sérologie car les gastroentérologues ne l'ont pas habitué à gérer des résultats de sérologie.

- L'absence d'attitude standardisée apparaît ici responsable de la non-prescription d'un second test diagnostique non invasif.

6.5. ETUDE COMPARATIVE Hp+, Avant et après instauration de la fiche: Discussion

6.5.1. Etude comparative Hp+ : Critique de la méthodologie

Nous avons ici comparé une étude rétrospective qui était un état des lieux, avec une étude prospective de prise en charge protocolisée.

Les 2 études ont des populations comparables. Ceci permet une bonne analyse des résultats, qui nous confirme la réelle efficacité de notre fiche protocolisée.

Il existe probablement un biais de suivi. La réponse du médecin traitant n'est pas motivée de la même façon lors du recueil de données au cours des 2 études, entre une évaluation « surprise » de ses pratiques et l'évaluation d'un protocole dont il est l'un des acteurs avertis.

6.5.2. Etude comparative Hp+ :

Principaux résultats et implications majeures

Les 2 populations étudiées (étude rétrospective et étude prospective) étaient comparables, sauf sur l'item « ulcère duodéal ».

Néanmoins, la répartition des indications d'éradication (formelle/discutée) était comparable dans les deux études ($p=0,943$)

La mise en place de la fiche protocolisée nous a permis d'atteindre l'objectif principal fixé au départ.

- L'amélioration de la prise en charge de l'infection à Hp est très significative sur l'ensemble du protocole passant de 12,9% à 46,4% ($p=0,002$) des pratiques recommandées.

Cette amélioration s'est faite sur la mise en place d'un traitement adapté, de 71% à 83,9% de traitements corrects, même si la différence n'est pas significative (par manque de puissance de notre étude).

Cependant, dans les 2 études 15 à 20% des patients ne sont pas traités, et les raisons de ce non-traitement primaire ne sont pas connues. Ce n'est pas dépendant :

- Du médecin traitant
(patients non traités et bien traités chez le même médecin).
- De l'âge du patient.
- D'autres pathologies associées.

- Est-ce un oubli du médecin traitant ?

Il faut donc poursuivre la sensibilisation des médecins généralistes.

L'apport le plus important de la fiche a été sur le contrôle systématique de l'éradication de première ligne : de 18,2% à 61,7%, différence nettement significative ($p=0,005$).

- La nécessité du contrôle d'éradication à la suite d'une ligne de traitement a été le message clé lors de ce travail, et il a été bien intégré dans la pratique des médecins traitants.

Ces résultats vont dans le sens de la thèse du Docteur Jean-christophe MARTIN ⁽¹⁾. Dans ce travail, le contrôle d'éradication de première ligne était réalisé :

- dans 33% des cas lors d'une prise en charge par le médecin traitant orienté par le gastroentérologue
- dans 64% des cas lors d'une prise en charge intégrale par les gastro-entérologues.

Ces résultats sont également confirmés dans la thèse du Docteur Maud Meritto ⁽⁶⁴⁾, où la prise en charge dite « logique » d'Hp par les gastroentérologues était faite dans 69,7% des cas.

Ces données sont intéressantes car elles montrent que lorsque la prise en charge est assurée par un acteur unique, on obtient des taux de contrôle corrects.

Ce n'est pas en opposition avec le postulat de notre thèse, car le médecin généraliste obtient des résultats similaires avec la fiche protocolisée dans notre étude.

De plus, le médecin traitant est amené à suivre au long cours le patient plus facilement que le gastroentérologue.

Pour information, il y a environ 300 indications formelles d'éradication au Centre Hospitalier de la Région d'Annecy par an pour 4 médecins spécialistes, et leur disponibilité est moins importante qu'un médecin généraliste.

- Les recommandations pour la prise en charge d'Hp sont bien établies dans les consensus français ^(24,25), européens ⁽²⁶⁾ et sur l'ensemble des continents ^(28,29,30).

Mais ces informations devaient être associées aux comptes-rendus de gastroscopie pour optimiser leur mise en pratique par le médecin traitant. Il devient alors l'intervenant central dans la prise en charge d'Hp.

