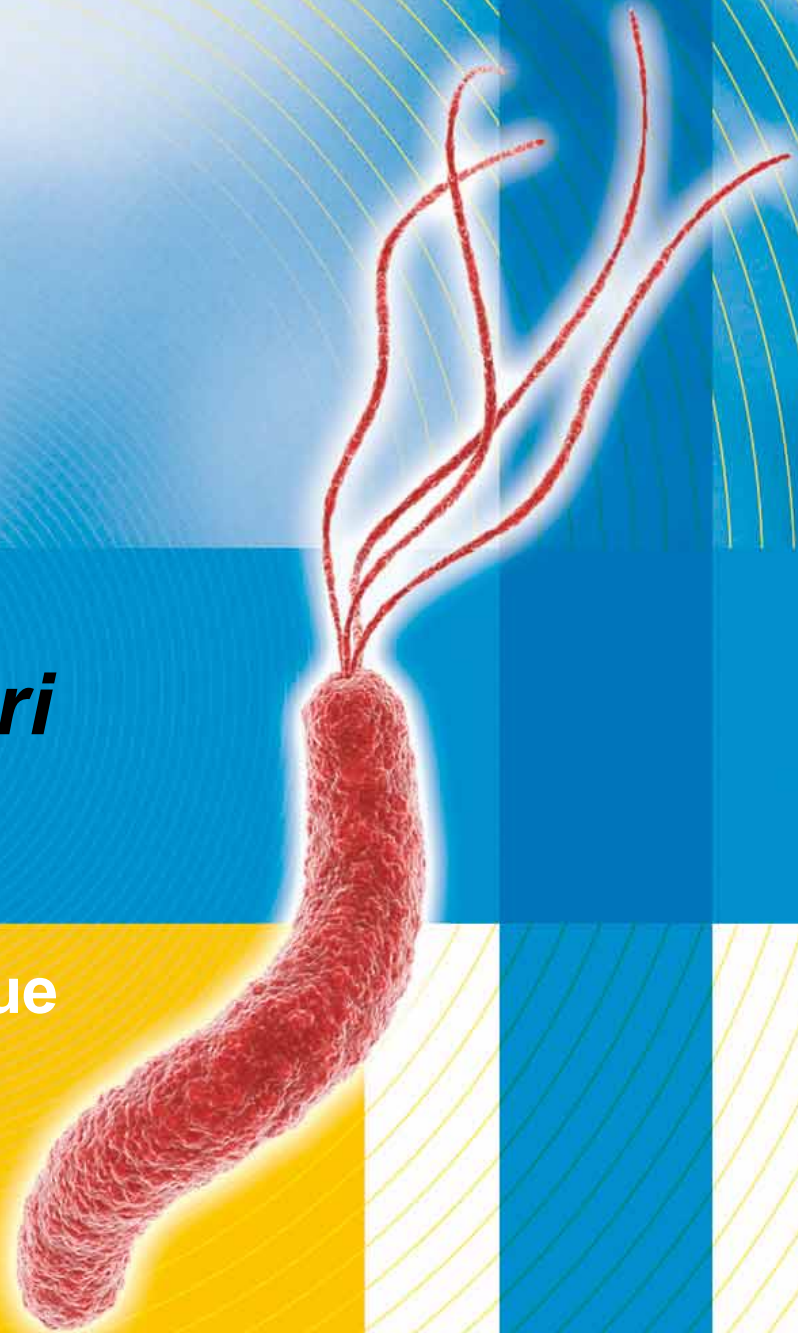




Helicobacter pylori

Un enjeu de santé publique



Sommaire

- **Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori***
 - *Helicobacter pylori* : généralités
 - Prévalence dans le monde et en France : facteurs de variabilité
 - Modes de transmission
- ***Helicobacter pylori* et pathologies digestives**
 - Gastrite chronique
 - Ulcères gastroduodénaux
 - *H.pylori* et AINS ou aspirine
 - Cancer gastrique, lésions précancéreuses
 - RGO
 - Dyspepsie
 - Autres pathologies liées à *H.pylori*
- **Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori***
 - Les méthodes invasives
 - Les méthodes non invasives
- **L'éradication**
- **Recommandations**
 - En France
 - En Europe (Maastricht)





Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori*



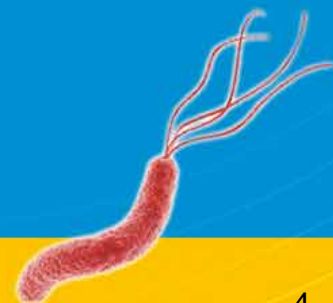
Helicobacter pylori

- ***Helicobacter* :**

bactérie gram-, de morphologie spiralée, avec des flagelles, produisant de l'uréase qui lui permet de s'adapter à l'environnement gastrique acide.

- ***Helicobacter pylori* :**

espèce adaptée à l'homme du fait de ses capacités d'adhérence et de la présence d'un ilôt de pathogénicité appelé cag. Il est responsable d'une infection chronique de l'estomac, s'accompagnant toujours d'une inflammation et ne peut donc être considéré comme un commensal.

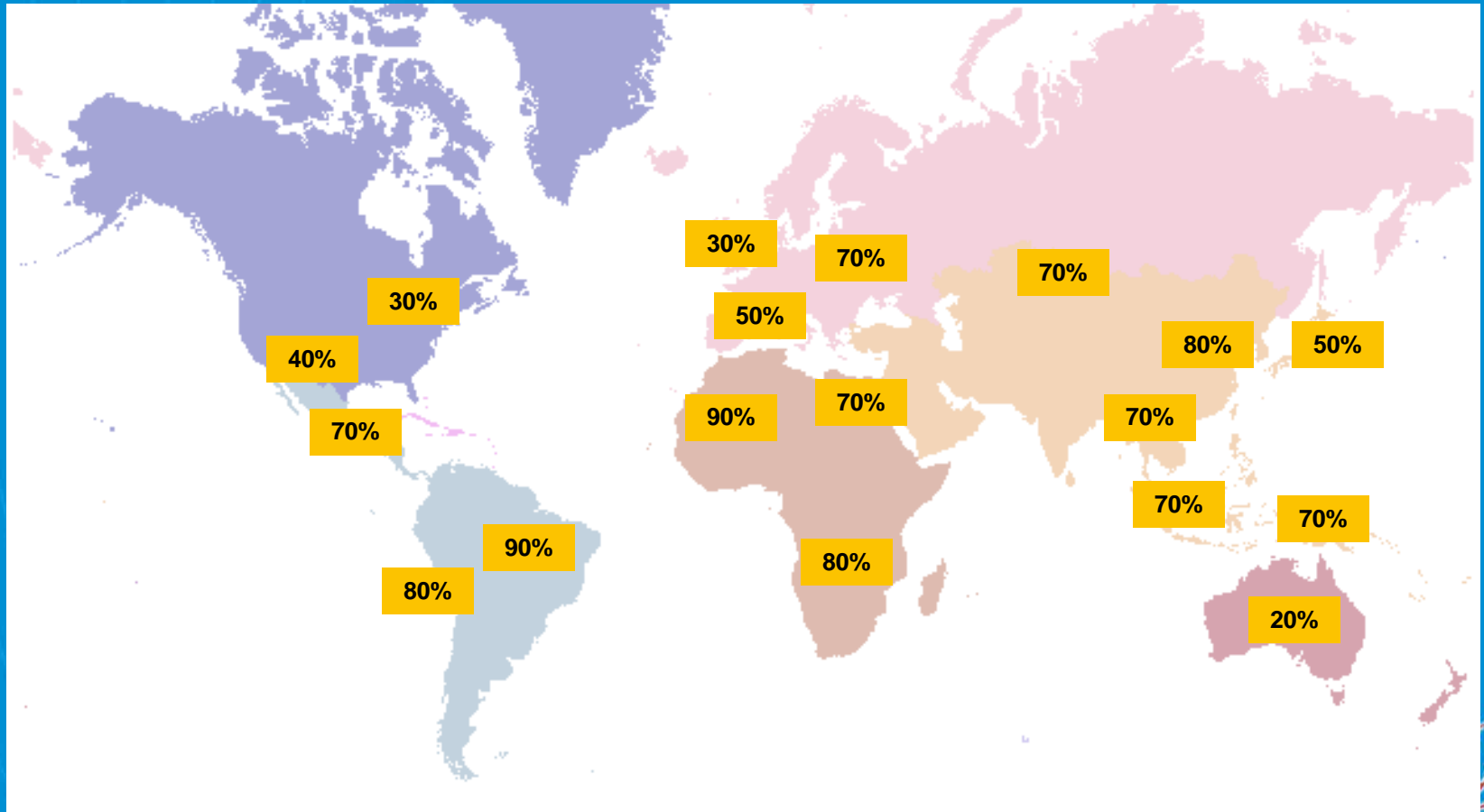


Prévalence de l'infection

- **L'infection est acquise pendant l'enfance**
- **Une prévalence mondiale importante : > 50 % de la population**
- **La prévalence varie en fonction**
 - du pays
 - de l'âge
 - de l'origine ethnique
 - des conditions socio-économiques
 - de la promiscuité
 - de l'hygiène

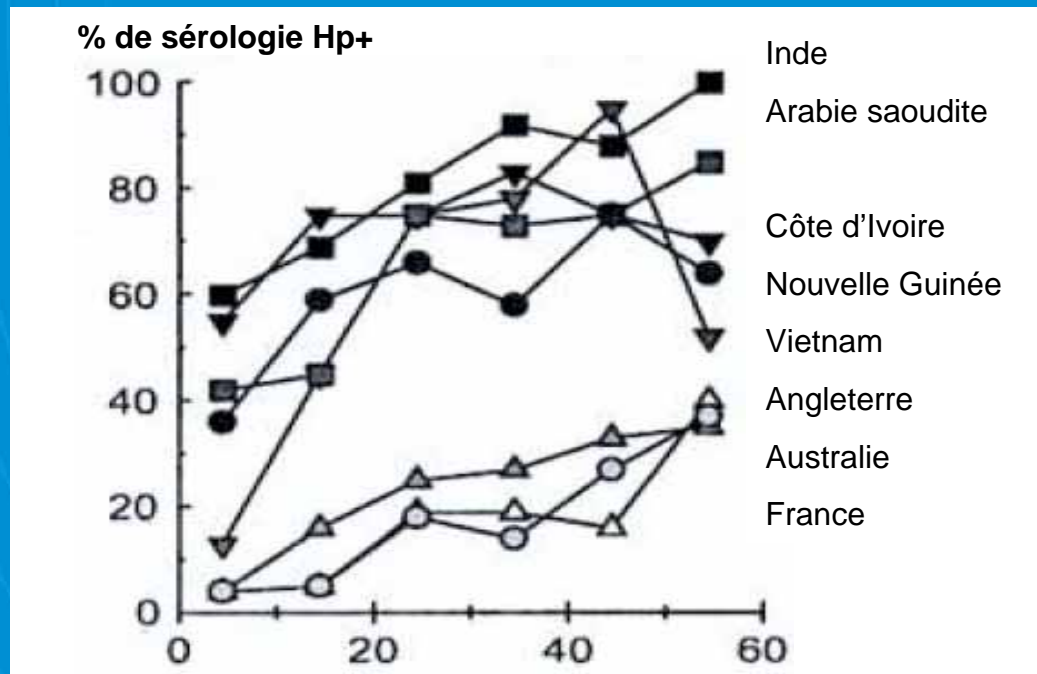


Infection bactérienne chronique la plus répandue dans le monde



Inégalités géographiques

- Dans les pays en voie de développement, l'infection est rapidement acquise : environ **80 % de la population est infectée à l'âge de 20 ans**
- Dans les pays développés : **22 % de la population est infectée à l'âge de 20 ans et 66 % à l'âge de 60 ans**



Malaty H *Epidemiology of Helicobacter pylori infection Best practice and research clinical gastroenterology* 2007;21(2):205-14
Sobhani I. *Helicobacter pylori et cancer gastrique. Médecine/Sciences* 2004;4(20):431-6



Impact de l'âge

Acquisition dès les premières années de la vie :

- Différence entre pays en développement et pays développés
- Dans les pays développés : la prévalence augmente avec l'âge par contre l'incidence diminue avec l'âge (baisse de l'acquisition de l'infection dans l'enfance)

Gambie	Texas
248 nouveaux-nés <i>test respiratoire et sérologie</i> tous les 3 mois pendant 2 ans	224 enfants <i>sérologie</i> suivis pendant 20 ans
Positivation : (% de sujets infectés)	Incidence (% de nouveaux cas / an) :
3 mois : 19 % 30 mois : 84 %	4 – 5 ans : 2.1 % p.a. 7 – 9 ans : 1.5 % p.a. 21 – 23 ans : 0.3 % p.a.

