

Comment intégrer à la pratique clinique les recommandations du Groupe d'Étude Français des *Helicobacter* et de la Haute Autorité de Santé concernant l'éradication de *Helicobacter pylori* ?

How to integrate in clinical practice the recommendations of French Helicobacter group and National Authority for Health for Helicobacter pylori eradication?

Dominique Lamarque⁽¹⁾, Josette Raymond⁽²⁾, Francis Mégraud⁽³⁾, Driffa Moussata⁽⁴⁾, Frédéric Heluwaert⁽⁵⁾, Philippe Lehours⁽⁶⁾, Thomas Bazin⁽⁷⁾, Christophe Burucoa⁽⁸⁾

¹ UVSQ, EA 4340, AP-HP A. Paré, 92104, Boulogne-Billancourt, France

² Hôpital Cochin, laboratoire de bactériologie, Paris, France

³ CHU Pellegrin, laboratoire de bactériologie, Place Amélie Raba-Leon, 33076 Bordeaux cedex

⁴ CHRU Trousseau Chambray, service d'hépatogastroentérologie, Chambray-les-Tours

⁵ Centre Hospitalier Annecy Genevois, service d'hépatogastroentérologie, 74374 Pringy, France

⁶ CNR des Campylobacters et Helicobacters, INSERM U1053-UMR BaRITOn, 33076 Bordeaux cedex, France

⁷ Univ. Bordeaux, INRA, EA 3671, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

La Haute Autorité de Santé (HAS) et le CNP-HGE ont publié en mai 2017 de nouvelles recommandations pour l'éradication de *Helicobacter pylori* [1]. Le Groupe d'Étude Français des *Helicobacter* (GEFH) avait quant à lui publié en février 2017 ses propres recommandations [2]. Ces recommandations comportent des points de convergences et certaines divergences (*tableau 1*).

Les points de convergences

Le recours préférentiel à la culture de la souche en première ligne de traitement

La pratique de biopsies gastriques est recommandée pour pratiquer une culture avec antibiogramme (et bientôt une PCR quand elle sera prise en charge).

Cette recommandation est d'autant plus justifiée que le niveau de résistances des souches dans notre pays est important (19-20 % pour la clarithromycine, 15-18 % pour les fluoroquinolones) [3] et données 2017 du GEFH.

L'administration d'antibiotiques adaptés à la sensibilité de la souche permet de prescrire des trithérapies mieux tolérées que les quadrithérapies avec des succès d'éradication dépassant les 90 %. Une méta-analyse incluant 11 études a montré que les traitements orientés augmentait les chances de succès de 14 % par rapport aux traitements empiriques [4]. Ces recommandations nécessitent d'anticiper le circuit du prélèvement avec le laboratoire local. L'acheminement des biopsies peut se faire un tube sec placé immédiatement à -20 °C en attendant un transport réfrigéré dès la fin de la séance d'endoscopie. Sinon, le prélèvement doit être placé dans un milieu de transport type Portagerm (Mérieux, Marcy l'Étoile, France) et acheminé dans la journée au laboratoire local. Les laboratoires nationaux de biologie spécialisés assurent la collecte des

Pour citer cet article : Lamarque D, Raymond J, Mégraud F, Moussata D, Heluwaert F, Lehours P, Bazin T, Burucoa C. Comment intégrer à la pratique clinique les recommandations du Groupe d'Étude Français des *Helicobacter* et de la Haute Autorité de Santé concernant l'éradication de *Helicobacter pylori* ? *Hépatogastro* 2017 ; 24 : 885-890. doi : 10.1684/hpg.2017.1528

⁸ EA 4331 LITEC, Université de Poitiers, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, CHU de Poitiers, France

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

prélèvements dans tous les laboratoires locaux et fournissent gratuitement les milieux de transport. Cette organisation permet de réaliser des prélèvements à visée bactériologique dans toutes les structures de soins.