Toutes les informations existent pour qu'il puisse prendre en charge les patients, sans avoir besoin de recourir au spécialiste dans la majorité des cas.

En effet, un seul avis spécialisé a été demandé au cours de notre étude prospective. Il concernait un échec de première ligne de traitement pour un patient allergique aux antibiotiques de seconde ligne.

Aucun traitement de troisième ligne n'a été nécessaire.

La prise en charge de seconde ligne a également eu des résultats satisfaisants avec la prescription d'un nouveau contrôle d'éradication, désormais intégré dans les pratiques courantes.

- La mise à disposition d'informations adaptées a permis au médecin traitant de suivre et de prendre en charge correctement le patient infecté par *Helicobacter pylori*.

A l'heure de la mise en place des traitements séquentiels ⁽²⁷⁾ et de l'augmentation des résistances à la clarithromycine (26% en France) ⁽⁵⁴⁾, nos résultats sont corrélés aux données actuelles avec 79,3% de réussite de la première ligne de traitement (75 à 90% selon les études) ⁽⁵⁵⁾.

- Ces résultats confirment que le médecin traitant est l'acteur idéal pour la prise en charge d'Hp.
- Si les nouveaux traitements à venir (traitement séquentiel ^(27,60,61) et quadrithérapie bismuthée ^(56,58,59)) sont validés ultérieurement, la modification de la fiche protocolisée permettra au médecin généraliste de rester l'acteur le mieux placé pour la mise en pratique de ces nouvelles recommandations.

6.6. HYPOTHESES ET PERSPECTIVES

Peu d'études et de publications existent pour évaluer la prise en charge d'Hp en pratique courante.

Les grandes études réalisées cherchent toujours à optimiser les traitements, avec l'évaluation des traitements séquentiels ⁽⁶⁰⁾, permettant une amélioration de l'éradication de première ligne de 77% à 89%, et peut-être prochainement la quadrithérapie bismuthée ^(58,59).

Les bonnes pratiques dans notre étude rétrospective ne sont présentes que dans 12,9% des cas, et le bénéfice que l'on peut espérer est donc important.

La fiche protocolisée répond en partie à ces attentes, mais il reste encore du travail pour optimiser cette prise en charge.

L'instauration de la fiche a permis de délivrer systématiquement des traitements adaptés, il reste donc seulement à faire passer le message du contrôle impératif de l'éradication d'Hp.

Avec cette campagne de sensibilisation, on peut espérer à terme un meilleur taux de non-traitement primaire, ainsi qu'une recherche systématique par une deuxième méthode.

Pour obtenir de meilleurs résultats, il nous paraît indispensable que le gastroentérologue assure correctement le diagnostic initial de l'infection et transmette les résultats au médecin traitant pour que celui-ci assure la suite de la prise en charge.

Cette conduite à tenir pratique est en cours d'application au Centre Hospitalier de la Région d'Annecy.

Nous pensons que la fiche que nous avons conçue devrait être utilisée par les autres centres de gastroentérologie : la disponibilité immédiate des recommandations et des bonnes pratiques est la garantie d'une prise en charge efficace par le médecin traitant.

Une information standardisée, précise et répétée sera la meilleure des formations continues.

C'est pour ces raisons que l'arbre décisionnel a désormais été simplifié et intégré directement dans les comptes-rendus de gastroscopie de l'hôpital d'Annecy, avec les mises à jour des indications d'éradication d'Hp de Maastricht 4 ⁽²⁷⁾.

L'arrivée prochaine des nouvelles thérapeutiques sera plus compliquée à mettre en œuvre, avec un problème d'observance probable, tant du côté prescripteur que du côté patient.

Cependant la mise en application des nouvelles recommandations pourra certainement être facilitée par la simple modification de notre fiche protocolisée.

7. Conclusion

Thèse soutenue par : Philippe CROZE

Titre : Amélioration de la prise en charge de l'infection à Helicobacter Pylori en médecine générale. Impact de l'instauration d'une fiche protocolisée jointe aux comptes-rendus de gastroscopie au Centre Hospitalier de la région d'Annecy.

