



HAL
open science

Nouvelles recommandations pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* et leur impact au sein du CHU de Rouen

Karen Courselle

► **To cite this version:**

Karen Courselle. Nouvelles recommandations pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* et leur impact au sein du CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01095708

HAL Id: dumas-01095708

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01095708v1>

Submitted on 16 Dec 2014

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 DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2014

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2014

par

COURSELLE Karen

Né(e) le 3 août 1990 à Pont-Audemer (27)

***Nouvelles recommandations pour l'éradication
d'*Helicobacter pylori* et leur impact au sein du CHU
de Rouen***

Directeur de thèse : *THARASSE Christine, Maître de Conférences en Pharmacie*

Président du jury : *FAVENNEC Loïc, Professeur en Pharmacie*

Membres du jury : *DUCROTTE Philippe, Professeur en Médecine*
DUPUY Marion, Docteur en Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
 Professeur Benoit VEBER
 Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean DOUCET	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Héléne ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE	HCN	Urologie
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mr Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr François TRON (<i>surnombre</i>)	UFR	Immunologie

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre FAINCILBER UFR Médecine générale

Mr Alain MERCIER UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV Physiologie (ADEN)

Mme Su RUAN Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine CLEREN Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline GAILDRAT Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle TOURNIER Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

REMERCIEMENTS

A Mme Christine THARASSE, Directeur de thèse,

Pour m'avoir accompagné tout au long de cette thèse,
Pour vos conseils et votre investissement dans l'élaboration de cette thèse,
Pour votre relecture très attentive et vos remarques précieuses.

A Monsieur Loïc FAVENNEC, Président du jury,

Pour votre jugement de mon travail,
D'avoir accepté d'assister à la présentation de celui-ci.
Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider ce jury.

Au Professeur Philippe DUCROTTE, membre du jury,

Pour votre implication et votre aide dans la rédaction de ce travail,
Pour votre soutien pour l'enquête réalisée au sein du CHU.

A Marion DUPUY, membre du jury,

D'avoir accepté de juger mon travail,

J'adresse aussi mes remerciements :

A ma famille, et ma belle-famille,

Pour votre extrême patience ainsi que votre soutien tout au long de mes études.

A Anne-Laure, Amélie, Marie, Marie-Pierre et Marion,

Pour ces six années d'études passées en votre compagnie,

Au cours desquelles nous avons partagés les bancs des amphis,

Les séances de révisions et d'excellentes soirées et fous rires.

A mes amis de longues dates,

D'avoir eu confiance en moi et de m'avoir réconforté dans mes projets

A Mathieu,

Pour ton amour et ton soutien

A Charlotte ZOLLI et Nadège LEMESLE

Pour m'avoir offert la chance de travailler en officine à leurs cotées,

Et de m'avoir fait partager leurs connaissances.

A tous mes collègues de travail,

De m'avoir tous apporté, chacun à votre manière, votre savoir.

A Karim Tiab,

De m'avoir sauvé face aux caprices de l'informatique.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité

Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMX : Amoxicilline

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du

Médicaments et des produits de santé

Anti-H2 : Anti-histaminique H2

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire Utilisation

AVK : Anti-vitamine K

Bab-A : Blood group Antigen-Binding Adhesin

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la
Société Française de Microbiologie

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRPV : Centre Régional de Pharmaco-Vigilance

EHSB : European Helicobacter Study Group

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (en
anglais)

GEFH : Groupe Etude Français des Helicobacter

Hp : *Helicobacter pylori*

IgG : ImmunoGlobuline G

IL : InterLeukine

InCa : Institut national du Cancer

INR : International Normalised Ratio

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

ITT : Intention de Traiter

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LPS : Lipo Poly Saccharide

MALT : Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses

OAC : Oméprazole Amoxicilline Clarithromycine

PA : Principe Actif

PCR : Polymerase Chain Reaction (en anglais)

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PP : Per Protocole

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

sabA : SialicAcid-bindingAdhesin

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

SOD : SuperOxyde Dismutase

TP : Taux de Prothrombine

TRU : Test Rapide à l'Uréase

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :*Photo de Barry Marshall (à gauche) et de Robin Warren (à droite)(1)*

Figure 2 :*Illustration des deux chercheurs australiens lors du prix Nobel de physiologie en 2005(2)*

Figure 3 :*Image microscopique d'Helicobacter pylori(3)*

Figure 4 :*Principales caractéristiques bactériologiques d'Helicobacter pylori(4)*

Figure 5 :*Réaction chimique de l'activité uréasique*

Figure 6 :*Répartition mondiale de la prévalence d'Helicobacter pylori.(1)*

Figure 7 :*Exemples de prévalence de l'infection à Helicobacter pylori dans quelques pays en voie de développement*

Figure 8 :*Exemples de prévalence de l'infection à Helicobacter pylori dans quelques pays développés.*

Figure 9 :*Différents facteurs de colonisation d'Helicobacter pylori(5)*

Figure 10 :*Conséquences cliniques de l'infection à Helicobacter pylori en fonction du temps(6)*

Figure 11 :*Evolution de la sécrétion acide selon la localisation de la gastrite(7)*

Figure 12 :*Schéma illustrant les différentes localisations d'un ulcère (8)*

Figure 13 :*Salle d'endoscopie avec le patient placé en décubitus gauche(9)*

Figure 14 :*Test à l'uréase illustrant un test négatif et un test positif(1)*

Figure 15 :*Dessin illustrant les lieux des cinq biopsies pour l'examen histologique*

Figure 16 :*Exemple d'une observation microscopique d'Helicobacter pylori(1)*

Figure 17 :*E-test de sensibilité d'une culture d'H. pylori à la lévofloxacine(10)*

Figure 18 : Amplification génique de l'ARNr 16S et cagA(1)

Figure 19 : Avantages et inconvénients des méthodes invasives de recherche de *H. pylori*(11)

Figure 20 : Principe de fonctionnement d'un test respiratoire à l'urée marquée(12)

Figure 21 : Avantages et inconvénients des méthodes non invasives de recherche d'*H. pylori*.(11)

Figure 22 : Taux de sensibilité et de spécificité des différentes méthodes de contrôle(12)

Figure 23 : Tableau regroupant les autres bactéries du genre *Helicobacters gastriques*(13)

Figure 24 : Tableau résumant les indications de recherche d'*Helicobacter pylori* au cours des différentes conférences.(14)

Figure 25 : Evolution des recommandations relatives à la prise en charge d'*Helicobacter pylori*

Figure 26 : Schémas thérapeutiques selon les recommandations de l'Afssaps en 2005.(15)

Figure 27 : Tableau des nouvelles indications d'éradication d'*Helicobacter pylori* en 2012(16)

Figure 28 : Différentes molécules anti-sécrétoires et posologies pour éradiquer *H. pylori*(17)

Figure 29 : Formule chimique de l'amoxicilline(18)

Figure 30 : Formule chimique de la clarithromycine(19)

Figure 31 : Formule chimique du métronidazole(20)

Figure 32 : Plan de prise d'un traitement bismuthé pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*(21)

Figure 33 : Ordonnance type d'une prescription de PYLERA©(22)

Figure 34 : Formule chimique de la tétracycline(23)

Figure 35 : Schéma posologique quotidien du traitement à base de bismuth(39)

Figure 36 : Protocole à suivre en fonction du test respiratoire choisi(24)

Figure 37 : Tableau récapitulatif des principaux effets indésirables des molécules utilisées dans l'éradication de *Helicobacter pylori*.(25)

Figure 38: Exemple d'antibiogramme testant la sensibilité de la souche aux antibiotiques(17)

Figure 39 : Proportion des patients ayant effectués un contrôle afin de vérifier l'éradication de la bactérie

Figure 40 : Résultat des contrôles effectués pour vérifier l'éradication d'*Helicobacter pylori*

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 :Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans les pays en développement.(26)

Graphique 2 :Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans les pays développés(26)

Graphique 3 :Prévalence de l'infection à *H. pylori* en fonction de l'âge, selon les pays.(27)

Graphique 4 : Cout du traitement en fonction du type de traitement (25)

Graphique 5 : Répartition de l'infection en fonction de l'âge des patients

Graphique6 : Rapport Hommes/Femmes

Graphique 7 : Proportion de traitements prescrits hors recommandation

Graphique 8 : Proportion des patients ayant réalisés un contrôle pour vérifier l'éradication de la bactérie.

Graphique 9 : Résultat de l'éradication d'*Helicobacter pylori* chez les patients contrôlés

Graphique 10 : Différentes situations après un contrôle positif

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Brochure destinée aux patients pour la prévention du cancer de l'estomac

ANNEXE 2 : Brochure destinée aux gastro-entérologues

ANNEXE 3 : Brochure destinée aux médecins traitants

ANNEXE 4 : Brochure dédiée aux oncologues et chirurgiens

ANNEXE 5 : Ordonnances type de traitement de *Helicobacter pylori*

ANNEXE 6 : Prise en charge de l'éradication d'*Helicobacter pylori*

ANNEXE 7 : Différentes molécules disponibles et posologie

ANNEXE 8 : Communiqué de presse de l'INCa

ANNEXE 9 : Lettre d'information de pharmacovigilance pour PYLERA©

ANNEXE 10 : Fiche de pharmacovigilance

ANNEXE 11 : Liste des patients de l'étude HP+

ANNEXE 12 : Lettre envoyée au médecin traitant

ANNEXE 13 : Etude statistique concernant l'influence du sexe et de l'âge en fonction de la réalisation du contrôle

ANNEXE 14 : Etude statistique analysant le rapport sexe et âge en fonction du résultat du contrôle effectué

ANNEXE 15 : Liste des patients supplémentaires d'A. Zalar

SOMMAIRE

Introduction.....	5
I. Généralités sur <i>Helicobacter pylori</i>.....	7
A. Histoire et morphologie de la bactérie.....	7
1. Découverte et prix Nobel.....	7
2. Bactériologie.....	8
3. Principaux facteurs de colonisation d' <i>Helicobacter pylori</i>	9
a) Uréase et acidité gastrique.....	9
b) Mobilité d' <i>Helicobacter pylori</i>	10
4. L'adhérence.....	10
B. Epidémiologie : prévalence, facteurs de risque et mode de transmission.....	11
1. Prévalence.....	11
a) Dans les pays en voie de développement.....	12
b) Dans les pays développés.....	13
2. Facteurs de risque de contamination.....	14
a) Niveau socio-économique.....	14
b) Environnement familial.....	15
c) Risque professionnel.....	15
d) L'âge.....	15
e) Ethnie, sexe, groupe sanguin, consommation d'alcool et de tabac.....	16
3. Mode de transmission.....	16
a) Orale-ORALE ou gastro-orale.....	16
b) Fécale-orale.....	17
C. Facteurs de virulence.....	17
D. Pathologies associées à une infection par <i>Helicobacter pylori</i>.....	19
1. Inflammation chronique de l'estomac.....	19
2. Ulcères de l'estomac et du duodénum.....	21
3. Cancer de l'estomac ou adénocarcinome gastrique.....	22
4. Autres pathologies.....	23
E. Diagnostic bactériologique.....	23
1. Tests invasifs.....	23

a)	Test rapide à l'uréase (TRU)	24
b)	Anatomo-pathologie	25
c)	Examens bactériologiques	26
d)	Techniques moléculaires	27
e)	Avantages, inconvénients et indications des méthodes invasives	28
2.	Tests non invasifs	28
a)	Test respiratoire à l'urée marqué	28
b)	Sérologie	29
c)	Détection des antigènes dans les selles	30
d)	Avantages, inconvénients et indications des méthodes non invasives..	30
F.	Autres <i>Helicobacter</i>	31
II.	Recherche et prise en charge d'une infection à <i>Helicobacter pylori</i>	32
A.	Recommandations précédentes	32
1.	Indications de la recherche d' <i>Helicobacter pylori</i>	32
2.	Traitement classique : la trithérapie	34
a)	Conférences et recommandations au fil du temps	34
b)	La trithérapie	35
B.	Résistance d'<i>Helicobacter pylori</i> : la situation en France	36
C.	Nouvelles recommandations	38
1.	Nouvelles indications de recherche d'une infection à <i>Helicobacter pylori</i>	38
a)	Dyspepsie chronique non explorée	39
b)	Prévention des ulcères avant traitement par AINS, avec ou sans antécédents ulcéreux	39
c)	Dyspepsie fonctionnelle	39
d)	Prévention des récurrences cancéreuses gastriques au premier degré	40
e)	Lésions précancéreuses gastriques : atrophie et/ou métaplasie intestinale	40
f)	Prévention de la progression de l'atrophie gastrique sous IPP	41
2.	Nouveaux schémas thérapeutiques	41
a)	Thérapie séquentielle	41
(1)	Taux d'éradication	42
(2)	Molécules concernées	42
➤	Inhibiteurs de la pompe à protons	42

➤ Amoxicilline.....	43
➤ Clarithromycine	44
➤ Métronidazole.....	45
b) Quadrithérapie à base de bismuth PYLERA© :	45
(1) Schéma du traitement.....	45
(2) Taux d'éradication	47
(3) Molécules utilisées	48
➤ Inhibiteur de la pompe à protons et métronidazole.....	48
➤ Bismuth.....	48
➤ Tétracycline.....	48
D. Rôle du pharmacien dans la prise en charge d'<i>Helicobacter pylori</i>.	49
1. Orientation vers une recherche d' <i>Helicobacter pylori</i>	49
2. Informations sur le traitement (38)	50
a) Traitement séquentiel	50
➤ Effets indésirables.....	50
➤ Interactions médicamenteuses.....	51
➤ Précautions d'emploi et conseils	53
➤ Contre-indications.....	54
b) Quadrithérapie.....	54
➤ Effets indésirables.....	54
➤ Interactions.....	55
➤ Précautions d'emploi.....	55
➤ Contre-indications.....	56
➤ Surveillance renforcée.....	57
3. Informations sur le contrôle de l'éradication.....	59
a) Arguments en faveur d'un contrôle	59
b) Délai du contrôle.....	59
c) Conseils pratiques relatifs à la réalisation du test rapide à l'urée marquée.....	59
4. Prévention des récurrences.....	61
a) Conduite à tenir en cas de troubles gastriques.....	61
b) Suivi thérapeutique.....	61
E. Comparaison des traitements : thérapie séquentielle versus quadrithérapie bismuthée.....	62

F. Traitements de 2^e et 3^e ligne et thérapeutiques d'avenir.....	63
1. Stratégie thérapeutique basée sur les résultats de tests de sensibilité aux antibiotiques : HELICOSTIC®.....	63
a) HELICOSTIC®.....	64
b) Méthodes utilisées.....	65
c) Résultats.....	65
2. Perspectives de développement d'un vaccin.....	65
III.Enquête au sein de CHU de Rouen portant sur les traitements administrés aux patients infectés par <i>Helicobacter.pylori</i> après publication des recommandations de traitement.....	66
A. Objectifs.....	66
B. Méthode.....	67
1. Etablissement d'un questionnaire.....	67
2. Collecte des informations.....	67
a) Sélection de la population.....	67
b) Informations recueillies.....	68
c) Données additionnelles A. Z de malades consécutifs.....	68
C. Résultats.....	68
D. Discussion.....	74
1. Forces du travail.....	75
2. Limites du travail.....	75
3. Importance des recommandations.....	76
Conclusion.....	78
Bibliographie.....	80
Annexes.....	85

INTRODUCTION

La découverte fortuite d'*Helicobacter pylori* en 1982 par deux médecins chercheurs a été un tournant important dans la compréhension et le traitement de l'ulcère gastrique : elle a permis de passer d'un traitement initialement symptomatique à un traitement antibiotique. Cette avancée médicale a valu le décernement d'un prix Nobel à ces deux médecins australiens en 2005.

Helicobacter pylori est la seule bactérie responsable d'un cancer chez l'homme : le cancer gastrique, deuxième cancer digestif en France. Au début considérée responsable uniquement d'une simple inflammation aigue de l'estomac, il s'est avéré que l'infection par *Helicobacter pylori* peut entraîner une gastrite devenant chronique susceptible d'évoluer en ulcère, ou bien même en cancer de l'estomac.

Dans les pays industrialisés, la prévalence de la maladie ulcéreuse se stabilise depuis 1960 ; elle touche presque 10% de la population (2% d'ulcères gastriques et 7% d'ulcères duodénaux). On compte 60 à 80 000 nouveaux cas d'ulcères par an. 10 à 15% des personnes infectées par *Helicobacter pylori* présenteront un évènement ulcéreux. 3% des sujets infectés par cette bactérie développeront un cancer gastrique. En France, la maladie ulcéreuse est responsable d'environ 250 à 300 décès par an.(3) (26)

Des mesures de sensibilisation de la population à ces risques ont été mises en place.

Les indications de la recherche ainsi que la prise en charge de l'infection par cette bactérie ont beaucoup évolué au cours de ces dernières années.

L'évolution des indications de la recherche d' *Helicobacter pylori* a pour but de diminuer les risques de pathologies associées à l'infection par *Helicobacter pylori*, et notamment le risque d'évolution vers un cancer gastrique.

Quant à l'évolution de la prise en charge de cette infection, elle est liée à l'augmentation de la résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques, en particulier à la clarithromycine dans de nombreux pays et notamment en France. La thérapie séquentielle

ainsi que la quadrithérapie bismuthée ont remplacé la trithérapie classique utilisée jusqu'alors pour éradiquer cette bactérie.

L'éradication d'*Helicobacter pylori* après traitement n'atteignant pas 100%, un contrôle systématique de cette éradication doit être réalisé à distance du traitement.

Après avoir rappelé les principales caractéristiques d'*Helicobacter pylori*, nous étudierons l'évolution de sa prise en charge au cours du temps puis détaillerons les modalités de prise en charge de cette infection actuellement recommandées. Ensuite, nous aborderons le rôle que le pharmacien d'officine doit avoir dans la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori*. Enfin, nous présenterons une étude menée au sein du CHU de Rouen portant sur le traitement initial introduit chez les patients infectés par *Helicobacter pylori*, l'efficacité du traitement et le suivi des traitements afin de d'étudier l'impact des recommandations de 2012.

I. Généralités sur *Helicobacter pylori*

A. Histoire et morphologie de la bactérie

1. Découverte et prix Nobel

C'est en 1982, que deux chercheurs australiens Robin Warren et Barry Marshall identifient et cultivent pour la première fois une bactérie de nom encore inconnu qui se retrouve dans l'estomac de patients atteints d'ulcères.



Figure 1 : Photo de Barry Marshall (à gauche) et de Robin Warren (à droite)(1)

C'est d'abord Robin Warren qui a observé la présence de petites bactéries hélicoïdales dans les biopsies de l'estomac entraînant des signes d'inflammations de la muqueuse gastrique.

Barry Marshall, jeune gastro-entérologue en stage dans le service de Robin Warren s'intéresse alors à ce sujet pendant ses études. Il mettait en culture des biopsies gastriques pour mettre en évidence des *Campylobacter* pendant 48 heures et n'avait pas de résultat concluant jusqu'à ce qu'il oublie ses boîtes de pétrie pendant 5 jours lors d'un long weekend end de Pâques (avril 1982) découvrant à son retour une bactérie, d'abord appelée *Campylobacter pylori* rebaptisée *Helicobacter pylori* en 1989. (28)

Le prix Nobel de physiologie et de médecine a été décerné en 2005 à ces deux médecins chercheurs Robin Warren et Barry Marshall pour la découverte de la bactérie *Helicobacter pylori* et de son rôle pathogène dans la gastrite et l'ulcère gastroduodéal. (29)



Figure 2 :Illustration des deux chercheurs australiens lors du prix Nobel de physiologie en 2005(2)

Cette découverte a révolutionné la compréhension de l'ulcère, que l'on croyait liée uniquement au stress et au mode de vie et a ainsi permis une prise en charge bactérienne plutôt qu'un traitement exclusivement antiulcéreux.

2. Bactériologie

L'espèce *Helicobacter pylori* appartient aux *Eubactéries*, à l'embranchement des *Proteobacteria*, à la classe des *Epsilonproteobacteria*, à l'ordre des *Campylobacterales*, à la famille des *Helicobacteraceae*, et enfin au genre *Helicobacter*.(15)

Le nom *Helicobacter pylori* vient du grec « *helix* », la spire et du terme d'anatomie « *pylori* » d'où le nom « bactérie spiralée du pylore ».



Figure 3 : Image microscopique d'*Helicobacter pylori*(3)

Comme son nom l'indique, *Helicobacter pylori* est un bacille à gram négatif spiralée, de forme hélicoïdale et mobile par ses 2 à 6 flagelles entourés d'une gaine, ce qui lui permet de

se mobiliser dans le mucus digestif. Sa taille est de 2,4 à 4 micromètres de long et de 0,5 à 1 micromètre de large.

- ◆ Subdivision : Proteobacteria.
- ◆ Ordre : Campylobacterales.
- ◆ Famille : Helicobacteraceae.
- ◆ Genre : Helicobacter.
- ◆ Bacilles Gram négatif.
- ◆ Catalase.
- ◆ Oxydase.
- ◆ Flagelles.

Figure 4 : Principales caractéristiques bactériologiques d'Helicobacter pylori(4)

Dans l'estomac, elle parvient à se protéger du milieu acide en sécrétant une enzyme : l'uréase. Celle-ci hydrolyse l'urée présente en petites quantités dans l'estomac en dioxyde de carbone et en ammoniac qui neutralise ainsi l'acidité du milieu et permet alors sa survie.

En ce qui concerne la culture de cette bactérie, c'est une bactérie qui pousse lentement en 3 à 4 jours (c'est une caractéristique qui a été mise en évidence lors sa découverte fortuite pendant un long weekend) et exige des conditions de culture particulières (croissance optimale à 37°C dans un milieu humide) avec une concentration en oxygène réduite (3 à 7% d'O₂) : c'est une bactérie micro-aérophile. La culture doit se faire dans un milieu contenant du sang : 5 à 10%. (15)

Lorsqu'elle est cultivée en milieu solide, la bactérie ressemble à un bâtonnet légèrement incurvé.

Helicobacter pylori est un bacille Gram négatif spiralé avec des flagelles, possédant une activité uréasique.

3. Principaux facteurs de colonisation d'*Helicobacter pylori*

a) ***Uréase et acidité gastrique***

La muqueuse gastrique sécrète de l'acide chlorhydrique qui confère à l'estomac un milieu très acide. *Helicobacter pylori* est l'une des seules bactéries à pouvoir survivre dans cet environnement très acide (pH de l'estomac = 2). Quand la bactérie pénètre dans la lumière gastrique, grâce à son activité uréasique, au pH acide de l'estomac et à la présence de petites quantités d'urée, l'urée se forme en ammoniac qui neutralise l'acidité et protège ainsi *Helicobacter pylori* de ce milieu.

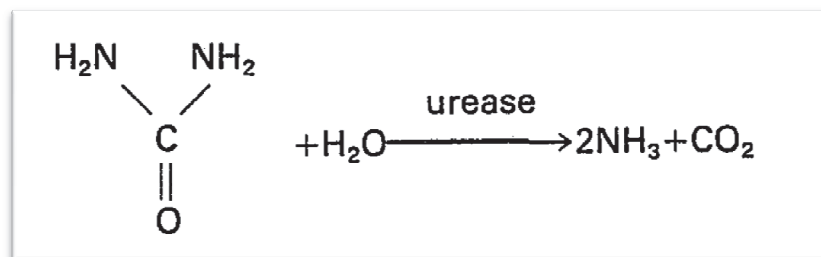


Figure5 : Réaction chimique de l'activité uréasique

b) Mobilité d'*Helicobacter pylori*

Grâce à sa forme spiralée ou hélicoïdale, *Helicobacter pylori* a l'avantage de pouvoir se déplacer dans un environnement visqueux tel que le mucus gastrique. Ainsi, une fois arrivée dans l'estomac, la bactérie s'échappe de la lumière vers les cellules épithéliales de surface en passant à travers la couche de mucus, le mucus étant l'habitat naturel de *Helicobacter pylori*.

4. L'adhérence

Des protéines fixatrices appelées « adhésines » permettent à la bactérie de se fixer à la surface des cellules épithéliales de l'estomac. Ces protéines sont très variables et multiples ce qui entraîne une adaptation constante de la bactérie à la réponse immunitaire.

Le LPS (Lipo-Poly-Saccharide), quant à lui exprime, les facteurs de l'hôte le rendant alors peu immunogène, c'est-à-dire ne provoque pas ou peu de réaction immunitaire.

L'activité uréasique, la présence de flagelles ainsi que l'existence d'adhésines et du LPS permettent la survie de la bactérie avec la paroi gastrique et un contact intime de celle-ci avec la paroi gastrique.

B. Epidémiologie : prévalence, facteurs de risque et mode de transmission

Le réservoir de *Helicobacter pylori* est l'estomac humain, l'espèce *pylori* étant exclusivement humaine.

La contamination est acquise pendant l'enfance et dépend des conditions socio-économiques. La transmission se fait principalement par voie orale mais on peut également se contaminer par voie oro-fécale.

Les données épidémiologiques permettent de présenter le monde en deux groupes : les pays en voie de développement et les pays développés. **Néanmoins, cette infection affecte toute l'humanité.**

1. Prévalence

On estime aujourd'hui que près de 50% de la population mondiale est infectée par *Helicobacter pylori*.

La prévalence va de 20%(Australie) à 90% (Nord de l'Afrique) selon le pays comme l'illustre la carte ci-dessous. On peut donc envisager de diviser le monde en deux groupes : les pays en voie de développement et les pays développés.