“ Le traitement orienté par les résultats de la culture ou de la PCR devrait être la norme ”

La quadrithérapie concomitante de 14 jours en traitement probabiliste

L'administration concomitante de trois antibiotiques est particulièrement efficace en cas de résistance bactérienne. Dans une des études, la quadrithérapie concomitante permettait d'éradiquer 100 % des souches résistantes à l'un ou

Tableau 1. Comparaison des recommandations de traitement de *Helicobacter pylori* en première ligne chez l'adulte selon la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Groupe d'Etude Français des Helicobacter (GEFH). Le traitement orienté par les données de l'antibiogramme ou de la PCR doit être privilégié dès la première ligne.

	HAS	GEFH
Traitement initial orienté en fonction des résultats de la culture ou de la PCR	Trithérapie de 10 jours	Trithérapie de 14 jours
	Souche Clari S : amoxicilline 1 g × 2/j + clarithromycine 500 mg × 2/j + IPP	Souche Clari S : amoxicilline 1 g × 2/j + clarithromycine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j
	Souche Clari R et quinolone ou lévofloxacine S : amoxicilline 1 g × 2/j + lévofloxacine 500 mg × 2/j + IPP	Souche Clari R et quinolone 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 et quinolone ou lévofloxacine R : quadrithérapie avec bismuth: Gélules tout en un (sel de bismuth + tétracycline + métronidazole) (3 gélules × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours	Souche Clari R et quinolone 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
	Quadrithérapie avec bismuth : Gélules tout en un (sel de bismuth + tétracycline + métronidazole) (3 gélules × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours	Quadrithérapie avec bismuth : Gélules tout en un (sel de bismuth+ tétracycline + métronidazole) (3 gélules × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours
Traitement initial empirique sujet non allergique pénicilline sans culture ou PCR préalable	Quadrithérapie concomitante amoxicilline 1 g × 2/j + clarithromycine 500 mg × 2/j + métronidazole 500 mg × 2/j) + IPP pendant 14 jours	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
Sujet allergique à la pénicilline (Il est recommandé de s'assurer préalablement qu'il s'agit d'une véritable allergie à la pénicilline.)	Aucune	Quadrithérapie avec bismuth : Gélules tout en un (sel de bismuth + tétracycline + métronidazole) (3 gélules × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours

l'autre des antibiotiques et 75 % des souches résistantes aux deux. En comparaison, la thérapie séquentielle de 10 jours n'éradiquait respectivement que 75 % et 60 % des souches [5].

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

Les résultats du traitement concomitant sont améliorés par une prolongation de la durée à 14 jours. Les méta-analyses des essais contrôlés ont montré que les taux d'éradication en intention de traiter étaient proches de 90 % [6, 7].

La quadrithérapie bismuthée en traitement de première intention

Cette quadrithérapie est proposée dans les deux recommandations en alternative à la quadrithérapie concomitante non bismuthée de 14 jours. La quadrithérapie à base de bismuth est bien adaptée au traitement probabiliste car elle n'est pas affectée par la résistance à la clarithromycine ou au métronidazole comme le montre une analyse comparée de 4 études [8-11].

En France, une formulation galénique est disponible réunissant dans une seule gélule 140 mg de sous citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline. Trois gélules sont administrées 4 fois par jour en association à 20 mg d'oméprazole deux fois par jour pendant 10 jours. Selon les études randomisées multicentriques les taux d'éradication per-protocole sont constamment supérieurs à 90 % [10, 11].

“ La quadrithérapie concomitante de 14 jours et la quadrithérapie bismuthée sont les deux options du traitement empirique de première ligne ”

Les points de divergences

Les choix des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

La première divergence est le choix des Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). Il a été montré qu'il existe un bénéfice à élever le pH gastrique au-dessus de 5 pour amener les souches bactériennes à un état répliatif [12], plus sensible à l'éradication, et prévenir la perte d'efficacité (augmentation de la concentration minimale inhibitrice des antibiotiques) de certains antibiotiques à pH acide [13, 14]. Les IPP ont également la propriété d'exercer une action bactériostatique, pour certains, de ralentir la vidange gastrique et de fluidifier le mucus. L'ensemble de ces actions accroît l'efficacité des antibiotiques [15]. Pour ces raisons, le GEFH recommande de prescrire de fortes posologies de ces IPP (ésoméprazole 40 mg matin et soir et rabéprazole 20 mg matin et soir) dans les combinaisons thérapeutiques ne contenant pas de bismuth.