CONCLUSION

Depuis sa découverte par Warren et Marshall il y a bientôt 30 ans, Helicobacter pylori a été universellement reconnu comme le principal agent étiologique de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale et de la carcinogenèse gastrique.

En 2011, de nombreux consensus (Maastricht 3⁽²⁶⁾...) existent pour la prise en charge de l'infection à Helicobacter pylori, néanmoins, la mise en application de ces recommandations n'a pas été évaluée en médecine générale.

Nous avons donc pour objectif de montrer que le médecin généraliste était l'acteur le plus adéquat pour envisager l'éradication d'Helicobacter pylori.

En effet, l'attitude consensuelle établie par les sociétés savantes, tant sur le traitement que sur les délais et les types de contrôle d'éradication, permet d'envisager une prise en charge optimale sans avoir recours au spécialiste, une fois le diagnostic fait.

Nous avons donc élaboré une fiche protocolisée synthétisant les recommandations, jointe systématiquement à tous les comptes-rendus de gastroscopie, du 1^{er} mars 2010 au 31 juillet 2010 (n=600). Durant cette période, le médecin généraliste devenait l'unique acteur de la prise en charge, afin d'optimiser l'observance et le suivi thérapeutique.

Notre travail a consisté en la réalisation de deux études :

- La première, rétrospective, a évalué la prise en charge de l'infection à Helicobacter pylori dans la pratique courante d'un centre hospitalier.

Dans cette étude, le rôle respectif de chaque intervenant n'apparaît pas clairement défini. Les résultats sur 36 dossiers consécutifs montrent une prise

en charge optimale uniquement dans 12,9% des cas, essentiellement du a un manque de contrôle d'éradication d'un traitement de première ligne.

- La seconde étude, prospective, a évalué l'utilisation de la fiche protocolisée sur 63 patients consécutifs, Helicobacter pylori positif, chez 43 médecins généralistes.

Les résultats montrent une prise en charge optimale dans 46,4% des cas, amélioration statistiquement significative ($p < 0,01$), par le recours à un traitement antibiotique plus adapté (83,9%) et à un contrôle d'éradication correct (63%).

Dans cette deuxième étude, aucun traitement de troisième ligne n'a été nécessaire, et le seul recours au gastro-entérologue a été l'adaptation d'un traitement de deuxième ligne (allergie amoxicilline).

Malgré ces résultats en partie décevants, puisque moins d'un patient sur deux a eu un protocole d'éradication complet, l'utilisation de notre fiche protocolisée a permis au médecin généraliste d'être l'acteur principal et efficace du traitement d'éradication d'Helicobacter pylori.

Notre fiche, dorénavant intégrée aux comptes-rendus de gastroscopies du Centre Hospitalier de la Région d'Annecy, mériterait d'être utilisée par l'ensemble des gastro-entérologues, et pourrait probablement faciliter l'observance des éventuelles évolutions thérapeutiques à venir (traitements séquentiels d'Helicobacter pylori).

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 06 Juillet 2011

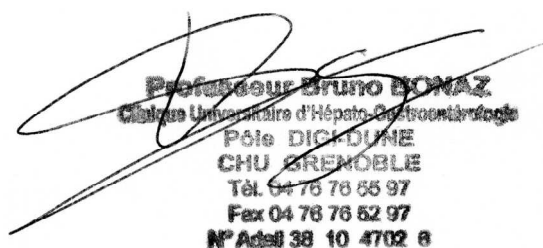
LE DOYEN

Professeur Jean-Paul ROMANET



LE PRESIDENT DE THESE

Professeur Bruno BONAZ



Glossaire

Afssaps	: Agence Française de Sécurité Sanitaire
AINS	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
A/C/IPP²	: Amoxicilline+Clarithromycine+IPP double dose en 2 prises par jour
A/M/IPP²	: Amoxicilline+Metronidazole+IPP double dose en 2 prises par jour
CHRA	: Centre Hospitalier de la Région d'Annecy
C/M/IPP²	: Clarithromycine/Metronidazole/IPP double dose en 2 prises par jour
¹³C	: Carbone marqué
¹³CO₂	: Dioxyde de carbone avec carbone marqué
DCI	: Dénomination Commune Internationale
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Hp	: Helicobacter pylori
Hp-	: Helicobacter pylori négatif
Hp+	: Helicobacter pylori positif
IPP	: Inhibiteurs de la Pompe à Protons
MALT	: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
PCR	: Polymérisation en Chaîne ou amplification génique
TRU	: Test Respiratoire à l'Urée marquée ¹³ C