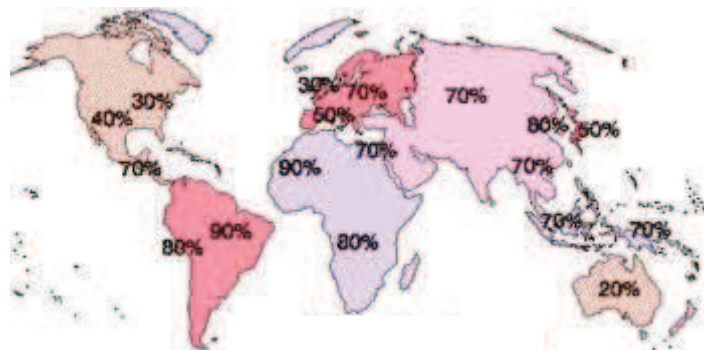
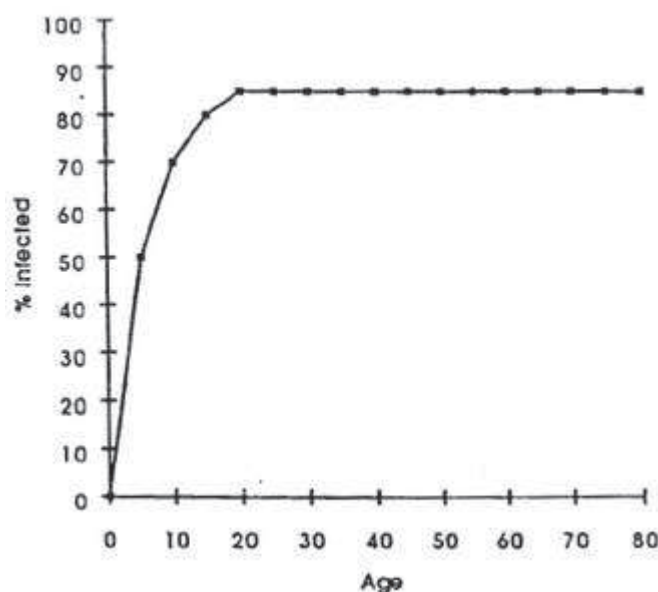


Figure 6 : Répartition mondiale de la prévalence d'*Helicobacter pylori*.(1)

a) Dans les pays en voie de développement

Dans les pays en voie de développement, l'infection est rapidement acquise et on considère que 80% de la population est infectée à 20 ans. La transmission se fait en particulier durant les 5 premières années de vie. Le graphique ci-contre illustre cette prévalence.(28)



Graphique 1 :Prévalence de l'infection à H. pylori dans les pays en développement.(26)

Le tableau ci-après montre que selon les pays du tiers monde pris en considération, la prévalence se situe entre 60 et 90%.(27)

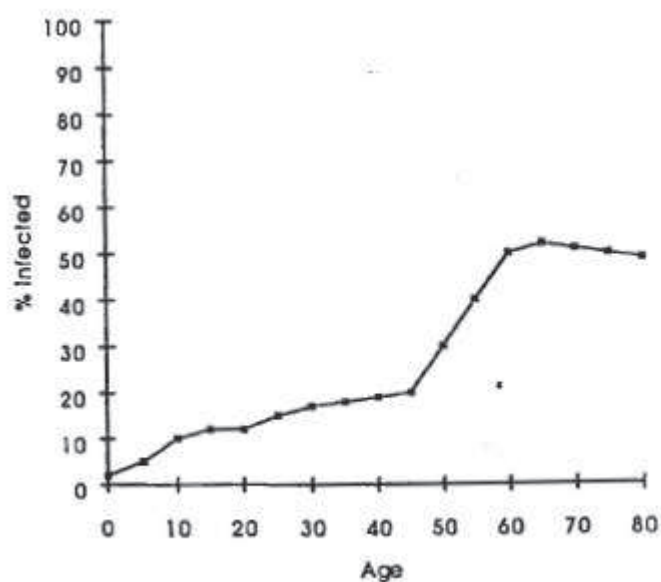
Pays	Auteurs	Échantillon	Test diagnostic	Nombre de sujets testés	Prévalence (%)
Algérie	Mégraud (1989)	Donneurs de sang	Sérologie(Elisa)	277	78
Côte d'ivoire	Mégraud (1989)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	363	69
RDCongo	Glupezynski	Consultation générale	Test à l'urée	143	79
Arabie saoudite	Al-Moagel (1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	551	66
Thaïlande	Perez-Perez (1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	161	58,1

Vietnam	Mégraud (1989)	Donneurs de sang	Sérologie(Elisa)	353	60
Chine	Yang (1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	1019	60
Perou	Ramirez-ramos (1990)	Volontaires	Sérologie(Elisa)	361	65

Figure 7 : Exemples de prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans quelques pays en voie de développement

b) Dans les pays développés

Dans les pays développés, la prévalence est bien inférieure : 22% de la population est infectée à 20 ans et 66% à l'âge de 60 ans.



Graphique 2 :Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans les pays développés(26)

La prévalence d'une contamination dans ces pays est proportionnelle avec l'âge. Cependant, elle semble diminuer au cours des dernières années, tout en restant élevée chez les sujets âgés et les immigrants.

Le tableau ci-dessous montre que la prévalence est comparable dans les pays industrialisés, à quelques exceptions près.(27)

Pays	Auteurs	Échantillon	Test diagnostique	Nombre de sujets testés	Prévalence (%)
Autriche	Hirschl (1987)	Donneurs de sang	Sérologie (Elisa)	282	26,2
Angleterre	Jones (1986)	Consultation générale	Sérologie (Elisa)	771	34
France	Megraud (1989)	Population variée Examens généraux	Sérologie (Elisa)	1086	30,4
Irlande	Basso (1990)	Militaires	Sérologie (Elisa)	130	38
Italie	Varia (1990)	Donneurs de sang	Sérologie (Elisa)	545	37
Denver (USA)	Perez-perez (1988)	Population en bonne Santé (volontaires)	Sérologie (Elisa)	126	30
Houston (USA)	Graham (1991)	Population en bonne Santé (volontaires)	Sérologie (Elisa)	351	30

Figure 8: Exemples de prévalence de l'infection à Helicobacter pylori dans quelques pays développés.

L'infection par *Helicobacter pylori* touche la population mondiale de façon irrégulière selon la zone où l'on se situe. En effet, de nombreux facteurs influencent la prévalence de cette contamination.

2. Facteurs de risque de contamination

a) Niveau socio-économique

Le niveau socio-économique est clairement identifié comme étant un facteur favorisant l'infection à cette bactérie.

En Europe, les populations migrantes provenant de pays à risques ont des taux d'infection à *Helicobacter pylori* plus importants que le pays d'accueil lui-même.

Le risque d'infection est plus important en cas de niveau socio-économique bas (niveau de revenus et d'études bas des parents), et de mauvaise hygiène (absence de WC dans le logement, absence d'eau courante, absence de lavage des mains après avoir été aux toilettes ou lavage des mains sans savons, utilisation de couverts communs pour toute la famille).

b) Environnement familial

De plus, un nombre d'enfants important dans une famille, un logement trop petit et la vie en collectivités sont des facteurs qui augmentent également le risque d'infection.

La présence de la bactérie chez l'un des parents est un risque de contamination des enfants.(30)

c) Risque professionnel

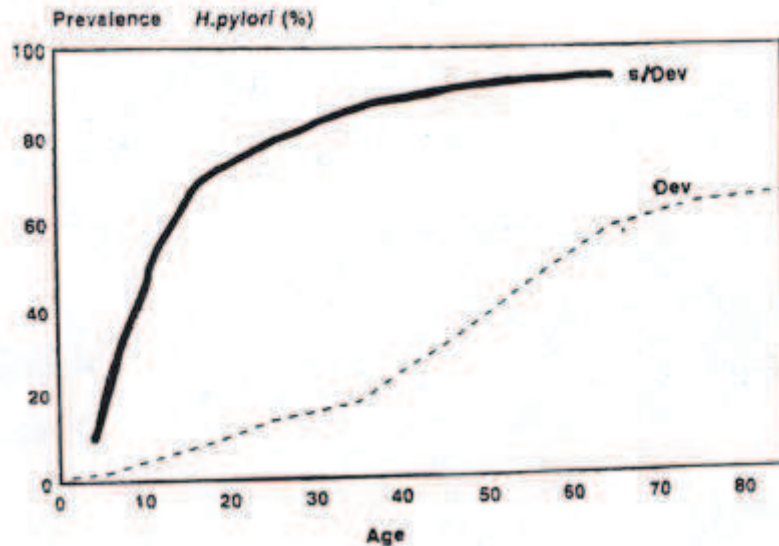
Plusieurs études ont montré que les médecins, notamment les gastro-entérologues sont des sujets à risque d'infection à *Helicobacter pylori*.

Dans un hôpital polonais, *Matysiak-Budnik et al* ont mis en évidence la prévalence d'infection par *Helicobacter pylori* chez les endoscopistes : 75% face à 58,8% chez le personnel non endoscopiste. Néanmoins, ce facteur de risque est aujourd'hui minimisé grâce aux recommandations strictes sur la désinfection du matériel. (30)(31)

Concernant les dentistes, il semblerait qu'il n'y ait pas d'augmentation du risque d'infection du fait d'un inoculum plus faible de la bactérie dans la salive.(15)

d) L'âge

La contamination par *Helicobacter pylori* se fait principalement dans l'enfance. Dans les pays en voie de développement, l'infection se fait dans les 5 premières années de vie contrairement aux pays industrialisés où la prévalence est proportionnelle à l'âge.



Graphique 3 :Prévalence de l'infection à *H. pylori* en fonction de l'âge, selon les pays.(27)

e) Ethnie, sexe, groupe sanguin, consommation d'alcool et de tabac

Aujourd'hui, aucune étude n'a trouvé de lien entre l'infection à *Helicobacter pylori* et l'ethnie, le sexe, le groupe sanguin, ni même avec la consommation d'alcool et de tabac.

3. Mode de transmission

On considère que l'infection par *Helicobacter pylori* est interhumaine et principalement intrafamiliale.(4)

a) Orale-orale ou gastro-orale

La nourriture et l'eau contaminées peuvent être des agents de transmission de la bactérie. En effet, l'infection par *Helicobacter pylori* peut se produire en mangeant un aliment qui n'a pas été bien lavé ou cuit correctement mais également en buvant de l'eau provenant d'une source souillée.

Dans les pays développés, comme la France, ce risque de transmission reste rare-du fait des bonnes conditions d'hygiène en général.

b) Fécale-orale

La bactérie se transmet également d'une personne à une autre par contact direct avec la salive, les régurgitations, les vomissements ou les selles d'une personne infectée, le plus souvent au sein d'une même famille. En effet la transmission de la bactérie nécessite un contact rapproché d'où la contamination principalement entre enfants/enfants ou parents/enfants.

Chez les sujets infectés, la bactérie présente dans les vomissures survit quelques heures dans l'environnement.

La salive est parfois positive, du fait de régurgitations, mais les selles ne renferment des formes viables qu'en cas de transit accéléré et de manière inconstante notamment en cas de gastro-entérite importante.(31)

C. Facteurs de virulence

Helicobacter pylori est une bactérie pathogène qui peut être asymptomatique, surtout en début de contamination, mais également responsable de symptômes allant de la gastrite à l'ulcère pouvant même entraîner un cancer de l'estomac.

Le mécanisme physiopathologique de l'infection par *Helicobacter pylori* est complexe et fait intervenir de nombreux médiateurs tels que des médiateurs de l'inflammation, des facteurs de la réponse immunitaire...(32)

Les facteurs d'adhérence et l'activité uréasique permettent à la bactérie de persister dans l'estomac et de se multiplier, mais très vite, l'organisme infecté entraîne une réaction immunitaire contre la bactérie.

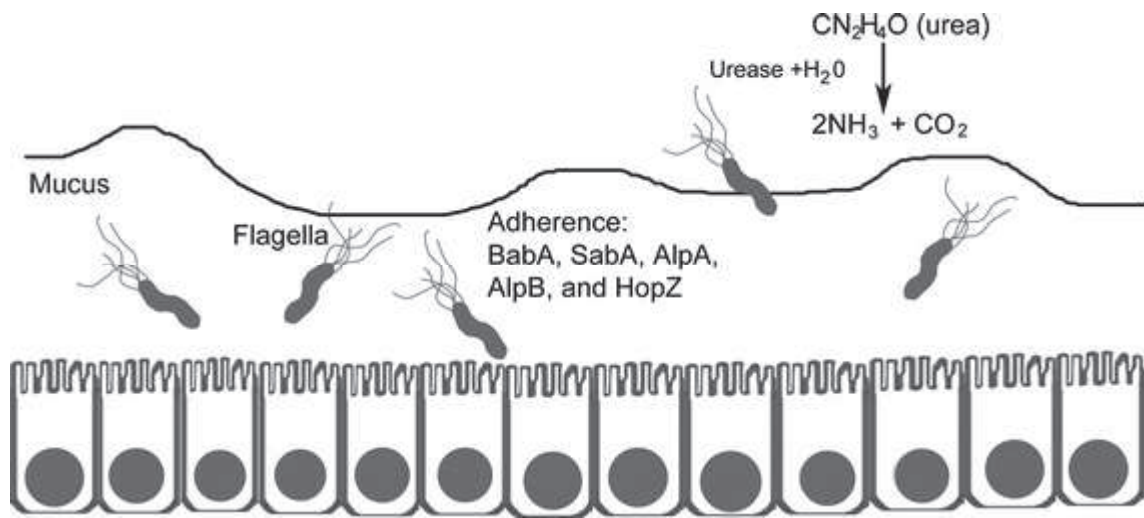


Figure 9 : Différents facteurs de colonisation d'*Helicobacter pylori*(5)

H. pylori intervient de façon **directe** et **indirecte** dans la genèse de l'ulcère :

- ❖ L'infection par *Helicobacter pylori* induit de façon **directe** une libération d'enzymes et de toxines entraînant l'afflux de médiateurs de l'inflammation d'où une toxicité des cellules entraînant leur apoptose.
- ❖ De façon **indirecte**, l'infection entraîne une élévation de la sécrétion d'acide gastrique.(4)

L'infection se déroule en surface ; malgré les modes de défense de l'organisme, grâce à son activité lipase et protéase, celui-ci n'arrive pas à éliminer la bactérie et l'infection devient alors chronique. (32)

Cette bactérie requiert de nombreux atouts qui lui permettent ainsi de survivre dans le milieu gastrique à savoir :

- ✓ l'activité uréasique,
- ✓ une mobilité flagellaire,
- ✓ la présence de facteurs d'adhérence,
- ✓ la capacité à léser les cellules épithéliales via les toxines vacuolantes, protéase et phospholipase),
- ✓ la possibilité de résistance à la réponse immunitaire (catalase, superoxydase).(26)

Les facteurs de virulence sont regroupés en trois catégories :

- Les facteurs de colonisation permettent à la bactérie de vivre et survivre dans l'estomac
- Les facteurs de persistance qui permettent à la bactérie de se multiplier.
- Les facteurs de pathogénicité qui entraîne des lésions tissulaires.

D. Pathologies associées à une infection par *Helicobacter pylori*

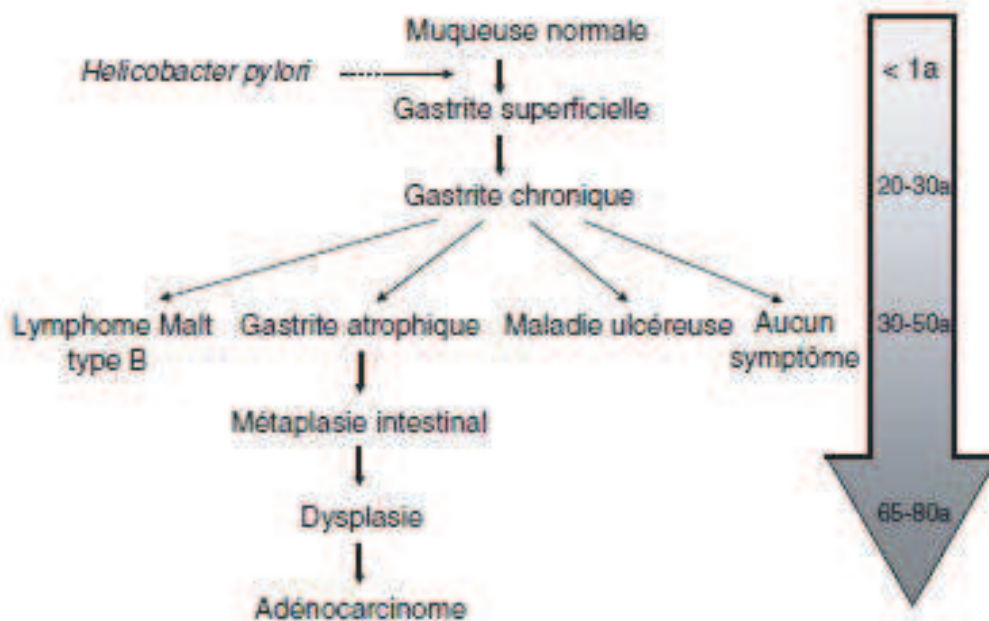


Figure 10 : Conséquences cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* en fonction du temps(6)

L'infection par *Helicobacter pylori* est un modèle d'infection lente, qui peut évoluer vers différentes pathologies sur plusieurs années, dépendant alors de l'environnement, du sujet atteint (réponse immunitaire et inflammatoire) et de la souche d'*Helicobacter*.

1. Inflammation chronique de l'estomac

La présence d'*Helicobacter pylori* dans l'estomac humain, acquis très tôt dans la vie, va entraîner dans un premier temps une **inflammation superficielle** de la muqueuse gastrique par contact direct ou de façon indirecte via la réaction inflammatoire.

La présence de cette bactérie dans l'estomac va entraîner des signes de gastrite, à savoir des douleurs abdominales importantes survenant immédiatement après le repas (contrairement aux signes d'ulcères), des nausées, des vomissements, des ballonnements, ainsi que des éructations.(33).Les douleurs sont augmentées par la consommation de crudités, l'acidité des aliments, les jus de fruits, la confiture, le miel et certains vins.(34)

Dans un deuxième temps, la bactérie provoque une **inflammation chronique** qui peut durer toute la vie en absence d'éradication. Elle disparaît rarement spontanément.

L'inflammation va se faire préférentiellement au niveau de l'**antre** de l'estomac, mais parfois peut évoluer vers le **fundus**. Selon la localisation de la gastrite, la sécrétion d'acide est différente comme l'illustre le schéma ci-dessous.(6)

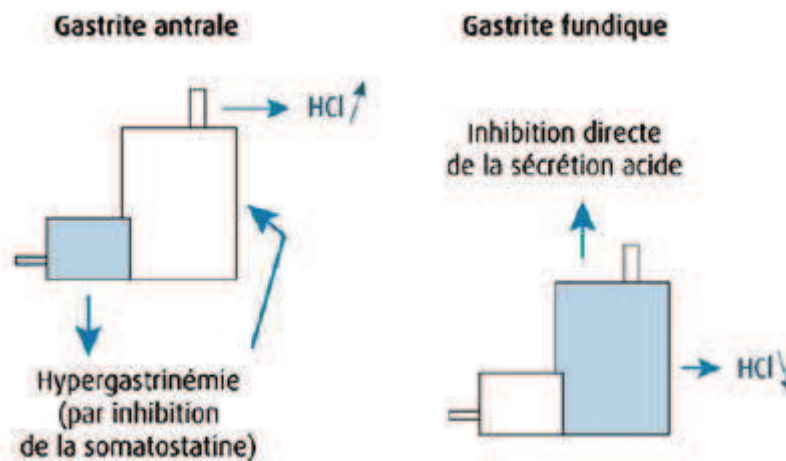


Figure 11 : Evolution de la sécrétion acide selon la localisation de la gastrite(7)

Le plus souvent, la gastrite à *Helicobacter pylori* reste silencieuse plusieurs années mais peut également être responsable de manifestations cliniques telles que l'ulcère, le cancer gastrique ou même le lymphome gastrique du MALT.

En effet, lors du contact avec les cellules épithéliales, une réaction inflammatoire se produit (augmentation des PNN et des lymphocytes). Plus tard, la gastrite peut entraîner une aplasie et une métaplasie intestinale pouvant être responsable dans 1% des cas de cancer gastrique.(7)

2. Ulcères de l'estomac et du duodénum

L'infection se propage de l'antra vers le duodénum où une inflammation apparaît accompagnée d'une sécrétion accrue d'acide ; la muqueuse est ainsi fragilisée et forme alors un cratère ulcéreux.

Les signes cliniques de l'ulcère se traduisent par une douleur postprandiale (1 à 5 heures après le repas) épigastrique à type de crampes. Selon la localisation de l'ulcère, la douleur peut être soulagée par des aliments et le lait (ulcère duodénal) ou à l'inverse être amplifiée par l'alimentation (ulcère gastrique).(34)

Au niveau de l'estomac, *Helicobacter pylori* est responsable de 7 ulcères sur 10. Au niveau du duodénum, celle-ci est responsable de 9 ulcères sur 10.(28)

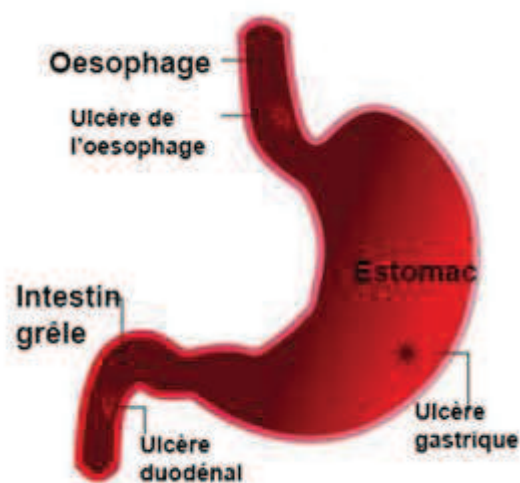


Figure 12 : Schéma illustrant les différentes localisations d'un ulcère (8)

Depuis la découverte de cette relation ulcère/bactérie, le traitement antibactérien de l'éradication permet une cicatrisation de l'ulcère et évite les récives.

Environ 10 à 15% des personnes infectées par *Helicobacter pylori* présenteront un évènement ulcéreux selon la société canadienne de cancer.(35)

Le caractère pathologique diffère selon la souche d'*Helicobacter pylori* retrouvé : en effet, certains facteurs de virulence sont associés au développement du cancer gastrique.(7)

3. Cancer de l'estomac ou adénocarcinome gastrique

La bactérie présente dans l'estomac va entraîner des modifications des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses qui ont les mêmes propriétés que les cellules cancéreuses.

Ces modifications sont induites par différents facteurs :

- des facteurs génétiques (polymorphisme des cytokines),
- des facteurs environnementaux (alimentation riche en sel et en protéines, et faible en vitamines)
- et des facteurs de virulence (présence de la protéine CagA dans certaines souches d'HP).

Helicobacter pylori est la seule bactérie responsable d'un cancer humain. En France, pays considéré à faible incidence, celle-ci doit être éradiquée chez les personnes à risque, notamment en cas d'antécédents familiaux de cancer gastrique. Dans les pays à fort risque de cancer gastrique, la recherche et l'éradication sont indiquées de façon systématique dès l'enfance.(36)

Le cancer de l'estomac est responsable d'environ 4 400 décès par an en France. En 2011, près de 6500 nouveaux cas ont été diagnostiqués. . D'après l'InCA, *Helicobacter pylori* est classé comme carcinogène de classe 1.(37)

Environ 3% des sujets infectés par *Helicobacter pylori* seront atteints d'un cancer gastrique.

C'est pourquoi, des brochures adressées aux patients, aux gastro-entérologues, aux médecins traitants et aux oncologues ont été récemment réalisées afin de sensibiliser l'entourage du patient ayant un cancer gastrique.(37)cf Annexes 1, 2, 3 et 4

Il faut toutefois noter qu'*Helicobacter pylori* n'est pas le seul facteur de risque du cancer gastrique. Le tabac, mais aussi la consommation importante de sel, une faible consommation de fruits et légumes sont des facteurs exposant au cancer de l'estomac.

Une étude suédoise réalisée sur 18 ans montre que le risque de cancer gastrique chez un patient infecté par *Helicobacter pylori* est 2,3 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non

fumeurs. Au Japon, une étude menée sur 10 ans prouve le rôle protecteur des fruits et légumes notamment sur le cancer de l'estomac, même consommés en faible quantité.(38)

Le signe clinique du cancer gastrique, le plus fréquent ressemblant aux signes de l'ulcère, est une douleur épigastrique. Une altération de l'état général est également observée avec une fatigue, une pâleur, une perte d'appétit et une perte de poids.

Le diagnostic se fait souvent lors de l'apparition de signes tardifs du cancer tels que des vomissements de sang et selles noires ou mélena.

4. Autres pathologies

Moins fréquent que l'adénocarcinome, le lymphome du MALT est un lymphome non hodgkiniens qui apparait chez environ 1% des personnes infectées par *Helicobacter pylori*. En effet, l'infection entraîne un afflux de lymphocytes B qui présentent des molécules d'adhésion à la muqueuse gastrique. C'est le seul cancer que l'on peut guérir grâce à un traitement antibiotique.(6)

Des études sont actuellement en cours afin de déterminer le lien de l'infection par cette bactérie et d'autres pathologies extra-digestives : des maladies cardio-vasculaires, des maladies auto-immunes, des maladies de la peau ainsi que l'anémie ferriprive, la maladie de Parkinson, et les bronchiectasies.(39)

E. Diagnostic bactériologique

1. Tests invasifs

Les tests invasifs font appel à l'endoscopie digestive qui permet la réalisation de biopsies antrales et/ou fundiques.(40) ; l'endoscopie permet d'explorer les viscères creux et de réaliser si besoin des biopsies.

Pour réaliser une endoscopie, le patient doit se présenter à jeun au moins 8 heures avant l'examen. Le patient est installé en décubitus gauche et une anesthésie locale est réalisée avec un spray de Xylocaïne© afin de limiter le reflexe nauséeux. L'administration d'un anxiolytique est parfois nécessaire chez certains patients extrêmement inquiets sur la réalisation de cet examen.

Les seules contre-indications de cette méthode sont une insuffisance respiratoire grave, un trouble du rythme cardiaque grave et un trouble de l'hémostase grave.(41)



Figure 13 : Salle d'endoscopie avec le patient placé en décubitus gauche(9)

a) Test rapide à l'uréase (TRU)

Ce test se réalise dans une salle d'endoscopie et permet le diagnostic rapide d'une infection par *Helicobacter pylori*. Néanmoins, sa négativité n'exclut pas une infection et celui-ci n'est pas remboursé par le Sécurité sociale.

Ce test est basé sur la transformation de l'urée gastrique en ammoniacque et dioxyde de carbone grâce à l'uréase d'*Helicobacter pylori*, ce qui entraîne une augmentation du pH de l'environnement. Une modification de couleur en 60 minutes indique la présence de la bactérie.(3)

Ces tests peuvent être sous forme liquide (comme celui présenté ci-dessous), semi-gélosé ou gélosé. Pour une meilleure efficacité, la biopsie doit directement être introduite dans le milieu après le prélèvement.(42)



Figure 14 : Test à l'uréase illustrant un test négatif et un test positif(1)

La sensibilité du TRU diminue en présence de sang et lors de la consommation d'AINS. Il en est de même lors de la prise d'antibiotique, d'IPP ou de sels de bismuth qui peut diminuer la densité bactérienne.(40)

b) Anato-pathologie

L'examen histologique est un test utilisé en routine sur les biopsies. C'est le test le plus utilisé en France pour diagnostiquer la présence de la bactérie.

Cinq biopsies sont nécessaires : une de l'angle de la petite courbure, deux du corps gastrique (petite et grande courbure), et deux de l'antra (petite et grande courbure).(3)

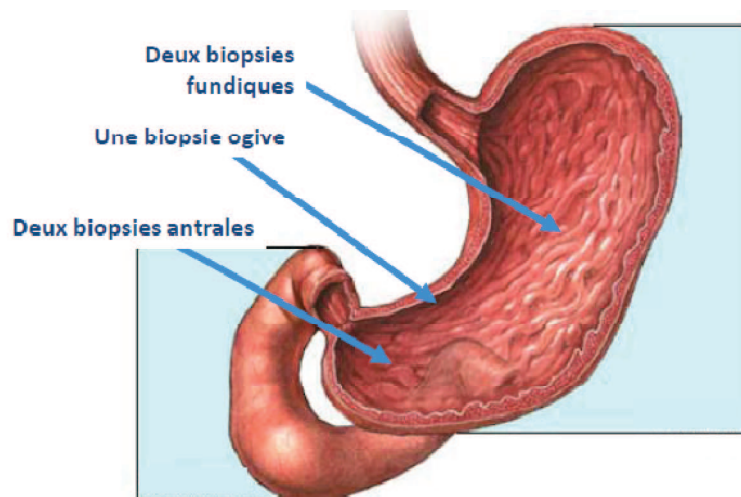


Figure 15 : Dessin illustrant les lieux des cinq biopsies pour l'examen histologique

« Les performances de l'examen histologique dépendent de la densité bactérienne, de la taille et du nombre des prélèvements et de l'expérience du pathologiste. »(40)

Cette méthode permet de détecter l'infection par *Helicobacter pylori* mais aussi d'évaluer les lésions de la muqueuse gastrique (inflammation, atrophie, métaplasie intestinale, dysplasie).