La HAS ne recommande pas de molécule d'IPP en particulier. Les arguments reposent sur le faible effet observé dans la méta-analyse de McNicholl [16] qui a incorporé des trithérapies de sept jours qui ne sont plus recommandées, l'absence d'effet connu du génotype CYP2C19 sur les taux d'éradication en cas de quadrithérapie, les données de l'évaluation HAS 2009 sur les anti-sécrétoires et le faible grade de la recommandation de Maastricht V [17].

L'effet du génotype sur les taux d'éradication a été décrit par de multiples études reprises dans des revues de la littérature [18-22]. Même s'il n'a pas été montré dans les quadrithérapies, il existe selon le GEFH des arguments suffisamment

convaincants pour adopter les recommandations du consensus de Maastricht V [17].

“ L'ésoméprazole et le rabéprazole à fortes doses, en prise biquotidienne, doivent être préférés dans les combinaisons thérapeutiques ne contenant pas de bismuth ”

Les combinaisons d'antibiotiques dans le traitement guidé

En traitement orienté de première ligne, les combinaisons thérapeutiques d'antibiotiques ne sont pas différentes selon les recommandations. La seule exception concerne l'utilisation de la quadrithérapie bismuthée préconisée par la HAS en 1^{re} ligne en cas de résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine alors que le GEFH ne recommande cette association qu'en 2^e ligne chez les patients ayant déjà reçu de la clarithromycine.

Les experts de la HAS ont considéré une méta-analyse publiée en 2016 qui montre une réduction d'efficacité d'environ 30 % des trithérapies avec les trithérapies associant IPP + amoxicilline + métronidazole quand les souches étaient résistantes au métronidazole [23]. Cette différence disparaît avec l'allongement de la durée du traitement, comme préconisée par le GEFH.

Dans la stratégie guidée par l'antibiogramme, une trithérapie de 14 jours par amoxicilline, métronidazole (1 g/j) et IPP est recommandée par le GEFH en cas de résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine.

Ce traitement n'obère pas l'efficacité de la quadrithérapie bismuthée dont les résultats sont identiques en seconde ligne quelles que soient les trithérapies reçues en première ligne [24]. Cela peut s'expliquer par le fait que la quadrithérapie contient du bismuth et de la tétracycline non disponibles par ailleurs. Selon le GEFH, cette quadrithérapie peut être employée en seconde ligne même après un échec d'une trithérapie contenant du métronidazole.

“ Le traitement de première ligne de l'infection à *H. pylori* doit être une trithérapie adaptée à la sensibilité aux antibiotiques de la souche isolée déterminée par culture ou PCR ”

Durée du traitement

La HAS préconise une durée traitement de 10 jours pour la trithérapie guidée par l'antibiogramme (ou la PCR), ce qui correspond à une lecture stricte de la littérature qui ne montre pas de niveau de preuve suffisant pour accroître la durée du traitement à 14 jours [25].

Cependant, la méta-analyse Cochrane de Yuan *et al.* montre que l'augmentation de durée de la trithérapie de 10 à 14 jours accroît significativement le taux d'éradication de 78,5 % à 84,4 %, ce qui correspond à un succès de plus tous les 17 patients traités [26].

Comme les experts des consensus nord-américains et européens, le GEFH juge que cette durée doit être adoptée [27, 28].

“ Selon le Groupe d'Étude Français des Helicobacter, la durée de la trithérapie guidée doit être de 14 jours ”

Traitement de recours

Le traitement de rattrapage est traité uniquement dans les recommandations du GEFH. En cas de difficultés, un avis peut être demandé à la réunion de concertation pluridisciplinaire conjointe du GEFH et du centre national de référence *Helicobacter* (contactGEFH@helicobacter.fr).

Conclusion

Les recommandations de la HAS et celles du GEFH comportent de nombreux points communs concernant l'antibiothérapie guidée par les résultats de la culture, les protocoles de traitement probabilistes.

Les différences concernant le choix des IPP et la durée de la trithérapie orientée entre les deux peuvent s'expliquer par les contraintes réglementaires et l'examen des niveaux de preuve méthodologique des études.

On peut considérer que les recommandations de la HAS ne concernent que la première ligne de traitement.