Annexes

Annexe 1. La fiche de recueil de données

NOM **PRENOM** **Date naissance** **Sexe**

Date examen **Médecin traitant :** **Tel :**
Ville :
 Urbain / Rural

Pathologie : Ulcère Gastrique Ulcère Duodénal Cancer Lymphome Gastrite Dyspepsie Autre :

Indication éradication : formelle discutée non

Histologie : positive négative Non fait Date :

Sérologie : positive négative Douteuse Non fait Date :

TRU : positif négatif Non fait Date :

Traitement 1 : oui non Pourquoi non : **Date :**

Lequel : Amoxicilline/Clarythromycine/IPP² Clarythromycine/Metronidazole/IPP² Amoxicilline/Metronidazole/IPP²
 Autre :

Durée :

Traitement 1 complet : oui non Pourquoi non :

Contrôle 1 : oui non **Date :**

Lequel : TRU Gastroskopie Sérologie Autre :

Délai OK : **Antibiotique :** oui non **IPP :** oui non

Résultat 1 : positif négatif doute

Traitement 2 : oui non Pourquoi non : **Date :**

Lequel : Amoxicilline/Clarythromycine/IPP² Clarythromycine/Metronidazole/IPP² Amoxicilline/Metronidazole/IPP²
 Autre :

Durée :

Traitement 2 complet : oui non Pourquoi non :

Contrôle 2 : oui non **Date :**

Lequel : TRU Gastroskopie Sérologie Autre :

Délai OK : **Antibiotique :** oui non **IPP :** oui non

Résultat 2 : positif négatif doute

Avis gastro-entérologue : oui non autre : **Date :**

Suite prise en charge : Antibiogramme PCR aucune autre :

Bibliographie

1. **Martin JC, Bredin C, De Korwin JD.** 2009. « Le contrôle de l'éradication de Helicobacter Pylori. Etude prospective comparative dans deux centres hospitaliers de l'Est de la France. » *Thèse de Médecine Générale, Faculté de médecine de Nancy, Université Henri Poincaré, Nancy 1.* 30 Novembre 2009.
2. **Broutet, N.** 1999. « Épidémiologie de l'infection à Helicobacter pylori ». *Revue Française des Laboratoires* 1999 (316) (octobre): 25-31.
3. **De Korwin, JD.** 2007. « Helicobacter pylori ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 31 (12) (décembre): 1110-1117.
4. **Tankovic J, Delchier JC.** 2010. « Données actuelles sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori ». *Antibiotiques* 12 (3) (septembre): 137-144.
5. **Mégraud F.** 2003. « Quand et comment s'infecte-t-on par Helicobacter pylori ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2003;27:374-379
6. **Lamouliatte H, Cayla R, Zerbib F, De Mascarel A, Mégraud F.** 2006. « L'éradication de Hélicobacter pylori est définitive. Résultats d'une étude avec suivi à long terme ». SNFGE, communication orale 20 mars 2006.
7. **Mégraud F.** 2008. « Helicobacter pylori : caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques ». *La Presse Médicale* 37(3)(mars):507-512.
8. **Contreras M, Labigne A.** 2003. « Quels sont les facteurs de virulence de Helicobacter pylori ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2003;27:401-408.
9. **Lamarque D, Tran Van Nhieu J, Breban M.** 2003. « Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aiguë et chronique par Helicobacter pylori ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2003;27:391-400.
10. **Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M.** 1975. « A model for gastric cancer epidemiology ». *The Lancet* 306 (7924) (juillet 12): 58-60.
11. **Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ.** 2001. « Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer ». *The New England Journal of Medicine* 345 (11) (septembre 13): 784-789.