Thomas JE et al. *Pediatr Res* 1999;45(2):218-23 - Malaty H et al. *Lancet* 2002;359:931-5



Différences ethniques

- **Prévalence plus élevée dans les populations migrantes**

En Allemagne sur une population de 945 enfants (5-8 ans)

Nationalité	Lieu de résidence pendant la 1 ^{ère} année de vie	% infectés par Hp
allemande (n = 685)	Allemagne	4,8 %
	Autre pays	40 %
turque (n = 105)	Allemagne	42,7 %
	Autre pays	66,7 %

Rothenbacher D et al. Prevalence and determinants of Helicobacter pylori infection in preschool children: a population-based study from Germany. *International Journal of Epidemiology* 1998;27:135-41



Différences socio-économiques

- **Taux d'infection plus élevé :**
 - si bas niveau socio- économique :
 - faibles revenus
 - faible niveau scolaire } des parents
 - si promiscuité +++
 - nombre d'enfants élevé
 - petite taille du logement
 - vie en collectivité

Malaty HM et al. Helicobacter pylori infection in Preschool and school-aged minority children: effect of socioeconomic indicators and breast-feeding practices. CID 2001;32:1387-92



Différences socio-économiques

		% Hp+	Facteur de risque OR
Niveau scolaire de la mère	supérieur	8	1
	2aire	20	2,1
	1aire	43	6,3
Nombre d'enfants	0-1	19	1
	2-3	25	1,2
	≥ 4	34,5	3,2
Nombre de chambres	≥ 3	19	1
	2	19	1,5
	1	34	1,6
Crèche en sureffectif	non	13	1
	oui	41	3,6

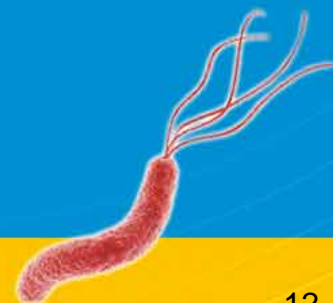
Malaty HM et al. Helicobacter pylori infection in Preschool and school-aged minority children: effect of socioeconomic indicators and breast-feeding practices. CID 2001;32:1387-92



Impact du manque d'hygiène

- Absence de W.C. dans le logement
- Absence d'eau courante
- Absence de lavage des mains après avoir été aux toilettes ou lavage des mains sans savon
- Couverts communs (tasse)
- Utilisation de baguettes chinoises
- Prémastication des aliments par la mère

Brow LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiol rev 2000;22(2):283-97



Infection à *Helicobacter pylori* en France

- **Le taux d'infection est de :**
 - 5 à 10 % dans l'enfance (rare avant 4 ans)
 - 20 à 50 % chez l'adulte (50 % après 60 ans)
- **Le taux d'infection est croissant avec l'âge**
 - par un effet de cohorte (baisse progressive de l'infection dans l'enfance au cours du temps dans les pays développés liée à l'amélioration des conditions de vie)
- **Aujourd'hui, la prévalence est en baisse, ceci est lié :**
 - à la baisse de l'infection dans l'enfance
 - à l'éradication de l'infection par utilisation d'antibiotiques pour d'autres étiologies

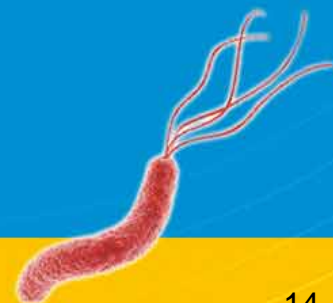
Malaty H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Best practice and research clinical gastroenterology 2007;21(2):205-14
Prise en charge thérapeutique de l'éradication de Helicobacter pylori chez l'adulte et l'enfant. Afssaps 2005



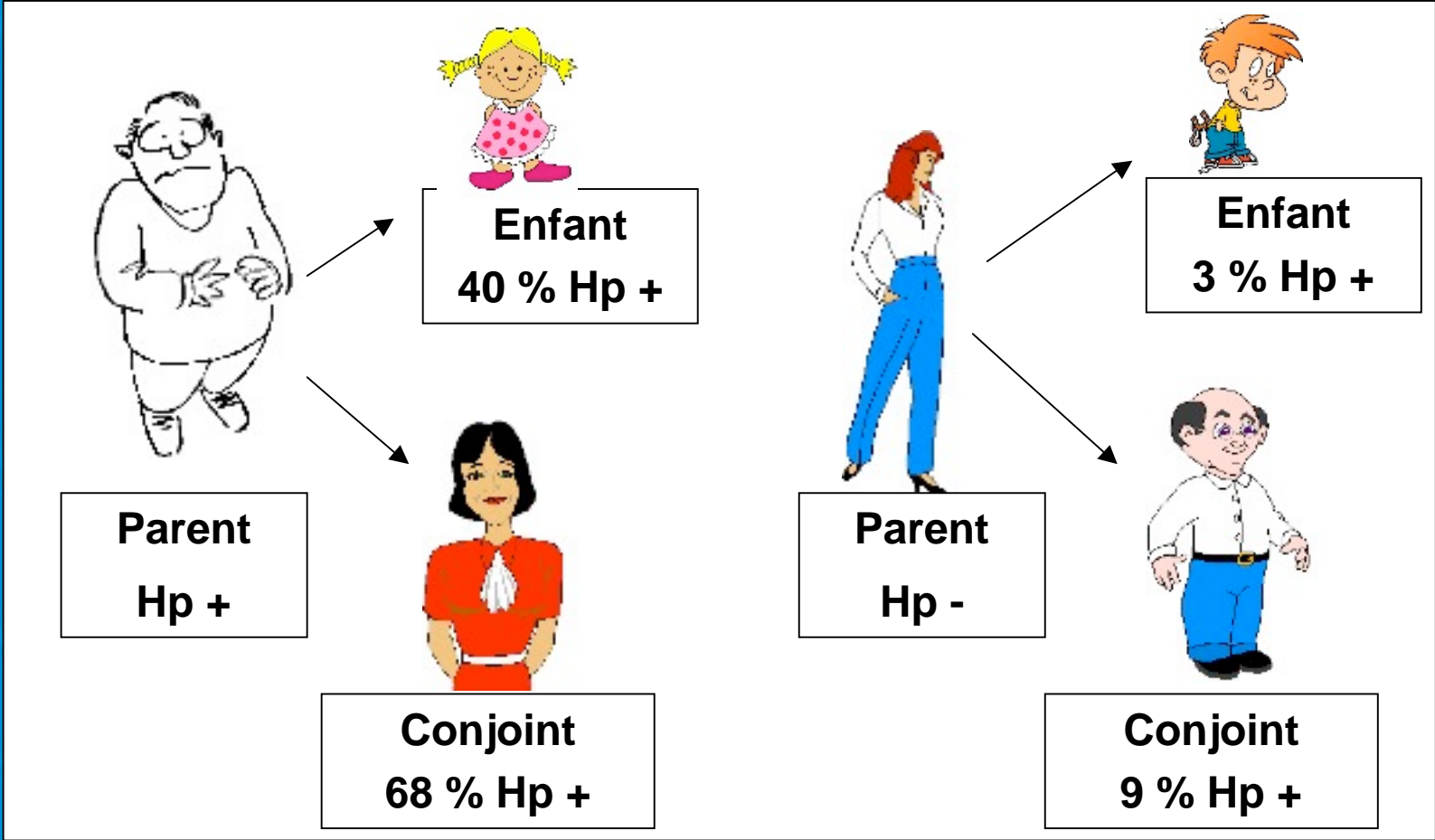
Modes de transmission

- **Réservoir exclusif : estomac de l'homme**
- **Voies de transmission :**
 - directe orale-orale (exposition aux vomissements +++ et aux régurgitations) : voie de transmission principale des pays développés
 - directe fécale-orale (exposition aux selles) ou indirecte (exposition à des aliments et/ou de l'eau contaminés) : voie de transmission nécessitant un transit digestif accéléré
- **Transmission :**
 - Le plus souvent intrafamiliale : de sujet à sujet ou par exposition à une source commune d'infection.
 - Liée aux conditions de vie d'autant plus facile que :
 - la promiscuité (densité de population) est importante
 - le niveau socio-économique est faible
 - le niveau d'hygiène est faible

Malaty H. Epidemiology of helicobacter pylori infection. Best practice and research clinical gastroenterology 2007;21(2):205-14
Mégraud F. Quand et comment s'infecte-t-on par Helicobacter pylori ? Gastroenterol Clin Biol 2003;27:374-9