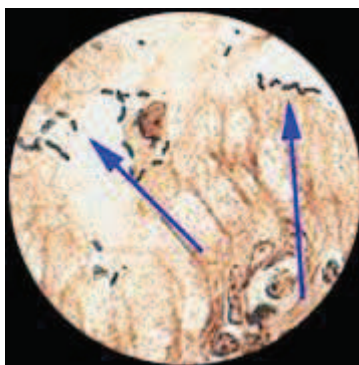


Figure 16 : Exemple d'une observation microscopique d'Helicobacter pylori(1)

c) Examens bactériologiques

La culture est la seule méthode qui permet de déterminer la sensibilité bactérienne à tous les antibiotiques. Pour cette technique, **deux biopsies** sont nécessaires : l'une dans l'antre et l'autre dans le fundus.

Cependant, la culture nécessite un **transport rapide** dans un milieu spécifique ou une conservation à -80°C dans de la carboglace. De plus, le personnel doit être expérimenté.(3)(24)

La culture se fait uniquement en **milieu solide**. Il faut que le milieu soit **micro aérophile**, avec un pH neutre et une température d'incubation de 37°C. L'identification a lieu au bout de 3-4 jours.

Les recommandations du CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) indique de rechercher la sensibilité en particulier à un macrolide et à la lévofloxacine ; en pratique, on préfère utiliser la méthode de diffusion à partir d'un disque, ainsi que la méthode du E-test qui permet de connaître les CMI. La technique du disque de diffusion est utilisée principalement pour tester la sensibilité aux macrolides, à la tétracycline, à la rifabutine et à la lévofloxacine.(15) Quant à la méthode du E-test, elle est utilisée pour la sensibilité à l'amoxicilline.

L'image ci-dessous correspond à un antibiogramme, c'est un E-test qui permet de connaître la sensibilité de la souche d'*Helicobacter pylori* à un antibiotique donné.

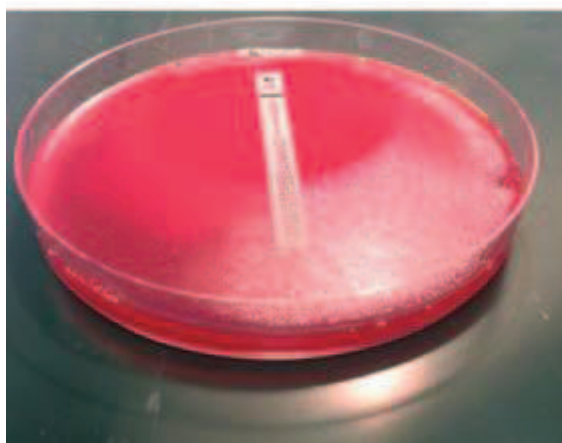


Figure 17 : E-test de sensibilité d'une culture d'*H. pylori* à la lévofloxacine(10)

d) Techniques moléculaires

L'amplification génique (PCR) est une méthode qui permet de détecter les principales mutations responsables des résistances aux antibiotiques.

Contrairement à la culture, cette méthode nécessite des conditions de transport moins contraignantes. Plusieurs techniques de PCR sont commercialisées, cependant aucune n'est remboursée par la Sécurité sociale.(40)

Ainsi, l'amplification génique de l'ARNr 23S permet de savoir s'il y a une résistance acquise aux macrolides.(1)

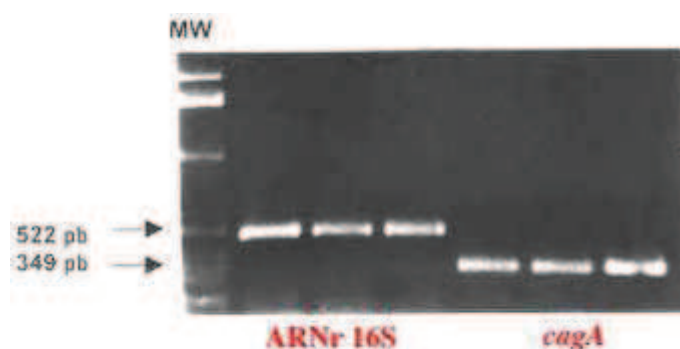


Figure 18 : Amplification génique de l'ARNr 16S et cagA(1)

e) *Avantages, inconvénients et indications des méthodes invasives*

Méthodes invasives	Inconvénients	Avantages	Indications principales
	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopie nécessaire - Coût élevé (sauf symptômes à explorer) - Délai après traitement : <ul style="list-style-type: none"> • antibiotiques (4 sem), • antisécrétoires (2 sem) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic endoscopie : <ul style="list-style-type: none"> • maladie ulcéreuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopie (+++) : <ul style="list-style-type: none"> • diagnostic primaire • contrôle éradication
Anatomie pathologique	<ul style="list-style-type: none"> - Facteurs limitants : <ul style="list-style-type: none"> • échantillonnage biopsies (site, nombre, taille) • expérience médecin - Post-éradication (Se ♂) 	<ul style="list-style-type: none"> - Performances (+++) - Disponibilité (+++) - Relecture/centralisation - Diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> • lymphome gastrique • cancer gastrique • gastrite (typologie)... - <i>H. heilmanni</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic primaire - Contrôle éradication (+++) - Examen de routine (+++)
Test rapide de l'uréase	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité ♂ - Non-remboursement 	<ul style="list-style-type: none"> - Spécificité (lecture < 4 h) - Diagnostic rapide (+++) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ulcère duodénal
Culture	<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés techniques : <ul style="list-style-type: none"> • transport • délai long (3-12 j) - Disponibilité restreinte 	<ul style="list-style-type: none"> - Spécificité (100 %) - Antibiogramme (+++) - Marqueurs de virulence : <ul style="list-style-type: none"> • <i>flot cag</i> (+++) 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle éradication (+++)
Amplification génique (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité restreinte - Centres de recherche : <ul style="list-style-type: none"> • coût élevé • matériel spécialisé 	<ul style="list-style-type: none"> - Performances (+++) - Transport/conservation - Sites extra-gastriques - Résistance clarithromycine 	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche clinique - Recherche fondamentale

Figure 19 : Avantages et inconvénients des méthodes invasives de recherche de *H. pylori*(11)

L'indication principale des méthodes invasives est le diagnostic primaire de l'infection à *Helicobacter pylori*.

2. Tests non invasifs

a) *Test respiratoire à l'urée marqué*

Le test respiratoire à l'urée marquée est le test de référence pour le contrôle de l'éradication. Il permet la détection de la bactérie grâce à son activité uréasique qui entraîne la transformation de l'urée gastrique en ammoniac et en gaz carbonique.

Cette méthode consiste à analyser l'air expiré après ingestion d'urée marquée au carbone 13 : en présence de l'enzyme produite par *Helicobacter pylori*, le CO₂ formé sera marqué au C13 et sera comparé par spectrométrie de masse ou IR avant (T0) et 30 min après l'ingestion (T30).

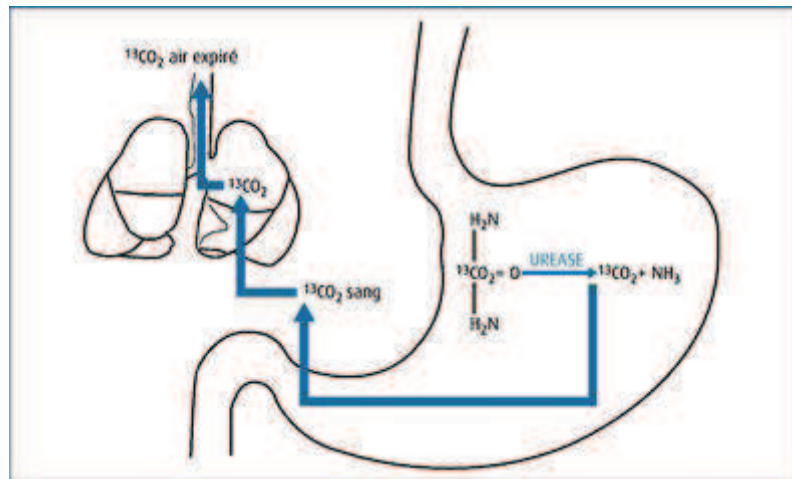


Figure 20 : Principe de fonctionnement d'un test respiratoire à l'urée marquée(12)

Pour garantir la validité de ce test, il est nécessaire d'attendre quatre semaines après l'arrêt des antibiotiques et 2 semaines après l'arrêt d'IPP et d'être **à jeun depuis la veille sans fumer**. Le patient doit se présenter dans un laboratoire d'analyses médicales avec un kit de test à l'urée marqué fourni dans une officine.

Aucune contre-indication avec ce test n'est décrite.

b) Sérologie

Le test sérologique est réalisé avec un tube sec pour détecter dans le sérum les **anticorps IgG** dirigés contre *Helicobacter pylori*. Il n'est pas nécessaire que le patient soit **à jeun** pour effectuer ce test.

Cette méthode est recommandée uniquement lorsque les autres tests peuvent être mis à défaut notamment lors d'ulcère hémorragique, lymphome du MALT, utilisation récente d'antibiotique ou d'IPP.

Le contrôle de l'éradication ne peut s'effectuer par cette méthode étant donné que la positivité de ce test peut persister plusieurs années après la disparition de cette bactérie.(3)

c) Détection des antigènes dans les selles

Pour la recherche des antigènes d'*Helicobacter pylori* dans les selles, un échantillon de selles doit être prélevé dans un pot stérile. Cette détection se fait par une méthode ELISA ou par immuno-chromatographie en utilisant un anticorps mono ou poly-clonal dirigé contre la bactérie.

C'est une technique prometteuse en raison de sa simplicité et de ses performances proches de celles du test respiratoire.

Elle est recommandée lorsque le test respiratoire n'est pas réalisable.(3)

d) Avantages, inconvénients et indications des méthodes non invasives

Méthodes non invasives	Inconvénients	Avantages	Indications principales
	<ul style="list-style-type: none"> - Statut digestif inconnu - Performances variables - Disponibilité variable 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopie non nécessaire - Méthodes globales - Coût global modéré 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic primaire : <ul style="list-style-type: none"> • sans endoscopie • dépistage - Contrôle éradication : <ul style="list-style-type: none"> • test respiratoire • antigènes dans les selles
Sérologie	<ul style="list-style-type: none"> - Facteurs limitants : <ul style="list-style-type: none"> • kits, populations • limites de détection - Performances variables : <ul style="list-style-type: none"> • enfant • gastrite atrophique - Pas en post-éradication 	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité (+++) - Coût faible (+++) - Marqueurs de virulence - Pas d'influence : <ul style="list-style-type: none"> • antisécrétoires • antibiotiques (court terme) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic primaire (+++) : <ul style="list-style-type: none"> • dépistage - Statut équivoque sur biopsies : <ul style="list-style-type: none"> • ulcère hémorragique • antisécrétoires...
Test respiratoire urée	<ul style="list-style-type: none"> - Délai après traitement : <ul style="list-style-type: none"> • antibiotiques (4 sem) • antisécrétoires (2 sem) 	<ul style="list-style-type: none"> - Performances (+++) : <ul style="list-style-type: none"> • quel que soit l'âge - Standardisation - Disponibilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle éradication (+++) - Diagnostic primaire : <ul style="list-style-type: none"> • sans endoscopie
Détection antigénique dans les selles	<ul style="list-style-type: none"> - Facteurs limitants : <ul style="list-style-type: none"> • kits, populations - Performances variables : <ul style="list-style-type: none"> • enfant • post-éradication - Disponibilité restreinte - Délai après traitement : <ul style="list-style-type: none"> • antibiotiques (4 sem) • antisécrétoires (1-2 sem) 	<ul style="list-style-type: none"> - Facilité de réalisation - Performances : <ul style="list-style-type: none"> • anticorps monoclonaux - Gastrectomie partielle : <ul style="list-style-type: none"> • post-éradication 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle éradication - Diagnostic primaire : <ul style="list-style-type: none"> • sans endoscopie

Figure 21 : Avantages et inconvénients des méthodes non invasives de recherche d'*H. pylori*.(11)

Les méthodes non invasives, comparativement aux méthodes invasives, ont l'avantage de ne pas nécessiter d'endoscopie : aucun acte invasif n'est sans risque bien que le risque infectieux soit fortement minimisé. Les méthodes non invasives ont également un coût plus modéré.

Parmi elles, le test respiratoire(ou le cas échéant, la détection antigénique des selles) est le test principalement utilisé pour contrôler l'éradication de la bactérie. Ce contrôle doit être systématiquement réalisé, au plus tôt quatre semaines après la fin du traitement antibiotique, en respectant un délai de deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IPP.

	Sensibilité	Spécificité
<i>Méthodes invasives</i>		
Culture	95	100
Histologie	95	98
Urease test	90	100
PCR ^a	98	95
<i>Méthodes non invasives</i>		
TRU	98	98
Test fécal ^b	95	95
Sérologie ^c	95	90

TRU : test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13.

^a Polymerase chain reaction (PCR) en temps réel.

^b Tests Elisa utilisant des anticorps monoclonaux.

^c Tests Elisa les plus performants.

Figure 22 : Taux de sensibilité et de spécificité des différentes méthodes de contrôle(12)

F. Autres *Helicobacter*

Parmi le genre *Helicobacter*, on différencie les *Helicobacter* gastriques des *Helicobacter* entérohépatiques. Ici, nous nous intéresserons uniquement aux *Helicobacter* gastriques : *Helicobacter pylori* étant le chef de file de ceux-ci.

Helicobacter heilmannii est une espèce également rencontrée chez l'homme différenciée d'*H. pylori* par sa morphologie légèrement différente. La prévalence est faible chez l'homme, elle ne représente que 0,5%.

Contrairement à une infection par *H. pylori*, *H. heilmannii* n'adhère pas aux cellules épithéliales mais peut également entraîner une gastrite moins inflammatoire qu'avec *Helicobacter pylori* ainsi qu'un ulcère, ou un cancer.

Les autres *Helicobacter* cités dans le tableau ci-dessous sont des espèces uniquement rencontrées chez les animaux.(13)

Taxon	Hôte naturel
<i>H. acinonychis</i>	Guépard
<i>H. bizzozeroni</i>	Chien
<i>Candidatus Helicobacter bovis</i>	Bovins
<i>H. felis</i>	Chat, chien
« <i>H. heilmanni</i> »	Homme, primates
<i>Candidatus Helicobacter suis</i>	Porc
<i>H. mustelae</i>	Furet
<i>H. nemestrinae</i>	Macaque
<i>H. pylori</i>	Homme
<i>H. salomonis</i>	Chien
« <i>H. suncus</i> »	Musaraigne

Figure 23 : Tableau regroupant les autres bactéries du genre *Helicobacters* gastriques(13)

II. Recherche et prise en charge d'une infection à *Helicobacter pylori*

A. Recommandations précédentes

1. Indications de la recherche d'*Helicobacter pylori*

	Conférence de consensus Française 1995-1999 [1]	Maastricht 2 2000 [2]	Maastricht 3 2005
Ulcères gastro-duodénaux	+	+	+
Lymphome du MALT	+	+	+
"Test and treat"	non envisagé	+	+
Dyspepsie fonctionnelle	-	+	+
RGO	-	-	-
RGO traité	-	+	+
AINS prévention	-	+	+
Thrombopénie idiopathique	non envisagé	?	+
Carence martiale	non envisagé	?	+
Maladies extra digestives	non envisagé	-	-
Atrophie gastrique	non envisagé	+	+
Apparentés K gastrique	non envisagé	+	+
Gastrectomie partielle	non envisagé	+	+
Désir du malade	non envisagé	+	+

Figure 24 : Tableau résumant les indications de recherche d'*Helicobacter pylori* au cours des différentes conférences.(14)

Un groupe de chercheurs sur *Helicobacter* a pris l'initiative en 1995 à Maastricht de rassembler des spécialistes dans le domaine afin d'examiner et de discuter de toutes les

données cliniques pertinentes pour arriver à des recommandations internationales pour la prise en charge clinique de l'infection à *H. pylori*.

La conférence de Maastricht a depuis été répétée à des intervalles de **4-5 ans**.(43)

La première conférence de consensus française des années 90 recommande la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* uniquement en cas d'ulcères gastroduodénaux ainsi qu'en présence d'un lymphome du MALT. Il s'agit d'une stratégie plutôt restrictive.

➤ **Ulcères gastriques et duodénaux compliqués ou non, avec ou sans AINS ou Aspirine**

Helicobacter pylori est responsable de 70% des ulcères gastriques et de 90% des ulcères duodénaux.(12)

Les ulcères sont une indication formelle de la recherche et de l'éradication d'*Helicobacter pylori* afin de favoriser la cicatrisation et de prévenir la récurrence de l'ulcère, aujourd'hui encore.

Si l'ulcère se situe au niveau du duodénum, seul le traitement d'éradication est nécessaire pour avoir une guérison. En revanche, lorsqu'il s'agit d'un ulcère gastrique, le traitement anti-sécrétoire doit être poursuivi après le traitement d'éradication classique.

➤ **Lymphome du MALT gastrique**

Cette maladie très rare est le seul exemple de cancer qui peut être guéri suite à l'éradication d'*Helicobacter pylori*, cette bactérie entraînant une prolifération d'un tissu lymphoïde normalement absent au niveau de la muqueuse gastrique.

La recherche ainsi que l'éradication de la bactérie est donc la prise en charge initiale de tous les lymphomes du MALT et peut ainsi permettre une régression des lésions voire une rémission totale. (3)

Cependant, la présence d'adénopathies péri gastriques et la translocation d'un gène spécifique sont des facteurs de mauvaise réponse tumorale après éradication de la bactérie.(40)

La présence d'un reflux gastro-œsophagien(RGO) ainsi que les maladies extra-digestives sont exclus des recommandations de recherche de l'infection depuis le début, et encore aujourd'hui. En pratique, on sait que l'éradication de la bactérie ne favorise ni aggrave le reflux gastro-oesophagien.

Dans les années 90, la bactérie était seulement recherchée en cas d'ulcère et de lymphome du MALT. Lors de cette découverte, un traitement associant antibiotiques et IPP sont alors prescrits : on appelle cette thérapeutique la trithérapie.

A partir des années 2000, la conférence Maastricht 2 ainsi que Maastricht 3 ont élargi les indications de recherche d'Helicobacter pylori . On considérait en effet à partir de cette époque que la présence de la bactérie était préjudiciable à l'homme et justifiait un traitement permettant l'éradication de la bactérie.

2. Traitement classique : la trithérapie

a) Conférences et recommandations au fil du temps

Le schéma thérapeutique proposé par la conférence de consensus française de 1995 était une **trithérapie** recommandant l'utilisation d'une double dose d'IPP associée à l'amoxicilline 1 gramme deux fois par jour et à la clarithromycine 500 mg deux fois par jour pendant une durée totale de 7 jours. En cas d'allergie à l'amoxicilline, on remplaçait ce dernier par le métronidazole 500 mg deux fois par jour.

Dans les années 1990-2000, plusieurs études ont été réalisées, notamment une étude menée par le *GEFH (Groupe d'Etude Français des Helicobacter)*. Cette étude montre alors que 92% des sujets infectés par *Helicobacter pylori* ont bénéficié de la trithérapie classique et parmi eux, le taux d'éradication était seulement de 70%. (40)

Malgré ce constat, le groupe de travail rassemblé en 1999 a décidé de maintenir les recommandations de 1995. Le Consensus européen de Maastricht 2 de 2000 a alors rédigées les mêmes recommandations, elles-mêmes révisées lors d'une réunion à Florence en mars 2005 appelées Maastricht 3 en fonction du taux de résistance à la clarithromycine.

Aujourd'hui, face au taux important d'échec de l'éradication, de nouvelles recommandations internationales émanant d'un groupe européen, l'*European Helicobacter*

study group (EHSg) ont été rédigées en 2010 et publiées en 2012 dans le Consensus de Maastricht IV / Florence. (44)

1982- 2014 : Où en est-on ??

- 1982: Découverte de la bactérie
 - 1995: Première conférence de consensus : Maastricht I
 - 2000: Deuxième conférence de consensus : Maastricht II
 - 2005: Prix Nobel de médecine
 - Troisième conférence de consensus : Maastricht III
 - 2010: Quatrième conférence de consensus : Maastricht IV/ Florence
 - 2012 : Publication de recommandations
- Trithérapie classique**
- Traitement séquentiel**

Figure 25 : Evolution des recommandations relatives à la prise en charge d'*Helicobacter pylori*

b) La trithérapie

L'éradication d'*Helicobacter pylori* est difficile à obtenir pour différentes raisons :

- ✓ la bactérie est protégée sous une couche de mucus et donc difficile à atteindre par les antibiotiques
- ✓ l'action des antibiotiques est diminuée en milieu acide
- ✓ *Helicobacter pylori* a une capacité élevée à développer des résistances d'origine chromosomiques aux antibiotiques.

Comme nous l'avons vu précédemment, pendant une dizaine d'années, le traitement de référence pour éradiquer *Helicobacter pylori* était une trithérapie associant un IPP et deux antibiotiques. L'IPP a forte dose permettant d'augmenter le pH gastrique et ainsi de faciliter l'action des antibiotiques.

Cette trithérapie consiste à prendre pendant 7 à 14 jours (en moyenne pendant **10 jours**) :

-**IPP** double dose matin et soir

-**Amoxicilline** 1 gramme matin et soir

-**Clarithromycine** 500mg matin et soir

Le taux d'éradication en France avec ce traitement varie de 56 à 84% en fonction des études.

En cas d'allergie à la pénicilline, l'alternative consiste à remplacer l'amoxicilline par le métronidazole. Le taux d'éradication est similaire, de l'ordre de 61 à 70%.⁽⁴⁵⁾

Ce taux restant relativement faible nécessite donc un contrôle systématique de l'éradication.

Le tableau ci-dessous présente les différentes possibilités de traitements lorsque la trithérapie classique est impossible.

Trithérapies avec IPP de 7 à 14 jours

IPP – clarithromycine – amoxicilline ^a

IPP – clarithromycine – imidazolé (métronidazole ou tinidazole) ^a

IPP – amoxicilline – imidazolé (métronidazole ou tinidazole) ^b

IPP – lévofloxacine – amoxicilline ^c

IPP – rifabutine – amoxicilline ^c

IPP – lévofloxacine – rifabutine ^c

En France, AMM de la ranitidine (300 mg matin et soir), soit en association avec clarithromycine et amoxicilline ou imidazolé ou tétracycline, soit en association avec amoxicilline et imidazolé

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

^a Schéma à utiliser uniquement en première ligne.

^b Recommandé en France en deuxième ligne pendant 14 jours.

^c Uniquement en traitement de recours (deuxième ou troisième ligne).

Figure 26 : Schémas thérapeutiques selon les recommandations de l'Afssaps en 2005.(15)

Or, ces dernières années, les études se sont amplifiées montrant une diminution de l'efficacité de ce traitement d'éradication en raison du nombre croissant de résistances aux antibiotiques.

B. Résistance d'*Helicobacter pylori* : la situation en France

La résistance aux antibiotiques est **le facteur prédominant** de l'échec de l'éradication d'*Helicobacter pylori*. C'est principalement l'apparition de résistances d'*Helicobacter pylori* à la clarithromycine, mais également au métronidazole qui sont en cause. (la résistance à l'amoxicilline reste quant à elle exceptionnelle). L'augmentation de la consommation d'antibiotiques est liée à l'augmentation du taux de résistance au traitement.

Depuis plusieurs années, le taux d'éradication à base de clarithromycine, et à moindre degré à base de métronidazole, diminue fortement. Le taux est désormais inférieur à 70%. Il faut donc adapter les recommandations de traitement aux taux de résistance aux antibiotiques au niveau local. (17)

Selon des études récentes en France, le taux de résistance primaire est de l'ordre de 17% pour la clarithromycine et de 34% pour le métronidazole (résultats non publiés). Les causes des résistances aux antibiotiques seront détaillées par la suite.(45)

La résistance à l'**amoxicilline** reste exceptionnelle en France (<1%) malgré son utilisation importante depuis de nombreuses années. Cette résistance n'est pas due à la présence d'une enzyme, la bêta-lactamase mais à la mutation des protéines liant les pénicillines.

Néanmoins, un taux élevé de résistances à la **clarithromycine** est retrouvé en France ainsi qu'en Europe. Ce taux a fortement augmenté dans les années 90 du fait de l'utilisation des macrolides dans les infections respiratoires mais semblent désormais se stabiliser. Le mécanisme de résistance aux macrolides est bien identifié : il est dû à des mutations ponctuelles de l'ARNr 23S, ce qui entraîne une perte d'affinité du macrolide sur sa cible ribosomiale.

La résistance aux **imidazolés**, est le fait de mutations du gène *rdxA* codant pour une nitroréductase indispensable à l'activation de l'antibiotique dans le cytoplasme. Des mutations du gène *frxA* et *frxB* peuvent être également responsables de résistances. Une autre étude a montré que l'utilisation du **métronidazole** préalablement, quelle que soit l'indication, augmente le risque de résistance.(40) La résistance aux nitroimidazolés, bien qu'elle soit élevée estimée à 40 à 60%, n'influence peu les résultats de l'éradication et peut être combattue en augmentant les doses.(28)

Le taux de résistance aux **fluoroquinolones** ne cesse d'augmenter en France : estimé à 10% en 2004, le taux de résistance en 2010 est de 21%. La résistance à la lévofloxacine notamment est due à une mutation sur une zone particulière ; ce taux de résistance induit désormais son utilisation uniquement après la réalisation d'un antibiogramme.(46)

Une étude rétrospective en 2005 et 2006 a été menée au sein du service de Gastroentérologie de l'Hôtel Dieu à Paris afin de connaître le taux de résistances des souches d'*Helicobacter pylori* à l'amoxicilline, la clarithromycine, le métronidazole, la ciprofloxacine et la rifabutine. 307 souches ont alors été isolées et étudiées montrant alors un taux de résistance primaire de 0% pour l'amoxicilline, 25,7% pour la clarithromycine, 66% pour le métronidazole, 15,2% pour la ciprofloxacine et de 0,4% pour la rifabutine. Cette étude montre bien la prévalence de la résistance des souches d'*Helicobacter pylori* à la clarithromycine et au métronidazole.(47)

Cette trithérapie donne de moins bons résultats que la thérapie séquentielle désormais recommandée depuis 2012. En effet, l'administration de trois antibiotiques diminue le taux de résistance à la clarithromycine entraînant des taux d'éradication supérieurs à ceux de la trithérapie classique.

C. Nouvelles recommandations

1. Nouvelles indications de recherche d'une infection à *Helicobacter pylori*

- Ulcères gastriques et duodénaux compliqués ou non, avec ou sans AINS ou aspirine
 - Prévention des ulcères avant traitement par AINS, avec ou sans antécédent ulcéreux
 - Lymphome du MALT gastrique
 - Dyspepsie chronique non explorée (si prévalence *H. pylori* \geq 20 % dans la population)
 - Dyspepsie fonctionnelle (gastroscopie normale)
 - Prévention récurrence cancéreuse gastrique après résection gastrique partielle pour cancer
 - Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré
 - Lésions précancéreuses gastriques : atrophie et/ou métaplasie intestinale
 - Prévention de la progression de l'atrophie gastrique sous IPP
- AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, IPP : inhibiteurs de la pompe à protons.