- 12. Vallot T, Mathieu N.** 2007. « Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours ». EMC (Elsevier Masson SAS), Gastro-entérologie, 9-023-D-10, 2007.
- 13. Klinkenberg-Knol Elly C, Frits Nelis, Dent J, Pleun Snel, Mitchell B, Prichard P, Lloyd D, et al.** 2000. « Long-term Omeprazole treatment in resistant gastro-oesophageal reflux disease: Efficacy, safety, and influence on gastric mucosa ». *Gastroenterology* 118 (4) (avril): 661-669.
- 14. Correa P, Houghton JM.** 2007. « Carcinogenesis of *Helicobacter pylori* ». *Gastroenterology* 133 (2) (août): 659-672.
- 15. Delchier JC.** 2008. « Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique ». *La Presse Médicale* 37 (3, Part 2) (mars): 519-524.
- 16. Maamouri N, Cheikh I, Ben Hriz F, Belkahla N, Ouerghi H, Chaabouni H, Ben Mami N.** 2006. « Rôle de l'infection a *Helicobacter pylori* dans l'étiopathogénie de l'adénocarcinome gastrique ». *La Revue de Médecine Interne* 27 (Supplément 3) (décembre): S367.
- 17. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Mégraud F, Xiao SD, Sugano K, Nyrén O.** 2005. « *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer : a state-of-the-art critique ». *American Journal of Gastroenterology* 2005;100:2100-2115.
- 18. Courillon-Mallet A.** 2009. « *Helicobacter pylori* et cancer gastrique : qui «prévenir» ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 33 (4) (avril): 301-305.
- 19. Kuipers EJ.** 1999. « Review article : exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. » *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(Suppl. 1):3-11.
- 20. Delchier JC.** 2009. « Eradication de l'infection *Helicobacter pylori* et prévention du cancer gastrique ». *Cancero dig.* Vol. 1 n°4 2009:303-306.

- 21. Wong, Benjamin Chun-Yu, Shiu Kum Lam, Wai Man Wong, Jian Shun Chen, Ting Ting Zheng, Rui E. Feng, Kam Chuen Lai, et al.** 2004. « Helicobacter pylori Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China ». *JAMA : The Journal of the American Medical Association* 291 (2) (janvier 14): 187 -194.
- 22. Bretagne JF.** 2003. « Faut-il éradiquer Helicobacter pylori pour prévenir le cancer gastrique ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2003;27:440-452.
- 23. Delchier JC.** 2004. « Les lésions pré-cancéreuses gastriques : quelle prévention ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 28 (5, Supplément 1) (mai): 172-177.
- 24. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.** 2005. « Mise au point. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de Helicobacter pylori chez l'adulte et l'enfant. » *Afssaps*. Septembre 2005.
- 25. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).** 1999. « Révision de la conférence 1999 de consensus 1995 Helicobacter pylori. »
- 26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ.** 2007. « Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report ». *Gut* 56 (6) (juin 1): 772 - 781.
- 27. Symposium on From EBM through Medical Guidelines to HTA, Florence (Italy), November 11th, 2010, Workshop on Maastricht 4 – Florence Guidelines** Florence (Italy), November 12th – 13th, 2010, Organized by European Helicobacter study group, faculty of medicine and surgery – University of Florence, Otto Von Guericke University, Magdeburg and Fondazione Internazionale Menarini.
- 28. Chey, William D, Benjamin C Y Wong.** 2007. « American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection ». *The American Journal of Gastroenterology* 102 (8) (août): 1808-1825.
- 29. Fock, Kwong Ming, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Shu Dong Xiao.** 2008. « Asia–Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention ». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23 (3) (mars): 351-365.