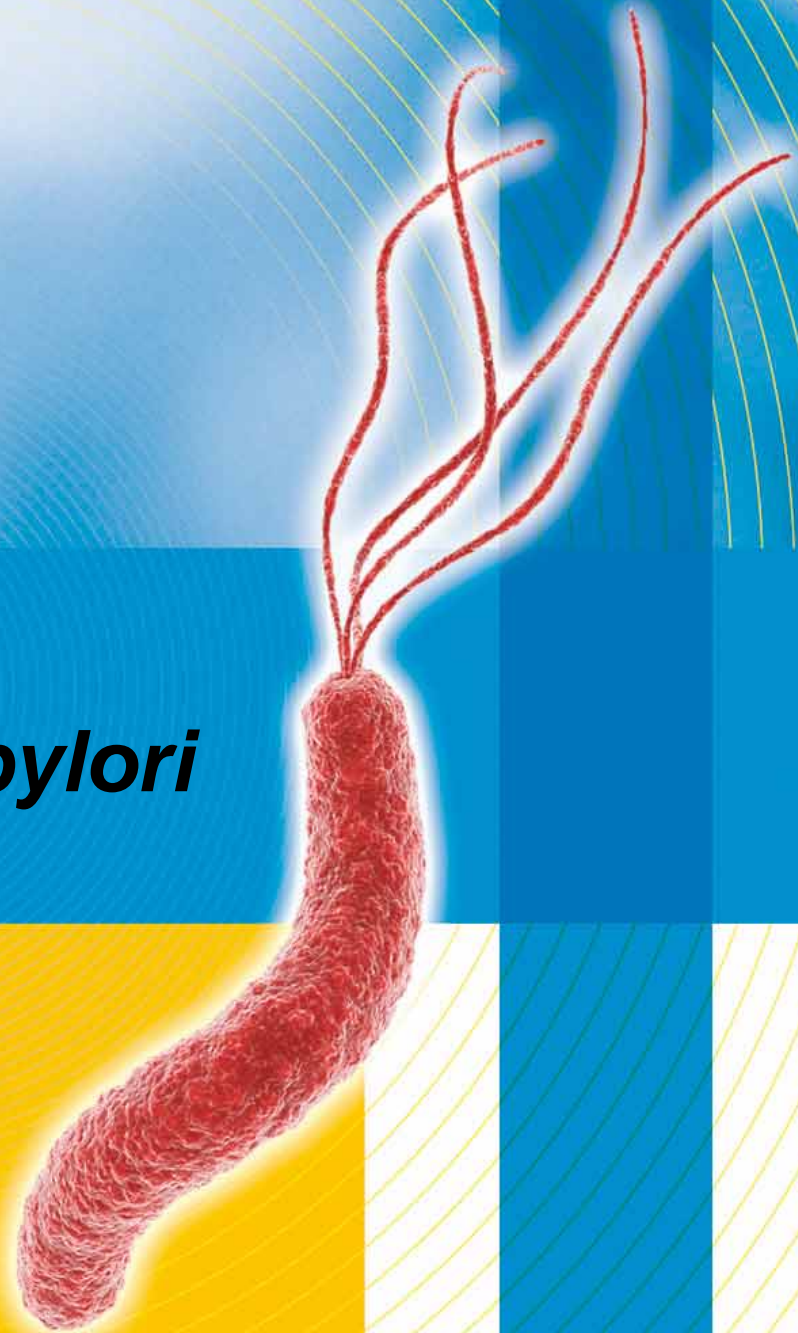
Transmission intrafamiliale



Malaty H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Best practice and research clinical gastroenterology 2007;21(2):205-14



Pathologies liées à *Helicobacter pylori*

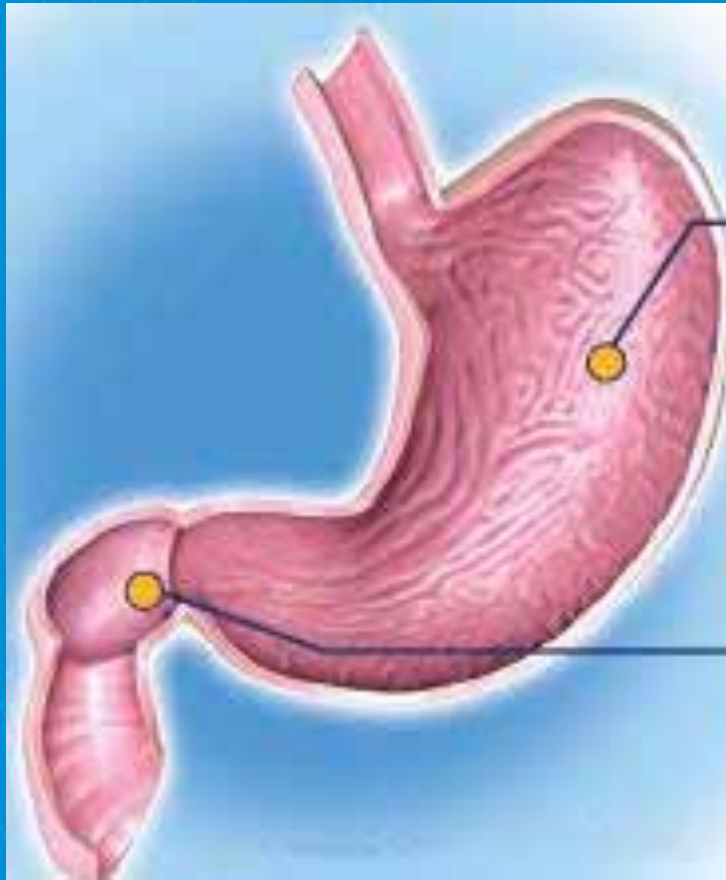


Helicobacter pylori et gastrite chronique

- **L'infection à *Helicobacter pylori* est responsable constamment d'une gastrite :**
 - le plus souvent asymptomatique toute la vie,
 - mais pouvant se manifester dans les formes aiguës.
- **L'évolution de la gastrite chronique est variable selon la localisation :**
 - à prédominance antrale :
la sécrétion acide ↑ : risque d'ulcère duodénal
 - à la fois de l'antra et du corps :
la sécrétion acide est N ou ↓ : risque d'ulcère gastrique et de cancer gastrique
 - quelle que soit la localisation : risque de lymphome gastrique

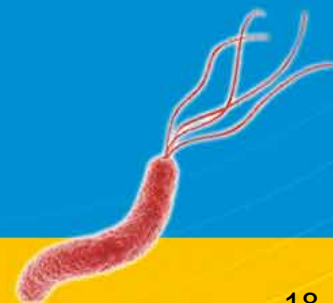


Helicobacter pylori et gastrite chronique

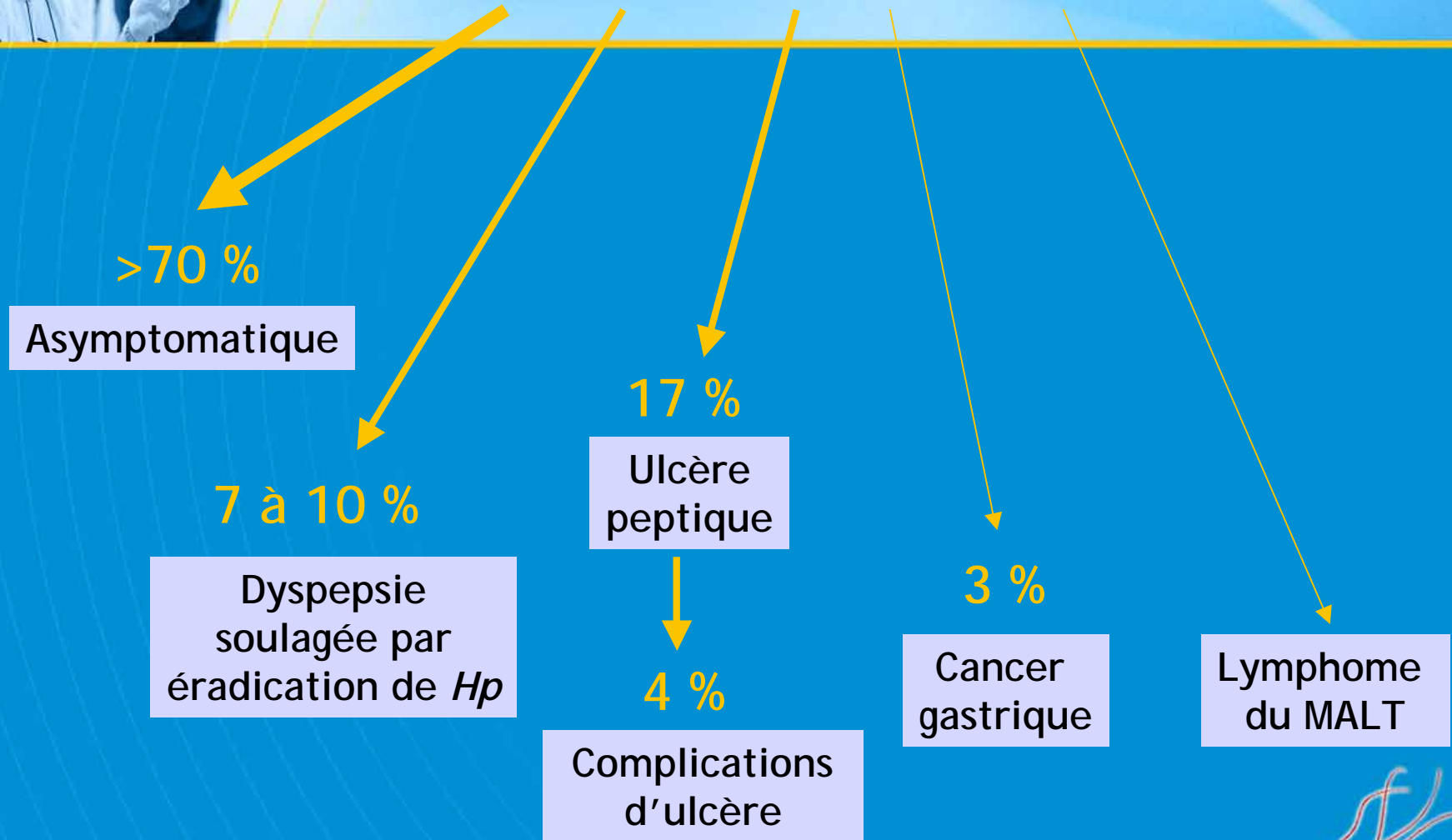


Ulçère gastrique
Cancer de l'estomac

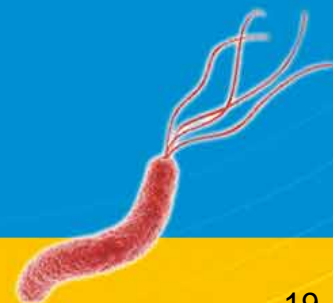
Ulçère duodénal
Sécrétion acide ↗



Gastrite chronique



Malaty H. *Best practice and research clinical gastroenterology* 2007;21(2):205-14
Sobhani I. *Helicobacter pylori et cancer gastrique. Médecine/Sciences* 2004;4(20):431-6
Das JC, Paul N. *Indian J Pediatr* 2007;74:287-290
Jian R, Coffin B. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:432-9