En revanche, les recommandations des experts du GEFH sont en accord avec les consensus internationaux et s'adressent plus particulièrement aux gastro-entérologues qui doivent prendre en charge des patients en échec d'éradication ou ayant des contre-indications aux traitements de première ligne (notamment l'allergie à l'amoxicilline).

“ Les recommandations des experts du GEFH s'adressent plus particulièrement aux gastro-entérologues qui doivent prendre en charge des patients en échec d'éradication ”

Liens d'intérêts : DL : interventions ponctuelles pour Mayoly et Allergan. JR : aucun. FM : participation à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal pour Allergan, d'expérimentateur principal pour BioMérieux, R-Biopharm, Mobidiag ; co-expérimentateur à l'étude PHRC HePySé ; conférence pour Biocodex. DM : aucun. FH : intervention ponctuelle pour Mayoly et Allergan. PL : aucun. TB : aucun. CB : participation à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal (PHRC Hepystool, financé par le laboratoire Mobidiag) et de co-investigateur (PHRC HePySé). Membre du comité HAS sur le diagnostic des infections à *H. Pylori*. Président du GEPH dont le congrès annuel est soutenu à 50 % par l'industrie (Aptalis, R-Biopharm, Mobidiag). ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. HAS. Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. 2017.

2. Lamarque D, Burucoa C, Courillon Mallet A, et al. Recommandations sur le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2017 ; 24 :157-70.

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

4. Chen H, Dang Y, Zhou X, et al. Tailored Therapy Versus Empiric Chosen Treatment for *Helicobacter pylori* Eradication : A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016 ; 95 : e2750.

5. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodríguez G, et al. Nonbismuth 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.

6. Gisbert X, Calvet JP. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012 ; 5 : 23-34.

7. 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. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00671.x.

8. 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. doi: 10.1159/000350719.

- 9.** 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.
- 10.** 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.
- 11.** 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. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2.
- 12.** Marcus EA, Inatomi N, Nagami GT, *et al.* The effects of varying acidity on *Helicobacter pylori* growth and the bactericidal efficacy of ampicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 36 : 972-9. doi: 10.1111/apt.12059.
- 13.** 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.
- 14.** Scott D, Weeks D, Melchers K, *et al.* The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998 ; 43 (Suppl. 1) : S56-60.
- 15.** Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato C. "Rescue" therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Basel Switz* 2006 ; 24 : 113-30. doi: 10.1159/000090315.
- 16.** McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, *et al.* Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 36 : 414-25. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x.
- 17.** 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. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- 18.** 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.
- 19.** 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.
- 20.** Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, *et al.* Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38 : 1129-37.
- 21.** 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.
- 22.** 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.
- 23.** Puig I, Baylina M, Sánchez-Delgado J, *et al.* Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *Helicobacter pylori* first-line treatment. *J Antimicrob Chemother* 2016 ; 71 : 2740-53.
- 24.** 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.
- 25.** Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter* 2017 ; 22. doi: 10.1111/hel.12392.
- 26.** Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, *et al.* Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008337.
- 27.** 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.
- 28.** 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.

e-Numéro HGOD

NOUVEAUTÉ 2017

HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE

Un e-Numéro axé sur votre pratique



Un outil pratique pour guider le diagnostic et le traitement disponible dès le 15 novembre 2017 sur www.hepatogastro.fr

- Classifications pronostiques des GIST localisées après résection : laquelle utiliser ?
- Cancer du sujet âgé : quels outils en pratique pour guider le traitement ?
- Scores histologiques et biologiques dans la NASH
- Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose
- Définition, concepts, scores et classification du syndrome d'Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) : une revue pratique
- Scores d'activité dans la rectocolite hémorragique
- Scores d'activité dans la maladie de Crohn
- Scores et classifications des lésions néoplasiques colorectales : caractérisation et prédiction du risque d'invasion profonde
- Scores utilisés pour la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable
- Scores et classifications utiles au chirurgien digestif dans la pratique quotidienne (hors cancer et MICI)
- Scores en endoscopies digestives, hors MICI
- Thérapies ciblées dans les tumeurs neuroendocrines : comment les utiliser en pratique ?

Revue officielle de FMC



www.jle.com