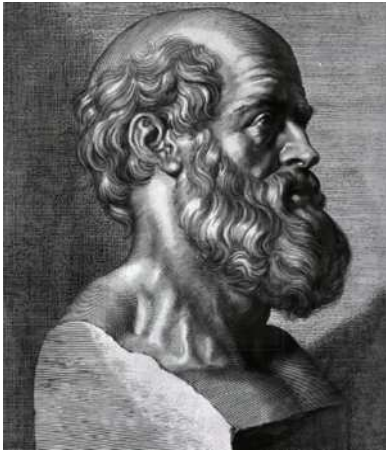
- 30. Fock, Ming K, Katelaris P, Sugano K, Tiing Leong Ang, Hunt R, Nicholas J Talley, Shiu Kum Lam.** 2009. « Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection ». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24 (10) (octobre): 1587-1600..
- 31. Delchier JC.** 2003. « Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de *Helicobacter pylori* ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2003;27:453-458.
- 32. Charpignon C, Courillon-Mallet A, Lesgourgues B, Nahon S, Pelaquier A, Guez C, Hamon H, Morin T, Rosa I, Bour B, Pierre-Nicolas M, Abdelli N, Macaigne G, et les centres ANGH.** 2010. « Etude descriptive des ulcères gastro-duodénaux en France, résultats préliminaires. » *Association Nationale des Gastroentérologues des Hôpitaux Généraux, communication orale.*
- 33. Malfertheiner P, KL Chan F, EL McColl K.** 2009. « Peptic ulcer disease ». *The Lancet* 374 (9699) (octobre 24): 1449-1461.
- 34. Ducrotté P.** 2006. « Traitement d'une dyspepsie ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 30 (3) (mars): 408-414.
- 35. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs JC, Snel P, Luckers AEG, et al.** 2000. « Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during Omeprazole therapy ». *Gut* 46 (5) (mai 1): 615 -621.
- 36. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X.** 2005. « Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users ». *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 21 (12) (juin): 1411-1418.
- 37. Huang Jia-Qing, Subbaramiah Sridhar, Richard H Hunt.** 2002. « Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis ». *The Lancet* 359 (9300) (janvier 5): 14-22.
- 38. Francis K, Chan L, Chung S, Bing Yee Suen, Yuk Tong Lee, Wai Keung Leung, Vincent K, Leung S, Justin C. Y. Wu, James Y. W. Lau, Yui Hui, Moon Sing Lai, Henry L.Y. Chan, Joseph J.Y. Sung.** 2001. « Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. » *New England Journal of Medicine*, Vol 344, n°13, 29/03/2001, 967-973.

- 39. De Korwin JD.** 2008. « Existe-t-il des manifestations extra-digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* ? » *La Presse Médicale* 37 (3, Part 2) (mars): 525-534.
- 40. Laheij, Robert J. F., Wink A. de Boer, Jan B. M. J. Jansen, Henk J. J. van Lier, Peter M. Sneeberger, et Andre L. M. Verbeek.** 2000. « Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard ». *Journal of Clinical Epidemiology* 53 (7) (juillet): 742-746.
- 41. Ricci C, Holton J, Vaira D.** 2007. « Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests ». *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 21 (2) (avril): 299-313.
- 42. De Korwin JD.** 2003. « Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori* ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2003;27:380-390.
- 43. De Korwin JD, Stoessel P, Rihn B, Conroy MC, Lozniewski A, Weber M, Le Faou A.** 1997. « Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* par Polymerase Chain Reaction: liquide gastrique ou biopsie gastrique ? » *La Revue de Médecine Interne* 18 (Supplément 2) (mai): s219.
- 44. Kato, Seiichi, Kyoko Ozawa, Mutsuko Konno, Hitoshi Tajiri, Norikazu Yoshimura, Toshiaki Shimizu, Takuji Fujisawa, Daiki Abukawa, Takanori Minoura, Kazuie Inuma.** 2002. « Diagnostic accuracy of the ¹³C-urea breath test for childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study ». *The American Journal of Gastroenterology* 97 (7) (juillet): 1668-1673.
- 45. Mock T, Yatscoff R, Foster R, Hyun JH, In-Sik Chung, Chan-Sup Shim, Yacyshyn B.** 1999. « Clinical validation of the Helikit(TM): a ¹³C urea breath test used for the diagnosis of *Helicobacter Pylori* infection ». *Clinical Biochemistry* 32 (1) (février): 59-63.
- 46. Gisbert JP, Pajares JM.** 2005. « ¹³C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection ». *Digestive and Liver Disease* 37 (12) (décembre): 899-906.
- 47. De Korwin JD.** 2007. « Infection à *Helicobacter pylori*: quoi de neuf après le prix Nobel ? » *La Revue de Médecine Interne* 28 (6) (juin): 359-362.