Helicobacter pylori et ulcère gastroduodénal

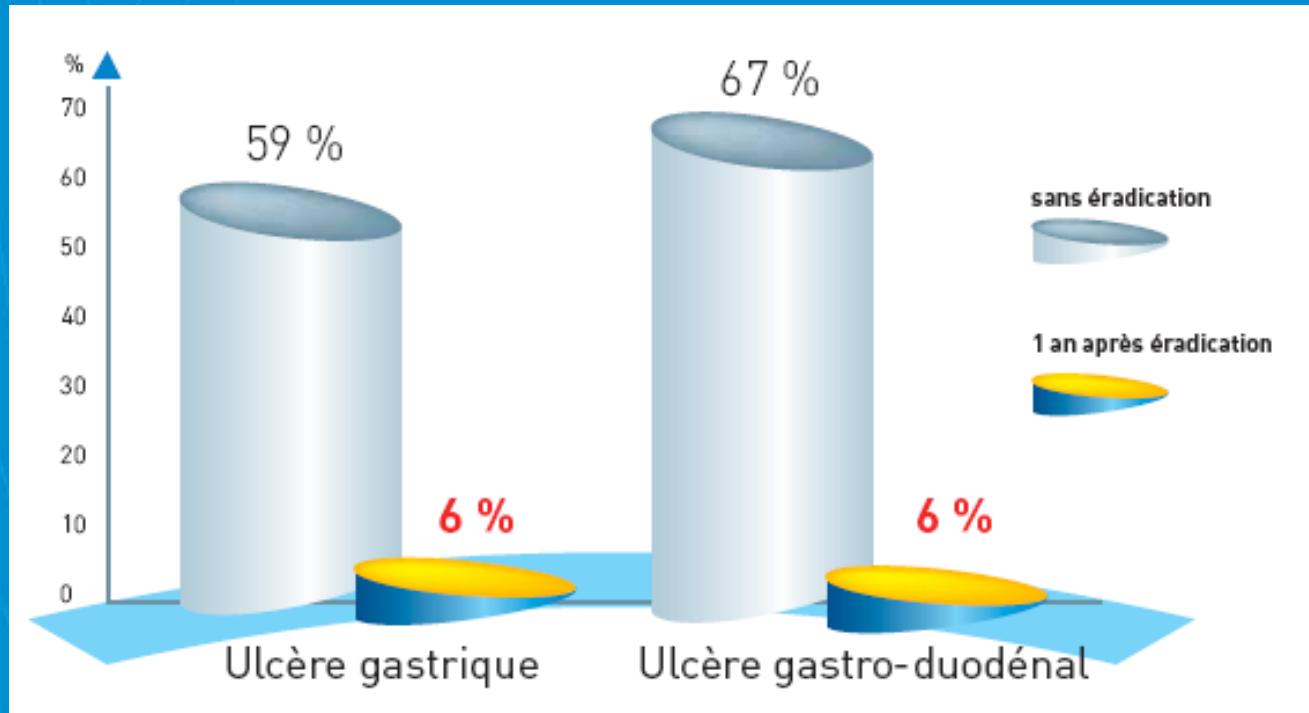
- Le lien entre infection à *Helicobacter pylori* et ulcères gastroduodénaux est bien connu.
- *H. pylori* est retrouvé dans
 - 90 % des cas d'ulcère duodénal,
 - 70 % des cas d'ulcère gastrique.
- L'éradication de la bactérie diminue les risques de récurrences et fait maintenant partie de la prise en charge de cette pathologie.

Places respectives de l'endoscopie digestive et du test respiratoire dans le diagnostic et le contrôle de l'éradication de Hp.
Recommandations de la société française d'endoscopie digestive 2003



Helicobacter pylori et ulcère gastroduodénal

Risques de récurrences d'UGD à 1 an suivant l'éradication de l' *H. pylori*



Places respectives de l'endoscopie digestive et du test respiratoire dans le diagnostic et le contrôle de l'éradication de Hp.
Recommandations de la société française d'endoscopie digestive 2003



Helicobacter pylori et AINS

- ***Helicobacter* et les AINS sont les 2 facteurs à l'origine :**
 - de plus de 94 % des ulcères gastroduodénaux
 - d'hémorragies ulcéreuses

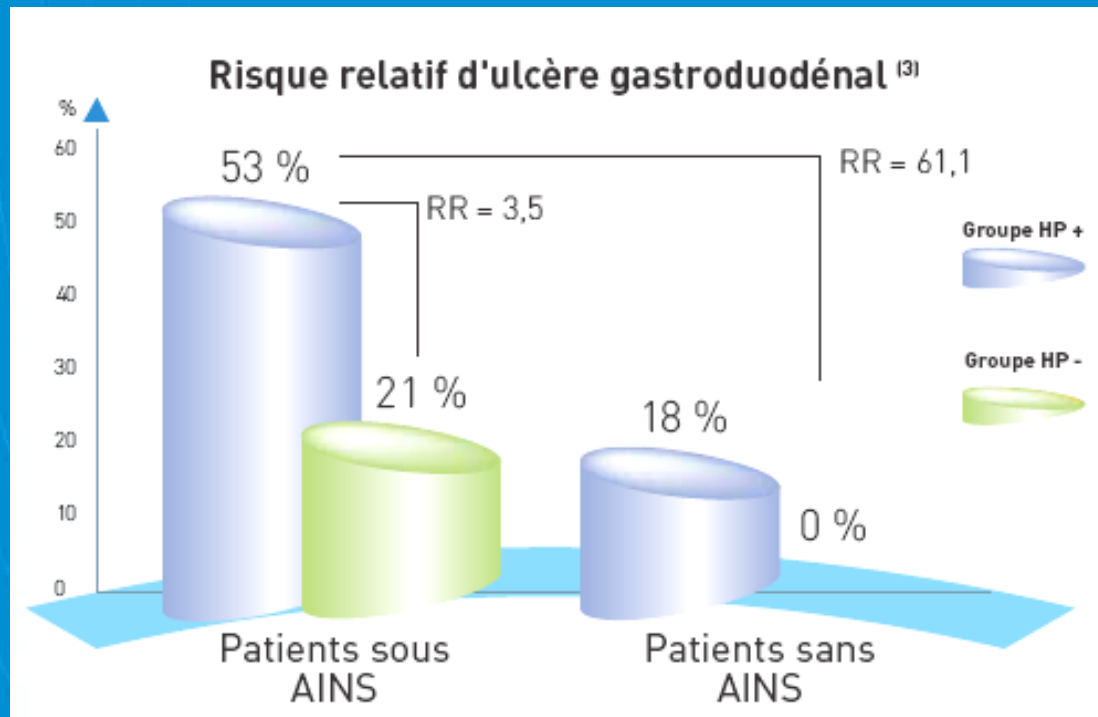
Cadiot G. Quel rôle aujourd'hui pour l'infection à *Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:409-14

Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22

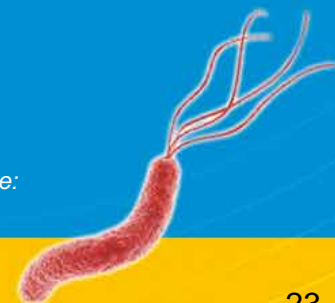


Helicobacter pylori et AINS

- Un risque relatif d'ulcère gastroduodénal x 61 en cas d'infection à *H. pylori* et de prise d'AINS / un sujet indemne d'infection et sans prise d'AINS

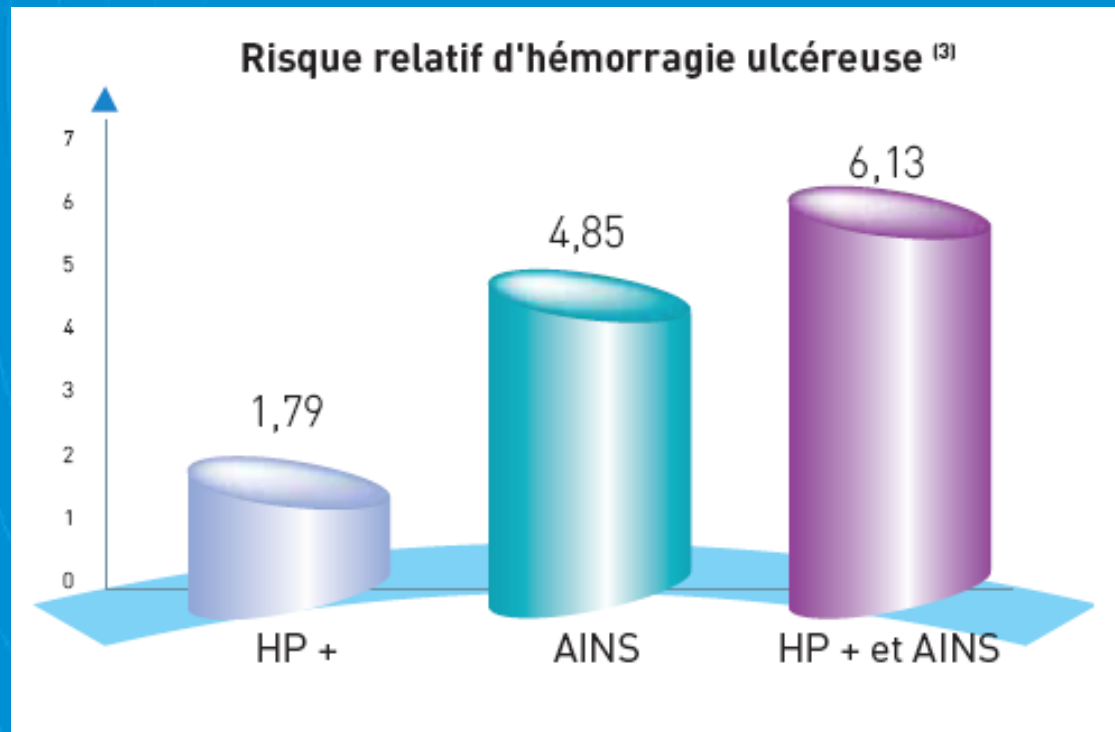


Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22



Helicobacter pylori et AINS

- L'infection à *H. pylori* et la prise d'AINS agissent en synergie pour augmenter le risque d'ulcère gastro-duodénal et d'hémorragie ulcéreuse

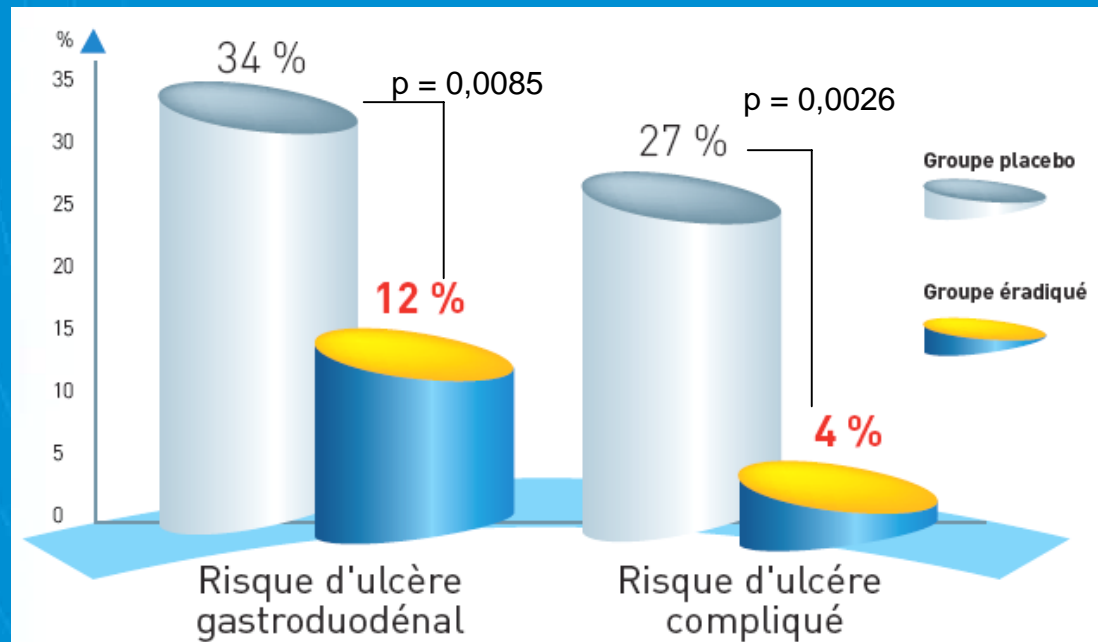


Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22

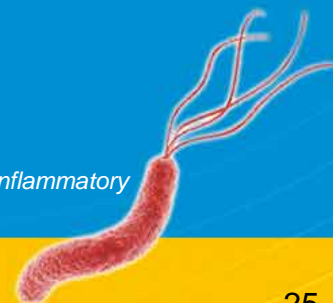


Helicobacter pylori et AINS

- En cas d'éradication : les risques d'ulcères gastro-duodénaux et d'ulcères compliqués à 6 mois sont significativement diminués dans le groupe éradiqué par rapport au placebo