Figure 27 : Tableau des nouvelles indications d'éradication d'*Helicobacter pylori* en 2012(16)

Dès les premières recommandations de 1995, l'ulcère (gastrique ou duodéal) et le lymphome de MALT constituaient les motifs de recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* comme nous l'avons vu précédemment. Les indications de cette recherche à partir de 2012 ont été élargies aux situations suivantes : (43)

a) *Dyspepsie chronique non explorée*

Aussi appelée « Test and treat », la dyspepsie chronique sans gastroscopie préalable n'est recommandée que dans les populations où la prévalence de l'infection est supérieure à 20%. La recherche et l'éradication ne sont donc pas réalisées en France.(40)

b) *Prévention des ulcères avant traitement par AINS, avec ou sans antécédents ulcéreux*

Les AINS et l'infection par *Helicobacter pylori* sont deux facteurs indépendants responsables d'ulcères et plus ou moins d'hémorragies.

Avant de débuter un traitement par AINS notamment en cas de traitement prolongé ou en cas d'antécédents d'ulcères, il est indiqué de rechercher et, le cas échéant, d'éradiquer la bactérie permettant ainsi de diminuer le risque de lésions et de saignements chez le patient à risque.

Néanmoins, l'éradication d'*Helicobacter pylori* n'empêche pas l'apparition ou les récurrences d'ulcères hémorragiques ; un traitement par IPP tout au long du traitement par anti-inflammatoire est alors nécessaire.(40)

Le fait d'être infecté par *Helicobacter pylori* va aggraver les lésions tissulaires préalablement provoqués par les AINS.(32) En effet, l'intensité des lésions varie selon la virulence du germe (aggravée par la prise d'AINS) et la susceptibilité individuelle.

Ainsi, il est recommandé d'administrer, de préférence à jeun, un IPP durant tout le traitement par AINS, et de conseiller la prise de l'AINS au cours d'un repas.(48)

c) *Dyspepsie fonctionnelle*

Les symptômes dyspeptiques sont très fréquents dans la population mondiale. Des méta-analyses affirment le bénéfice symptomatique de l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Pour les personnes souffrant de dyspepsie et bénéficiant d'une endoscopie, la recherche et l'éradication de la bactérie sont donc recommandées même en l'absence de lésions visibles. L'intérêt étant également de prévenir le cancer gastrique grâce aux biopsies ainsi réalisées. (16)

d) Prévention des récurrences cancéreuses gastriques au premier degré

L'infection par *Helicobacter pylori* est un facteur de risque majeur du cancer gastrique : cette bactérie est responsable de 60 à 90% du cancer gastrique en l'absence d'éradication.

Une méta-analyse réalisée sur une population à forte prévalence montre l'intérêt de l'éradication de la bactérie dans la prévention d'un cancer. Les résultats de cette étude montrent une réduction du nombre de cancer dans les dix années qui suivent l'éradication mais l'éradication n'empêche toutefois pas complètement le risque de cancer. L'effet bénéfique ne concerne que les patients présentant une légère atrophie avant l'éradication.

e) Lésions précancéreuses gastriques : atrophie et/ou métaplasie intestinale

L'éradication d'*Helicobacter pylori* permet de prévenir les récurrences de cancer gastrique comme on vient de le voir, mais également de prévenir l'évolution des lésions précancéreuses telles que l'atrophie intestinale, et à moindre degré, la métaplasie intestinale.(40)

Dans les pays à faible incidence de cancer comme la France, la recherche d'infection par cette bactérie, ainsi que son éradication sont réalisés chez les personnes présentant des **facteurs de risque de cancer** tels que:

- Antécédents familiaux au premier degré de cancer gastrique
- Résection de lésions cancéreuses (gastrectomie partielle ou résection par voie endoscopique)
- Lésions pré-néoplasiques : atrophie +/- métaplasie intestinale
- IPP au long cours (plus de 6 mois)

- Malades appartenant à une famille ayant des cancers coliques héréditaires (syndrome de Lynch, polypose rectocolique familiale)
- Malades originaires de régions à forte incidence de cancer gastrique (Asie, Afrique du Sud...)
- Avant chirurgie bariatrique par by-pass gastrique (le by-pass gastrique isole une grande part de l'estomac et ne permet plus la surveillance de la muqueuse gastrique)

Dans les pays à forte incidence de cancer, la recherche de l'infection par *Helicobacter pylori* est systématique.(43)

f) Prévention de la progression de l'atrophie gastrique sous IPP

Les patients sous IPP au long cours pour le traitement d'un reflux gastrique présentent une atrophie gastrique due à cette consommation d'IPP.

Chez ces patients, il est recommandé de rechercher et d'éradiquer *Helicobacter pylori* afin de prévenir cette progression de l'atrophie de l'estomac.(43)

2. Nouveaux schémas thérapeutiques

Trente ans après sa découverte, les connaissances sur l'infection à *Helicobacter pylori* ne cessent de progresser et nécessitent ainsi une actualisation des recommandations, notamment relatives à la prise en charge thérapeutique. La trithérapie a désormais détrônée par l'utilisation d'un traitement séquentiel, et le cas échéant, par une thérapie bismuthée.(46)

Aucun des traitements proposés n'est efficace à 100% dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* dû aux taux de résistance aux antibiotiques élevés.

a) Thérapie séquentielle

Les recommandations actuelles pour éradiquer *Helicobacter pylori* prévoient un traitement séquentiel d'une durée totale de 10 jours, remplaçant la trithérapie classique. Le schéma de la thérapie séquentielle est le suivant :

- ❖ Pendant 5 jours : **Amoxicilline** 1gramme matin et soir

❖ Les 5 jours suivant : **Clarithromycine** 500 mg matin et soir

+ **Métronidazole** 500 mg matin et soir

❖ **Pendant ces 10 jours** : double dose d'IPP matin et soir. Cf annexe 5

(1) Taux d'éradication

Une méta-analyse reprenant 10 essais, chez 3006 patients a montré que le traitement séquentiel permettait une meilleure éradication (91%) par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine ou de métronidazole (75.7%). Ce résultat serait du à une meilleure efficacité de traitement sur les souches résistantes à la clarithromycine.(16)

Concernant la durée de traitement, une méta-analyse reprenant 11 études comparant 7 ou 10 jours de traitement, a montré une amélioration de l'éradication de 5% avec le traitement de 10 jours.(40)

(2) Molécules concernées

➤ Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP sont représentés par l'oméprazole, l'esoméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole, et le lansoprazole. Ce sont des antiulcéreux qui diminuent la sécrétion d'acide gastrique en bloquant l'ATPase de la cellule pariétale de l'estomac, pompe à protons H⁺ qu'elle excrète hors de la cellule en échange des ions K⁺.

Les IPP ont une action anti sécrétoire dose-dépendante atteignant un plateau entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de traitement ; ils maintiennent le pH gastrique au-dessus de 4 pendant 10 à 14h en fonction de la molécule et du dosage.(49)(50)

Ces médicaments sont très bien tolérés et ne présentent pas de contre-indication majeure.(51)

Dans le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*, que ce soit par le traitement séquentiel ou par la quadrithérapie à base de bismuth que l'on étudiera ensuite, il est nécessaire de prendre une double dose d'IPP, en deux prises journalières (matin et soir).

La posologie étant de 20 mg matin et soir pour l'oméprazole, l'esoméprazole et le rabéprazole, de 30 mg matin et soir pour le lansoprazole et de 40 mg matin et soir pour le pantoprazole.

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité	Posologie recommandée chez l'adulte
Ésoméprazole	Inexium®	20 mg matin et soir
Lansoprazole	Lanzor® Ogas®	30 mg matin et soir
Oméprazole	Mopral® Zoltum®	20 mg matin et soir
Pantoprazole	Eupantoj® Inipomp®	40 mg matin et soir
Rabéprazole	Parie®	20 mg matin et soir

Figure 28 : Différentes molécules anti-sécrétoires et posologies pour éradiquer *H. pylori*(17)

Ces molécules ont des formes galéniques qui permettent de résister au pH acide de l'estomac : il s'agit d'un enrobage gastro-résistant.

Le lansoprazole, l'esoméprazole générique et l'oméprazole générique sont des micro-granules intégrées dans une gélule.

Quant au pantoprazole, rabéprazole, oméprazole et esoméprazole, ce sont des comprimés gastro-résistants.

Certains IPP ont des présentations utilisables chez l'enfant :

-à partir d'un an, il existe l'oméprazole en gélules avec des micro-granules gastro-résistantes dosées à 10 mg ainsi que l'esoméprazole en sachets avec des granulés.

-à partir de 12 ans, l'esoméprazole en comprimés dispersibles et le pantoprazole en comprimés gastro-résistants sont utilisables.

➤ Amoxicilline

L'amoxicilline est un antibiotique appartenant à la grande famille des **bêta-lactamines**, caractérisée par un noyau bêta-lactame. C'est une pénicilline hémi-synthétique du groupe A. La structure chimique des pénicillines dérive de l'acide 6-amino-pénicillanique qui correspond à la présence du cycle bêta-lactame accolé au cycle pentagonal thiazolidine(52)

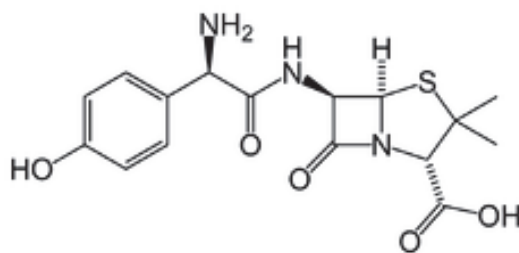


Figure 29 : Formule chimique de l'amoxicilline(18)

Comme toutes les bêta-lactamines, l'amoxicilline agit en inhibant de façon irréversible la synthèse du peptidoglycane et est à l'origine d'un effet bactéricide.(46)

La biodisponibilité de l'amoxicilline est bonne par voie orale (80%). L'amoxicilline est utilisée par voie orale lors de l'infection par *Helicobacter pylori*. Sa diffusion est extracellulaire. L'élimination se fait principalement par voie urinaire (70% à 80%) sous forme active.

➤ Clarithromycine

La clarithromycine est un antibiotique appartenant à la famille des **macrolides**, dont la structure est hétérosidique formée d'une génine macrocyclique lactonique à 14 atomes.

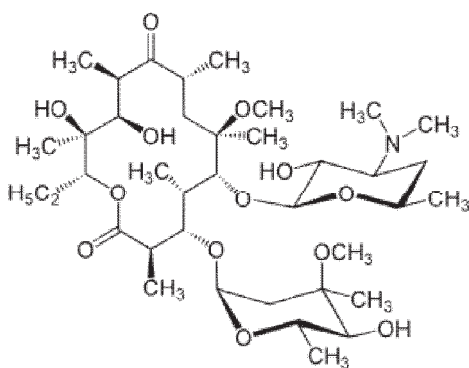


Figure 30 : Formule chimique de la clarithromycine(19)

La cible d'action des macrolides est le ribosome : ils inhibent la synthèse des protéines en se fixant sur la sous unité 50S du ribosome. Cet antibiotique est bactériostatique, c'est-à-dire qu'ils empêchent la croissance bactérienne.

De nombreuses résistances aux macrolides sont observés en France, d'où l'échec fréquent de l'éradication d'*Helicobacter pylori*..

La pénétration du macrolide dans la bactérie se fait par diffusion passive (il n'y a pas de transporteur). La clarithromycine est un médicament métabolisé par le foie au niveau du cytochrome P450 3A4 (à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses). Elle a une élimination urinaire et fécale.(51)

➤ Métronidazole

Le métronidazole est un antibiotique et un antiparasitaire appartenant à la famille des **nitro-imidazolés** dont il est le chef de file. Il a été découvert en 1957 et est utilisé en thérapeutique dès 1988 (AMM à la date du 30 septembre 1988).(51)

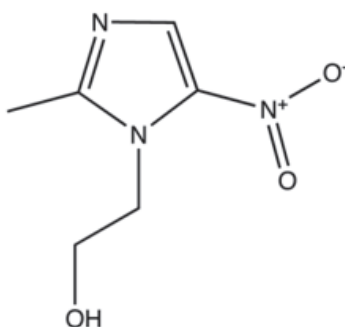


Figure 31 : Formule chimique du métronidazole(20)

Il possède une activité bactéricide par inhibition de la synthèse des acides nucléiques, en altérant l'ADN bactérien.

Sa biodisponibilité par voie orale est très bonne (80 à 100%) avec une demi-vie courte (7 à 8h).Le métronidazole a une bonne diffusion tissulaire. Il subit un métabolisme hépatique et est éliminé par voie urinaire.

b) Quadrithérapie à base de bismuth PYLERA® :

(1) Schéma du traitement

PYLERA®, initialement utilisé sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France, a récemment obtenu l'AMM et est désormais disponible en officine depuis janvier 2012.

En association à l'oméprazole, PYLERA® est désormais utilisé pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* (en cas d'allergie aux pénicillines ou en cas de prescription récente d'un macrolide).

La commission de transparence a considéré que « *PYLERA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge de l'éradication d'*Helicobacter pylori* ainsi qu'un SMR important.* »(53)

Chaque gélule de PYLERA contient :

- 140 mg de sous-citrate de **bismuth** potassique
- 125 mg de **métronidazole**
- 125 mg de chlorhydrate de **tétracycline**

(Chaque gélule contient également du lactose monohydraté).



La posologie du PYLERA© est de 3 gélules à prendre 4 fois par jour, comme l'illustre le tableau ci-dessous. La prise doit être faite avec ou/après un repas afin d'une part de limiter l'absorption du bismuth dont est redoutée la neuro-toxicité et d'autre part d'empêcher la survenue d'une œsophagite causée par la tétracycline.(53)

Le traitement s'accompagne d'une double dose d'IPP matin et soir. La durée totale du traitement est de 10 jours. L'oméprazole est le seul IPP à ce jour évalué en association avec le PYLERA©.

Heure de la prise	Nombre de gélules de PYLERA par prise	Nombre de gélules/comprimés d'oméprazole par prise
Après le petit-déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au coucher (de préférence avec une collation)	3	0

Figure 32 : Plan de prise d'un traitement bismuthé pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*(21)

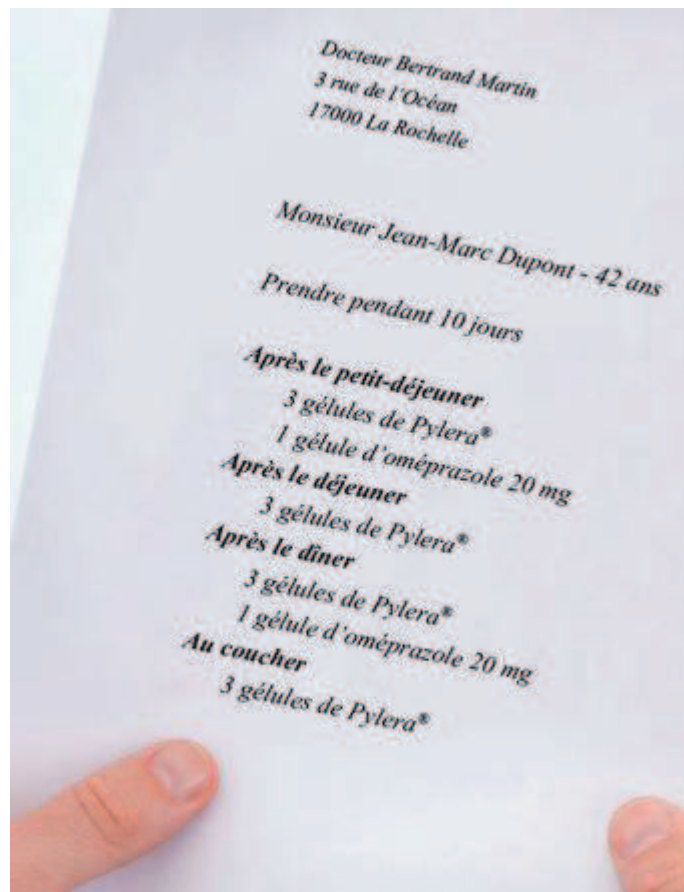


Figure 33 : Ordonnance type d'une prescription de PYLERA©(22)

Cf annexe 5

(2) Taux d'éradication

Une récente étude randomisée multicentrique européenne a montré des taux d'éradication plus élevés avec cette quadrithérapie qu'avec la trithérapie à base de clarithromycine : 93 % en per-protocole (PP) et 80% en ITT(Intention de Traiter) versus 70 % en PP et 55 % en ITT.(54) (55). Dans les deux groupes, l'observance est très bonne, supérieure à 95%.

Deux études, l'une européenne, l'autre américaine ont comparé le traitement par PYLERA© et oméprazole pendant 10 jours, avec le traitement contenant l'amoxicilline, la clarithromycine et l'oméprazole pendant 7 et 10 jours. Dans les deux études, l'observance du traitement était supérieure à 95%. Ces études ont permis de montrer l'efficacité du PYLERA© en dépit de la résistance aux antibiotiques (métronidazole et clarithromycine).(21)

(3) Molécules utilisées

➤ Inhibiteur de la pompe à protons et métronidazole

Que ce soit avec la thérapie séquentielle ou avec la thérapie bismuthée, une double dose d'IPP matin et soir est nécessaire pendant les 10 jours de traitement. Ce sont les mêmes molécules possibles pour les deux thérapeutiques.

Une étude chez 34 volontaires sains prenant du PYLERA® a montré qu'en présence d'oméprazole, l'absorption du bismuth était significativement augmentée, par rapport à une administration de PYLERA sans oméprazole. (21)

Les caractéristiques des IPP et du métronidazole ont été détaillés précédemment.

➤ Bismuth

L'effet exact du sous-citrate de bismuth potassique contenu dans la spécialité PYLERA® dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* reste encore inconnu. Son action serait multiple, elle semblerait liée à la fois à : (21)

- la toxicité de la fonction membranaire,
- une inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire et des protéines,
- une inhibition de l'action enzymatique uréasique,
- la synthèse d'ATP,
- une action compétitive non spécifique dans le transport du fer
- la prévention du mécanisme de cyto-adhérence

➤ Tétracycline

L'action de la tétracycline, antibiotique appartenant à la famille des cyclines, concerne le ribosome 30S et altère la synthèse protéique en bloquant l'accès de l'ARNt au complexe ARNm-ribosome.

La tétracycline est un antibiotique bactériostatique constitué de 4 cycles accolés d'où son nom.(21)

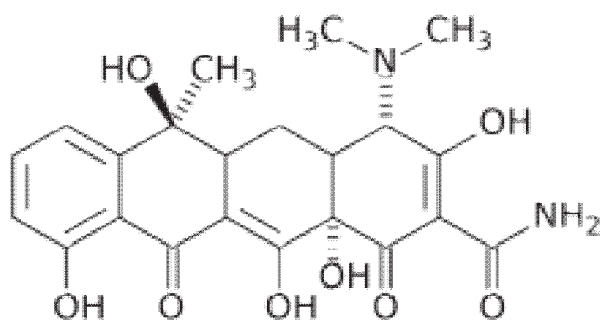


Figure 34 : Formule chimique de la tétracycline(23)

La tétracycline a une bonne absorption gastrique (60 à 90%) qui peut être modifiée par la présence de lait, de cations et d'aliments. Cette molécule a une bonne diffusion tissulaire. Il s'agit d'un médicament éliminé en majeure partie sous forme active par la bile.(50)

Les trois principes actifs présents dans le PYLERA® ont une action synergique.

Désormais, deux types de traitements peuvent être utilisés en première intention pour éradiquer *Helicobacter pylori* :

- soit un traitement séquentiel comportant un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole.
- soit en cas d'allergie aux pénicillines ou en cas de prescription récente d'un macrolide, une quadrithérapie à base sel de bismuth, tétracycline, métronidazole et d'un IPP.(3)(10)

Cf annexe 6 et 7

D. Rôle du pharmacien dans la prise en charge d'*Helicobacter pylori*.

1. Orientation vers une recherche d'*Helicobacter pylori*

A l'officine, le pharmacien peut avoir un rôle d'orientation du patient vers une recherche d'*Helicobacter pylori* dans plusieurs situations plus ou moins quotidiennes.

D'abord, lors de la mise en place d'un traitement au long cours par AINS, le pharmacien peut questionner le patient afin de connaître la durée de ce traitement et savoir

si une recherche d'*Helicobacter pylori* a été envisagée. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la prise d'AINS au long cours constitue une indication de la recherche de la bactérie, et le cas échéant, de son éradication. Le pharmacien n'oubliera pas de conseiller aux patients de prendre les comprimés d'anti-inflammatoires au cours d'un repas pour éviter les douleurs gastriques.

Ensuite, lorsque le patient demande un conseil concernant des douleurs gastriques ; le pharmacien le questionnera sur la fréquence de ces symptômes. Ces douleurs surviennent-elles plus d'une fois par semaine ou bien plus d'une fois par mois ?). Il lui demandera également de préciser les modalités d'apparition de ces douleurs (immédiatement après un repas, au coucher, les aliments qui le soulagent, les aliments qui augmentent les douleurs). Ainsi, le pharmacien pourra être alerté par la récurrence de ces symptômes et orientera le patient vers une consultation médicale en vue d'une recherche de la présence d'*Helicobacter pylori* ; la consultation médicale est souvent trop tardive, allant même parfois jusqu'à l'annonce d'un cancer gastrique.(56)

De plus, lors d'un échange à l'officine, le patient peut être amené à signaler au pharmacien des antécédents familiaux de cancer digestif, notamment gastrique amenant à réaliser une recherche d'*H. pylori*.(37) Cf annexe 8

2. Informations sur le traitement (38)

a) **Traitement séquentiel**

➤ *Effets indésirables*

Les effets indésirables diminuent l'observance. Il est indispensable de prévenir les patients du risque de survenue de ces événements indésirables pendant la durée du traitement d'éradication afin de rassurer le patient et ainsi d'éviter l'arrêt précoce du traitement sans avis médical.

Une difficulté de digestion caractérisée par un inconfort ou une douleur survenant après la prise alimentaire dans la partie supérieure de l'abdomen est un événement indésirable très fréquent lors de l'éradication de ce germe : on parle de **dyspepsie**. C'est l'effet indésirable le plus fréquent lors de la prise de clarithromycine, mais elle apparaît également lors de la prise d'amoxicilline et de métronidazole.(25)

Chez certains patients traités par clarithromycine ou par métronidazole, est signalée une altération du goût caractérisée par un **goût métallique**, un goût de fer dans la bouche. Cette altération certes désagréable, est réversible à l'arrêt du traitement antibiotique.

Lors d'un traitement par métronidazole, il est déconseillé de consommer de l'alcool (sous n'importe quelle forme, même sous forme d'excipients dans les médicaments) jusqu'à 24h après la fin du traitement du fait de l'effet antabuse de celui-ci se caractérisant par un flush facial, des nausées, des vertiges, une hypotension, une tachycardie. En effet, le métronidazole inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase, enzyme qui catalyse la transformation des aldéhydes en acide. Après une consommation d'alcool, même en très faible quantité, il s'en suit une augmentation des concentrations sanguines en acétaldéhyde à l'origine de **l'effet antabuse**.

Des **troubles digestifs** tels que des nausées, des douleurs abdominales, des diarrhées sont des évènements bénins qui surviennent fréquemment lors de la prise d'amoxicilline ou de clarithromycine. Des traitements symptomatiques peuvent alors être associés.(57)

Une réaction d'**hypersensibilité** peut survenir dans les minutes qui suivent l'administration d'amoxicilline. Celle-ci peut se caractériser par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des bronchospasmes, un œdème pharyngé, une arythmie, une hypotension et un collapsus. L'hypersensibilité se définit également par un érythème et un prurit important.(58)

Les effets indésirables les plus fréquents avec ces trois antibiotiques sont des troubles digestifs : dysgueusies, nausées, des douleurs abdominales et des diarrhées.

➤ *Interactions médicamenteuses*

L'amoxicilline présente des interactions médicamenteuses avec :

Le méthotrexate : l'amoxicilline augmente la concentration plasmatique du méthotrexate en ralentissant son élimination urinaire.

L'allopurinol pouvant être à l'origine d'éruptions cutanées.

Les AVK : elle est à l'origine d'une augmentation de l'effet anticoagulant.(51)

Du fait de son pouvoir inhibiteur vis-à-vis du cytochrome P450 3A4, **la clarithromycine** peut être à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Les principaux médicaments **contre-indiqués en association avec la clarithromycine** sont :

La simvastatine ZOCOR® en raison du risque d'augmentation des effets indésirables de la statine notamment du risque de rhabdomyolyse.

La colchicine COLCHICINE® en raison du risque de majoration des effets indésirables de la colchicine dont l'issue peut être fatale.

Le bépridil, la mizoline MIZOLLEN®, le pimozide ORAP® entraînant un risque majoré du trouble du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes.

La dronédarone MULTAQ®, l'ivabradine PROCORALAN®, le ticagrelor BRILIQUE® : on note un risque de majoration des effets indésirables par diminution de leur métabolisme.

Les associations déconseillées de la clarithromycine sont :

L'alfuzosine XATRAL® en raison du risque de majorations des effets indésirables

L'ebastine KESTIN®, l'halofantrine HALFAN® du fait du risque de majoration du trouble du rythme cardiaque.

Les immunosuppresseurs (Tacrolimus, Ciclosporine, Everolimus, Sirolimus) : l'amoxicilline entraînerait une augmentation de la concentration plasmatique de l'immunosuppresseur.

Les autres statines par un risque accru de rhabdomyolyse.

Le rivaroxaban XARELTO® en raison d'une majoration du risque de saignement.

Les associations de la clarithromycine à utiliser avec prudence sont avec les AVK, la carbamazépine TEGRETOL®, le dabigatran PRADAXA®, la digoxine, la rifabutine.

Les associations de médicaments à prendre en compte avec la clarithromycine sont la dexaméthazone, la venlafaxine EFFEXOR®, le zolpidem STILNOX®, le zopiclone IMOVANE® en raison du risque d'augmentation de l'effet de ces principes actifs (PA).

***Liste non exhaustive (51)**

Avec le métronidazole, le disulfirame et l'alcool sont à déconseillés à cause de l'effet antabuse induit par le métronidazole.

Les AVK sont à **utiliser avec précaution** en association avec cet antibiotique en raison du risque d'hémorragie.

Il faut prendre **en compte l'utilisation** du 5-fluoro-uracile (5FU) avec le métronidazole en raison du risque d'augmentation de la toxicité du 5FU(51), ainsi qu'avec le lithium entraînant une majoration des signes de toxicité au lithium. Les anticonvulsivants peuvent induire une diminution de l'effet du métronidazole.

Devant le nombre important d'interactions médicamenteuses pouvant se produire avec les antibiotiques utilisés pour l'éradication d'Helicobacter pylori, il est indispensable de connaître les autres médicaments pris par le patient avant l'instauration du traitement d'éradication.

➤ Précautions d'emploi et conseils

Les différentes formes galéniques des molécules d'IPP ont la caractéristique de résister au milieu acide de l'estomac. A cet effet, ils sont dotés d'un enrobage gastro-résistant.

Les comprimés (pantoprazole, oméprazole, rabéprazole) doivent donc être avalés entiers, sans être mâchés, ni broyés. Ils sont à prendre avec un grand verre d'eau. Quant aux gélules (lansoprazole et oméprazole générique), elles peuvent être ouvertes et intégrées à un liquide légèrement acide (jus de fruit par exemple).

