

Mise-au-point

Recommandations sur le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte

Recommendations for treatment of
Helicobacter pylori infection in adults

Dominique Lamarque⁽¹⁾, Christophe Burucoa⁽²⁾,
Anne Courillon-Mallet⁽³⁾, Jean-Dominique de Korwin⁽⁴⁾,
Jean-Charles Delchier⁽⁵⁾, Frédéric Heluwaert⁽⁶⁾, Philippe
Lehours⁽⁷⁾, Francis Mégraud⁽⁸⁾, Driffa Moussata⁽⁹⁾, Aurélien
Amiot⁽⁵⁾, Sébastien Breurec⁽¹⁰⁾, Josette Raymond⁽¹¹⁾

et le Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter*

¹ Hôpital Ambroise Paré,
service d'hépatogastroentérologie,
9 Avenue Charles de Gaulle,
92104 Boulogne,
France

² EA 4331 LITEC,
Université de Poitiers,
Laboratoire de Bactériologie-Hygiène,
CHU de Poitiers

³ Centre Hospitalier de Villeneuve St Georges,
service d'hépatogastroentérologie,
94195 Villeneuve-Saint-Georges cedex

⁴ CHU de Nancy,
Hôpital Central, service de médecine interne,
Nancy

⁵ CHU Henri-Mondor,
service d'hépatogastroentérologie,
Créteil

⁶ Centre Hospitalier Annecy Genevois,
service d'hépatogastroentérologie, 74374 Pringy

⁷ CNR des Campylobacters et *Helicobacters*,
INSERM U1053-UMR BaRITOn,
33076 Bordeaux cedex

⁸ CHU Pellegrin, laboratoire de bactériologie,
Place Amélie Raba-Leon,
33076 Bordeaux cedex

⁹ CHRU Trousseau Chambray,
service d'hépatogastroentérologie,
Chambray-lès-Tours

¹⁰ CHU de Guadeloupe,
service de microbiologie,
Guadeloupe

¹¹ Hôpital Cochin,
service de bactériologie,
Paris

e-mail : <dominique.lamarque@aphp.fr>

Résumé

Il est nécessaire d'actualiser les recommandations concernant le traitement de *H. pylori* car les schémas thérapeutiques d'éradication ont évolué et la fréquence de la résistance aux antibiotiques a augmenté. Les deux facteurs prédictifs de l'échec du traitement d'éradication sont les résistances des souches aux antibiotiques, particulièrement à la clarithromycine, et la faible observance. En conséquence, le clinicien doit systématiquement s'enquérir auprès du patient d'un traitement antérieur par macrolide ou métronidazole, quelle qu'en soit l'indication, avant de prescrire un traitement d'éradication.

Les traitements orientés par les résultats de la culture sont associés à des taux élevés d'éradication. Compte tenu du potentiel de *H. pylori* à acquérir des résistances, de la prévalence croissante des résistances bactériennes, il est licite de proposer en première ligne une trithérapie de 14 jours avec des antibiotiques adaptés aux données d'un antibiogramme.

Le traitement probabiliste doit tenir compte de la prévalence élevée de la double résistance métronidazole-clarithromycine (15 %). Une quadrithérapie optimisée de 14 jours est nécessaire pour atteindre des taux d'éradication supérieurs à 90 %. La quadrithérapie contenant du bismuth est une alternative moins dépendante des résistances bactériennes. Selon le consensus européen, elle constitue le traitement de première intention dans les pays où elle est disponible.

Du fait de la prévalence des résistances, l'usage des trithérapies à base de lévofloxacine ne peut pas être recommandé en première ligne en France. Après un échec de l'éradication, la lévofloxacine ne peut être utilisée que sur la base des résultats d'un antibiogramme ou d'une technique moléculaire de détection des résistances.

La mise en évidence d'une multirésistance bactérienne à la clarithromycine, au métronidazole et aux fluoroquinolones chez des patients en échec d'une quadrithérapie à

base de bismuth peut amener à la prescription de rifabutine, antibiotique coûteux et ayant des effets indésirables potentiellement sévères. Il est conseillé de réserver l'usage de la rifabutine à des indications formelles et après une étude de la sensibilité des souches par culture. Une validation par la réunion de concertation pluridisciplinaire du Groupe d'Étude Français des *Helicobacter* et du centre national de référence *Helicobacter* est conseillée.

■ **Mots clés** : *Helicobacter pylori*, traitement, résistance bactérienne, recommandations françaises

Abstract

It is necessary to update the recommendations for the treatment of H. pylori while eradication regimens have evolved and the frequency of resistance to antibiotics has increased. The two predicting factors of the eradication treatment are antibiotic resistant strains, particularly to clarithromycin, and low compliance. Consequently, the clinician must systematically ask the patient for prior treatment with macrolide or metronidazole, regardless of the indication, before prescribing an eradication treatment. Culture-oriented treatments are associated with high rates of eradication. Given the potential of H. pylori to acquire resistances and the increasing prevalence of bacterial resistance, it is legitimate to propose a 14-day triple therapy with antibiotics adapted to susceptibility of the bacteria.

Probabilistic treatment must take into account the high prevalence of double metronidazole-clarithromycin resistance (15%). Optimized 14-day quadritherapy is required to achieve eradication rates above 90%. Quadritherapy containing bismuth is an alternative less dependent on bacterial resistances. According to the European consensus, it is the first-line recommended treatment in the countries where it is available.

Because of the prevalence of resistance, the use of tritherapies based on levofloxacin can not be recommended in France. After an eradication failure, levofloxacin can only be used on the basis of the results of an antibiotic susceptibility testing or a molecular technique for detecting resistances.

*Multiple bacterial resistances to clarithromycin, metronidazole and fluoroquinolones in patients with bismuth quadritherapy failure may lead to the prescription of rifabutin, an expensive antibiotic with potentially severe adverse effects. It is advisable to reserve the use of rifabutin for formal indications and after a study of an antibiotic susceptibility testing. A validation by the multidisciplinary consultation meeting of the French Study Group of *Helicobacter* and the *Helicobacter* national reference center is advised.*

■ **Key words**: *Helicobacter pylori*, treatment, bacterial resistance, French recommendations

Les précédentes recommandations sur le traitement de l'infection en France datent de 2012 [1]. Les schémas thérapeutiques d'éradication ont évolué. La fréquence de la résistance aux antibiotiques a augmenté. Il est donc nécessaire d'actualiser les recommandations concernant le traitement de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

“ La fréquence de la résistance aux antibiotiques a augmenté ”

Ce texte s'appuie sur les dernières recommandations européennes [2] et nord-américaines [3] parues en 2016 et 2017. Le processus de validation repose sur la discussion des propositions au sein du Groupe d'Étude Français des *Helicobacter* (GEFH).