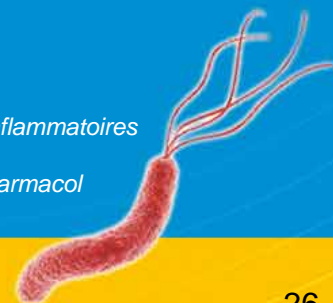
Chan FKL. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:3-13



Helicobacter pylori et aspirine à faible dose

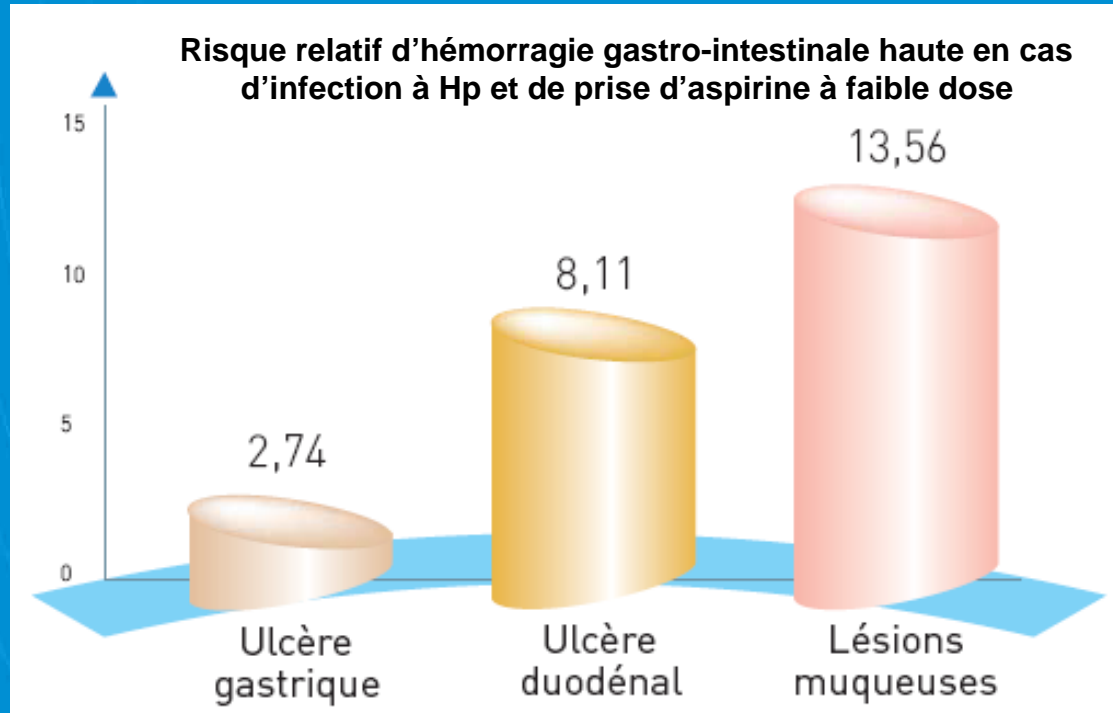
- > 70 ans, 1 patient/10 sous aspirine à faible dose
- A 60 ans, 50 % de la population infectée par *Helicobacter pylori*
- Globalement, dans les pays occidentaux, le nombre d'hémorragies ulcéreuses associées à la prise d'aspirine à faible dose rejoint celui lié aux AINS
- Hémorragie ulcéreuse : aspirine à faible dose et *Hp* sont 2 facteurs indépendants

Thieffin G, Jolly D. Impact de l'infection à *Helicobacter pylori* sur le risque de complications gastro-duodénales des traitements anti-inflammatoires stéroïdiens. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(3):45-57
Lanas A et al. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-786



Helicobacter pylori et aspirine à faible dose

- L'infection à *Helicobacter* multiplie par 4,7 le risque d'hémorragie gastro-intestinale haute en cas de prise d'aspirine à faible dose



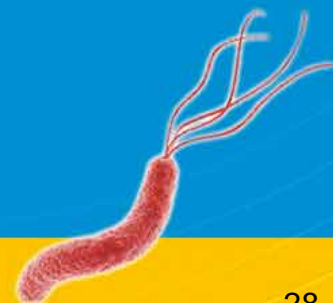
Lanas A et al. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-786



Helicobacter pylori et cancer gastrique

Sommaire

- Généralités sur le cancer gastrique
- Evolution sur le long terme de la gastrite chronique
- Mise en évidence du rôle de *Helicobacter*
- Facteurs augmentant le risque de cancer :
 - Virulence de la bactérie
 - Susceptibilité génétique de l'hôte
 - Association de facteurs
- Effet de l'éradication
 - Modèles animaux
 - Lésions précancéreuses
 - Etude randomisée d'éradication primaire



Cancer gastrique : généralités

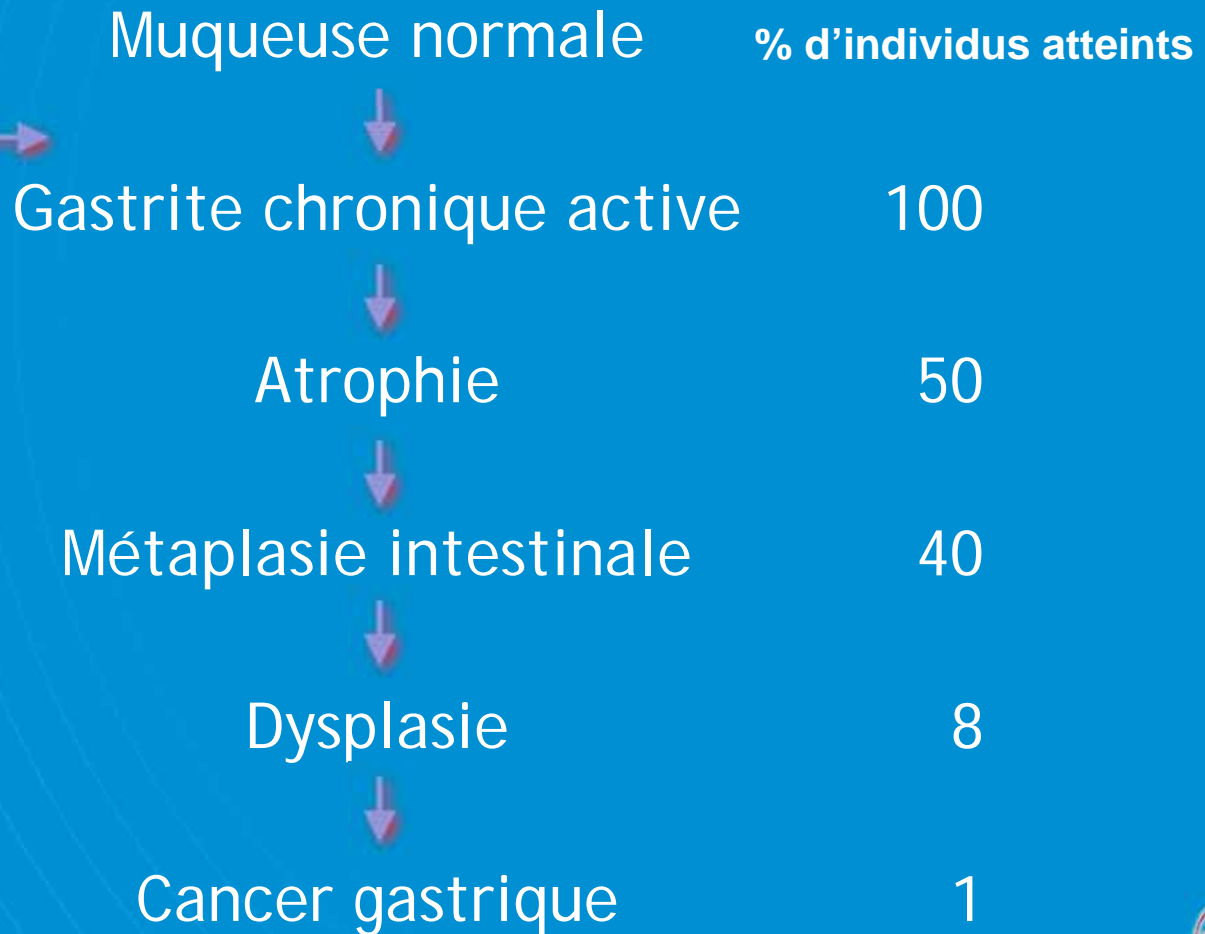
- **1^{er} cancer digestif dans le monde :**
 - Incidence décroissante en occident
 - En France :
 - 8 000 à 9 000 nouveaux cas par an
 - incidence = 10 / 100 000
- **2^{ème} cancer par chiffre de mortalité dans le monde**
- **Survie à 5 ans = 25 %**
- **Depuis 1994, *Helicobacter pylori* est classé comme un carcinogène de classe I**
- **En effet, le cancer gastrique peut être l'aboutissement de l'évolution lente de la gastrite chronique à *Helicobacter pylori***

Delchier JC. Les lésions pré-cancéreuses gastriques : quelle prévention ? *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(5):172-7



Cascade des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer

H. pylori



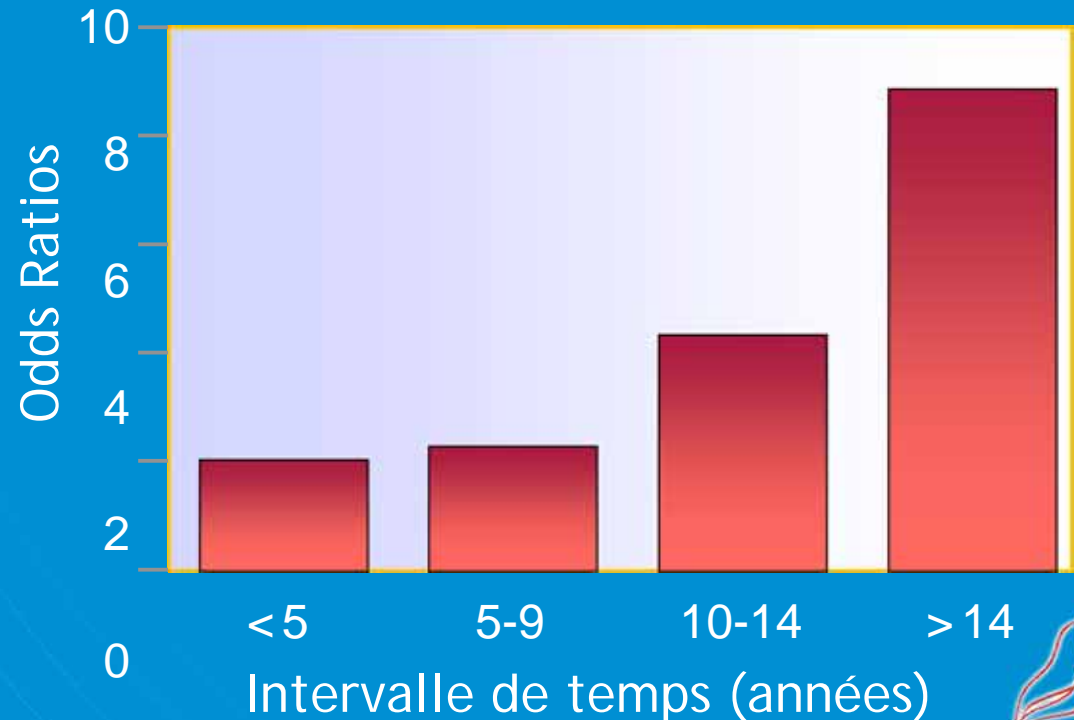
Kuipers EJ. Review article: exploring the link between Helicobacter pylori and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(suppl 1): 3-11), 3