L'administration de l'IPP doit se faire idéalement 30 min avant un repas.(48), la nourriture va activer les pompes à protons et les IPP pourront alors s'y fixer. De plus, une étude a montré qu'ainsi le pH reste plus longtemps au dessus de 4.(48)

Les IPP sont des médicaments très bien tolérés qui ne présentent pas de contre-indication majeure hormis lors d'un traitement par l'atazanavir ou du nelfinavir du fait de la réduction de la concentration plasmatique de ceux deux médicaments.(51)

Le comprimé de clarithromycine doit être pris avec une grande quantité d'eau.

➤ Contre-indications

Le traitement séquentiel est contre-indiqué en cas d'allergie à l'une de ces molécules ou à l'un des constituants.

L'amoxicilline est à proscrire en cas d'allergie connue aux pénicillines et aux céphalosporines, ainsi qu'en cas de phénylcétonurie en raison de la présence d'aspartam.

Concernant la **clarithromycine**, elle ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un allongement de l'espace QT. Il est indispensable de faire très attention aux traitements déjà instaurés à cause du grand nombre d'interactions médicamenteuses que cet antibiotique présente.

Quant au **métronidazole**, il est contre-indiqué en cas de porphyrie hépatique et cutanée ainsi qu'en cas d'allergie au blé. De plus, il est contre-indiqué au premier trimestre de la grossesse, ainsi que pendant l'allaitement.

b) Quadrithérapie

➤ Effets indésirables

Des selles noires et une coloration de la langue peuvent survenir avec les composants bismuthés, en raison d'une transformation en sulfure de **bismuth** dans l'appareil digestif. Cette coloration des selles est passagère, sans gravité et ne modifie pas les résultats des tests de recherche de sang occulte.

Comme avec le traitement séquentiel, des dyspepsies peuvent être ressenties notamment à cause de la **tétracycline et du bismuth**.

Une photosensibilité se manifestant par une réaction cutanée importante (telle qu'un érythème cutané) suite à une exposition solaire a été observée chez certains patients sous **tétracyclines**. Il convient alors de prévenir le patient d'éviter toute exposition solaire pendant la durée du traitement.(54). De plus, des risques de candidose buccale, de vulvovaginite et de prurit anal dû à la tétracycline peuvent nécessiter l'utilisation d'un antifongique.

Avec le **métronidazole**, des somnolences, des céphalées ainsi qu'une coloration foncée des urines peuvent être rencontrées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec PYLERA® (≥ à 1/10) sont : des selles anormales, une diarrhée, des nausées et des dysgueusies avec un goût métallique.

➤ Interactions

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite avec ce médicament. (38) Seules les interactions molécule par molécule ont été étudiées.

Le bismuth interagit avec l'oméprazole et la ranitidine du fait de l'augmentation de l'absorption du bismuth.

Les interactions médicamenteuses avec **la tétracycline** sont :

Les AVK en raison d'une diminution de l'activité de la prothrombine

Les pénicillines du fait de l'interaction entre l'effet bactéricide et l'effet bactériostatique de la tétracycline

Les anti-acides, la supplémentation et les produits laitiers : ne doivent pas être utilisés car ils forment des complexes.

Les rétinoïdes en raison du risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne

L'atovaquone du fait de la diminution de l'effet de l'atovaquone

Les interactions médicamenteuses **avec le métronidazole** sont identiques à celles étudiées précédemment.

Liste des interactions non exhaustive(51)

➤ Précautions d'emploi

Les gélules de PYLERA® doivent être prises **après un repas, avec un grand verre d'eau**, en particulier lors de la prise au coucher afin de réduire le risque d'œsophagite et d'ulcérations œsophagiennes liées à la tétracycline et réduire l'absorption du bismuth.

PYLERA® contient environ 96 mg de potassium par gélule dont il faut tenir compte chez les patients insuffisants rénaux et chez les patients devant suivre un régime hypokaliémant. De plus, cette spécialité contient du lactose, et est alors contre-indiquée chez certains patients notamment ceux intolérants au lactose et au galactose.(21)

3 gélules de PYLERA® sont à prendre 4 fois par jour : une prise de 3 gélules après le petit déjeuner, une prise de 3 gélules après le déjeuner, 3 gélules après le dîner et 3 gélules au coucher de préférence avec une collation. Est associée à ce traitement la prise d’IPP à double dose matin et soir. Ce traitement doit être pris pendant une durée totale de 10 jours.

Heure de la prise	Nombre de gélules de Pylera* par prise	Nombre de gélules/comprimés d'oméprazole par prise
Après le petit-déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au coucher (de préférence avec une collation)	3	0

Figure 35 : Schéma posologique quotidien du traitement à base de bismuth(39)

En cas d’oubli d’une prise, il ne faut jamais prendre une double dose à la prise suivante. Néanmoins, en cas d’oubli, il est possible de prolonger le schéma posologique au-delà des 10 jours recommandés jusqu’à la prise totale de tous les médicaments prévus dans ce traitement.(21)

En cas de surdosage, il faut contacter un médecin, le centre antipoison le plus proche ou les urgences.

➤ Contre-indications

PYLERA® est contre-indiqué chez les patients ayant une **hypersensibilité** au sous-citrate de bismuth potassique, au métronidazole, aux tétracyclines ou, aux excipients présents dans la spécialité PYLERA®.

L’administration de PYLERA® est contre-**indiquée chez les enfants de moins de 12 ans** liée à la tétracycline et est déconseillé chez l’adolescent âgé de 12 à 18 ans. De plus, l’Agence Européenne du Médicament cite des problèmes de sécurité d’emploi probable chez l’enfant, ce qui empêche la poursuite d’études dans la population pédiatrique.(53)

La **grossesse et l’allaitement** sont également des contre-indications à la prise du PYLERA®. La tétracycline présente dans le PYLERA® a des effets sur le développement des dents et du squelette quand il est administré pendant la grossesse. De plus, la tétracycline, ainsi que le métronidazole sont excrétés dans le lait maternel.

Par ailleurs, PYLERA© est contre-indiqué chez les patients ayant une **insuffisance rénale ou hépatique** : en effet la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été démontrées chez ces groupes de patients.(21)

PYLERA est réservé à l'adulte, contre-indiqué chez le femme enceinte et allaitante, ainsi que chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique.

➤ Surveillance renforcée

La mise sur le marché en Europe du PYLERA© s'accompagne d'un plan de gestion des risques accompagné d'une surveillance renforcée suite à des accidents neurologiques qui sont apparus après l'utilisation de bismuth dans les années 70.(59).

C'est en 1973 que se sont produits les cas d'encéphalopathies liées au bismuth. Les premiers venaient d'Australie et c'est un an plus tard qu'a eu lieu le premier fait français puis, de façon complètement inattendue, les cas se sont multipliés (en France, 189 incidents recensés avec un pic en 1975).(60)

En France, les sels de bismuth (le sous-nitrate, le silicate, le carbonate et le phosphate de bismuth) étaient principalement utilisés lors de constipations, de colites, de diarrhées et d'ulcères gastroduodénaux et ceux à des doses pouvant dépasser 30 g/jour.

Les incidents ont été observés dans toute la France avec une prédominance dans l'ouest et dans le Nord. Concernant les Etats-Unis, aucun cas n'a été signalé à cette époque.

Les premiers signes cliniques observés étaient des troubles de la marche, de l'écriture et de la parole. C'est ensuite qu'apparaissent les troubles de la conscience accompagnés parfois de myoclonies (syndrome confusionnel allant jusqu'au coma voire la mort). L'apparition de ces troubles était brutale, de quelques heures à quelques jours et l'évolution était favorable à l'arrêt du bismuth. Néanmoins, des séquelles neurologiques ou psychiatriques ont été observées dans quelques cas après l'arrêt du bismuth.

Bien que la contamination ait pris fin à l'arrêt de la commercialisation des spécialités contenant du bismuth, le mécanisme d'action reste aujourd'hui encore inconnu : l'interférence avec un facteur tiers a été évoquée, ainsi qu'une interaction avec un

médicament récemment mis sur le marché, une modification de la préparation pharmaceutique ou de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique...

Cependant, l'incidence de l'encéphalopathie est indépendante de la dose ainsi que de la durée du traitement ; seule l'indication du bismuth pour constipations apparaît significativement plus fréquente dans le groupe des intoxiqués.

De plus, il n'y a pas de corrélation entre la distribution géographique des événements et les chiffres de vente.(61)

L'ANSM a envoyé dès la mise sur le marché du PYLERA©, en mars 2013, une lettre d'informations aux médecins généralistes et aux gastro-entérologues, concernant la mise en place d'un plan de gestion des risques ainsi que le formulaire spécifique lié aux événements indésirables neurologiques potentiellement dû au bismuth. (40) Cf Annexe 9 et 10

Il est prévu que lorsqu'un professionnel de santé, qu'il soit médecin ou pharmacien, suspecte un effet indésirable d'ordre neurologique au cours du traitement par PYLERA©, celui-ci doit, le plus rapidement possible, contacter le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend, remplir un formulaire à retourner au Centre de Pharmacovigilance. Un dosage en bismuth pourra être demandé dans certains cas, lorsque certains signes neurologiques apparaissent.(cf Annexe 10).(59)

Néanmoins, les données concernant cette nouvelle utilisation de bismuth sont rassurantes, ceci en raison de :

- La différence entre les sels de bismuth utilisés dans les années 70 et ceux du PYLERA©.(sous citrate de **bismuth** potassique)
- La faible quantité totale de sous-citrate de bismuth potassique (PYLERA© 1680mg/J au lieu des doses journalières beaucoup plus élevés autrefois prescrites : 5 à 20g/j).
- La courte durée de traitement pour PYLERA© : 10j au lieu d'une durée variant entre 4 semaines et 30 ans).
- L'utilisation du PYLERA© aux Etats-Unis depuis 2007 qui n'a pas révélée de problèmes majeurs pouvant modifier l'évaluation de son rapport bénéfice-risque.

3. Informations sur le contrôle de l'éradication

a) Arguments en faveur d'un contrôle

En raison du risque important d'échec du traitement de l'éradication, un contrôle est indispensable et systématique après chaque traitement, quel que soit le traitement administré qui, en première intention est un traitement probabiliste.

Le plus souvent, le contrôle est effectué par un test respiratoire à l'urée mais l'histologie et la recherche d'antigènes dans les selles peuvent également être réalisées.

b) Délai du contrôle

Dès la prescription du traitement, il est préférable d'expliquer au patient la nécessité de réaliser un contrôle.

Afin de réaliser ce contrôle, deux ordonnances sont remises au patient :

- Une ordonnance à présenter à la pharmacie d'officine pour se procurer le test à l'urée marquée
- Une ordonnance à présenter au laboratoire d'analyses pour effectuer le test prescrit.

Sur certaines ordonnances, le médecin prescrit à la fois, sur la même ordonnance, le traitement d'éradication ainsi que le test à l'urée marquée pour effectuer le contrôle.

c) Conseils pratiques relatifs à la réalisation du test rapide à l'urée marquée

Différents tests respiratoires sont disponibles à l'officine : le patient doit se procurer l'un des produits ci-dessous prescrit par le médecin et l'apporter au laboratoire d'analyses pour réaliser ce test.(24)

- **HELI-KIT®** Laboratoire Mayoly-Splinder contenant de l'urée marquée au carbone 13 (75mg) et de l'acide citrique (1.4g). L'acide citrique permet de ralentir la vidange gastrique et ainsi de permettre un temps d'interaction uréase/ urée marquée plus



important.(62)(63)

- **Helicobacter Test©** Laboratoire Infai contenant de l'urée 13C (75mg)
- **Helicobacter test INFAI plus REFLEX©** Laboratoire INFAI contenant de l'urée marqué au 13C avec un supplément Reflex
- **Helicobacter Test INFAI©** Laboratoire Infai (Test pédiatrique à partir de 3 ans jusqu'à 11 ans) contenant de l'urée marqué au 13C (45mg). (64)(65)



TEST RESPIRATOIRE A L'URÉE : HELICOBACTER PYLORI (suite)

Helicobacter test ®INFAI	INFAI REFEX	INFAI PEDIATRIQUE
Faire ingérer au patient 200 ml de la solution de 1 g d'acide citrique dissous dans 200 ml d'eau du robinet ou à défaut faire boire 200 ml de jus d'orange (100% jus de fruits).	Faire ingérer au patient 200 ml de solution de 5,5 g de Reflex® dissous dans 200 ml d'eau du robinet. Ajouter si nécessaire les édulcorants fournis.	Faire ingérer au patient 100 ml de jus d'orange (100% pur jus de fruits, sans sucre ajouté).

Figure 36 : Protocole à suivre en fonction du test respiratoire choisi(24)

Il s'agit de test indirect pour permettent de détecter la présence ou non de la bactérie grâce à son activité uréasique. L'uréase de la bactérie transforme l'urée en ammoniacque et en bicarbonates qui en milieu acide se transforment en CO₂. L'ingestion d'urée marquée permet de mesurer la quantité d'isotope marqué dans l'air expiré et de faire le rapport 13C/12C.(seuil de positivité>0.5%) (66)

Quelques soit le test à l'urée marqué utilisé, le patient devra souffler dans un sac à deux reprises (T0 et T30min) afin d'avoir deux prélèvements.

Différentes conditions doivent être remplies pour permettre la réalisation de ce test :

- ✓ Le test à l'urée doit être réalisé au moins **2 semaines après l'arrêt des médicaments qui bloquent la sécrétion acide** et **4 semaines après l'arrêt des antibiotiques** au risque d'être faussement négatif si ces conditions ne sont pas respectées.(67)

- ✓ Le patient doit être **au repos**, et à **jeun** depuis au moins 6 heures, de préférence toute la nuit.
- ✓ **Pas de tabac** depuis la veille (66)

4. Prévention des récurrences

a) Conduite à tenir en cas de troubles gastriques

Devant des troubles gastriques (dyspepsie, RGO, ulcère), les règles hygiéno-diététiques sont les premières recommandations : (56)

- Éviter les repas trop copieux (surtout le soir) ou trop rapides, riche en graisses. Manger lentement, à heure fixe, bien mâcher, manger dans le calme.
- Éviter les aliments irritants pour la muqueuse tels que les épices, le vinaigre, boissons alcoolisées, le café, le thé, les sodas...
- Éviter de se coucher juste après un repas et le cas échéant surélever la tête d'environ 15cm
- Éviter le port de ceinture
- Diminuer le stress et l'anxiété
- Proscrire au maximum le tabac

b) Suivi thérapeutique

Il est très important de préciser au patient que l'éradication de la bactérie est liée à l'**observance** du traitement et d'expliquer la nécessité de contrôler l'éradication d'*Helicobacter.pylori* après l'arrêt du traitement antibiotique et des IPP ; les taux d'éradication atteints avec les traitements utilisés à ce jour n'atteignant pas 100%.

Il faut respecter les posologies ainsi que la durée de traitement. Dans aucun cas, il ne faut arrêter un traitement d'éradication sans avis médical. Même si les symptômes s'améliorent, il faut poursuivre le traitement pendant la durée prescrite par le médecin.

Les effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement doivent être expliqués clairement au patient. Ainsi le patient se sent rassuré et les chances de poursuite du traitement jusqu'à la fin sont augmentées.

Le pharmacien doit impérativement préciser au patient de ne pas croquer les comprimés d'IPP afin de permettre au principe actif de résister à l'acidité de l'estomac et d'éviter son inactivation. En revanche, les gélules d'IPP peuvent être ouvertes à conditions que les granules restent intactes.

Les deux principaux facteurs d'échec d'éradication d'*Helicobacter.pylori* sont un **taux de résistance important** aux antibiotiques comme nous l'avons vu précédemment ainsi qu'une **mauvaise observance**. D'autres facteurs tels que la consommation d'alcool, de tabac et l'alimentation ne semblent pas être impliqués dans l'échec du traitement.

Ainsi, il est donc indispensable de contrôler l'éradication de la bactérie après tout traitement d'éradication.

E. Comparaison des traitements : thérapie séquentielle versus quadrithérapie bismuthée

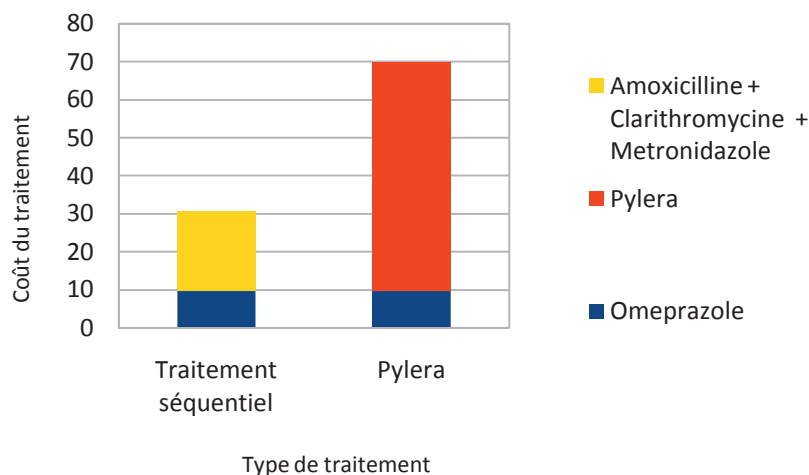
Selon un rapport de l'ANSM, une étude comparative entre OAC(Oméprazole, Amoxicilline et Clarithromycine) et le PYLERA© conclut que le taux global des effets indésirables est comparable.

EFFETS INDESCRIBABLES	Amoxicilline	Clarithromycine	Métronidazole	PYLERA©
<i>Dyspepsie</i>	X	XX	X	XX
<i>Goût métallique</i>		X	XX	
<i>Effet antabuse</i>			XX	
<i>Troubles digestifs</i>	XX	X		
<i>Hypersensibilité</i>	XX			
<i>Changement de coloration selles et langue</i>				XX
<i>Photosensibilité</i>				XX

Figure 37 : Tableau récapitulatif des principaux effets indésirables des molécules utilisées dans l'éradication de Helicobacter pylori.(25)

Les taux élevés d'évènements indésirables survenant avec le PYLERA© et l'oméprazole tels que les nausées, les changements de coloration des selles et de la langue, les céphalées, l'augmentation des transaminases sont à mettre en balance avec un taux plus élevé de dyspepsies, de douleurs abdominales et de dysgueusies avec le traitement OAC.

Au plan financier, si l'IPP prescrit est l'oméprazole, le coût du traitement séquentiel est de 30,63 euros contre 69,74 euros pour le traitement par PYLERA® (prix des spécialités en mars 2014).



Graphique 4 : Coût du traitement en fonction du type de traitement (25)

Les dépenses engendrées par l'administration du traitement bismuthé sont deux fois plus élevées que celles par le traitement séquentiel : cette différence de coût peut être justifiée si le PYLERA® s'avère d'une meilleure efficacité.

F. Traitements de 2^e et 3^e ligne et thérapeutiques d'avenir

1. Stratégie thérapeutique basée sur les résultats de tests de sensibilité aux antibiotiques : HELICOSTIC®

En cas d'échec d'éradication d'*Helicobacter pylori*, et en l'absence d'isolement de la souche, les antibiotiques déjà utilisés auparavant ne doivent pas être réutilisés. Si le patient n'a pas reçu de clarithromycine, le traitement séquentiel est recommandé alors que si le patient a reçu cet antibiotique, la thérapie bismuthée est alors recommandée. Cf Annexe 6

En cas d'échec thérapeutique, l'alternative est d'étudier la sensibilité aux antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine, métronidazole, rifabutine, tétracycline, quinolones) :

- soit par culture avec antibiogramme,
- soit par PCR avec étude des résistances.

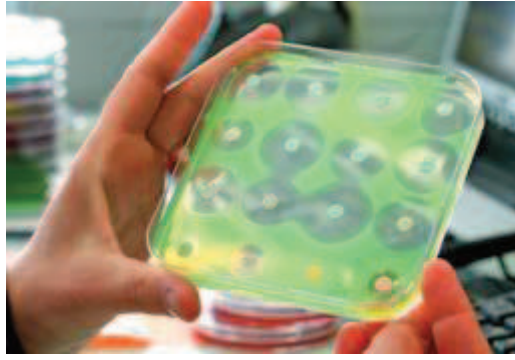


Figure 38 : Exemple d'antibiogramme testant la sensibilité de la souche aux antibiotiques(17)

Cette prise en charge se fera donc par le gastro-entérologue qui réalisera une endoscopie avec biopsies.

Le traitement sera choisi au vu des résultats des tests. Ainsi, la **rifabutine et les quinolones** pourront être utilisés en deuxième intention en fonction des résultats de l'antibiogramme selon le schéma thérapeutique suivant :

Lévofoxacine (500mg 2 fois par jour) + amoxicilline (1g 2fois par jour) + IPP double dose (2 fois par jour) pendant 10 jours.

Rifabutine (150mg 2 fois par jour) + amoxicilline (1g 2fois par jour) + IPP double dose (2 fois par jour) pendant 10 jours.(68)

En cas de deux échecs d'éradication de la bactérie, l'isolement de la souche et l'antibiogramme sont indispensables. **Cf annexe 6**

a) *HELICOSTIC®*

Le *Groupe d'Etudes Français des Helicobacter (GEFH)* travaille depuis quelques mois sur un projet d'étude ayant pour but de comparer le taux d'éradication de la bactérie ainsi que le coût selon le traitement utilisé : (3)

- Soit la trithérapie classique probabiliste
- Soit un traitement prescrit en fonction des résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques.

b) Méthodes utilisées

Le but est de vérifier, grâce à une biopsie antrale et fundique réalisée lors de l'endoscopie de découverte, la sensibilité de la souche à la clarithromycine et aux fluoroquinolones par un test moléculaire appelés HelicoDR. Ce test moléculaire permet de détecter les mutations d'*Helicobacter pylori* à ces deux familles d'antibiotiques. Il s'agit d'un test de génotypage sur bandelettes.(3)

Cette étude est réalisée dans 13 centres hospitaliers.

Les patients infectés par *Helicobacter pylori* respectant les critères d'inclusion sont répartis par tirage au sort en deux groupes :

- ❖ Le groupe témoin (groupe A): patients traités par la trithérapie classique (Amoxicilline, clarithromycine et oméprazole).
- ❖ Le groupe test (groupe B) : patients traités en fonction des résultats des tests moléculaires.

c) Résultats

D'après cette étude, le taux d'éradication du groupe A est de 72,5% contre 85,6% d'éradication dans le groupe B. Plus précisément, le taux d'éradication était de 87% lorsque la souche est sensible à la clarithromycine et de 81% quand la souche est sensible à la lévofloxacine.(3)(68)

Ce taux d'éradication du groupe B se rapproche des taux annoncés par le traitement par PYLERA® ou par le traitement séquentiel.

2. Perspectives de développement d'un vaccin

De nombreux chercheurs ont réfléchi et travaillé sur un vaccin efficace contre *Helicobacter* depuis la découverte de cette bactérie mais sa commercialisation semble encore lointaine.

Différentes formulations de vaccins pour prévenir l'infection par *Helicobacter pylori* ont été élaborées et essayées avec plus ou moins de succès.

Les essais sur les animaux sont prometteurs. Le vaccin humain contre *Helicobacter pylori* sera probablement constitué d'une combinaison d'antigènes afin d'augmenter son efficacité. Les antigènes protecteurs ont été identifiés : l'uréase, la cytotoxine VacA, la protéine CagA, et la catalase KatA sont des cibles probables d'un éventuel vaccin. (69)

De nouvelles études seront encore nécessaires pour identifier les combinaisons d'antigènes, la voie d'administration et les adjuvants à utiliser.

Une étude mathématique américaine a été menée afin de déterminer l'intérêt de ce futur vaccin dans l'ulcère, en fonction de l'âge et de la maladie du patient aux Etats-Unis, au Japon ainsi que dans les pays en voie de développement. 10 ans de vaccination aux Etats-Unis et au Japon réduiraient considérablement le risque de cancer. Dans les pays en développement, l'évolution des taux serait toutefois beaucoup moins flagrante.(70).

III. Enquête au sein de CHU de Rouen portant sur les traitements administrés aux patients infectés par *Helicobacter.pylori* après publication des recommandations de traitement.

A. Objectifs

Les traitements administrés aux patients atteints d'*Helicobacter pylori* doivent être étudiés en plusieurs points afin de mener à bien notre étude.

Il convient tout d'abord de s'intéresser aux traitements reçus initialement par les patients inclus dans l'étude, puis de vérifier s'il y a eu ou non un contrôle de l'éradication de la bactérie et si oui quels ont été les résultats de ce contrôle.

De plus, ce travail permettra d'étudier la part de prescription du traitement séquentiel classique et la part de prescription du PYLERA©.

Enfin seront analysées les stratégies adoptées en cas d'échec d'éradication d'*Helicobacter pylori*.

B. Méthode

Notre enquête s'est déroulée, au sein du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Rouen sur une période de 7 mois, de septembre 2012 à mars 2013.

Les dossiers nécessaires à notre enquête ont été recueillis dans les dossiers des patients disponibles dans le service de l'hôpital, puis le cas échéant, auprès du médecin traitant (soit par courrier ou le cas échéant par contact téléphonique).

1. Etablissement d'un questionnaire

Comme nous pouvons le voir dans l'annexe 11, un tableau récapitulatif a été réalisé en indiquant l'identification du patient, son âge et sexe, le traitement initial administré ainsi que la date de mise en place de celui-ci, le résultat du contrôle de l'éradication et le traitement secondaire s'il a eu lieu, en cas d'échec.

2. Collecte des informations

a) Sélection de la population

Parmi tous les patients ayant consulté le service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Rouen de septembre 2012 à mars 2013, soit plus de 2000 patients, il a fallu dans un premier temps sélectionner ceux pouvant être inclus dans notre étude. Nous avons donc recensé les patients ayant bénéficié d'une endoscopie digestive. Parmi cette population, nous avons retenu uniquement les patients ayant eu une découverte positive d'une infection par *Helicobacter pylori* à l'issue des biopsies digestives réalisées après endoscopie.

Les différentes indications de la recherche de l'infection à *Helicobacter pylori* des patients étudiés sont :

- Ulcères gastroduodénaux
- Gastrites, Œsophagites
- Varices œsophagiennes
- Chirurgie bariatrique

b) Informations recueillies

Les informations relatives au traitement mis en place suite à la détection d'*Helicobacter pylori* sont recueillies en premier lieu dans le dossier des patients du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Rouen.

Toutefois, les résultats des biopsies permettant de déterminer l'infection à cette bactérie nécessitent un délai plus ou moins important. Aussi, deux cas peuvent se présenter :

- Soit le patient est toujours hospitalisé : le traitement d'éradication est alors prescrit et est débuté à l'hôpital.
- Soit le patient n'est plus hospitalisé : les résultats de biopsies sont alors envoyés au médecin traitant. Le traitement initial pour éradiquer la bactérie est alors prescrit en médecine de ville.

Dans la plupart des cas, le contrôle et le traitement secondaire éventuel sont prescrits par le médecin traitant.

C'est pourquoi une demande d'informations a été réalisée auprès des médecins traitants.