Facteurs prédictifs d'échec de traitement d'éradication

En France le traitement de première ligne de l'infection par *H. pylori* recommandé en 2012 par le GEFH et la SNFGE était le traitement séquentiel de 10 jours comprenant l'association inhibiteur de pompe à protons (IPP), amoxicilline pendant 5 jours puis IPP clarithromycine et métronidazole les 5 jours suivants [1]. Il est maintenant démontré que la thérapie concomitante a obtenu des taux d'éradication supérieurs à ceux de la thérapie séquentielle à base de clarithromycine, particulièrement pour les souches résistantes.

“ Il est démontré que la thérapie concomitante a obtenu des taux d'éradication supérieurs à ceux de la thérapie séquentielle à base de clarithromycine, particulièrement pour les souches résistantes ”

Il est admis que le traitement de première ligne doit être une association d'efficacité prouvée afin de réduire les risques d'échecs et de résistance des souches [4]. Les deux facteurs prédictifs de l'échec du traitement d'éradication sont les résistances des souches aux antibiotiques, particulièrement à la clarithromycine, et la faible observance [5]. Les autres facteurs ne semblent pas avoir d'effet significatif (tabac, consommation d'alcool, alimentation). La résistance aux antibiotiques est le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori*. La prévalence de la résistance primaire des souches particulièrement à la clarithromycine et à la lévofloxacine s'accroît avec le temps [6].

“ La résistance aux antibiotiques est le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori* ”

La résistance à l'amoxicilline est exceptionnelle et n'a jamais été trouvée en France. En revanche, différentes études réalisées en France montrent, comme en Italie, en Espagne ou au Portugal, un taux élevé de résistance des souches à la clarithromycine qui est passé de 15 à plus de 20 % [365].

En France, la résistance au métronidazole concernerait jusqu'à 59 % des souches [7-9]. La prévalence de la résistance en 2009 évaluée en France sur 530 souches a montré que 13 % étaient résistantes à la fois à la clarithromycine et au métronidazole [9]. Une étude des résistances de souches de 2 204 patients dans 18 pays européens en 2008-2009 a montré que 17,5 % étaient résistantes à la clarithromycine, 14,1 % à la lévofloxacine et 34,9 % au métronidazole [10].

“ Une étude des résistances de souches de 2 204 patients dans 18 pays européens en 2008-2009 a montré que 17,5 % étaient résistantes à la clarithromycine, 14,1 % à la lévofloxacine et 34,9 % au métronidazole ”

La prévalence croissante avec le temps d'une résistance primaire à la clarithromycine est la principale cause de l'inefficacité des traitements à base de clarithromycine [11, 12]. Cette résistance est associée à différentes mutations survenant sur la région de la peptidyltransférase codée dans le domaine V du gène codant l'ARN ribosomal 23S [13].

La trithérapie utilisée dans les années 2000 est particulièrement inefficace en cas de résistance des souches [14]. Cette trithérapie ne doit plus être utilisée en France que sur les données d'un antibiogramme. En revanche, les quadrithérapies à base de bismuth et de métronidazole ont des taux d'éradication qui sont restés stables sur la période 2006-2011 [15].

“ La trithérapie utilisée dans les années 2000 ne doit plus être utilisée en France que sur les données d'un antibiogramme ”

L'impact clinique de la résistance primaire au métronidazole est plus faible puisque sa présence ne modifie pas significativement les taux d'éradication [4]. Cette résistance peut être surpassée par l'usage de fortes doses de métronidazole et/ou l'addition d'IPP, de bismuth

et de tétracycline [16-18]. En revanche, un traitement préalable par métronidazole, quelle qu'en soit la raison, augmente le risque d'échec d'éradication de *H. pylori* à cet antibiotique [15].

La prévalence de la résistance secondaire à la clarithromycine et au métronidazole est très élevée : plus de 67 % pour la première et plus de 52 % pour le second [19]. L'agence européenne du médicament (European Medicines Agency) a émis des recommandations générales concernant l'antibiothérapie. Trois catégories d'espèces bactériennes ont été définies en fonction de leur susceptibilité à un antibiotique donné : habituellement sensibles (0-10 % des souches résistantes), inconstamment sensibles (10-50 % des souches résistantes) et habituellement résistantes (> 50 % des souches résistantes). *H. pylori* est dans la deuxième catégorie, sauf en Europe du Nord. Afin de tenir compte des intervalles de confiance de la prévalence et des différences régionales dans un pays donné, un seuil de 15 % a été recommandé pour séparer les régions de haute et basse résistance à la clarithromycine.

Il apparaît de ces données que le clinicien doit systématiquement s'enquérir auprès du patient d'un traitement antérieur par macrolide ou métronidazole, quelle qu'en soit l'indication, avant de prescrire un traitement d'éradication [20].

“ Le clinicien doit systématiquement s'enquérir auprès du patient d'un traitement antérieur par macrolide ou métronidazole, quelle qu'en soit l'indication, avant de prescrire un traitement d'éradication ”

La culture de la souche permet de déterminer la résistance à la clarithromycine, à la lévofloxacine, à la tétracycline et à la rifabutine qui ont une conséquence directe sur l'efficacité [19]. La supériorité du traitement orienté a été montrée sur les traitements de troisième ligne [21].

Prévenir les patients des effets secondaires attendus pour accroître l'observance des traitements

Concernant l'observance, il est important pour les cliniciens d'insister auprès des patients sur la nécessité de prendre l'ensemble du traitement et les patients doivent également être informés des effets secondaires attendus. Les effets secondaires les plus fréquents provoqués par les IPP sont les céphalées et la diarrhée qui surviennent chez 10 % des patients. L'efficacité optimale des IPP nécessite une prise double journalière 30 à 60 mn avant le repas [22].

Les effets secondaires les plus fréquents de la clarithromycine sont la dyspepsie, la diarrhée et une sensation de goût métallique.

Les effets secondaires les plus fréquents associés à l'amoxicilline sont la dyspepsie, les céphalées et la diarrhée. Les effets secondaires du métronidazole sont dépendants de la dose et correspondent à un goût métallique dans la bouche, une dyspepsie et un effet antabuse.

La tétracycline incluse dans la quadrithérapie à base de bismuth peut provoquer une dyspepsie et une photosensibilité. Cet antibiotique ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans à cause d'une possible coloration des dents. Le bismuth peut être responsable d'un aspect foncé de la langue et des selles, de nausées et d'une dyspepsie. Les patients informés dès la prescription des effets secondaires sont moins inquiets et ont tendance à moins souvent arrêter leur traitement.