Evolution à long terme de l'infection à *H. Pylori*

- **Délai nécessaire entre l'infection et le développement du cancer** : Il faut parfois jusqu'à plus de 30 ans entre l'infection et la formation du cancer, l'infection peut avoir disparu au moment du diagnostic de cancer (notamment suite aux changements induits par l'atrophie et les lésions précancéreuses)

Études longitudinales prospectives : risque relatif de cancer en cas d'infection par *H. pylori* en fonction de l'intervalle de temps entre le prélèvement sanguin et le diagnostic de cancer



Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl 1): 3-11), 3



Mise en évidence du rôle de *Helicobacter pylori*

Etude japonaise prospective : méthodologie

- **1 526 malades endoscopés :**
 - dyspepsie non ulcéreuse n = 445
 - ulcère duodénal n = 275
 - ulcère gastrique n = 297
 - polype gastrique n = 229
- **1 246 *H. pylori* positifs**
- **280 *H. pylori* négatifs**
- **Suivi moyen : 7,8 ans**

Uemura et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-9a



Mise en évidence du rôle de *Helicobacter pylori*

Etude japonaise prospective : résultats

- **Développement de cancer en fonction du statut *H. pylori* :**
 - 2,9 % chez sujets *H. pylori* +
 - Mais
 - 0 % chez sujets *H. pylori* -
 - 0 % des ulcères duodénaux
 - 0 % des 253 sujets éradiqués
- **Augmentation du risque de cancer si :**
 - Atrophie gastrique sévère
 - Gastrite prédominante au niveau du corps
 - Métaplasie intestinale

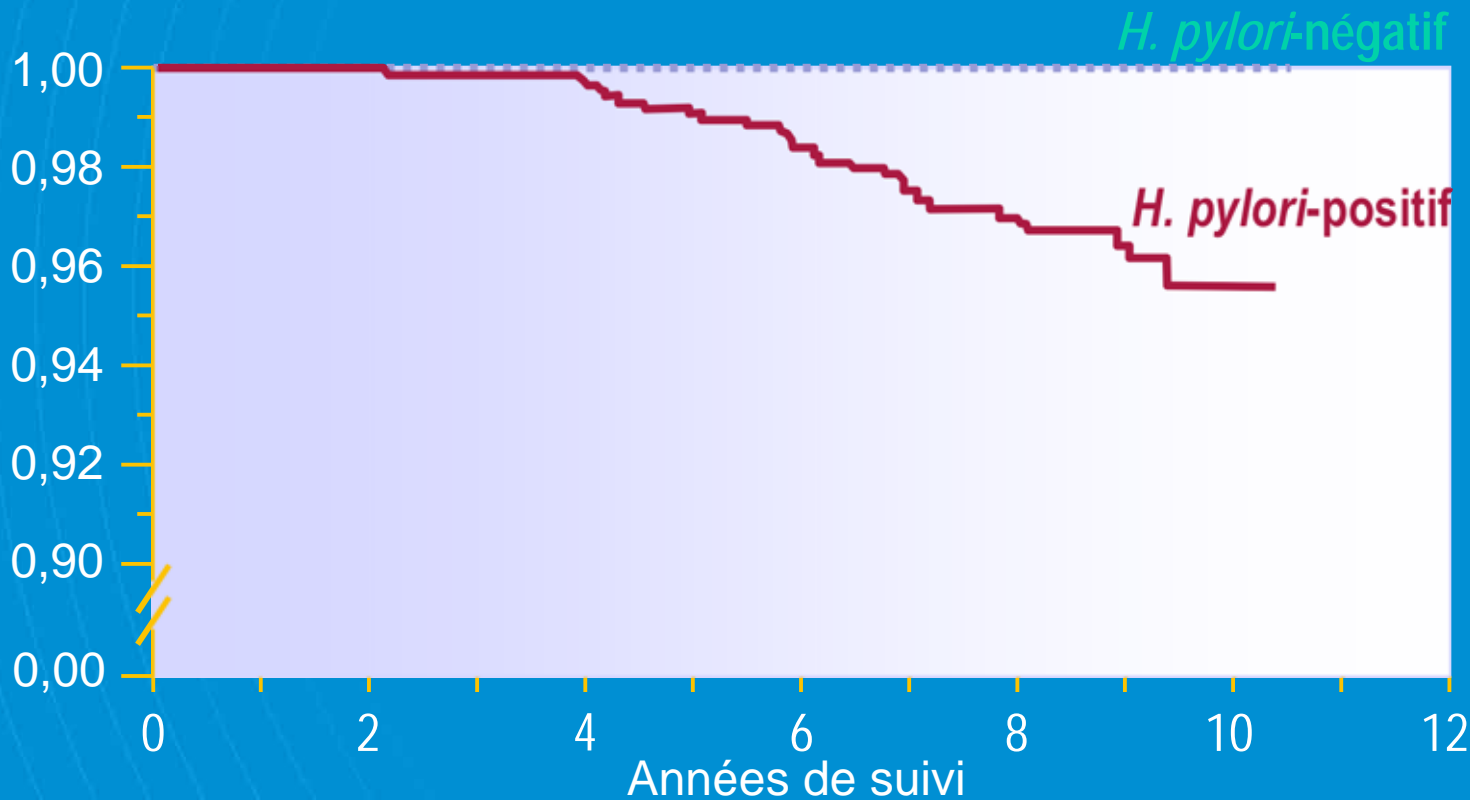
Aucun cancer chez les sujets *H. pylori* - ou ceux éradiqués

Uemura et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-9



Développement du cancer gastrique en fonction du statut *H. pylori*

Proportion de malades sans cancer gastrique



N° à risque

<i>H. pylori</i> -négatif	280	272	251	245	213	57
<i>H. pylori</i> -positif	1246	1219	1086	907	782	258

d'après Uemura et al. N Engl J Med 2001;345:784-9



Développement de cancer gastrique chez les malades *H. pylori* positifs selon les anomalies à l'entrée dans l'étude

Anomalies à l'entrée dans l'étude	<i>H. pylori</i> positifs (n = 1246) n°	<i>H. pylori</i> positifs avec cancer (n = 36) (%)	Risque relatif
Degré d'atrophie			
- absente ou légère	381	(0,8)	1,0
- modéré	657	(2,7)	1,7
- sévère	208	(7,2)	4,9
Localisation de la gastrite			
- prédominance dans l'antré	699	(0,3)	1,0
- pangastrique	337	(4,2)	15,6
- prédominance dans le corps	210	(9,5)	34,5
Métaplasie intestinale			
- absente	782	(0,8)	1,0
- présente	464	(6,5)	6,4

Uemura et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-9



Facteurs augmentant le risque de cancer

- La virulence de la bactérie (présence ou non des gènes CagA et VacA)
- La susceptibilité génétique de l'hôte (fonction du génotype plus ou moins pro-inflammatoire de ses interleukines, poids de l'hérédité)
- La carence d'apports alimentaires en antioxydants,
- La consommation élevée de sels, de tabac et la prise de médicaments inhibiteurs de l'acidité gastrique.

Malfertheiner P et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007;56:772-81

Delchier JC. Les lésions pré-cancéreuses gastriques : quelle prévention ? *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(5) :172-7

Sobhani I. *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Médecine/Sciences* 2004;4(20):431-6



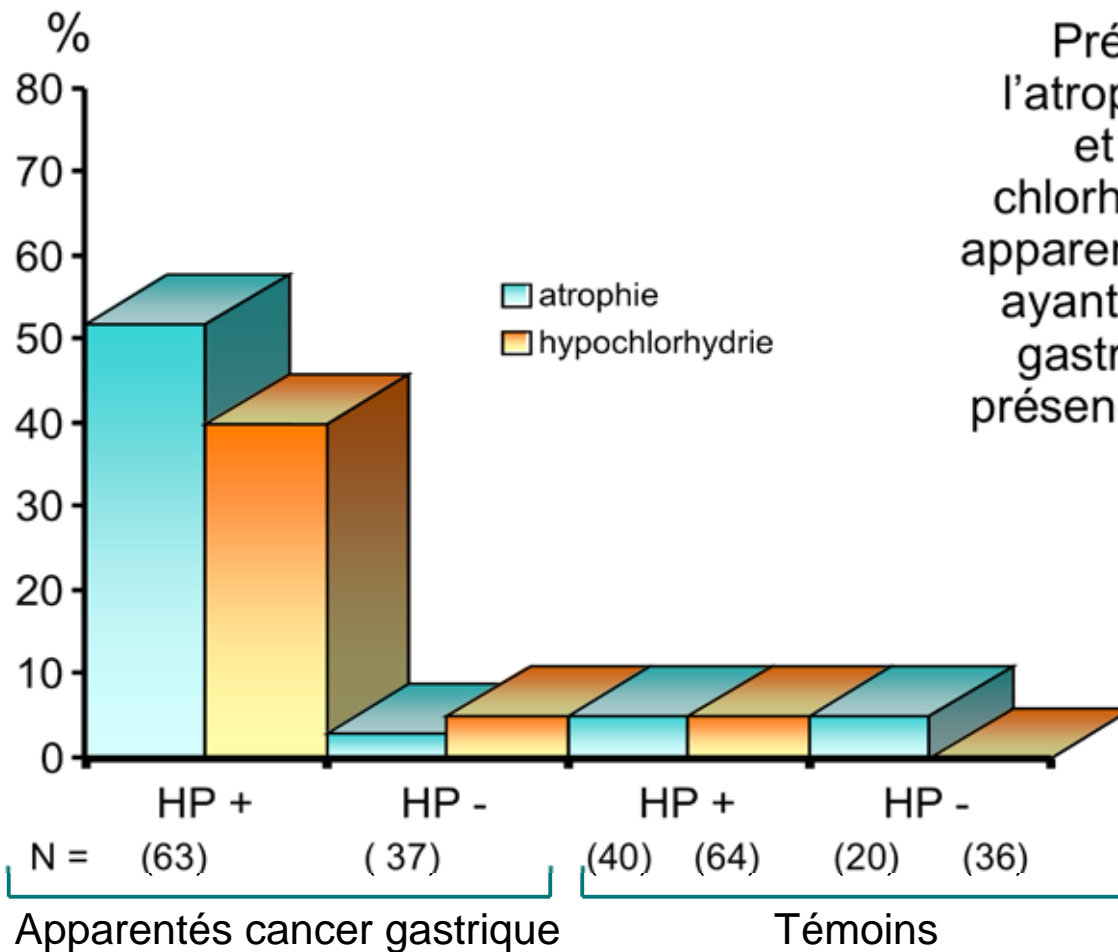
Facteur augmentant le risque de cancer : la virulence de la bactérie