- 48. Delchier JC.** 2006. « Quelles recommandations pour le management de l'infection à *Helicobacter pylori* après la troisième conférence de consensus européenne (Maastricht 3) ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 30 (12) (décembre): 1361-1364.
- 49. Salles-Montaudon N, Dertheil S, Broutet N, Monteiro L, Gras N, Pereira E, De Mascarel A, Mégraud F, Rainfray M, Emeriau JP.** 2001. « Comment déterminer le diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* chez la personne âgée ? How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed in the elderly? » *La Revue de Médecine Interne* 22 (4) (avril): 339-347.
- 50. Courillon-Mallet A.** 2003. « Quand et comment contrôler l'éradication de *Helicobacter pylori* après un traitement de première ligne ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2003;27:473-477.
- 51. Courillon-Mallet A.** 2008. « Traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* ». *La Presse Médicale* 37 (3, Part 2) (mars): 535-538.
- 52. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, Bretagne JF, Courillon-Mallet A, De Korwin JD, Fauchere JL, Labigne A, Flejou JF, Barthelemy P.** 2001. « Second-line eradication of *Helicobacter pylori* after failure of an initial treatment: A randomized prospective study comparing four treatment strategies ». *Gastroenterology* 120 (5, Supplément 1) (avril): A16.
- 53. Monteiro L.** 1999. « Principe du traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* et rôle du biologiste dans sa surveillance ». *Revue Française des Laboratoires* 1999 (316) (octobre): 55-62.
- 54. Raymond J, Kalach N, Lamarque D, Burucoa C.** 2010. « *Helicobacter pylori* en France : états des lieux des résistances chez l'enfant et chez l'adulte ». *Archives de Pédiatrie* 17 (6) (juin): 816-817.
- 55. Courillon-Mallet A.** 2006. « Résistance de *Helicobacter pylori*: qui traiter et comment? » *La Presse Médicale* 35 (4, Part 2) (avril): 657-662.
- 56. Fischbach L, Evans EL.** 2007. « Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 26 (3) (mai): 343-357.

- 57. De Korwin JD.** « Les échecs de l'éradication de *Helicobacter pylori* ». 2002. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2002;26:207-209.
- 58. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F.** 2011. « *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with Omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial ». *The Lancet* 377 (9769) (mars 12): 905-913.
- 59. Muller N, Delchier JC.** 2011. « Rescue Treatment with Quadruple Therapy (3-in-1 Capsule of Bismuth, Metronidazole and Tetracycline with Omeprazole) for H Pylori in Patients with Multi-Drug Resistance to Clarithromycin, Fluoroquinolones and Metronidazole: Preliminary Data ». *Gastroenterology* 140 (5, Supplément 1) (mai): S-879.
- 60. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Hassan C, Bernabucci V, Tampieri A, Morini S.** 2007. « Sequential Therapy versus Standard Triple-Drug Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication ». *Annals of Internal Medicine* 146 (8) (avril 17): 556 -563.
- 61. Jafri, Nadim S, Carlton A, Hornung, Colin W, Howden.** 2008. « Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment ». *Annals of Internal Medicine* 148 (12) (juin 17): 923-931.
- 62. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, Imbesi V, Maconi G, Anderloni A et al.** 2002. « Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the ¹³C-urea breath test. » *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:553-7.
- 63. Leung WK, Hung LC, Kwok CK, Leong RW, Ng DK, Sung JJ.** 2002. « Follow up of serial urea breath test results in patients after consumption of antibiotics for non-gastric infections. » *World J Gastroenterol* 2002;8:703-6.
- 64. Meritto M, Heluwaert F, Bonaz B.** 2007. « Epidémiologie et prise en charge de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale au Centre Hospitalier de la Région Annecienne (CHRA). » *Thèse de Médecine Générale, Faculté de médecine de Grenoble, Université Joseph Fourier*. 15 Janvier 2007.

Serment d'Hippocrate



Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.