Une lettre explicative a été envoyée aux médecins traitants afin de connaître la prise en charge du patient à l'extérieur. Pour pallier au faible nombre de réponses à ces lettres, un appel téléphonique au médecin a été nécessaire pour un grand nombre de patients. Cf Annexe 12

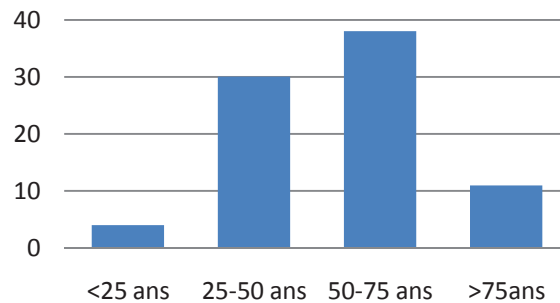
c) Données additionnelles A. Z de malades consécutifs

Afin d'élargir la taille de notre échantillon, une liste de sept patients consécutifs du Docteur A.Z ont été inclus dans cette étude. Tous ces patients infectés par *Helicobacter pylori* sont traités en première ligne par PYLERA® pendant 10 jours en association avec l'oméprazole double dose conformément aux recommandations. L'éradication est ultérieurement contrôlée par HELIKIT®.

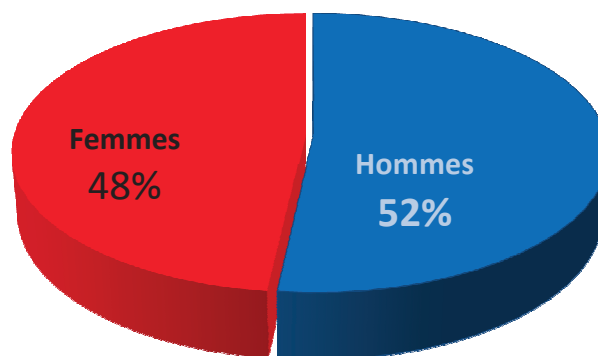
C. Résultats

✓ Population étudiée

Notre étude regroupe **83 patients**, l'âge médian est de 52 ans (19 – 87), la répartition Hommes / Femmes est quasiment égale. (43 hommes et 40 femmes).



Graphique 5 : Répartition de l'infection en fonction de l'âge des patients



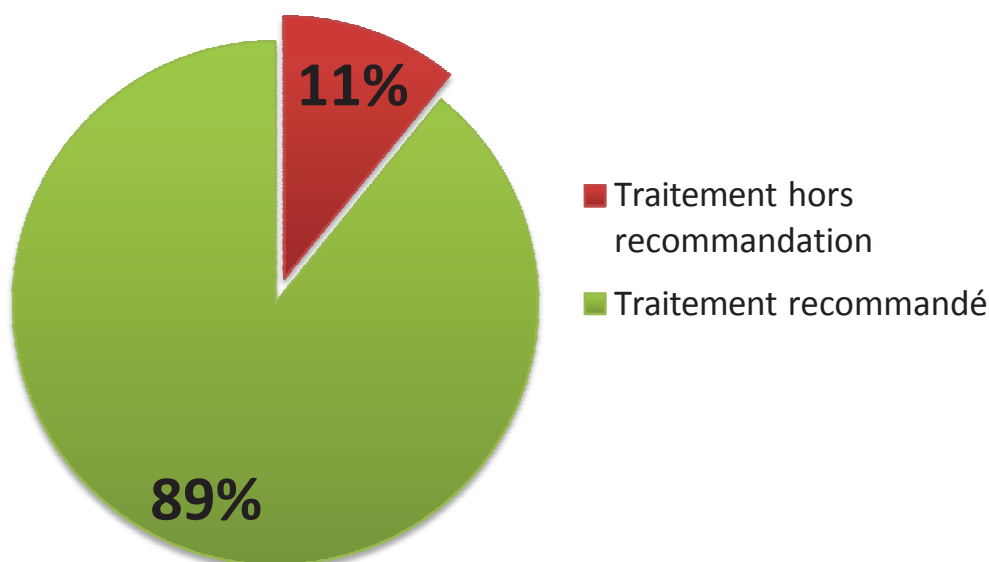
Graphique 6 : Rapport Hommes/Femmes

✓ Traitement reçu

74 patients (89%) ont bénéficié en première intention du traitement séquentiel (soit amoxicilline et oméprazole pendant 5 jours suivi de 5 jours de clarithromycine, métronidazole et oméprazole).

9 patients inclus dans l'étude (11%) ont eu un traitement différent du traitement séquentiel recommandé :

- 3 d'entre eux ont bénéficié de la trithérapie classique anciennement recommandée (Amoxicilline, clarithromycine et oméprazole pendant 7 jours),
- pour les 6 autres personnes, le traitement instauré n'est pas détaillé, on considère par défaut le traitement comme hors traitement séquentiel.



Graphique 7 : Proportion de traitements prescrits hors recommandation

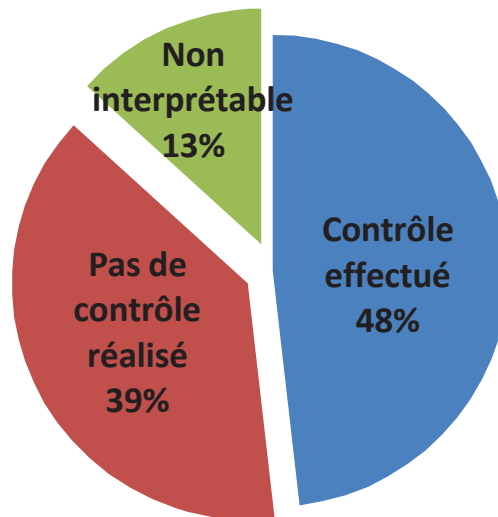
✓ **Contrôle et taux de l'éradication**

❖ **Réalisation du contrôle :**

Parmi les 83 patients étudiés, 40 ont effectué un test de contrôle de l'éradication de la bactérie (48%), 32 n'ont pas été contrôlés (39%) et 11 patients ont été intégrés au groupe des patients non contrôlés (13%): il s'agit en effet de patients dont les informations nécessaires à notre étude n'ont pas été retrouvées.

Parmi les patients n'ayant pas effectué de contrôle de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, certains n'ont jamais été revus par leur médecin, d'autres n'ont pas réalisé le test prescrit par le médecin.

L'éradication est donc contrôlée chez seulement 48% de la population. L'âge médian des patients ayant bénéficié de ce contrôle est de 56 ans.



Graphique 8 : Proportion des patients ayant réalisé un contrôle pour vérifier l'éradication de la bactérie.

	SEX RATIO	AGE MEDIAN
Non contrôlé	18 Hommes 14 Femmes +11 non interprétable (6 Hommes/ 5Femmes) = 43patients	52 + de 52 ans : 16 -de 52 ans : 27
Contrôle effectué	19 Hommes 21 Femmes =40 patients	56 + de 52 ans : 25 -de 52 ans : 15

Figure 39 : Proportion des patients ayant effectués un contrôle afin de vérifier l'éradication de la bactérie

Etude statistique : annexe 13

Une étude statistique est réalisée afin de savoir si la réalisation du contrôle de l'éradication est liée à l'âge et au sexe.

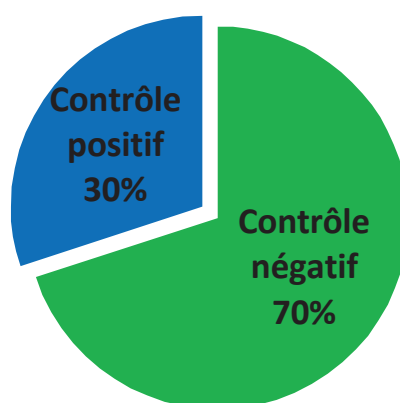
Selon l'annexe 14, il n'y a pas de différence significative entre la réalisation du test et le sexe.

Néanmoins, on peut dire, avec un risque α de 5% que la réalisation du contrôle est liée à l'âge : en effet, les patients âgés de plus de 52 ans réalisent plus souvent un contrôle de l'éradication que les patients de moins de 52 ans.

Résultat du contrôle :

Parmi les 40 patients ayant effectué un contrôle de l'éradication (**48% des patients**) :

- ✓ 28 patients ont des contrôles négatifs (70%), l'âge médian de ces patients étant de 57ans, avec un nombre égal d'hommes et de femmes
- ✓ 12 contrôles (30%) sont revenus positifs, l'âge médian est de 54 ans avec une légère majorité de femmes.



Graphique 9 : Résultat de l'éradication d'Helicobacter pylori chez les patients contrôlés

L'âge médian des patients dont le contrôle revient négatif est de 57 ans, supérieur aux patients dont le contrôle est positif (49 ans).

	SEX RATIO	AGE MEDIAN
CONTROLE +	5 hommes 7 femmes =12 patients	49 + de 52 ans : 6 -de 52 ans : 6
CONTROLE -	14 hommes 14 femmes =28 patients	57 + de 52 ans : 19 -de 52 ans : 9

Figure 40 : Résultat des contrôles effectués pour vérifier l'éradication d'Helicobacter pylori

Etude statistique : Annexe 14

L'étude statistique ne montre aucune différence significative entre le résultat du contrôle et le sexe.

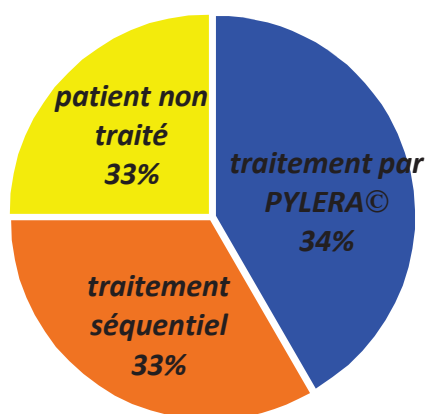
Il n'a pas été possible de conclure sur la corrélation entre les résultats du contrôle et l'âge, la méthode statistique n'étant pas réalisable en raison d'un effectif trop faible.

✓ Traitement par PYLERA®

Sur les 12 patients dont l'éradication d'*Helicobacter pylori* s'est révélée avoir échoué :

- ✓ PYLERA® a été prescrit en traitement secondaire chez 5 patients sur 12. (34%)
- ✓ 4 patients ont reçu une seconde fois le traitement séquentiel qui a déjà été un échec à la première administration. (33%)
- ✓ 3 patients sur 12 n'ont pas été traités à nouveau.

Face à un contrôle positif d'*Helicobacter pylori* révélant l'inefficacité du traitement, trois attitudes différentes ont donc été adoptées : (33%)



Graphique 10 : Différentes attitudes adoptées après un contrôle positif

Parmi les 5 patients ayant reçu du PYLERA® en deuxième intention suite à l'échec du traitement séquentiel, tous les contrôles effectués ultérieurement sont revenus négatifs.

✓ Groupe de patients additionnels

Sept malades (patients d'A.Z.) supplémentaires vont étoffer notre enquête, l'âge médian de ces patients est de 48 ans (74-45), et la répartition homme/femmes est quasiment égale (4 hommes pour 3 femmes). Cf Annexe 15

Après administration du PYLERA©, l'éradication d'*Helicobacter pylori* est contrôlée chez les 7 patients par HELIKIT© : tous les résultats reviennent négatifs.

D. Discussion

Les résultats de notre enquête sont conformes aux données de la littérature concernant les caractéristiques de la population infectée par *Helicobacter pylori*.(26) La découverte de l'infection par *Helicobacter pylori* a lieu à l'âge adulte bien que l'infection soit contractée au cours de l'enfance. Tant les femmes que les hommes sont concernés par cette infection à *Helicobacter pylori*. Dans cette étude, l'infection est découverte chez 43 hommes pour 40 femmes.

La découverte de l'infection a été faite dans le cadre des indications actuelles de la recherche recommandées d'*Helicobacter pylori*.

Parmi les 83 malades inclus notre étude, 89% des patients ont reçu un traitement inclus dans les nouvelles recommandations : ces 74 malades ont reçu le traitement séquentiel en première intention.

Néanmoins, il apparaît que le message concernant la nécessité absolue de contrôler l'éradication d'*Helicobacter pylori* est mal connue des médecins et des patients : 52% des patients n'ont pas été contrôlés (absence de consultation du médecin traitant, test prescrit non réalisé...). Comme nous avons pu le voir précédemment, le contrôle de l'éradication est une étape primordiale à ne pas négliger en raison de l'absence d'efficacité à 100%.

Le docteur Alberto Zalar a fait le choix de traiter tous ses patients par le PYLERA© en première intention. Aucune étude n'a été jusqu'alors réalisé pour comparer le taux d'éradication avec le traitement séquentiel et avec PYLERA©

Dans notre étude, la prescription de PYLERA© n'a été faite qu'en deuxième intention, dans 5 cas sur 12 après l'échec du traitement séquentiel.

1. Forces du travail

- L'étude a été réalisée au sein d'un centre hospitalier urbain, dans le service d'Hépatogastro-Entérologie : le milieu de l'étude a été choisi permettant ainsi la consultation des dossiers patients sur place.
- Plusieurs relances avec un appel téléphonique en cas de nécessité ont été réalisées afin de connaître toutes les informations non précisées dans le dossier patient du CHU.
- Le taux de réponses reçu a été très important : 73 retours sur 84 patients ont été notés. Les informations concernant le traitement de seulement 11 patients n'ont pu être fournies suite à l'impossibilité de contacter le médecin traitant.

2. Limites du travail

- Cette étude a peut-être été réalisée trop tôt après la publication des recommandations de 2012 et la mise sur le marché du PYLERA®.
- C'est une étude rétrospective : elle prend en considération les dossiers d'un groupe de patients, dans une période **passée de 7 mois**, ce qui correspond à un petit échantillon de la population.
- L'observance du traitement n'est pas prise en compte dans l'analyse des résultats : aucun élément concernant la durée du traitement et la prise totale des médicaments n'a été relevé ici.
- Notre enquête ne prend pas en compte les antécédents des patients : ainsi les allergies des malades et les prescriptions antérieures (notamment de macrolides) ne sont pas connues.
- Les informations sur le PYLERA® fournies à l'hôpital et aux médecins traitants sont insuffisantes : la réticence à la prescription de ce nouveau médicament est alors justifiée.

3. Importance des recommandations

Depuis 2012, aucune recommandation officielle n'a été publiée par l'ANSM, bien que de nombreux groupes de travail sur *Helicobacter pylori* aient publié des recommandations de traitement.

L'étude signe le respect des nouvelles recommandations concernant le choix du traitement où le traitement séquentiel est prescrit en première intention dans la majorité des cas. Cependant, le contrôle de l'éradication reste insuffisant dans un grand nombre de cas.

Il convient de souligner le fait que les recommandations sont généralement rédigées par des experts, et sont souvent éloignées de la vie pratique ce qui rend difficile le respect des recommandations (peu de prescription de PYLERA© en deuxième intention malgré l'échec du traitement séquentiel). cf Annexe 7

Les données additionnelles provenant du Dr A.Zalar sont certes en nombre très réduit, mais attribuent une grande place au PYLERA© suite à son efficacité dans 100% des cas. De même, les patients de notre étude traités en deuxième intention par le PYLERA© reviennent tous avec un contrôle de l'éradication négatif.

CONCLUSION

Objet de nombreuses recherches en médecine et en bactériologie, la découverte d'*Helicobacter pylori* a permis une grande avancée dans la connaissance et la thérapeutique gastroduodénale. Responsable de nombreuses pathologies, dont notamment le cancer gastrique, cette bactérie spiralée possède des caractéristiques bactériologiques particulières qui lui permettent de survivre en milieu gastrique.

Le diagnostic primaire de l'infection est actuellement effectué par des biopsies réalisées sous endoscopie alors que le contrôle de l'éradication est principalement effectué par le test à l'urée marquée.

En sus de ces dispositions, les recommandations européennes (Consensus de Maastricht) et françaises (*GFHE*) ont, depuis 2012, élargi les indications de la recherche et ne préconisent plus l'utilisation de la trithérapie classique à base de clarithromycine dans les pays où le taux de résistance à cet antibiotique est de l'ordre de 15-20%(en France, taux supérieur à 20%).

Dès lors, il convient aujourd'hui de retenir que les traitements de première intention sont des quadrithérapies : soit la thérapie séquentielle à base d'amoxicilline, de clarithromycine, de métronidazole et d'IPP , soit en cas d'allergie aux bêta-lactamines ou de traitement préalable par macrolides, la thérapie contenant du bismuth, du métronidazole, la tétracycline et un IPP.

Notre étude réalisée juste après la publication des nouvelles recommandations de 2012 montre de bons résultats concernant la thérapeutique puisque le traitement séquentiel est prescrit en première intention dans 89% des cas (11 % des traitements sont hors recommandations). Toutefois, il convient de prendre du recul quant à ces résultats puisque Le contrôle n'est pas effectué systématiquement, mais seulement dans 70% des cas.

Sans doute par un manque d'information, les patients ne sont pas assez avertis du risque de résistance de cette bactérie, et surtout des dangers de l'absence d'éradication.

Cette étude a également montré que la prescription de PYLERA©, réalisée dans certains cas en deuxième intention suite à un échec par traitement séquentiel, avait entraîné une éradication dans 100% des cas. Ce même taux d'éradication a été atteint lorsque le PYLERA© a été prescrit en première intention pour tous les patients traités par le Dr A. ZALAR. Il serait

donc, peut-être, opportun d'étudier la prise systématique du traitement PYRELA© en première intention.

D'autres mesures ont déjà été mises en place devant la croissance du taux d'échec de l'éradication de la bactérie. En effet, bien que les taux d'éradication soient très satisfaisants avec la thérapie séquentielle aujourd'hui (plus de 80%), on n'exclut pas le risque d'apparition de nouvelles résistances dans quelques années. Ainsi, aujourd'hui, une thérapeutique ciblée en fonction de la sensibilité de la souche bactérienne aux antibiotiques est recommandée après 2 échecs de l'éradication.

De même, le développement d'un vaccin reste encore à l'étude dans le monde entier, non seulement à cause des résistances de la bactérie aux traitements, mais aussi de la mauvaise observance, et du coût non négligeable de ces traitements.

Pour conclure, nous pouvons nous interroger sur l'impact de toutes ces nouvelles dispositions sur l'éradication *d'Helicobacter pylori* et nous demander si les futures recommandations de l'ANSM auront plus d'impact sur la façon de prescrire et d'accompagner le patient que les recommandations actuelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Université Paris Descartes. Fiche bactériologique : Helicobacter pylori [Internet]. [cité 22 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/professionnel/diag/helicob.html>
2. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005 [Internet]. [cité 22 juill 2014]. Disponible sur: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/index.html
3. GEFH. Helicobacter : Groupe d'Etudes Français des Helicobacter [Internet]. [cité 22 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/>
4. Bouyssou C. Helicobacter pylori : l'essentiel pour comprendre. Actual Pharm. mai 2014;53(536):20-4.
5. Algood HMS, Cover TL. Helicobacter pylori Persistence: an Overview of Interactions between H. pylori and Host Immune Defenses [Internet]. [cité 28 juill 2014]. Disponible sur: <http://cmr.asm.org>
6. Mégraud F. Helicobacter pylori , l'inflammation gastrique et ses conséquences. Ann Pharm Fr. juill 2003;61(4):282-7.
7. Delchier J-C. Manifestations digestives de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. Presse Médicale. mars 2008;37(3):519-24.
8. DocteurClic. Ulcère gastro-duodéal : symptômes, traitement, définition [Internet]. [cité 19 août 2014]. Disponible sur: <http://www.docteurclic.com/maladie/ulcere-gastro-duodenal.aspx>
9. Centre d'Endoscopie Digestive Ambulatoire. Le déroulement de l'examen : Center d'endoscopie de Strasbourg [Internet]. [cité 24 août 2014]. Disponible sur: http://www.caeda.fr/votre_sejour/le_deroulement_de_lexamen.2933.html
10. Korwin J-D de, Kalach N, Raymond J, Burucoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à Helicobacter pylori. FMC- Gastro-Entérologie. juill 2014;9(3).
11. Korwin J-D de. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à H. pylori. Gastroentérologie Clin Biol. mars 2003;27(3-c2):380-90.
12. Mégraud F. Infection à Helicobacter pylori : bonnes pratiques. Presse Médicale. juill 2010;39(7-8):815-22.
13. Lehours P. Helicobacter pylori et les autres. Gastroentérologie Clin Biol. 29 févr 2008;27(3-C2):367-73.
14. Delchier J-C. Quelles recommandations pour le management de l'infection à Helicobacter pylori après la troisième conférence de consensus européenne (Maastricht 3) ? [Httpwwwem-Premium.com/datarevues/03998320003000121361](http://www.em-Premium.com/datarevues/03998320003000121361). 29 févr 2006;1361-4.

15. De Korwin J-D, Lehours P. Helicobacter pylori : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. EMC - Gastro-Entérologie. janv 2010;5(3):1- 16.
16. De Korwin J-D. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à Helicobacter pylori. Presse Médicale. mars 2013;42(3):309-17.
17. Bouyssou C. Évolution des stratégies thérapeutiques pour Helicobacter pylori. Actual Pharm. mai 2014;53(536):25-30.
18. Amoxicilline [Internet]. Wikipédia. 2014 [cité 30 juill 2014]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Amoxicilline&oldid=104289702>
19. Clarithromycine [Internet]. Wikipédia. 2014 [cité 30 juill 2014]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Clarithromycine&oldid=105241604>
20. Métronidazole [Internet]. Wikipédia. 2014 [cité 30 juill 2014]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9tronidazole&oldid=104580924>
21. HAS : Commission de la transparence- PYLERA [Internet]. [cité 31 juill 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/pylera_03102012_avis_ct12234.pdf
22. Bouyssou C. Une nouvelle approche thérapeutique pour l'éradication de Helicobacter pylori. Actual Pharm. mai 2014;53(536):31-5.
23. Tétracycline [Internet]. Wikipédia. 2014 [cité 19 août 2014]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=T%C3%A9tracycline&oldid=105480838>
24. Biomnis. Analyses médicales et biologie médicale spécialisée : test respiratoire à l'urée : Helicobacter pylori [Internet]. www.biomnis.com/content/view/100/446/lang,fr. [cité 22 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.biomnis.com/content/view/100/446/lang,fr/>
25. Vidal 2014: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal, DL 2014; 2014.
26. Dossier du CNHIM- Revue d'évaluation sur le médicament [Internet]. [cité 28 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%202001%20n%B05.pdf>
27. Botuna-Eleko E. Prévalence de l'infection à Helicobacter pylori en milieu rural québécois [Faculté de médecine- Maîtrise en épidémiologie]. Laval; 2003.
28. Bommelaer G, Stef A. Ulcère gastroduodéal : avant et après Helicobacter pylori. Gastroentérologie Clin Biol. août 2009;33(8-9):626-34.
29. Mignon M. Prix Nobel de Médecine 2005 : Barry J. Marshall et J. Robin Warren : Helicobacter pylori couronné. MS Médecine Sci. 2005;21(11):993-4.
30. Broutet N. Épidémiologie de l'infection à Helicobacter pylori. Rev Fr Lab. oct 1999;1999(316):25-31.

31. Mégraud F. Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori* ? *Gastroentérologie Clin Biol.* mars 2003;27(3-C2):374-9.
32. Bouarioua N, Merrouche M, Pospai D, Mignon M. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« *Helicobacter pylori* ». *EMC - Gastro-Entérologie.* janv 2007;2(4):1-12.
33. APTALIS-PHARMA : *Helicobacter pylori* [Internet]. [cité 6 août 2014]. Disponible sur: <http://www.aptalispharma.com/h-pylori?language=fr>
34. Belon J-P. *Conseils à l'officine: aide au suivi pharmaceutique et à l'éducation thérapeutique du patient.* Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2009. xxiv+465 p.
35. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [Internet]. www.cancer.ca. [cité 22 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-a-risk-factor/viruses-bacteria-and-other-infectious-agents/h-pylori/?region=on>
36. Courillon-Mallet A. *Helicobacter pylori* et cancer gastrique : qui « prévenir » ? *Gastroentérologie Clin Biol.* avr 2009;33(4):301-5.
37. CNRCH-Laboratoire de Bactériologie Université Bordeaux Segalen C-L de BUBS, 18 rue LS 33076 B cedex T +335 56 79 59 77 F +335 56 79 60. Brochures de l'INCa sur la prévention du cancer de l'estomac | Actualités | Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters [Internet]. [cité 22 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr/actualites-cnrch/brochures-sur-la-prevention-du-cancer-de-lestomac/>
38. Bretagne J-F. Faut-il éradiquer *Helicobacter pylori* pour prévenir le cancer gastrique ? [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues0399832000273-C2440](http://www.wem-premium.com/data/revues/0399832000273-C2440). mars 2003;27(3-C2):440-52.
39. Richy F, Mégraud F. L'infection par *Helicobacter pylori* responsable d'affection extra-digestives : mythe ou réalité ? *Gastroentérologie Clin Biol.* 29 févr 2008;27(3-C2):459-66.
40. Lamarque D. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. sept 2012;19(7):475-502.
41. Soins-Infirmiers.com. L'endoscopie par voie haute : la fibroscopie œso-gastro duodénale [Internet]. [cité 24 août 2014]. Disponible sur: http://www.soins-infirmiers.com/endoscopie_voie_haute.php
42. Maroye P. Diagnostic biologique de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Rev Fr Lab.* oct 1999;1999(316):47-54.
43. Delchier J-C. FMC-HGE » *Helicobacter pylori* : actualités thérapeutiques en 2012 [Internet]. [cité 15 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/helicobacter-pylori-actualites-therapeutiques-en-2012/>

44. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 5 janv 2012;61(5):646-64.
45. Tankovic J, Delchier J-C. Données actuelles sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori. *Antibiotiques*. sept 2010;12(3):137-44.
46. Bouyssou C. Évolution des stratégies thérapeutiques pour Helicobacter pylori. *Actual Pharm*. mai 2014;53(536):25-30.
47. Lamarque D, Fellous M, Raymond J. Fréquence élevée de résistance primaire de Helicobacter pylori à la clarithromycine, au métronidazole et aux quinolones. Résultats d'une étude rétrospective en 2005 et 2006 à partir 307 souches. *Gastroentérologie Clin Biol*. mars 2009;33(3, Supplement 1):A123.
48. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP? [Internet]. [cité 19 août 2014]. Disponible sur: <http://www.pharmactuel.com/sommaires%5C200301ci.pdf>
49. LE FIGARO. Inhibiteurs de la pompe à protons : Quelles sont les indications ? [Internet]. [cité 19 août 2014]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/inhibiteurs-pompe-protons/quelles-sont-indications>
50. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. Paris, France: Maloine, 1979-; 1979.
51. CNHIM. Thériaque [Internet]. Thériaque. [cité 30 juill 2014]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_ordonnance.php
52. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. Maladies infectieuses et tropicales. Paris, France: Alinéa Plus, 2014; 2014. 623 p.
53. ANSM Rapport Public d'Évaluation - Pylera - Juin 2012 [Internet]. [cité 19 août 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/277a4090d5e4f3a151b4ac78f6efffe6.pdf
54. Lecrubier A. Pylera : un nouveau traitement bismuthé pour éradiquer Helicobacter pylori [Internet]. [cité 31 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3529267>
55. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J-C, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. 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. *Lancet*. 12 mars 2011;377(9769):905-13.
56. Couic Marinier F. Un patient souffrant d'un ulcère à l'estomac, ayant trop longtemps eu recours à l'automédication sans consulter. *Actual Pharm*. mai 2012;51(516):39-41.
57. Rammaert B, Alfandari S. Macrolides. *EMC - Mal Infect*. janv 2006;3(1):1-13.