Gènes <i>H. pylori</i>	Cancers n (%)	Gastrites non atrophiques n (%)	Risque relatif de cancer (IC 95 %)
VacA s1	98/107 (92 %)	39/101 (39 %)	17 (7,8-38)
VacA m1	68/98 (69 %)	27/107 (25 %)	6,7 (3,6-12)
CagA	118/130 (91 %)	54/135 (40 %)	15 (7,4-29)

d'après Figueiredo J Natl Cancer Inst 2002;94(22):1680-7



Facteur augmentant le risque de cancer : la susceptibilité génétique de l'hôte



El-Omar EM et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000;118(1):22-30



Facteur augmentant le risque de cancer : la conjugaison des facteurs

Sérologie <i>H. pylori</i>	Antécédent familial	Cas n = 68 CG	Témoins n = 239	OR (CI 95 %)
IgG-	non	22 %	31 %	1.0
IgG + CagA -	non	31 %	39 %	1.3 (0.6 - 2.9)
IgG + CagA +	non	37 %	27 %	2.2 (1.0 - 47)
IgG + CagA +	oui	11 %	2 %	8.2 * (2.2 - 30.4)

* 16 en éliminant les cancers du cardia

Brenner H et al. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. Cancer 2000;118:31-5

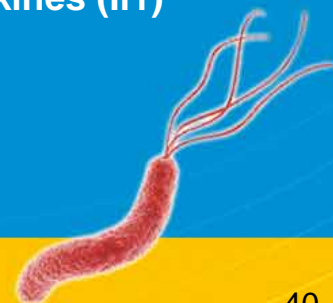


Facteur augmentant le risque de cancer : la conjugaison des facteurs

		Odd ratio pour le risque de carcinome gastrique	
Bactérie \ Hôte		IL-1B-511*T (carrier)	IL- 1RN*2 /*2 (homozygote)
	vacAs1	87	32
	vacAm1	7,4	8,8
	cagA	25	23

IL-1B-511*T et IL- 1RN*2 /*2 : génotypes proinflammatoires des interleukines (Il1)

d'après Figueiredo J Natl Cancer Inst 2002;94:1680-7



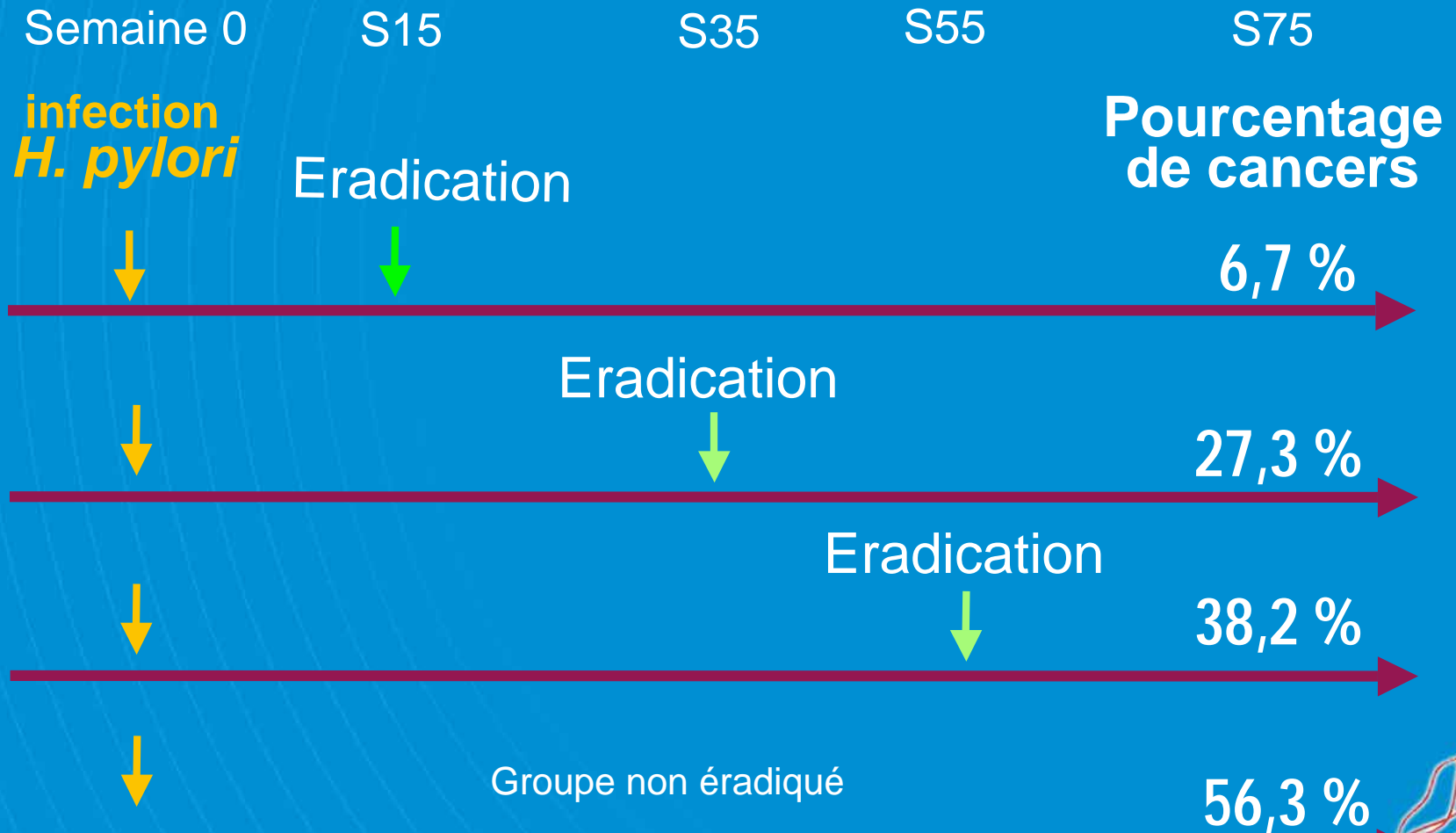
Effet de l'éradication sur le cancer

- Dans des modèles animaux : plus l'éradication d'*H. pylori* est précoce moins il y a de survenue de cancer
- En cas de lésions précancéreuses : les lésions peuvent régresser au moins pour l'atrophie
- Une seule étude randomisée publiée à grande échelle en prévention du cancer gastrique dans une population à haut risque : effet bénéfique démontré s'il n'y a pas de lésions précancéreuses initiales

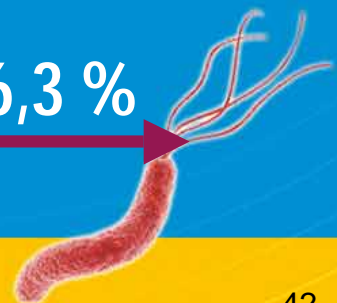
Nozaki K et al. Effect of early eradication on Helicobacter pylori related gastric carcinogenesis in mongolian gerbils. *Cancer Sci* 2003;94:235-239
Correa P et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-Helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881-8.
Wong Bc et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China. *JAMA* 2004;291:187-94.



Effet de l'éradication préventive de *H. pylori* dans un modèle animal (gerbille)

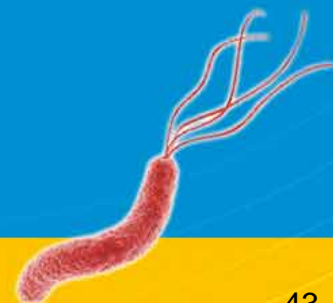


Nozaki K et al. Cancer Sci 2003;94:235-239



Effet de l'éradication en cas de lésion précancéreuse

- **L'éradication d'*Hp* augmente le taux de régression des lésions précancéreuses dans cette étude randomisée contrôlée**
 - En cas d'atrophie : RR = 8,7
 - En cas de métaplasie intestinale : RR = 5,4
- **De plus, un apport en antioxydants dans l'alimentation (acide ascorbique et bêta carotène) pourrait avoir un intérêt sur le taux de régression des lésions précancéreuses**



Effet de l'éradication en prévention primaire

- 1 630 porteurs sains d'une infection par *Helicobacter pylori* en Chine, âgés de 35 à 65 ans, randomisés :
 - 813 sujets recevant le placebo
 - 817 sujets recevant une trithérapie pendant 14 jours (oméprazole, amoxicilline-a.clavulanique, métronidazole)
 - Endoscopie + biopsies à l'inclusion
 - Suivi : 7,5 ans
 - Résultats :
 - Population totale : 11 cancers dans groupe placebo vs 7 dans le groupe éradiqué ($p = 0,33$) (tendance à la diminution mais non significative)
 - Chez les 988 patients sans lésion précancéreuse : 6 cancers dans groupe placebo vs 0 dans groupe éradiqué ($p = 0,02$) significatif
- ➔ **Aucun cancer ne s'est développé dans le groupe éradiqué sans lésions prénéoplasiques**

Wong Bc et al JAMA 2004;291:187-94.



H. pylori et cancer gastrique : conclusions

- Le cancer gastrique reste un problème de santé publique
- Il est l'aboutissement de l'histoire naturelle de la gastrite chronique à *H. pylori*
- Le risque relatif de cancer en cas d'infection a pu être initialement sous estimé
- 1 à 3 % de la population infectée fera un cancer
- **Ce risque est augmenté en cas :**
 - de bactérie virulente (vacA s1 m1, CagA+),
 - d'histoire familiale, de génotype pro inflammatoire des interleukines,
 - de lésions préneoplasiques
 - de faible apport alimentaire en anti-oxydants
- **Pourtant, il peut être réduit par l'éradication de *H. pylori* d'autant plus qu'elle est précoce**



Helicobacter pylori et reflux gastro-oesophagien

- L'infection à *Helicobacter pylori* n'est pas plus fréquente en cas de RGO et semblerait au contraire moins fréquente.
- Mais, le traitement par IPP en cas d'infection avérée favoriserait l'atrophie gastrique et potentiellement le cancer gastrique.
- L'éradication n'affecte donc pas les symptômes de RGO, mais stopperait la progression de l'atrophie gastrique et pourrait même conduire à sa régression.