“ Les patients informés dès la prescription des effets secondaires sont moins inquiets et ont tendance à moins souvent arrêter leur traitement ”

Le traitement de première ligne de l'infection par *H. pylori*

Le traitement orienté par la détermination des résistances bactériennes aux antibiotiques

Les traitements orientés par les résultats des tests de détection de la résistance aux antibiotiques sont associés à des taux élevés d'éradication. Les réalisations de culture bactérienne et d'antibiogramme ou de détection moléculaire des mutations conférant la résistance doivent être encouragées et leurs mises à disposition accrues [23, 24]. Par ailleurs, l'efficacité de la trithérapie est accrue de 5 à 10 % par l'allongement de la durée du traitement à 14 jours et l'emploi de forte posologie d'IPP (équivalent de 40 mg d'oméprazole deux fois par jours) [25, 26].

Compte tenu du potentiel de *H. pylori* à acquérir des résistances, de la prévalence croissante des résistances bactériennes et de la dégradation du résultat des traitements empiriques préconisés depuis les années 90, il est licite de proposer en première ligne une trithérapie de 14 jours avec des antibiotiques adaptés aux données d'un antibiogramme.

Les mutations bactériennes associées aux résistances pour la clarithromycine peuvent être rapidement déterminées par des techniques de PCR. Ces techniques permettent de choisir une antibiothérapie adaptée après un échec [27, 28]. En attendant la diffusion de ces techniques et leur remboursement, la culture reste la méthode de référence.

“ Il est licite de proposer en première ligne une trithérapie de 14 jours avec des antibiotiques adaptés aux données d'un antibiogramme ”

Le choix de l'IPP

Les données d'une méta-analyse effectuée à partir de 13 études, suggèrent qu'une prise biquotidienne est plus efficace qu'une prise unique journalière dans les associations fondées sur la clarithromycine et l'amoxicilline [22, 29]. La nécessité de fortes posologies d'IPP est justifiée par le retour des souches à un état répliatif quand le pH s'élève au-dessus de 5 [30, 31]. Cet état qui apparaît progressivement après plusieurs jours de traitement les rend sensibles à l'amoxicilline et à la clarithromycine. Enfin l'alcalinisation du milieu prévient la dégradation des antibiotiques [32]. Le résultat du traitement d'éradication ne semble pas être modifié par un traitement antérieur par un IPP [33].

La réponse aux IPP est fortement modifiée par la capacité du patient à métaboliser le médicament, qui est dépendante des polymorphismes des gènes du cytochrome 2C19 et de MDR-1. Ces polymorphismes peuvent affecter les taux d'éradication. Chez les métaboliseurs rapides des doses plus élevées d'IPP sont nécessaires pour accroître le pH gastrique que chez les métaboliseurs lents. Les sujets caucasiens ont une plus forte prévalence de métaboliseurs élevés (56-81 %) que les Asiatiques [34, 35]. Des méta-analyses montrent que les taux d'éradication des traitements contenant l'oméprazole et le lansoprazole sont affectés par les polymorphismes du CYP2C19 contrairement à ceux utilisant du rabéprazole ou de l'ésoméprazole. Le rabéprazole semble le moins affecté par le génotype CYP2C19 puisque sa dégradation dépend d'un processus non enzymatique. Ces résultats justifient l'emploi préférentiel biquotidien de l'ésoméprazole à dose de 40 mg ou du rabéprazole 20 mg [36-40].

“ Les taux d'éradication des traitements contenant l'oméprazole et le lansoprazole sont affectés par les polymorphismes du CYP2C19 contrairement à ceux utilisant le rabéprazole ou l'ésoméprazole ”

Le traitement probabiliste d'éradication de *H. pylori*

Ce traitement n'est envisagé que si les résultats d'un antibiogramme de la souche de *H. pylori* ou la détermination des mutations associées aux résistances n'est pas disponible.

Dans notre pays où la prévalence de la résistance à la clarithromycine est élevée, le choix du traitement doit être

fondé sur la fréquence des résistances au métronidazole et de la double résistance clarithromycine-métronidazole. La double résistance à la clarithromycine et au métronidazole > 15 % altère l'efficacité des quadrithérapies sans bismuth [41]. La prévalence de la résistance au métronidazole (supérieure à 50 %), et son corollaire, une double résistance proche de 15 %, nécessite d'envisager une quadrithérapie optimisée de 14 jours pour atteindre des taux d'éradication supérieurs à 90 % [42, 43].

“ La prévalence de la résistance au métronidazole (supérieure à 50 %), et son corollaire, une double résistance proche de 15 %, nécessite d'envisager une quadrithérapie optimisée de 14 jours pour atteindre des taux d'éradication supérieurs à 90 % ”

La quadrithérapie contenant du bismuth est une alternative moins dépendante des résistances bactériennes, qui, selon le consensus européen, constitue le traitement de première intention dans les pays où elle est disponible [16].

“ La quadrithérapie contenant du bismuth est une alternative moins dépendante des résistances bactériennes, qui, selon le consensus européen, constitue le traitement de première intention dans les pays où elle est disponible ”

• Comment optimiser la quadrithérapie non bismuthée ?

L'administration concomitante de la quadrithérapie pendant 10 jours s'accompagne de taux supérieurs d'éradication à ceux de la thérapie séquentielle [44, 45]. Une méta-analyse à partir 983 patients a montré un taux de 90 % pour le traitement concomitant de 10 jours significativement supérieur à celui de 78 % pour le séquentiel. Dans une des études, la quadrithérapie concomitante permettait d'éradiquer 100 % des souches résistantes à l'un ou l'autre des antibiotiques et 75 % des souches résistantes aux deux. En comparaison, la thérapie séquentielle de 10 jours n'éradiquait que respectivement 75 % et 60 % des souches [14].

L'administration concomitante offre également l'avantage d'une prescription simplifiée et d'une meilleure adhérence des patients au traitement.

“ L'administration concomitante offre également l'avantage d'une prescription simplifiée et d'une meilleure adhérence des patients ”

De plus, les résultats du traitement concomitant sont améliorés par une prolongation de la durée du traitement à 14 jours. Les méta-analyses des essais contrôlés ont montré que les taux d'éradication en intention de traiter étaient proches de 90 % [44, 45]. Comme pour les traitements de 10 jours, une méta-analyse a montré que les traitements concomitants de 14 j étaient supérieurs aux traitements séquentiels [3].