58. Cavallo J-D. Bêtalactamines [Internet]. EM-Consulte. 2004 [cité 19 août 2014]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/26380/betalactamines>
59. ANSM. Pylera : mise sur le marché et informations importantes de pharmacovigilance - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pylera-mise-sur-le-marche-et-informations-importantes-de-pharmacovigilance-Point-d-information>
60. Association Mieux prescrire. La revue Prescrire : « pour mémoire : les encéphalopathies au bismuth ». oct 1997;Tome 17(177):673-5.
61. Revue Prescrire. La revue Prescrire : Bismuth + métronidazole + tétracycline, pourquoi s'aventurer avec du bismuth. févr 2013;Tome 33(352):92-6.
62. AFSSAPS- Rapport public d'évaluation - HELI-KIT [Internet]. [cité 30 sept 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/54629ad788cd4fb7d2604eef1da55214.pdf
63. HAS-Commission de la transparence - HELIKIT [Internet]. [cité 30 sept 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3810_helikit_.pdf
64. HAS - Commission de la transparence - HELICOBACTER TEST INFAL [Internet]. [cité 30 sept 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/helicobacter_test_infai_-_ct-5950.pdf
65. HAS - Commission de la transparence -HELICOBACTER TEST INFAL 2 2014 [Internet]. [cité 30 sept 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13372_HELICOBACTER%20TEST%20INFAL_Avis2_PISRI_CT13372.pdf
66. LBM Biolor, laboratoire d'analyses médicales en Morbihan. Test respiratoire à l'urée marquée (HELIKIT) [Internet]. [cité 19 août 2014]. Disponible sur: <http://www.biolor.fr/Test-respiratoire-a-l-uree-marquee>
67. Courillon-Mallet A. Résistance de Helicobacter pylori : chez qui s'acharner et comment ? [Internet]. [cité 11 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/resistance-de-helicobacter-pylori-chez-qui-s%E2%80%99acharner-et-comment/>
68. HELICOSTIC : traitement de l'infection à Helicobacter pylori par trithérapie classique versus guidée par un test moléculaire de détection des résistances aux antibiotiques : résultats de l'étude Helicostic [Internet]. [cité 18 août 2014]. Disponible sur: http://www.helicobacter.fr/images/pdf/helicostic_final.pdf
69. Vaccination contre Helicobacter pylori : acquis et perspectives. Httpwwwem-Premiumcomdatarevues03998320002400121186 [Internet]. 29 févr 2008 [cité 11 mai 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unr-runn.fr/article/98384/resultatrecherche/3>

70. Beme D. Vers un vaccin contre l'ulcère [Internet]. [cité 13 août 2014]. Disponible sur: http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2002/sem02/mag0830/dossier/sa_5832_vaccin_ulcere.htm

ANNEXES

ANNEXE 1 : Brochure destinée aux patients pour la prévention du cancer de l'estomac

**cancerinfo, une information de référence
pour vous et votre entourage**

La survenue de la maladie provoque des bouleversements et des questions d'ordre personnel, professionnel, familial...
Cancer info est là pour vous apporter des réponses aux étapes clés de la maladie, en complément de vos échanges avec les équipes soignantes. Ce service est aussi ouvert à vos proches pour les accompagner, notamment au sujet de la démarche de prévention qui leur est proposée.

Cancer info est un service proposé par l'Institut national du cancer, en partenariat avec la Ligue nationale contre le cancer et un groupe d'associations.

**pour en savoir plus, rendez-vous sur
www.e-cancer.fr ou appelez :**

CANCERINFO 0610 810 821
hors d'un appel local



Ne pas partager vos données. MCo - SIREN: 447511777 - Avril 2013 - DRECS

PRÉVENTION

prévention du cancer de l'estomac

Vous êtes actuellement pris en charge pour un cancer de l'estomac. Les personnes de votre entourage (père/mère, frères et sœurs, enfants) peuvent bénéficier d'une démarche de prévention destinée à éviter l'apparition d'un cancer de l'estomac ; il est important que vous les en informiez.



www.e-cancer.fr



ANNEXE 1 : Brochure destinée aux patients pour la prévention du cancer de l'estomac (suite)

sensibilisez vos proches à la prévention du cancer de l'estomac

- Les études scientifiques ont montré que les proches d'un patient atteint de cancer de l'estomac avaient un **risque plus important** que la population générale d'en développer un. Ce risque reste assez faible mais justifie une démarche de prévention spécifique.

La bactérie *Helicobacter pylori*

La bactérie *Helicobacter pylori* est responsable de 80% des cancers de l'estomac. L'infection par cette bactérie se développe pendant l'enfance par transmission orale. Votre environnement familial proche a pu être infecté sans présenter aujourd'hui de symptômes.

une démarche simple

Incitez vos proches (père/mère, frères/sœurs, enfants) à parler avec leur médecin traitant du risque d'infection par la bactérie *Helicobacter pylori*.

- Celui-ci leur prescrira un test permettant de détecter la présence de la bactérie dans l'estomac. Si besoin, il le s'orientera vers un médecin spécialiste en gastroentérologie.
- En cas de présence de la bactérie, un traitement à base d'antibiotiques leur sera proposé.



plus le traitement de l'infection a lieu tôt,
plus il est efficace pour prévenir
l'apparition d'un cancer de l'estomac.

PRÉVENTION

Gastroentérologues : Acteurs de la prévention du cancer de l'estomac

Le cancer de l'estomac représentait, en France en 2011, 6 438 cas de cancers et 4 433 décès¹. Au moins 80% des cancers de l'estomac sont dus à la bactérie *Helicobacter pylori* (la plupart des 20% restants sont des cancers du cardia associés au reflux gastro-oesophagien).

Cette infection persistante s'acquiert pendant l'enfance par transmission oro-orale. Elle toucherait en France de 20 à 50% de la population avec une prévalence de 50% pour les populations les plus âgées. Elle n'induit que rarement le développement d'un cancer de l'estomac (dans environ 1% des cas). En revanche, certaines populations infectées par la bactérie *Helicobacter pylori* ont un risque de cancer de l'estomac plus important que d'autres comme les apparentés au 1^{er} degré (enfants, frères/sœurs, parents) d'un patient ayant eu un cancer de l'estomac.


La recherche puis l'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori* constituent une méthode de prévention efficace contre le cancer gastrique, surtout lorsqu'elles sont mises en œuvre tôt, c'est-à-dire avant l'apparition d'une lésion gastrique précancéreuse. Pourtant, une étude réalisée en 2011 auprès de 300 gastroentérologues a montré la nécessité de rappeler la démarche de prévention du cancer de l'estomac².

PRÉVENIR LE CANCER DE L'ESTOMAC EN 4 ÉTAPES :

- 1 - Identifier les populations à risque de cancer gastrique
- 2 - Rechercher l'infection à *Helicobacter pylori* chez les personnes à risque
- 3 - Traiter l'infection à *Helicobacter pylori* ←
- 4 - Contrôler l'éradication de la bactérie ← Si persistance de l'infection

1 Ne pas traiter sans avoir démontré la présence de l'infection à *Helicobacter pylori*.
2 Ne pas oublier de contrôler l'efficacité de l'éradication après traitement.

1. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique, Institut de veille sanitaire, 2011, 78 p.
2. Etude téléphonique auprès de 300 gastroentérologues commanditée par l'Institut national du cancer et réalisée en octobre 2011 par BVA.



Prévention du cancer de l'estomac

ANNEXE 2 : Brochure destinée aux gastro-entérologues (suite)

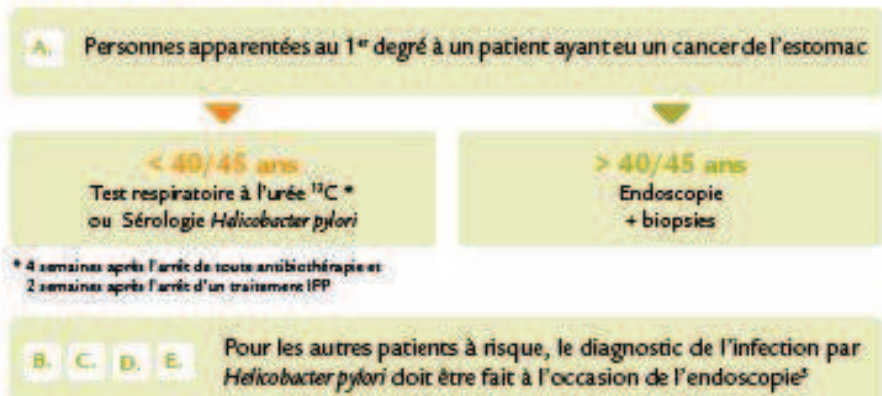
IDENTIFIER LES POPULATIONS À RISQUE DE CANCER GASTRIQUE

- A. Personne apparentée au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants)*.
- B. Patient ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer (ou un traitement par endoscopie de lésions cancéreuses gastriques)*.
- C. Patient avec une lésion préneoplasique gastrique (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale étendues, dysplasie, maladie de Biermer, maladie de Ménétrier)*.
- D. Patient traité par IPP (Inhibiteur de pompe à protons) depuis plus d'un an*.
- E. Personne ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch)**.
- F. Personne devant subir une chirurgie bariatrique par by-pass (méthode non associée à une augmentation du risque de cancer gastrique, mais rendant une partie de l'estomac inaccessible à de futurs examens)**...

* Consensus européen de Maastricht IV/Florence - 2012*

** Avis des experts des sociétés savantes ayant collaboré à l'élaboration de cette brochure

RECHERCHER L'INFECTION À *HELICOBACTER PYLORI* CHEZ LES PERSONNES À RISQUE



3. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study- *Gut* 2007; 56:926-933

4. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report - *Gut* 2012; 61:646-654

5. Places respectives de l'endoscopie et du test respiratoire dans le diagnostic et le contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori*- Recommandations de la SFED - sept 2003.

ANNEXE 2 : Brochure destinée aux gastro-entérologues (suite)

TRAITER ET CONTRÔLER L'INFECTION À *HELICOBACTER PYLORI*



- * Le traitement IPP-clarithromycine-amoxicilline de référence⁶ est devenu inefficace dans plus de 30 % des cas (résistance à la clarithromycine). De nouvelles possibilités de traitement, proposées par le consensus européen Maastricht IV/Florence⁷, sont diffusées par la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) et le Groupe d'études français des Helicobacters (GEFH) : www.helicobacter.fr.
- ** Le test respiratoire à l'urée ¹³C doit être réalisé 4 semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie et 2 semaines après l'arrêt du traitement IPP. La sérologie n'est pas adaptée au contrôle de l'éradication.

Une étude réalisée en 2011 a montré que seulement 68 % des gastroentérologues contrôlaient systématiquement l'efficacité du traitement d'éradication⁸.

6. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de l'*Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant - sept 2005 - Afssaps
7. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report - Gut 2012; 61:646-664
8. Etude téléphonique auprès de 300 gastroentérologues commanditée par l'Institut national du cancer et réalisée en octobre 2011 par BVA

ANNEXE 2 : Brochure destinée aux gastro-entérologues (suite)

LE GASTROENTÉROLOGUE CHEF D'ORCHESTRE DE LA PRÉVENTION DU CANCER DE L'ESTOMAC

- Si vous ne réalisez pas vous-même le traitement et le contrôle de l'éradication, il est nécessaire d'indiquer précisément la conduite à tenir dans le courrier que vous adressez au médecin traitant.
- Dans le cas d'un patient atteint de cancer de l'estomac, il est important que le médecin responsable de la prise en charge thérapeutique du cancer soit informé de la nécessité :
 - d'éradiquer la bactérie chez le patient lui-même s'il a eu une gastrectomie partielle ;
 - de rechercher l'infection à *Helicobacter pylori* chez ses apparentés au 1^{er} degré (père/mère, frères/sœurs, enfants). Des brochures existent pour expliquer cette démarche au patient.



Commandes gratuites : www.e-cancer.fr

Plus d'informations sur www.e-cancer.fr

Document réalisé en collaboration avec :



Ne pas jeter sur la voie publique. INCa - SFED - ANCH - EFCC - Janvier 2013 - CLUC 2013/13

Prévention du cancer de l'estomac

ANNEXE 3 : Brochure destinée aux médecins traitants

PRÉVENTION

Médecins traitants : Acteurs de la prévention du cancer de l'estomac

Le cancer de l'estomac représentait, en France en 2011, 6 438 cas de cancers et 4 433 décès¹. Au moins 80% des cancers de l'estomac sont dus à la bactérie *Helicobacter pylori* (la plupart des 20% restants sont des cancers du cardia associés au reflux gastro-œsophagien).

Cette infection persistante s'acquiert pendant l'enfance par transmission oro-orale. Elle toucherait en France de 20 à 30% de la population avec une prévalence de 50% pour les populations les plus âgées. Elle n'induit que rarement le développement d'un cancer de l'estomac (dans environ 1% des cas). En revanche, certaines populations infectées par la bactérie *Helicobacter pylori* ont un risque de cancer de l'estomac plus important que d'autres comme les apparentés au 1^{er} degré (parents, frères/sœurs, enfants) d'un patient ayant eu un cancer de l'estomac.

La recherche puis l'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori* sont reconnues comme étant une méthode de prévention efficace contre le cancer gastrique, surtout lorsqu'elles sont mises en œuvre tôt, c'est-à-dire avant l'apparition d'une lésion gastrique précancéreuse.

PRÉVENIR LE CANCER DE L'ESTOMAC EN 4 ÉTAPES :

- 1 - Identifier les populations à risque de cancer gastrique
 - 2 - Rechercher l'infection à *Helicobacter pylori* chez les personnes à risque
 - 3 - Traiter l'infection à *Helicobacter pylori*
 - 4 - Contrôler l'éradication de la bactérie
- ← Si persistance de l'infection

1. Prévalence de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique - Institut de veille sanitaire, 2011, 78 p.



IDENTIFIER LES POPULATIONS À RISQUE DE CANCER GASTRIQUE

- A. Personne apparentée au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants)*.
- B. Patient ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer (ou un traitement par endoscopie de lésions cancéreuses gastriques)*.
- C. Patient avec une lésion préinoplasique gastrique (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale étendue, dysplasie, maladie de Biermer, maladie de Ménévier)*.
- D. Patient traité par IPP (Inhibiteur de pompe à protons) depuis plus d'un an*.
- E. Personne ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch)**.
- F. Personne devant subir une chirurgie bariatrique par by-pass (méthode non associée à une augmentation du risque de cancer gastrique, mais rendant une partie de l'estomac inaccessible à de futurs examens)**.

* Consensus européen de Maastricht (Florence - 2012)

** Avis des experts des sociétés savantes ayant collaboré à l'élaboration de cette brochure

RECHERCHER L'INFECTION À *HELICOBACTER PYLORI* CHEZ LES PERSONNES À RISQUE

- A. Personnes apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac

< 40/45 ans

Test respiratoire à l'urée ¹³C*
ou sérologie *Helicobacter pylori*

> 40/45 ans

Endoscopie
+ biopsies

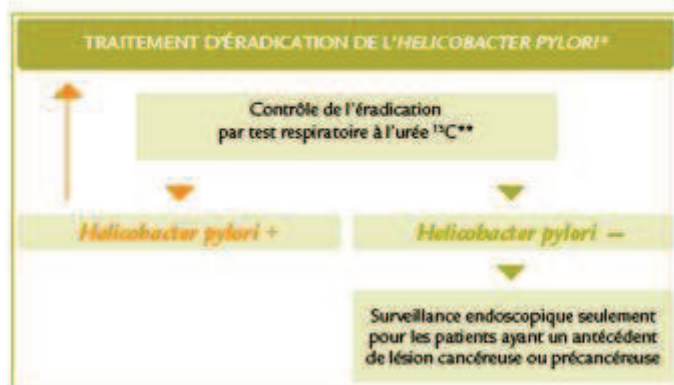
* 4 semaines après l'arrêt de toute antibiothérapie et
2 semaines après l'arrêt d'un traitement IPP

- B, C, D, E. Pour les autres patients à risque, le diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* doit être fait à l'occasion de l'endoscopie*

2. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. Gut 2007; 56:925-933
3. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht (Florence) Consensus Report - Gut 2012; 61:646-664
4. Places respectives de l'endoscopie et du test respiratoire dans le diagnostic et le contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori* - Recommandations de la SFED - asept 2003.

ANNEXE 3 : Brochure destinée aux médecins traitants (suite)

TRAITER ET CONTRÔLER L'INFECTION À HELICOBACTER PYLORI



* Le traitement IPP-clarithromycine-amoxicilline de référence⁵ est devenu inefficace dans plus de 30 % des cas (résistance à la clarithromycine). De nouvelles possibilités de traitement, proposées par le consensus européen Maastricht IV/Florence⁶, sont diffusées par la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) et le Groupe d'études français des Helicobacters (GEFH) : www.helicobacter.fr.

** Le test respiratoire à l'urée ¹³C doit être réalisé 4 semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie et 2 semaines après l'arrêt du traitement IPP. La sérologie n'est pas adaptée au contrôle de l'éradication.

D'après une enquête sur la prévention du cancer de l'estomac réalisée auprès de médecins généralistes⁷ :

- 9 médecins sur 10 connaissent le lien entre cancer de l'estomac et infection par la bactérie *Helicobacter pylori* ;
- plus de la moitié des médecins prescrivent, à juste titre, pour les apparentés au 1^{er} degré d'un malade atteint de cancer de l'estomac, un test de diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* puis une éradication de la bactérie au cas par cas ;
- mais, près d'un quart propose une éradication de la bactérie *Helicobacter pylori* d'office aux apparentés au 1^{er} degré d'un malade atteint de cancer de l'estomac, sans avoir recherché l'existence de l'infection au préalable.

RAPPEL :

Ne pas traiter avant d'avoir confirmé la présence d'une infection par *Helicobacter pylori*.
Ne jamais oublier de contrôler l'efficacité de l'éradication après traitement.



Pour vos patients atteints de cancer de l'estomac, des documents d'information sont également disponibles pour les aider à sensibiliser leurs proches.
Commandes gratuites : www.e-cancer.fr

Plus d'informations sur www.e-cancer.fr

7. Enquête téléphonique réalisée par IMA à la demande de l'INCa sur un échantillon de 504 médecins généralistes du 8 au 27 avril 2011

Document réalisé en collaboration avec :



Nous remercions le collège des médecins généralistes (CMG) d'avoir participé à la rédaction de ce document.

5. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de l'*Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant - sept 2005 - Afsa
6. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report - Gut 2012; 61:646-654

ANNEXE 5 : Ordonnances type de traitement de *Helicobacter pylori*

ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori*

par traitement séquentiel

Prendre pendant 5 jours

- 1- IPP simple dose matin et soir
- 2- Amoxicilline 1g matin et soir

Prendre pendant les 5 jours suivants

- 1- IPP simple dose matin et soir
- 2- Clarithromycine 500 mg matin et soir
- 3- Métronidazole 500 mg matin et soir

ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori*

par Pyléra® et oméprazole

Prendre pendant 10 jours

1. Après le petit déjeuner
 - 3 gélules de pyléra
 - 1 gélule d'oméprazole 20 mg
2. Après le déjeuner (midi)
 - 3 gélules de pyléra
3. Après le dîner
 - 3 gélules de pyléra
 - 1 gélule d'oméprazole 20 mg
4. Au coucher
 - 3 gélules de pyléra

ANNEXE 6 : Prise en charge de l'éradication d'*Helicobacter pylori*

Prise en charge thérapeutique de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte



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

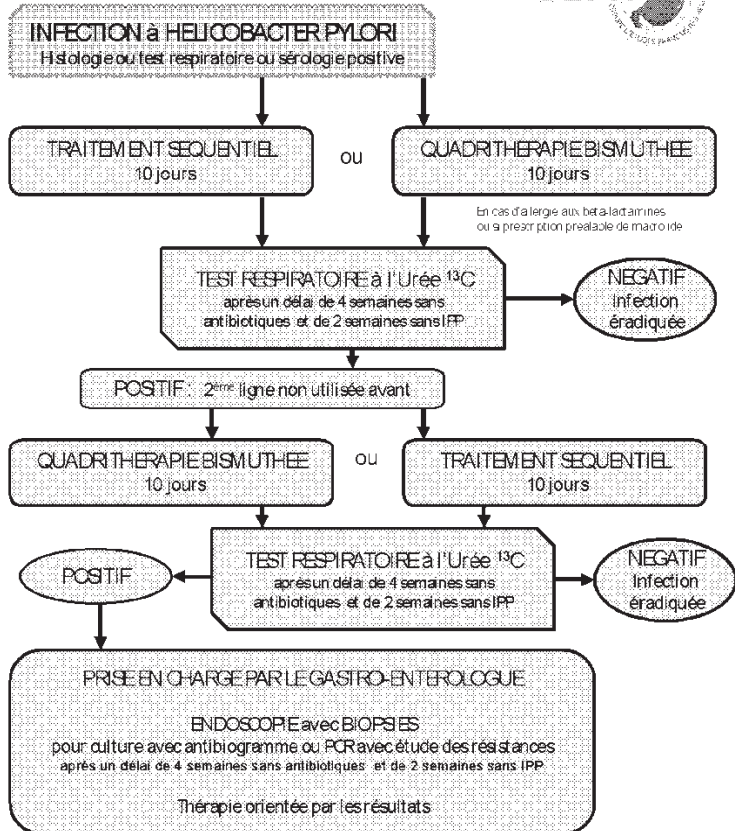
- Ulcère gastro-duodénal
- Lymphome de MALT
- ATCD d'ulcère et prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose
- Traitement par AINS prolongé sans ATCD d'ulcère
- Dyspepsie (après exploration endoscopique)
- Traitement au long cours par IPP
- ATCD personnel ou familial (1^{er} degré) de cancer gastrique
- Syndrome HNPOC
- Avant by pass gastrique
- Lésions pré-néoplasiques gastriques : atrophie +/- métaplasie étendue
- Carence en fer sans cause retrouvée, en vit B12, Purpura thrombopénique idiopathique
- Souhait du patient

TRAITEMENT SEQUENTIEL : 10 jours
 Les 5 premiers jours :
 - IPP matin et soir
 - Amoxicilline 1gr matin et soir
 Les 5 jours suivants :
 - IPP matin et soir
 - Métronidazole 500 mg matin et soir
 - Clarithromycine 500 mg matin et soir

Posologie d'IPP à prendre matin et soir :
 Oméprazole, Esoméprazole, Rabéprazole : 20 mg 2 fois/j
 Lansoprazole : 30 mg 2 fois/j
 Pantoprazole : 40 mg 2 fois/j

QUADRITHÉRAPIE BISMUTHÉE : 10 jours
 3 gélules 4 fois/jour (après le petit-déjeuner, déjeuner, dîner et au coucher) et Oméprazole 20 mg matin et soir

Chaque gélule de Pyera® contient :
 140 mg de sous-citrate de bismuth
 125 mg de métronidazole
 125 mg de tétracycline



ANNEXE 6 : Prise en charge de l'éradication d'*Helicobacter pylori* (suite)



Chère consœur, cher confrère,

Cette fiche a été réalisée afin de vous faciliter la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori*. Elle tient compte des nouvelles recommandations de recherche et d'indication de traitement, des nouvelles stratégies thérapeutiques (2 lignes de traitements disponibles : traitement séquentiel ou quadrithérapie bismuthée). Elle précise les tests diagnostiques et les modalités de contrôle d'éradication. Elle se veut être un lien entre votre pratique et celle de votre gastro-entérologue. En espérant qu'elle réponde à vos attentes.

L'équipe du GEFH.

Pourquoi contrôler systématiquement un traitement d'éradication ?

Quel que soit le traitement utilisé pour éradiquer *H. pylori*, aucun n'est efficace à 100 %. Les taux d'éradication avec un traitement séquentiel ou une quadrithérapie bismuthée en 1^{ère} ligne sont de 90%. C'est pour cette raison que le contrôle d'éradication est impératif dans les suites d'un traitement, en respectant un délai sans antibiotiques de 4 semaines et sans IPP de 2 semaines pour éviter les faux négatifs.

Comment réaliser un test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C

- 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
 4. Deux recueils de l'air expiré au laboratoire avec 30 minutes d'intervalle
- Prise en charge du test par la sécurité sociale à 65%

Quels tests utiliser et quand ?

Test respiratoire à l'urée ¹³C (sensibilité 95% et spécificité 98%) :

- pour le diagnostic de l'infection et surtout pour le contrôle l'éradication ++,
- après avoir observé un délai de 4 semaines sans antibiotiques et 2 semaines sans IPP.

Sérologie *Helicobacter pylori* :

- signe un « contact » avec *H. pylori*, sans préjuger de la persistance de l'infection.
- très utile pour diagnostiquer une infection en cas de prise d'IPP ou d'antibiotique récente, mais jamais pour le contrôle d'éradication, les anticorps persistant plusieurs mois ou années après éradication bactérienne.

Biopsies gastriques (2 antrales – 1 de l'angulus – 2 fundiques)

- pour le diagnostic initial de l'infection et des lésions associées (atrophie-métaplasie- dysplasie -cancer)
- pour la mise en culture avec antibiogramme ou PCR pour rechercher les résistances à la clarithromycine et aux quinolones, mais toujours après avoir observé un délai de 4 semaines sans antibiotiques et de 2 semaines sans IPP.



Fiche à l'attention des gastro-entérologues

Chère consœur, cher confrère,

Avant de diffuser la fiche de prise en charge ci-jointe, nous vous proposons de vous assurer des points suivants :

- **Pour le laboratoire d'anatomo-pathologie** : s'assurer que le résultat des biopsies est transmis au médecin traitant.
- **Pour le patient** : lui demander de reprendre contact avec son médecin traitant dans 15 jours . Au mieux, lui remettre le CR de l'endoscopie en temps réel en notant en conclusion « consultation du patient avec son médecin traitant dans 15 jours pour prise en charge d'une éventuelle infection à *H. pylori* selon les recommandations jointes »
- **Pour le médecin traitant** :
 - lui expliquer la démarche (courrier explicatif) : collaboration de prise en charge,
 - lui adresser la fiche de prise en charge avec chaque CR d'endoscopie haute, du moins au début, car la plupart la garde a portée de main par la suite,
 - lui préciser qu'en cas de nouveau contrôle, il est souhaitable d'adresser le patient dans des conditions optimales de réalisation d'un antibiogramme : pas de prise d'antibiotique depuis 4 semaines et pas d'IPP depuis 2 semaines.

- Pour le gastro-entérologue :

- il est nécessaire que vous assuriez une recherche de *Helicobacter pylori* initiale optimale.

GASTROSCOPIE INITIALE : Réaliser 5 biopsies : pot n°1 : 2 biopsies antrales + 1 biopsies de l'angulus
pot n°2 : 2 biopsies fundiques

En cas de biopsies non réalisées : - Trouble de l'hémostase - mauvaise tolérance : privilégier le test Respiratoire à l'Urée 13C *
- Prise récente d'antibiotiques, patient sous IPP : privilégier la sérologie

Dans ces 2 cas, remettre les ordonnances au patient avec résultat s à transmettre au médecin traitant

Une fois les résultats d'anatomopathologie reçus : en cas d'atrophie sans HP : recherche par sérologie souhaitable

ANNEXE 7 : Différentes molécules disponibles et posologie

Molécules disponibles et doses recommandées chez l'adulte

1 - IPP

Oméprazole	20 mg matin et soir
Lanzoprazole	30 mg matin et soir
Pantoprazole	40 mg matin et soir
Esomeprazole	20 mg matin et soir
Rabéprazole	20 mg matin et soir

2 - Antibiotiques

Clarithromycine	500 mg matin et soir
Amoxicilline	1 g matin et soir
Métronidazole ou tinidazole	500 mg matin et soir

Molécules disponibles et doses recommandées chez l'enfant

1 - IPP

	Enfant de 15 à 30 Kg	Enfant de plus de 30 Kg
Oméprazole	10 mg matin et soir	20 mg matin et soir

2 - Antibiotiques

	Enfant de 15 à 40 Kg	Enfant de plus de 40 Kg
Clarithromycine	7,5 mg/kg matin et soir	500 mg matin et soir
Amoxicilline	25mg/kg matin et soir	1 g matin et soir
Métronidazole	10 mg/kg matin et soir	500 mg matin et soir
Tinidazole	10 à 15 mg/kg (maximum : 1 g/jour) matin et soir	500 mg matin et soir

ANNEXE 8 : Communiqué de presse de l'INCa



Communiqué de presse

Paris, le 21 février 2013

Prévention du cancer de l'estomac :

L'INCa publie de nouvelles brochures d'information à destination des professionnels de santé

L'Institut national du cancer publie quatre brochures sur la prévention du cancer de l'estomac : trois sont destinées aux professionnels de santé (généralistes, gastro-entérologues, oncologues médicaux et chirurgiens digestifs), la quatrième aux patients. Elles rappellent l'intérêt de la démarche de prévention du cancer de l'estomac qui repose sur la recherche et le traitement de l'infection par la bactérie *Helicobacter pylori*.

Le cancer de l'estomac est responsable de plus de 4 400 décès par an en France. En 2011, près de 6 500 nouveaux cas ont été diagnostiqués. 80% de ces cancers sont dus à l'infection par *Helicobacter pylori*. Cette infection toucherait 20 à 50% de la population mais n'induit le développement d'un cancer que dans 1% des cas. Après infection, certaines personnes ont plus de risques que d'autres de développer un cancer de l'estomac (c'est le cas des parents au 1^{er} degré d'un patient ayant eu un cancer de l'estomac).

Les brochures adressées aux gastroentérologues et aux médecins généralistes précisent quelles sont les populations à risque de cancer de l'estomac pour lesquelles il est nécessaire de mettre en place une démarche de prévention spécifique et détaillent les étapes de cette prise en charge : recherche de l'infection, traitement de l'infection puis contrôle indispensable de l'efficacité de l'éradication de la bactérie.

La brochure diffusée aux oncologues médicaux et chirurgiens digestifs rappelle que la recherche et le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* doit être systématique chez les proches (enfants, frères/sœurs, parents) d'un patient atteint de cancer de l'estomac. Elle souligne également l'importance de l'éradication de cette bactérie chez les patients atteints de cancer de l'estomac ayant été traités par gastrectomie partielle pour réduire le risque de survenue d'un second cancer.

Enfin, les professionnels de santé pourront remettre à leurs patients atteints de cancer de l'estomac un dépliant afin qu'ils sensibilisent leurs proches à cette démarche de prévention.

Ces documents ont été élaborés par l'INCa, en collaboration avec la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE), la Société française d'endoscopie digestive (SFED), l'Association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux (ANGH), le Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie (CREGG), la Fédération francophone de la cancérologie digestive (FFCD), le Groupe d'études français des Helicobacters (GEFH) ainsi que le Centre national de référence des Campylobacters et Hélicobacters (CNRCH) et avec la participation du collège de médecine générale (CMG).

> Télécharger les trois brochures et le dépliant

Contact presse :

Florence Priolet : 01 41 10 14 44 – 06 20 72 11 25 – presseinca@institutcancer.fr

A propos de l'INCa : Agence sanitaire et scientifique de référence dédiée au cancer, l'Institut national du cancer stimule, soutient et met en œuvre une politique coordonnée de lutte contre la maladie. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'INCa regroupe un peu plus de 150 collaborateurs en quatre entités opérationnelles : Recherche et innovation, Santé publique et soins, Recommandations et qualité de l'expertise, Communication et information.

ANNEXE 9 : Lettre d'information de pharmacovigilance pour PYLERA®

Houdan, le 18 Mars 2013

Cible : médecins généralistes et gastro-entérologues

Objet: Informations importantes de pharmacovigilance- Mise sur le marché de PYLERA® (sous-citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline) 140/125/125 mg, gélule

Cher Docteur,

En accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Aptalis Pharma SAS (Aptalis) souhaite vous informer de la mise sur le marché français, en Avril 2013, de PYLERA®, spécialité contenant en particulier du sous-citrate de bismuth potassique.

La mise sur le marché de PYLERA® s'accompagne d'un plan de gestion des risques comprenant notamment un **programme national de surveillance renforcée**. Ce programme a pour objectif de surveiller les effets indésirables neurologiques potentiellement liés au bismuth et pouvant évoquer une encéphalopathie au bismuth.

Dans le cadre de ce programme, une procédure spécifique de déclaration en cas de suspicion d'effets indésirables d'ordre neurologique a été mise en place.

La survenue de signes neurologiques au cours du traitement impose un arrêt immédiat de PYLERA®.

Il est particulièrement important de ne pas dépasser 10 jours de traitement.

Informations complémentaires

PYLERA® est une association de bismuth, métronidazole et tétracycline indiquée en combinaison avec l'oméprazole, pour l'éradication de *Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*.

PYLERA® est inscrit sur la Liste I des substances vénéneuses et est donc uniquement délivré sur prescription médicale.

Le traitement par PYLERA® consiste en la prise de 3 gélules 4 fois par jour, soit un total de 12 gélules par jour à associer à de l'oméprazole (20 mg) 2 fois par jour (matin et soir), durant 10 jours de traitement. La dose journalière de sous-citrate de bismuth potassique administrée pendant le traitement par PYLERA® correspond à 480 mg d'oxyde de bismuth.

Dans la procédure d'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché, les préoccupations soulevées par l'utilisation des sels de bismuth dans les années 70 en France avec risque d'atteintes neurologiques (dont encéphalopathies) ont été particulièrement prises en compte. Il existe des différences essentielles dans l'analyse du risque entre les sels de bismuth utilisés dans les années 70 et la future utilisation de PYLERA®, qui reposent essentiellement sur les données suivantes :

- la faible quantité totale de sous-citrate de bismuth potassique administrée au cours d'un traitement par PYLERA® (1 680 mg/j),
- la courte durée de traitement de PYLERA® (10 jours),
- le type de sel différent de PYLERA® par rapport au type de sel incriminé dans les encéphalopathies (i.e. sels insolubles).

De plus, les données de sécurité d'emploi provenant des Etats-Unis, où PYLERA® est commercialisé depuis mai 2007 ont également été prises en compte.

Cependant, afin de surveiller les effets indésirables neurologiques potentiellement liés au bismuth et pouvant évoquer une encéphalopathie au bismuth, la mise sur le marché en France de PYLERA®

ANNEXE 9 : Lettre d'information de pharmacovigilance pour PYLERA®(suite)

s'accompagne d'un plan de gestion des risques. Ce plan comprend notamment un programme national de surveillance renforcée qui sera mis en place dès la mise sur le marché de PYLERA® en France, en coordination avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Une procédure spécifique de déclaration en cas de suspicion d'effets indésirables d'ordre neurologique chez un patient ayant reçu PYLERA® a été mise en place (Cf. Recommandations aux professionnels de santé).

Vous pourrez retrouver toutes les informations relatives au plan de gestion des risques de PYLERA® sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr rubrique Activités - Surveillance des médicaments.

Recommandations aux professionnels de santé

Dans le cadre de ce programme national de surveillance renforcée, nous souhaitons vous informer des étapes à suivre en cas de suspicion d'effets indésirables d'ordre neurologique chez un patient ayant reçu PYLERA® :

- vous devez déclarer, dans les plus brefs délais, le cas au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement (Cf. section « Déclaration des effets indésirables » pour les coordonnées) ;
- vous serez amené à compléter et à renvoyer au CRPV le formulaire spécifique de recueil des événements neurologiques potentiellement liés au bismuth que vous trouverez en pièce jointe et sur le site de l'ANSM ;
- comme mentionné dans le formulaire, vous recevrez des instructions pour effectuer un dosage de bismuth pour les patients présentant ou ayant présenté au moins un des événements d'intérêts listés dans le formulaire spécifique.

Vous serez recontacté par le CRPV dont vous dépendez ou par Aptalis afin d'effectuer un suivi du cas rapporté.

Déclaration des effets indésirables


Nous vous rappelons que tout autre effet indésirable doit également être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal) ou directement au laboratoire Aptalis Pharma SAS, Route de Bû, 78550, Houdan, France. Fax (numéro vert): 0800 912 463, Email : drugsafety@aptalispharma.com

Pour toute question relative à PYLERA® ou au plan de gestion de risques, vous pouvez nous contacter au 01 30 46 19 00. Le Résumé des Caractéristiques du Produit, PYLERA® peut être consulté en ligne sur le site de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, dans la rubrique « Répertoire des Médicaments ».

Nous vous prions d'agréer, cher Docteur, l'expression de notre considération distinguée.



Catherine Godefroy
Directeur Pharmacovigilance
Aptalis Pharma



Gilles Chauvière
Pharmacien Responsable
Aptalis Pharma

Pièce jointe :

- Formulaire spécifique de recueil des événements neurologiques potentiellement liés au bismuth

ANNEXE 10 : Fiche de pharmacovigilance

Fiche de pharmacovigilance – atteintes neurologiques et bismuth

Notificateur

Dr Pr Nom - Prénom : _____
 Adresse: _____
 Tel : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| e-mail : _____
 Spécialité : médecine générale neurologie
 autre, préciser : _____

Cachet du Médecin

Patient

Informations générales du patient

Nom : |_|_|_|_| Prénom : |_|_|_|_| Départ. résidence : |_|_|_|_|
(minimum 3 1ères lettres)
 Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (jj/mm/aaaa) (ou âge : |_|_|) Sexe : F M
 Poids : |_|_|_| kg Taille : |_|_|_| cm Profession : _____

Antécédents du patient – en particulier neurologique (préciser si en cours)

Neurologique	Autre

Exposition professionnelle ou cosmétique au bismuth : non oui, préciser : _____

Médicaments pour la prise en charge de l'éradication de *H. Pylori*

Spécialité ou DCI	voie adm.	date début	date fin	posologie
<input type="checkbox"/> Pylera®		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> NA	
Inhibiteur de la pompe à protons (IPP)				
<input type="checkbox"/> Oméprazole		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> NA	
<input type="checkbox"/> autre :		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> NA	

Autre(s) Médicament(s) concomitant(s) (noter tous les médicaments pris au moment des premiers signes)

Spécialité ou DCI	voie adm.	date début	date fin	posologie	indication
		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> NA		
		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> NA		
		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> NA		
		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> NA		

Description de l'événement indésirable

Prodromes non oui, préciser date apparition : |_|_|_|_|_|_|_|_| ou période : |_|_| jours
 troubles mémoire insomnie céphalées secousses musculaires
 troubles du comportement autre, préciser : _____

Phase aiguë - Description des signes ci-dessous

date de début : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Examen clinique	Examen neurologique
date _ _ _ _ _ _ _ _	date _ _ _ _ _ _ _ _

ANNEXE 10 : Fiche de pharmacovigilance (suite)

Evénements d'intérêts en cas de suspicion d'encéphalopathie pour une demande de dosage du bismuth

Cocher les cases correspondantes aux événements présentés par le patient

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> myoclonies
<input type="checkbox"/> syndrome cérébelleux
<input type="checkbox"/> convulsions
<input type="checkbox"/> tremblements
<input type="checkbox"/> marche (troubles de la -)
<input type="checkbox"/> dysarthrie
<input type="checkbox"/> écriture (troubles de -)
<input type="checkbox"/> sphincters (troubles des -)
<input type="checkbox"/> autre : préciser : _____ | <input type="checkbox"/> troubles de l'humeur
<input type="checkbox"/> délire
<input type="checkbox"/> mémoire (troubles de -)
<input type="checkbox"/> concentration (difficulté de -)
<input type="checkbox"/> idéeation (ralentissement de -)
<input type="checkbox"/> obnubilation
<input type="checkbox"/> confusion
<input type="checkbox"/> hallucinations
<input type="checkbox"/> sommeil (troubles du -) |
|--|--|

Evolution à la date du |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

- régression complète le |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 amélioration, mais persistance de signes le |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 préciser : asthénie troubles mémoire troubles sommeil céphalées autres : _____
 amélioration avec séquelles, préciser : _____
 absence d'amélioration décès

Critères de gravité

- décès mise en jeu du pronostic vital invalidité ou incapacité significative (séquelle) anomalie congénitale
 hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation autres événements médicalement importants

Dosage : Laboratoire : _____ Ville : _____

Date du dosage	Type de dosage	Dosage bismuth (unités)	Norme Laboratoire
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Sérum <input type="checkbox"/> LCR		

Examen(s) Complémentaire(s) :

Date d'examen	Type d'examen	Résultats
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	Ponction lombaire	
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	IRM	
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _		

Joindre le compte-rendu d'hospitalisation et les résultats de tout examen complémentaire utile

Autres remarques

Fait à _____, le |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| Signature : _____

ANNEXE 11 : Liste des patients de l'étude Hp+



Traitement séquentiel = Pariet 20mg 2*/jour=>10 j

Amoxicilline 1g 2*/jour=>5j

puis

Clarithromycine 500mg 2*/jour

Metronidazole 500 mg 2*/j =>5jours

ANNEXE 11 : Liste des patients de l'étude Hp+ (suite)

Erreur ! Aucune rubrique spécifiée.

ANNEXE 12 : Lettre envoyée au médecin traitant



CHU
Hôpitaux de Rouen

Service d'Hépatogastroentérologie et de Nutrition

Professeur Eric Lerebours
Chef de service

Accueil Général
Tél : 02 32 88 81 01
ou 02 32 88 80 96
Fax : 02 35 15 16 23

Secrétaire coordinatrice
Mme Patricia Guyon
Tél. 02 32 88 67 07

Consultations Externes
Recevez-vous : 02 32 88 81 01

Endoscopie – Proctologie
Recevez-vous : 02 32 88 68 62
Fax : 02 32 88 83 56
Dr Michel Antonietti
Dr Stéphane Lecleire
Cadre de Santé
Mme Christel Gille
Tél. 02 32 88 66 23

Unité Ouest
Hémorragies Digestives
Poste 66532

Hospitalisation Programmée
Tél. 02 32 88 01 47
Fax : 02 35 15 16 23
Pr Philippe Ducrotte
Dr Ghassan Riachi
Dr Alice Oden-Gangloff
Dr Caroline Elie
Cadre de santé
Mme Christel Gille

Unité Sud
Assistance Nutritive
Hépatogastroentérologie
Poste 64158
Dr Odile Gorla
Pr Eric Lerebours
Dr Guillaume Savoye
Dr Hélène Montaloux
Cadre de Santé
Mme Pascaline Leblond
Tél : 02 32 88 41 56

Unité Est
Oncologie Digestive
Tél : 02 32 88 81 48
Fax : 02 32 88 09 71
Pr Pierre Michel
Dr Frédéric Di Fiore
Dr Isabelle Iwanicki-Caron
Dr Monica Stettiu
Dr Valérie Blondin
Cadre de Santé
Mme Sophie Spillemaecker
Tél. 02 32 88 86 13

Hôpital de Jour Onco-
Urodigestif
Tél : 02 32 88 13 53
Fax : 02 32 88 13 54

Psychologues
Mlle Bérengère Devaux
Mme Valérie Duval

Nutrition Artificielle
Infirmières : 02 32 88 80 25
Diététiciennes : 02 32 88 86 24

CHU Hôpitaux de Rouen

Cher(e) confrère,

Comme vous le savez, un nouveau traitement à base de bismuth (*PYLERA*®) est désormais disponible pour éradiquer *Helicobacter pylori*.

Nous menons actuellement une enquête sur les patient(e)s du CHU ayant eu une infection par *Helicobacter pylori* pour connaître le pourcentage d'entre eux qui ont bénéficié du *PYLERA*® après échec du traitement séquentiel classique associant *INEXIUM*®, *CLAMOXYL*®, *FLAGYL*® et *ZECLAR*®.

Nous nous tournons vers vous afin d'obtenir le résultat du contrôle de l'éradication et le traitement instauré si celui-ci montre un échec du traitement de première intention.

Afin d'optimiser les résultats, merci de compléter ces données et de nous les faire parvenir :

- par fax au 02-35-15-16-23

- par mail : philippe.ducrotte@chu-rouen.fr

- par courrier : *Secrétariat du Pr DUCROTTE*

*CHU- Hôpitaux de Rouen
1 rue de Germont
760031 Rouen cedex*

PATIENT CONCERNE:
DATE DE DECOUVERTE :

1- TRAITEMENT INITIAL :

2- CONTROLE DE L'ERADICATION : + / -

3 - TRAITEMENT SECONDAIRE :

Merci d'avance pour votre collaboration.
Cordialement,

P.DUCROTTE
K.COURSELLE (externe en pharmacie)

ANNEXE 12 : Lettre envoyée au médecin traitant (suite)



CHU
Hôpitaux de Rouen

**Service d'Hépatogastroentérologie
et de Nutrition**

Professeur Eric Lerebours
Chef de service

Accueil Général
Tél. : 02 32 88 81 01
ou 02 32 88 80 96
Fax : 02 35 15 16 23

Secrétaire coordinatrice
Mme Patricia Guyon
Tél. 02 32 88 87 07

Consultations Externes
Rendez-vous : 02 32 88 81 01

Endoscopie - Proctologie
Rendez-vous : 02 32 88 88 62
Fax : 02 32 88 83 56
Dr Michel Antonietti
Dr Stéphane Leclaire
Cadre de Santé
Mme Christel Gilie
Tél. 02 32 88 86 23

Unité Ouest
Hémorragies Digestives
Poste 66532
Hospitalisation Programmée
Tél. 02 32 88 01 47
Fax : 02 35 15 16 23
Pr Philippe Ducrotte
Dr Ghassan Riachi
Dr Alice Oden-Gangloff
Dr Caroline Elie
Cadre de Santé
Mme Christel Gilie

Unité Sud
Assistance Nutritive
Hépatogastroentérologie
Poste 64168
Dr Odile Goris
Pr Eric Lerebours
Dr Guillaume Savoye
Dr Héliène Montaloux
Cadre de Santé
Mme Pascaline Leblond
Tél : 02 32 88 41 56

Unité Est
Oncologie Digestive
Tél : 02 32 88 81 48
Fax : 02 32 88 09 71
Pr Pierre Michel
Dr Frédéric Di Fiore
Dr Isabelle Iwanicki-Caron
Dr Monica Stetiu
Dr Valérie Blondin
Cadre de Santé
Mme Sophie Spillernaecker
Tél. 02 32 88 86 13

Hôpital de Jour Onco-
Urodigestif
Tél : 02 32 88 13 53
Fax : 02 32 88 13 54

Psychologues
Mlle Bérengère Devaux
Mme Valérie Duval

Nutrition Artificielle
Infirmières : 02 32 88 80 25
Diététiciennes : 02 32 88 86 24

E-mail
prenom.nom@chu-rouen.fr

Cher(e) confrère,

Comme vous le savez, un nouveau traitement à base de bismuth (**PYLERA®**) est désormais disponible pour éradiquer *Helicobacter pylori*.

Nous menons actuellement une enquête sur les patient(e)s vu(e)s au CHU et chez qui une infection par *Helicobacter pylori* a été détectée. Nous cherchons à connaître le pourcentage d'entre eux qui ont bénéficié du **PYLERA®** après échec du traitement séquentiel classique associant **INEXIUM®, CLAMOXYL®, FLAGYL®** et **ZECLAR®**.

Nous nous permettons donc de vous recontacter afin d'obtenir le résultat du contrôle de l'éradication chez votre patient(e) et le traitement éventuellement instauré si le contrôle a montré un échec du traitement de première intention. Les premiers résultats de notre enquête chez un peu moins de la moitié des malades traités révèlent que les taux d'éradication sont très inférieurs à ceux attendus. Ceci pourrait modifier notre attitude en recommandant **PYLERA®** en première intention. Il est donc très important que nous obtenions les informations pour le maximum de patients

Il est possible que le patient ne soit pas revenu vous voir après ce 1^{er} traitement. Merci de nous l'indiquer.

PATIENT CONCERNE:

DATE DE DECOUVERTE :

1- TRAITEMENT INITIAL :

2- CONTROLE DE L'ERADICATION : + / -

3 - TRAITEMENT SECONDAIRE :

4 - MALADE NON REVU oui non

Merci d'avance pour votre collaboration qui peut nous aider à modifier nos habitudes de prescriptions

Très cordialement
Professeur Philippe DUCROTTE
Karen COURSELLE

CHU Hôpitaux de Rouen
1 rue de Germont - 78031 Rouen cedex - Tél. : 02 32 88 89 90 - www.chu-rouen.fr

ANNEXE 13 : Etude statistique concernant l'influence du sexe et de l'âge en fonction de la réalisation du contrôle

Contrôle

Contrôle	sexe		Total
	Homme	Femme	
Contrôlé	19,00 20,72	21,00 19,28	40,00
Non Contrôlé	24,00 22,28	19,00 20,72	43,00
Total	43,00	40,00	83,00

Hypothèses : Ho : La présence ou non de contrôle est indépendant du sexe

H₁ : La présence ou non de contrôle est liée au sexe

Y suit une loi du Khi 2 à 1 degrés de liberté

$$Y = \sum \left(\frac{(O_{ij} - A_{ij})^2}{A_{ij}} \right) = 0,5737$$

Y = 0,5737 < $\chi^2_{1ddl, 5\%}$ donc l'hypothèse Ho n'est pas rejetée au risque α de 5%

Conclusion : Il n'a pas été mis en évidence de différence significative

Effectif observé

Effectif attendu sous Ho

Contrôle	Âge		Total
]0;52]	52[
Contrôlé	15,00 20,24	25,00 19,76	40,00
Non Contrôlé	27,00 21,76	16,00 21,24	43,00
Total	42,00	41,00	83,00

Effectif observé

Effectif attendu sous Ho

Hypothèses : Ho : La présence ou non de contrôle est indépendant de l'âge

H₁ : La présence ou non de contrôle est liée à l'âge

Y suit une loi du Khi 2 à 1 degrés de liberté

$$Y = \sum \left(\frac{(O_{ij} - A_{ij})^2}{A_{ij}} \right) = 5,303$$

Y = 5,303 > $\chi^2_{1ddl, 5\%}$ donc L'hypothèse Ho est rejetée au risque α de 5%

Conclusion : On peut dire avec un risque α de 5% que la présence ou non de contrôle est liée à l'âge

ANNEXE 14 : Etude statistique analysant le rapport sexe et âge en fonction du résultat du contrôle effectué

Resultat

Résultat	sexe		Total
	Homme	Femme	
Positif	5,00 5,70	7,00 6,30	12,00
Négatif	14,00 13,30	14,00 14,70	28,00
Total	19,00	21,00	40,00

Hypothèses : Ho : Le résultat du test est indépendant du sexe
 H₁ : Le résultat du test est lié au sexe

Effectif observé O_{ij}
 Effectif attendu sous Ho A_{ij}

$$Y = \sum \left(\frac{(O_{ij} - A_{ij})^2}{A_{ij}} \right) = 0,234$$

Y suit une loi du Khi 2 à 1 degrés de liberté
 Y = 0,234 < χ²_{1ddl,5%} donc l'hypothèse Ho n'est pas rejetée au risque α de 5%
 Conclusion : Il n'a pas été mis en évidence de différence significative

Résultat	Âge		Total
]0,52]	52[
Positif	6,00 4,50	6,00 7,50	12,00
Négatif	9,00 10,50	19,00 17,50	28,00
Total	15,00	25,00	40,00

Hypothèses : Ho : Le résultat du test est indépendant de l'âge
 H₁ : Le résultat du test est lié à l'âge

L'un des effectifs attendu est inférieur à 5
 Donc les conditions ne sont pas réunies pour réaliser le test du Khi 2
 On ne peut pas conclure sur la corrélation entre les résultats du test et l'âge

ANNEXE 15 : Liste des patients supplémentaires d'A. Zalar

DDN	SEXE	AGE	DATE INSTAURATION PYLERA	DATE HELIKIT©	RESULTAT
10/1946	M	74	mai-13	août-13	NEGATIF
11/1968	M	45	juin-13	juil-13	NEGATIF
06/1968	F	49	juin-13	août-13	NEGATIF
06/1967	F	47	juil-13	août-13	NEGATIF
10/1966	M	48	juil-13	août-13	NEGATIF
03/1968	F	46	juin-13	sept-13	NEGATIF
05/1963	M	51	sept-13	nov-13	NEGATIF

COURSELLE Karen

Nouvelles recommandations pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* et leur impact au sein du CHU de Rouen.

Rouen, 2014, 111 p.

RESUME

Découverte dans les années 80 par deux médecins chercheurs, *Helicobacter pylori* est un bacille Gram négatif spiralé et flagellé. Cette bactérie possède de nombreuses caractéristiques lui permettant de survivre dans l'estomac humain, notamment une activité uréasique.

L'infection par *Helicobacter pylori* touche la population mondiale de façon irrégulière selon la zone géographique. De nombreux facteurs influencent la prévalence de cette contamination (niveau socio-économique, un environnement familial).

Helicobacter pylori est une bactérie pathogène qui peut être asymptomatique, surtout en début de contamination, mais peut également être responsable de symptômes allant de la gastrite à l'ulcère et même être susceptible d'entraîner un cancer de l'estomac ; c'est un modèle d'infection lente.

Depuis plusieurs années, le taux de résistance aux antibiotiques ne cesse de croître nécessitant une modification des recommandations concernant le traitement d'éradication de la bactérie. Depuis 2012, la trithérapie classique a été détrônée laissant place à la thérapie séquentielle associant 3 antibiotiques et un IPP, et le cas échéant, à la quadrithérapie bismuthée. Des précautions d'emploi liées à l'utilisation du bismuth sont indispensables bien que les données concernant cette molécule soient rassurantes.

Le taux d'éradication de la bactérie n'étant pas de 100%, il est indispensable de contrôler l'efficacité du traitement. Le pharmacien d'officine joue un rôle important tant pour informer des modalités d'administration du traitement que pour prévenir de réaliser un contrôle en expliquant aux patients les risques d'un échec de l'éradication.

Or, notre étude réalisée au sein du CHU de Rouen peu après la publication des nouvelles recommandations, révèle non seulement les divergences de modalités de traitement suite à la découverte d'une infection par *Helicobacter pylori* mais également l'absence de caractère systématique de la réalisation du contrôle de l'éradication après traitement.

MOTS CLES : *Helicobacter pylori* – recommandations — ulcère gastrique – cancer de l'estomac - résistances bactériennes – IPP – bismuth – test respiratoire à l'urée

JURY

Directeur de thèse : Mme. Christine THARASSE, Maître de Conférences en Pharmacie

Président : M Loïc FAVENNEC, Professeur en Pharmacie

Membres : M Philippe DUCROTTE, Professeur en Médecine

Mlle Marion DUPUY, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 21 octobre 2014