La quadrithérapie concomitante prolongée à 14 jours a été comparée à une quadrithérapie hybride dans laquelle les sept premiers jours de traitement comportait l'association IPP et amoxicilline à laquelle était adjointe le métronidazole et la clarithromycine les sept derniers jours [42]. Bien que l'efficacité globale des deux traitements ne fût pas significativement différente, une tendance était observée en faveur du traitement concomitant (96,1 %) en comparaison de 92,0 % pour l'hybride.

La tolérance de ces traitements prolongés n'a pas été comparée à celle de traitements plus courts. On note que l'étude comparant traitement concomitant et hybride avait relevé des effets indésirables chez 56 % et 47 % des patients respectivement. La différence n'était pas significative. Seul le goût métallique dans la bouche était plus fréquent entre les groupes. Ces effets indésirables avaient amené l'interruption du traitement pour 6 % des patients du groupe concomitant et 2,3 % de ceux du groupe hybride [42].

Le traitement concomitant est également plus constamment efficace sur les souches résistantes par rapport au traitement hybride. En cas de résistance à la clarithromycine, les taux d'éradication sont de 92 % *versus* 62 % [14, 46]. Les souches résistantes au métronidazole (97 % *vs.* 82 %) et ayant une double résistance clarithromycine-métronidazole sont également statistiquement plus souvent éradiquées (79 % *vs.* 47 %) [14, 47].

“ Chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de clarithromycine, une thérapie concomitante de 14 jours en comportant doit être donnée en association avec l'amoxicilline et le métronidazole ”

• La quadrithérapie à base de bismuth

La quadrithérapie à base de bismuth n'est pas affectée par la résistance à la clarithromycine ou au métronidazole comme le montre une analyse comparée de 5 études [16, 17, 48-50].

Cette association est donc préconisée dans les pays à forte prévalence de résistance, en particulier à la clarithromycine (plus de 15 %).

Dans les pays où elle est disponible, comme la France, la quadrithérapie à base de bismuth (tétracycline,

métronidazole, bismuth et antisécrétoire) est une alternative de traitement en première intention [51].

Une méta-analyse de 12 études a révélé que le succès de l'éradication avec cette quadrithérapie était stable dans le temps entre les périodes 2000-2005 et 2006-2011 [52, 48].

Selon une méta-analyse incluant 5 études randomisées antérieures à 2003, la quadrithérapie bismuthée avait des taux d'éradication similaires à la trithérapie fondée sur la clarithromycine [53]. Une méta-analyse avait confirmé cette équivalence à partir de 7 études contrôlées : 78,3 % de succès d'éradication avec la quadrithérapie à base de bismuth *versus* 77,0 % avec la trithérapie à base de clarithromycine [52]. Cependant, la grande variabilité des durées de traitement et des posologies de métronidazole et de bismuth ne permettait pas d'individualiser une association de référence.

Dans un but de standardisation, une formulation galénique réunissant dans une seule gélule 140 mg de sous citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline a été proposée. Trois gélules sont administrées 4 fois par jour en association à 20 mg d'oméprazole deux fois par jour pendant 10 jours. Une étude randomisée multicentrique européenne a montré des taux d'éradication plus élevés avec cette quadrithérapie trois-en-un qu'avec la trithérapie à base de clarithromycine : 93 % (IC 95 % : 89-97 %) en per-protocole (PP) et 80 % (IC 95 % : 74-85 %) en ITT *versus* 70 % (IC : 72-77 %) en PP et 55 % (IC : 49-62 %) en ITT (P < 0,0001) [16]. Deux autres études réalisées antérieurement avaient trouvé des taux d'éradication comparables [17]. La fréquence des effets indésirables de la quadrithérapie à base de bismuth est comparable à ceux de la trithérapie à base de clarithromycine [52].

“ La fréquence des effets indésirables de la quadrithérapie à base de bismuth est comparable à ceux de la trithérapie à base de clarithromycine ”

Aucune comparaison n'est disponible entre la quadrithérapie trois-en-un et la thérapie concomitante sans bismuth.

La quadrithérapie à base de bismuth est également une alternative au traitement concomitant chez les patients allergiques aux bêta-lactamines ou ayant reçu des macrolides quelle qu'en soit l'indication.

La durée de la quadrithérapie bismuthée disponible en France a été fixée à 10 jours par les autorités de santé. L'allongement de la durée de traitement à 14 jours avec une quadrithérapie, qui n'est pas celle disponible en France, n'a pas montré de bénéfice par rapport au traitement de 10 jours [54]. Cet allongement de durée de

traitement est censé dépasser les résistances des souches au métronidazole. Il a été recommandé dans les régions où la prévalence des souches résistantes au métronidazole est élevée, ce qui n'est pas le cas en France [24, 55].

Dans tous les cas, le contrôle de l'éradication par un test respiratoire ou des prélèvements gastriques au cours d'une endoscopie doit être systématique au plus tôt 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 15 jours d'arrêt des IPP.

“ **Le contrôle de l'éradication par un test respiratoire ou des prélèvements gastriques au cours d'une endoscopie doit être systématique après 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 15 jours d'arrêt des IPP** ”

Traitement de seconde ligne de l'éradication des infections à *H. pylori*

Après un échec d'éradication de *H. pylori*, il est nécessaire d'éviter de prescrire des antibiotiques déjà employés dans les précédentes associations thérapeutiques. Chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de la clarithromycine, une thérapie concomitante de 14 jours en comportant doit être donnée en association avec l'amoxicilline et le métronidazole dans le cadre d'un traitement probabiliste. Si la sensibilité de la souche à la clarithromycine est connue, une trithérapie de 14 jours est indiquée (amoxicilline, clarithromycine, IPP).

Chez les patients ayant reçu de la clarithromycine, le traitement de deuxième ligne est la quadrithérapie trois-en-un associant IPP, tétracycline, métronidazole et bismuth. La résistance à la tétracycline est rare et la résistance au métronidazole influence peu les résultats [56, 57]. Ainsi, l'association sous citrate de bismuth (140 mg × 4 par jour), métronidazole (125 mg × 4 par jour), tétracycline (125 mg × 4 par jour) et oméprazole (20 mg × 2 par jour) a été montrée efficace même en cas de résistance au métronidazole [17, 58, 59]. Une étude européenne trouvait un taux d'éradication de 93 % chez des patients traités en première ligne par une trithérapie à base de clarithromycine [60].

“ **Après un échec d'éradication de *H. pylori*, il est nécessaire d'éviter de prescrire des antibiotiques déjà employés dans les précédentes associations thérapeutiques** ”

Traitement de troisième ligne

La mise en évidence d'une multirésistance bactérienne à la clarithromycine, au métronidazole et aux fluoroquinolones chez des patients en échec d'une quadrithérapie à base de bismuth doit amener à la prescription d'antibiotiques coûteux et ayant des effets indésirables potentiellement sévères. Il est conseillé dans ce dernier cas de réserver ces antibiotiques à des indications formelles dont le rapport bénéfice/risque du traitement est élevé (tableau 1) et sur la base d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques par culture.

Différentes associations d'antibiotiques pourraient être employées comme alternative au traitement de troisième ligne. Des thérapies associant IPP + amoxicilline + un autre antibiotique que la clarithromycine ou les imidazolés ont été proposées comme alternative en deuxième ou troisième ligne de traitement.

La posologie de l'amoxicilline

Bien que la plupart des études emploie l'amoxicilline à posologie de 2 grammes par jour, la pharmacocinétique de l'antibiotique dans l'organisme est en faveur d'une administration de trois grammes par jour. La diffusion de l'amoxicilline dans le mucus gastrique est dépendante de sa concentration plasmatique. Celle-ci atteint un maximum au bout de 90 minutes [61, 62]. Après la prise d'un gramme, la concentration bactéricide dans le mucus n'est pas conservée plus d'une heure. Un essai contrôle a montré que l'administration de 500 mg d'amoxicilline trois fois par jour permettait d'observer un taux d'éradication supérieur à 750 mg deux fois par jour [63]. Il est donc logique de proposer une administration d'un gramme trois fois par jour dans les situations de recours après deux échecs d'éradication.

“ **Il est logique de proposer une administration d'amoxicilline d'un gramme trois fois par jour dans les situations de recours après deux échecs d'éradication** ”

Place de la lévofloxacine

La lévofloxacine est le fluoroquinolone qui a la meilleure activité *in vivo* contre *H. pylori*.

Plusieurs études prenant en compte la résistance bactérienne ont montré que les taux d'éradication de la trithérapie IPP-amoxicilline-lévofloxacine diminuaient d'un à deux tiers en cas de souche résistante [64, 65]. Cependant, des taux élevés de résistance de *H. pylori* à la lévofloxacine ont été décrits à travers le monde [66-69]. En France, une augmentation significative de la résistance des souches a été observée de 7,3 % en 2004 à 17 % en

Tableau 1. Recommandations de recherche et d'éradication de *H. pylori*

Indication	Niveau de recommandation
Ulcère gastroduodéal, évolutif ou non, incluant les ulcères compliqués	Élevé
Lymphome du MALT	Élevé
Prise d'AINS ou d'aspirine faible dose chez des patients ayant eu un ulcère compliqué ou non.	Élevé
Traitement au long cours par aspirine chez des patients ayant eu un ulcère gastroduodéal hémorragique	Élevé
Prévention des ulcères avant de débiter un traitement par AINS, particulièrement en cas de traitement prolongé, chez des patients sans antécédent d'ulcère et non précédemment traités par AINS	Élevé
Patients ayant une endoscopie pour dyspepsie	Élevé
Traitement au long cours (au moins 6 mois) par antisécrotoires gastriques (IPP)	Élevé
Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré	Élevé
Mutations des gènes de réparation de l'ADN (syndrome de Lynch)	Élevé
Lésions pré-néoplasiques de la muqueuse gastrique : atrophie avec ou sans métaplasie intestinale	Élevé
Antécédents de résection localisée d'un cancer gastrique	Élevé
Anémie par carence en fer sans cause trouvée	Moyen
Carence en vitamine B12	Moyen
Purpura thrombopénique chronique idiopathique	Moyen
Prévention du cancer gastrique chez les patients devant avoir un by-pass gastrique pour traitement d'une obésité morbide	Faible

2008. Une étude observationnelle montrait que la prévalence de la résistance primaire à la lévofloxacine était en France de 15,4 % [70]. Le large usage des quinolones dans les infections urinaires et respiratoires est corrélé avec la prévalence de la résistance [71]. Comme pour la clarithromycine, cette résistance est associée à des échecs d'éradication et n'est pas sensible à une augmentation des doses ou de la durée du traitement [72]. De plus, l'usage des fluoroquinolones expose à un risque de tendinite et de rupture tendineuse, particulièrement en cas d'association à une corticothérapie ou chez les sujets de plus de 60 ans ou ayant eu une transplantation d'organe.

Pour ces raisons, l'usage des trithérapies ou des thérapies séquentielles à base de lévofloxacine ne peut pas être recommandée en première ligne en France [73].

“ L'usage des trithérapies ou des thérapies séquentielles à base de lévofloxacine ne peut pas être recommandée en première ligne en France ”

Les trithérapies à base de lévofloxacine (IPP, lévofloxacine et amoxicilline) ont été étudiées en seconde ou

troisième ligne chez les patients en échec d'éradication. En général, les essais cliniques ont inclus un faible nombre de patient et obtenu des taux d'éradication très variables entre 63 % et 94 % [74-79]. Une étude espagnole ayant inclus 300 patients en échec d'une trithérapie à base de clarithromycine a montré des taux d'éradication de 81 % (IC 95 % : 77-86 %) en per protocole et de 77 % (IC 95 % : 73-82 %) en intention de traiter [80]. Une étude chez 100 patients en échec d'un traitement séquentiel ou concomitant a montré que la trithérapie de 10 jours associant lévofloxacine-amoxicilline-IPP obtenait un taux d'éradication de 74 % en intention de traiter [80]. Cette faible efficacité de la trithérapie à base de lévofloxacine en seconde ligne s'observe même après l'échec d'une quadrithérapie avec bismuth. Une méta-analyse de 5 études a évalué à 81 % le taux global d'éradication de cette trithérapie après échec de la quadrithérapie avec bismuth [81].

Compte tenu de ces résultats, la prescription de lévofloxacine après un échec éradication ne peut être recommandée que sur la base des résultats d'un antibiogramme.

“ La prescription de lévofloxacine après un échec éradication ne peut être recommandée que sur la base des résultats d'un antibiogramme ou d'une technique moléculaire de détection des résistances ”

Les taux d'éradication de la trithérapie IPP-amoxicilline-lévofloxacine sont significativement plus élevés (88,7 %, IC à 95 % : 56,1-100 %, $p < 0,05$) après 10 jours de traitement comparativement à 7 jours (70,6 % ; IC à 95 %, 40,2-99,1 %) [78]. Par assimilation avec les résultats observés avec la trithérapie à base de clarithromycine, un allongement du traitement à 14 jours est recommandé.

Place de la rifabutine

La rifabutine est un antibiotique utilisé dans le traitement des mycobactéries atypiques dans le cadre du sida et de la tuberculose en cas de multirésistance. Une revue systématique de 21 études évaluant un traitement de recours avec des schémas contenant de la rifabutine a révélé que le taux global de réussite de l'éradication était de 73 % (IC à 95 %, 67-79 %) [82]. Les taux restent équivalents pour les traitements de troisième ligne ou plus.

Une trithérapie de quatrième ligne comportant de la rifabutine pendant 10 jours s'est révélée efficace chez environ une moitié des 190 patients inclus dans une cohorte de suivi, avec un taux d'éradication de 52 % (IC à 95 %, 45-59 %) [83]. Dans cette cohorte, la prévalence de la résistance était faible à 1,3 %.

Les effets secondaires les plus fréquents avec la rifabutine sont les éruptions cutanées, les nausées, vomissements, dyspepsie et diarrhée. La rifabutine peut provoquer de rares mais sérieuses toxicités médullaires avec leucopénie et également une toxicité oculaire particulièrement si elle est associée à la clarithromycine [84, 85]. Les patients doivent être prévenus de la possibilité d'une coloration orangée des urines avec la rifabutine. Du fait de ces effets secondaires et de son coût, la rifabutine ne peut être recommandée en traitement probabiliste de deuxième ligne. Son usage devrait être réservé à des indications formelles (tableau 1) (ulcère, lymphome ou facteurs de risques de cancer gastrique) d'éradication, après au moins deux échecs de traitement et sur la base des résultats d'un antibiogramme.

“ Du fait de ces effets secondaires et de son coût, la rifabutine ne peut être recommandée en traitement probabiliste de deuxième ligne ”

La rifabutine est employée dans une trithérapie comportant IPP et amoxicilline. Le traitement d'une durée de 10 jours paraît plus efficace que celui de 7 jours. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré avec 14 jours, d'autant que la fréquence des effets secondaires s'accroît [86]. La durée recommandée de la trithérapie est donc de 10 jours.

La fréquence des effets secondaire s'accroît également avec la posologie et il n'est pas conseillé de dépasser 300 mg par jour [87].

Un taux d'éradication de plus de 90 % en intention de traiter a été décrit avec des protocoles administrant les IPP

Take home messages

- Le traitement de première intention doit être un traitement orienté par les résultats de l'antibiogramme ou de la PCR.
- La durée optimale du traitement d'éradication est de 14 jours pour la thérapie concomitante dans les pays à forte prévalence de résistance des souches aux antibiotiques.
- La quadrithérapie de 10 jours à base de bismuth est une alternative qui peut être employée chez les patients allergiques aux bêta-lactamines ou ayant reçu des macrolides quelle qu'en soit l'indication.
- Chez les patients ayant reçu de la clarithromycine, le traitement de deuxième ligne le plus souvent employé est la quadrithérapie associant IPP, tétracycline, métronidazole et bismuth.
- Après un échec d'éradication de *H. pylori* et en absence de l'isolement de la souche, les antibiotiques déjà employés dans les précédentes associations thérapeutiques ne doivent pas être réutilisés.
- Compte tenu de l'augmentation du niveau des résistances de *H. pylori* aux quinolones, la prescription de lévofloxacine après un échec éradication ne peut être recommandée que sur la base des résultats d'un antibiogramme ou d'une technique moléculaire de détection des résistances.
- Du fait de ces effets secondaires et de son coût, la rifabutine ne peut être recommandée en traitement probabiliste de deuxième ligne. Son usage devrait être réservé à des indications formelles (ulcère, lymphome ou facteurs de risques de cancer gastrique) d'éradication, après au moins deux échecs de traitement et sur la base des résultats d'un antibiogramme.

à forte posologie (40 mg × 2 de pantoprazole) et l'amoxicilline trois fois par jour [88]. L'initiation d'un traitement à base de rifabutine doit au mieux être validée par la réunion de concertation pluridisciplinaire conjointe du GEFH et du centre national de référence *Helicobacter*, adresse mail : contactGEFH@helicobacter.fr.

“ L'initiation d'un traitement à base de rifabutine doit au mieux être validée par la RCP du Groupe d'Étude Français des *Helicobacter* et du centre national de référence joints par mail : contactGEFH@helicobacter.fr ”

Quel traitement d'éradication chez les sujets allergiques aux bêta-lactamines ?

En première ligne, la quadrithérapie avec bismuth est le traitement le plus logique.

En cas d'échec, la substitution de l'amoxicilline par la lévofloxacine dans une trithérapie avec la clarithromycine et un IPP est une option qui ne peut être proposée en France qu'après vérification des sensibilités de la souche par culture [89].

Enfin, quand l'indication d'éradication est formelle, la notion d'allergie aux bêta-lactamines doit être vérifiée par des tests allergologiques car seule une minorité de patients ont une réaction immune aux allergènes [90, 91].

“ Quand l'indication d'éradication est formelle, la notion d'allergie aux bêta-lactamines doit être vérifiée par des tests allergologiques car seule une minorité de patients ont une réaction immune aux allergènes ”

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent les liens d'intérêts suivants : DL : orateur de symposium pour Allergan et Mayoly. JCD : Orateur de symposium pour Allergan. FH : orateur de symposium pour Allergan et Mayoly. FM : orateur de symposium pour Allergan et Mayoly. DM : Orateur de symposium pour Allergan. Les autres auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2012 ; 19 : 475-502.

2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017 ; 66 : 6-30.

3. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016 ; 151 : 51-69.e14.

4. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis : the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 : 1071-82.

5. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* : implications for therapy. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 1272-7.

6. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article : the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ; 43 : 514-33.

7. Loo VG, Fallone CA, De Souza E, et al. In-vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to ampicillin, clarithromycin, metronidazole and omeprazole. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 40 : 881-3.

8. Dore MP, Leandro G, Realdi G, et al. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy : a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000 ; 45 : 68-76.

9. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, et al. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter* 2010 ; 15 : 21-7.

10. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013 ; 62 : 34-42.

11. Tankovic J, Lamarque D, Lascols C, et al. Impact of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin on the efficacy of the omeprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; 15 : 707-13.

12. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons. *United States Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 1088-94.

13. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 94-100.

14. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodríguez G, et al. Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy : empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter* 2012 ; 17 : 269-76.

15. McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 463-9.

16. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J-C, 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. *The Lancet* 2011 ; 377 : 905-13.

17. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients : a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 562-7.

18. Malfertheiner P. Infection : Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 7 : 538-9.

19. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med Tokyo Jpn* 2010 ; 49 : 1103-9.

20. Cosme A, Lizasoan J, Montes M, et al. Antimicrobial Susceptibility-Guided Therapy Versus Empirical Concomitant Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* in a Region with High Rate of Clarithromycin Resistance. *Helicobacter* 2016 ; 21 : 29-34.

- 21.** Liou JM, Chen CC, Chang CY, *et al.* Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection : a multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2013 ; 68 : 450-6.
- 22.** Villoria A, Garcia P, Calvet X, *et al.* Meta-analysis : high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 28 : 868-77.
- 23.** Graham DY. Hp-normogram (normo-graham) for Assessing the Outcome of H. pylori Therapy : Effect of Resistance, Duration, and CYP2C19 Genotype. *Helicobacter* 2016 ; 21 : 85-90.
- 24.** Graham DY, Shiotani A. Which Therapy for *Helicobacter pylori* Infection? *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 10-2.
- 25.** Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, *et al.* Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 12 : CD008337.
- 26.** Calvet X, Garcia N, Lopez T, *et al.* A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 : 603-9.
- 27.** Lascols C, Lamarque D, Costa JM, *et al.* Fast and accurate quantitative detection of *Helicobacter pylori* and identification of clarithromycin resistance mutations in H. pylori isolates from gastric biopsy specimens by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41 : 4573-7.
- 28.** Oleastro M, Menard A, Santos A, *et al.* Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41 : 397-402.
- 29.** Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, *et al.* Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication : a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 1149-56.
- 30.** Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001 ; 15 : 413-31.
- 31.** Scott D, Weeks D, Melchers K, *et al.* The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998 ; 43 (Suppl. 1) : S56-60.
- 32.** Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, *et al.* The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice : relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 39 : 5-12.
- 33.** Janssen MJ, Laheij RJ, de Boer WA, *et al.* Meta-analysis : the influence of pre-treatment with a proton pump inhibitor on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 341-5.
- 34.** Furuta T, Ohashi K, Kamata T, *et al.* Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 1027-30.
- 35.** Sharara AI. Rabepazole : the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005 ; 3 : 863-70.
- 36.** Tang H-L, Li Y, Hu Y-F, *et al.* Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of H. pylori infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens : a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013 ; 8 : e62162.
- 37.** Zhao F, Wang J, Yang Y, *et al.* Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication : a meta-analysis. *Helicobacter* 2008 ; 13 : 532-41.
- 38.** Padol S, Yuan Y, Thabane M, *et al.* The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies : a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 1467-75.
- 39.** McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, *et al.* Meta-analysis : esomeprazole or rabepazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 36 : 414-25.
- 40.** Tokoro C, Inamori M, Koide T, *et al.* Does pretreatment with proton pump inhibitors influence the eradication rate of *Helicobacter pylori*? *Hepatogastroenterology* 2010 ; 57 : 1645-9.
- 41.** Graham DY, Lee Y-C, Wu M-S. Rational *Helicobacter pylori* therapy : evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 177-186-13.
- 42.** Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, *et al.* Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : e1121-128.
- 43.** McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, *et al.* Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014 ; 63 : 244-9.
- 44.** Essa AS, Kramer JR, Graham DY, *et al.* Meta-analysis : four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009 ; 14 : 109-18.
- 45.** Gisbert X, Calvet JP. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012 ; 5 : 23-34.
- 46.** Wu DC, Hsu PJ, Wu JY, *et al.* Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : e136-41.
- 47.** Huang Y-K, Wu M-C, Wang SS, *et al.* Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Dig Dis* 2012 ; 13 : 232-8.
- 48.** Venerito M, Krieger T, Ecker T, *et al.* Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013 ; 88 : 33-45.
- 49.** Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, *et al.* A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication : The QUADRATE Study. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1763-9.
- 50.** Zheng Q, Chen WJ, Lu H, *et al.* Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *J Dig Dis* 2010 ; 11 : 313-8.
- 51.** Laine L. Is it time for quadruple therapy to be first line? *Can J Gastroenterol* 2003 ; 17 (Suppl. B) : 33B-5B.
- 52.** Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, *et al.* Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection : Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 65-73.
- 53.** Gene E, Calvet X, Azagra R, *et al.* Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection : a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1137-43.
- 54.** Dore MP, Maragkoudakis E, Pironti A, *et al.* Twice-a-day quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in the elderly. *Helicobacter* 2006 ; 11 : 52-5.
- 55.** Filipec Kanizaj T, Katicic M, Skurla B, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. *Helicobacter* 2009 ; 14 : 29-35.
- 56.** Lambert JR, Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 ; 11 (Suppl. 1) : 27-33.
- 57.** Megraud F, Lamouliatte H. Review article : the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1333-43.
- 58.** O'Morain C, Borody T, Farley A, *et al.* Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrates, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori* : an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 415-20.
- 59.** Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J-C, *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 Lond Engl* 2011 ; 377 : 905-13.
- 60.** Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 : 171-7.

- 61.** Goddard AF. Review article : factors influencing antibiotic transfer across the gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; 12 : 1175-84.
- 62.** Cooreman MP, Krausgrill P, Hengels KJ. Local gastric and serum amoxicillin concentrations after different oral application forms. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 ; 37 : 1506-9.
- 63.** Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, et al. Effect of dosing schemes of amoxicillin on eradication rates of *Helicobacter pylori* with amoxicillin-based triple therapy. *J Clin Pharmacol* 2014 ; 54 : 258-66.
- 64.** Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013 ; 18 : 373-7.
- 65.** Liou J-M, Lin J-T, Chang C-Y, et al. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for *Helicobacter pylori* infection : a randomised comparative trial with crossover design. *Gut* 2010 ; 59 : 572-8.
- 66.** Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, et al. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006 ; 11 : 441-5.
- 67.** Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, et al. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006 ; 11 : 237-42.
- 68.** Miyachi H, Miki I, Aoyama N, et al. Primary levofloxacin resistance and gyrA/B mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter* 2006 ; 11 : 243-9.
- 69.** Cattoir V, Nectoux J, Lascols C, et al. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori* : new mutations leading to resistance and first description of a gyrA polymorphism associated with hypersusceptibility. *Int J Antimicrob Agents* 2007 ; 29 : 389-96.
- 70.** Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clin Microbiol Infect* 2016 ; 22 : 715-8.
- 71.** Wu H-H, Liu H-Y, Lin Y-C, et al. Correlation between levofloxacin consumption and the incidence of nosocomial infections due to fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect* 2016 ; 49 : 424-9.
- 72.** Giannini EG, Malfatti F, Botta F, et al. Influence of 1-week *Helicobacter pylori* eradication therapy with rabeprazole, clarithromycin, and metronidazole on 13C-aminopyrine breath test. *Dig Sci* 2005 ; 50 : 1207-13.
- 73.** Berning M, Krasz S, Miehlke S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? *Ther Adv Gastroenterol* 2011 ; 4 : 103-14.
- 74.** Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two H. pylori treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 243-7.
- 75.** Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis : levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 35-44.
- 76.** Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection : a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 488-96.
- 77.** Cheng HC, Chang WL, Chen WY, et al. Levofloxacin-containing triple therapy to eradicate the persistent H. pylori after a failed conventional triple therapy. *Helicobacter* 2007 ; 12 : 359-63.
- 78.** Di Caro S, Franceschi F, Mariani A, et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2009 ; 41 : 480-5.
- 79.** Yee YK, Cheung TK, Chu KM, et al. Clinical trial : levofloxacin-based quadruple therapy was inferior to traditional quadruple therapy in the treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 1063-7.
- 80.** Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernandez M, et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after H. pylori treatment failure : a Spanish multicenter study of 300 patients. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 71-6.
- 81.** Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013 ; 14 : 843-61.
- 82.** Gisbert JP, Calvet X. Review article : rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 35 : 209-21.
- 83.** Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 35 : 941-7.
- 84.** Bhagat N, Read RW, Rao NA, et al. Rifabutin-associated hypopyon uveitis in human immunodeficiency virus-negative immunocompetent individuals. *Ophthalmology* 2001 ; 108 : 750-2.
- 85.** Apseloff G. Severe neutropenia among healthy volunteers given rifabutin in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 74 : 591-2-3.
- 86.** Van der Poorten D, Katelaris PH. The effectiveness of rifabutin triple therapy for patients with difficult-to-eradicate *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 1537-42.
- 87.** Brogden RN, Fitton A, Rifabutin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994 ; 47 : 983-1009.
- 88.** Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, et al. Efficacy and safety of rifabutin-containing "rescue therapy" for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 481-8.
- 89.** Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 22 : 1041-6.
- 90.** Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy* 2013 ; 3 : 115-9.
- 91.** Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. *Dig Dis Sci* 2015 ; 60 : 458-64.

Annexe 1

Fiche des recommandations de traitement de *Helicobacter pylori* chez l'adulte (Groupe d'Étude Français des *Helicobacter*) :

Le traitement orienté par les données de l'antibiogramme ou de la PCR doit être privilégié dès la première ligne

A) TRAITEMENT INITIAL ORIENTÉ si cultures ou PCR disponibles**1^{re} ligne :**

TRITHÉRAPIE DE 14 JOURS ORIENTÉE en fonction des résultats de la culture ou de la PCR (en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et à la lévofloxacine) – la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue compte tenu de sa faible pertinence clinique.

Souche Clari S : amoxicilline 1 g × 2/j + clarithromycine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

Souche Clari R ou lévofloxacine S : amoxicilline 1 g × 2/j + lévofloxacine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

Souche Clari R ou lévofloxacine R : amoxicilline 1 g × 2/j + métronidazole 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

2^e ligne :

QUADRITHÉRAPIE AVEC BISMUTH : Gélules tout en un (sel de bismuth+ tétracycline + métronidazole) (3 gélules × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours

3^e ligne :

Dans cette situation, le recours à une nouvelle endoscopie pour nouvelle culture ou PCR est souhaitable pour initier un traitement orienté en fonction des résultats de la culture (Cependant discutable si souche initiale sensible à la lévofloxacine et non déjà utilisées).

TRITHÉRAPIE DE 14 JOURS ORIENTÉE :

– Souche Clari S : amoxicilline 1 g × 3/j⁽¹⁾ + clarithromycine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

– Souche Clari R et lévofloxacine S : amoxicilline 1 g × 3/j⁽¹⁾ + lévofloxacine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

– Souche Clari R et lévofloxacine R : amoxicilline 1 g × 3/j⁽¹⁾ + métronidazole 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

L'initiation d'un traitement à base de rifabutine n'est pas conseillée et doit au mieux-être validée après discussion avec l'un des membres du GEFH joint par mail⁽²⁾ en cas d'utilisation de la rifabutine : amoxicilline 1 g × 3/j + rifabutine 150 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 10 jours⁽²⁾

⁽¹⁾ En troisième ligne, possibilité sur des données pharmacologiques d'augmenter l'amoxicilline à 1 g × 3/j

⁽²⁾ contactGEFH@helicobacter.fr

B) TRAITEMENT INITIAL EMPIRIQUE – sujet NON allergique à la PÉNICILLINE – sans culture ou PCR préalable**1^{re} ligne :**

QUADRITHÉRAPIE AVEC BISMUTH : Gélules tout en un (sel de bismuth+ tétracycline + métronidazole) (3 gélules × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours

ou

QUADRITHÉRAPIE CONCOMITANTE (amoxicilline 1 g × 2/j + clarithromycine 500 mg × 2/j + métronidazole 500 mg × 2/j) + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 14 jours

2^e ligne :

Utilisation de la COMBINAISON NON UTILISÉE en première ligne.

3^e ligne :

TRITHÉRAPIE DE 14 JOURS ORIENTÉE en fonction des résultats de la culture ou de la PCR (en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et à la lévofloxacine) – la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue compte tenu de sa faible pertinence clinique.

– Souche Clari S : amoxicilline 1 g × 3/j⁽¹⁾ + clarithromycine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

– Souche Clari R et lévofloxacine S : amoxicilline 1 g × 3/j⁽¹⁾ + lévofloxacine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

– Souche Clari R et lévofloxacine R : amoxicilline 1 g × 3/j⁽¹⁾ + métronidazole 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

L'initiation d'un traitement à base de rifabutine, n'est pas conseillée et doit au mieux-être validée avec l'un des membres du GEFH joint par mail⁽²⁾

en cas d'utilisation de la rifabutine : amoxicilline 1 g × 3/j⁽¹⁾ + rifabutine 150 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 10 jours

⁽¹⁾ En troisième ligne, possibilité sur des données pharmacologiques d'augmenter l'amoxicilline à 1 g × 3/j

⁽²⁾ contactGEFH@helicobacter.fr

C) TRAITEMENT INITIAL EMPIRIQUE – sujet ALLERGIQUE à la PÉNICILLINE – sans culture ou PCR préalable

Il est recommandé de s'assurer préalablement qu'il s'agit d'une véritable allergie à la pénicilline.

1^{re} ligne :

QUADRITHÉRAPIE AVEC BISMUTH : Gélules tout en un (sel de bismuth+ tétracycline + métronidazole) (3 gélules × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours

2^e ligne :

TRITHÉRAPIE DE 14 JOURS ORIENTÉE en fonction des résultats de la culture (en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et aux quinolones) – la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue compte tenu de sa faible pertinence clinique.

L'avis d'un centre expert est souhaitable⁽²⁾.

(Statement 21 consensus européen) [2]

⁽²⁾ contactGEFH@helicobacter.fr