Malfertheiner P et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007;56:772-81

Zerbib F. L'infection par *H. pylori* ou son éradication jouent-elles un rôle dans le reflux gastro-oesophagien ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:427-31



Helicobacter et dyspepsie non ulcéreuse

- **Cette pathologie est fréquente :**
 - 15 à 40 % de la population adulte
 - 25 à 50 % seulement consultent
- **La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* en cas de dyspepsie non ulcéreuse est supérieure à celle retrouvée dans la population générale**
- **Pourtant le rôle d'*Helicobacter pylori* et le bénéfice de son éradication sont discutés :**
 - seulement 7 à 10 % des sujets éradiqués sont améliorés
 - il faut traiter 10 à 15 patients pour en soulager 1 seul

Jian R, Coffin B. L'infection par *Helicobacter pylori* doit-elle être prise en compte chez un malade souffrant de dyspepsie ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:432-9

Talley NJ, Quan C. Review article: *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;Suppl 1:58-65



Helicobacter et dyspepsie chronique non explorée

- **Différentes stratégies thérapeutiques sont possibles sans consensus actuel :**
 - test respiratoire suivi de l'endoscopie chez les patients Hp+,
 - endoscopie d'emblée,
 - traitement empirique par IPP,
 - test respiratoire suivi d'un traitement d'éradication si positif (test and treat).
- ➔ La conférence de consensus Maastricht III recommande cette dernière option, chez un patient de moins de 45 ans, sans signes d'alarmes et dans les pays où la prévalence > 20 %.

Jian R, Coffin B. L'infection par *Helicobacter pylori* doit-elle être prise en compte chez un malade souffrant de dyspepsie ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:432-9



Impact de la stratégie « test and treat »

- 708 patients avec dyspepsie haute, âge < 55 ans
- Randomisation et diagnostic d'infection à *Hp* :
 - Test invasif : fibroscopie gastrique + test respiratoire (n = 352)
 - Test non invasif : test respiratoire seul (n = 356)
- Résultats :
 - Sujets infectés par *H pylori* (éradiqués par trithérapie) : 51 % dans le groupe fibro et 48 % dans le groupe test respiratoire seul
 - Score évaluant la dyspepsie :
 - initialement : 10,2 (groupe fibro) vs 10,3 (groupe test seul)
 - à 12 mois : 5,4 (groupe fibro) vs 5,6 (groupe test seul)
 - diminution moyenne du score : 4,8 (groupe fibro) vs 4,6 (groupe test seul)
 - Endoscopie pratiquée ultérieurement dans le suivi pour 8,2 % des sujets du groupe test seul, contre 1,7 % dans le groupe fibroscopie initiale
 - Aucune pathologie maligne dépistée par l'endoscopie dans l'étude
 - ➔ **Mêmes résultats sur la symptomatologie de la dyspepsie des stratégies « test and treat » ou fibroscopie initiale, mais test respiratoire moins gênant et moins stressant que la fibroscopie**

McColl et al. Randomized trial of endoscopy with testing for *H pylori* testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ* 2002;324:999-1002



Helicobacter pylori et pathologies extradiigestives

- ***Helicobacter pylori* est lié aussi à des affections extradiigestives comme :**
 - l'anémie ferriprive vraisemblablement par :
 - saignement d'une gastrite chronique érosive,
 - diminution de l'absorption de fer
 - consommation du fer par la bactérie
 - le purpura thrombopénique idiopathique
 - forte prévalence de *H. pylori* (58 %)
 - amélioré par l'éradication (réponse complète ou partielle à l'éradication de *H. pylori* chez 50 % des malades à confirmer par essais en double aveugle *versus* placebo)
- **D'autres pathologies ont été attribuées à *Helicobacter pylori* mais sans preuves suffisantes actuellement (troubles cardiovasculaires, AVC, pathologies auto-immunes, migraines...)**





Diagnostic de l'infection à *H. pylori*



Comment diagnostiquer ?

- **Le diagnostic de l'infection peut se faire :**
 - soit par des méthodes invasives (prélèvement *in situ*, nécessitant la pratique d'une fibroscopie) :
 - examen anatomopathologique
 - culture
 - technique PCR
 - test rapide à l'uréase
 - soit par des méthodes non invasives :
 - sérologie
 - recherche d'antigènes dans les selles
 - test respiratoire à l'urée marquée

De Korwin JD. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à H. pylori. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:380-90
Afssaps Rapport public d'évaluation juin 2006



Méthodes invasives

Type	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
Examen anatomo-pathologique	> 90 %	> 90 %	<ul style="list-style-type: none">- diagnostic histologique des lésions- performances	<ul style="list-style-type: none">- fiabilité dépendant du site, du nombre et de la taille des biopsies et de l'expérience de l'anatomo-pathologiste
Culture	80 à 95 %	= 100 %	<ul style="list-style-type: none">- réalisation d'un antibiogramme- marqueurs de virulence de la bactérie	<ul style="list-style-type: none">- conditions difficiles de transport (bactérie fragile : < 4 heures à 4°C ou dans milieux spéciaux) et de culture
Test rapide à l'uréase	> 80 %	95 %	diagnostic rapide (lecture < 4 heures)	<ul style="list-style-type: none">- si négatif à compléter par l'examen anatomopathologique,- ↓ sensibilité en cas de faible densité d'<i>Helicobacter</i>
Amplification génique (PCR)	> 90 %	≈ 100%	<ul style="list-style-type: none">- conditions de transport et de conservation facile- résultat rapide,- teste la sensibilité aux macrolides	<ul style="list-style-type: none">- coût élevé- disponibilité limitée



Méthodes non invasives

Type	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
Recherche d'antigènes dans les selles	Variable ≈ 92 %	Variable ≈ 93 %	<ul style="list-style-type: none">- simplicité notamment chez l'enfant- contrôle plus précoce de l'efficacité du traitement	<ul style="list-style-type: none">- variabilité des résultats chez l'enfant- moins spécifique que les autres tests,- recueil désagréable pour le patient- délai de réalisation / traitement par IPP ou antibiotiques- coût
Sérologie	Variable 60 à 95 %	Variable 60 à 95 %	<ul style="list-style-type: none">- marqueurs de virulence- pas de délai / traitement par IPP ou antibiotiques- simplicité	<ul style="list-style-type: none">- faux positifs (Ac diminuent 4 à 6 mois après éradication mais de manière inconstante)
Test respiratoire à l'urée marquée	98 %	98,5 %	<ul style="list-style-type: none">- performances (avant ou après éradication)- facilité- simplicité	<ul style="list-style-type: none">- délai / traitement : nécessité d'arrêt des IPP depuis 2 semaines et des antibiotiques depuis 4 semaines- non utilisable chez le jeune enfant



Recommandation de Maastricht III

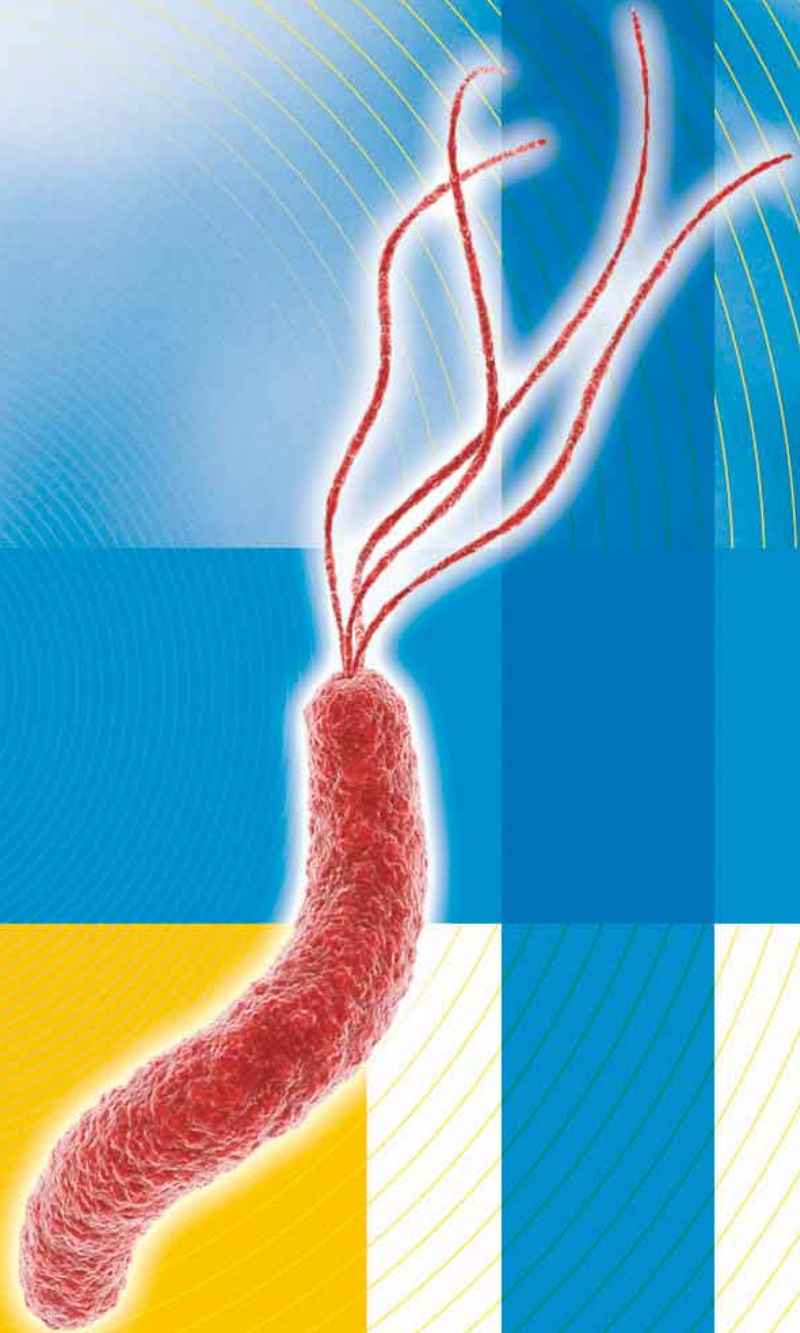
- **En pratique, quand une endoscopie n'est pas nécessaire, les examens recommandés sont :**
 - test respiratoire dans le diagnostic d'infection et dans le contrôle de l'éradication (examen de référence dans ce cas)
 - sérologie quand il y a un risque de faux négatifs : ulcère hémorragique, lymphome du MALT, atrophie gastrique, traitement récent par IPP ou antibiotiques
 - sinon, recherche d'antigènes dans les selles (préférentiellement avec AC monoclonaux)

Malfertheiner P et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III consensus report. Gut 2007;56:772-81





L'éradication



Principes de l'éradication

- **Association d'antisécrétoire et de 2 antibiotiques : trithérapie**
 - Les IPP sont les seuls antisécrétoires recommandés
 - Les antibiotiques agissent par voie systémique et non locale
- **Le respect par le patient du traitement prescrit est un critère important de succès**
- **Cas particuliers :**
 - Chez l'enfant, les associations thérapeutiques sont les mêmes, seules les doses changent et seul l'oméprazole possède une AMM dans cette indication.
 - En cas d'ulcère gastrique ou d'ulcère duodéal compliqué, un traitement par IPP seul est poursuivi après la trithérapie pendant 3 à 7 semaines selon la taille de l'ulcère et les symptômes



Traitement de première intention en France : trithérapie

- 7 à 14 jours
- IPP + clarithromycine + amoxicilline
IPP + clarithromycine + imidazolé
(si contre-indication aux bêta-lactamines)
- IPP + amoxicilline + imidazolé
(si contre-indication à la clarithromycine)

Malfertheiner P et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III consensus report. Gut 2007;56:772-81
Afssaps Prise en charge thérapeutique de l'éradication de Helicobacter Pylori chez l'adulte et l'enfant. Septembre 2005



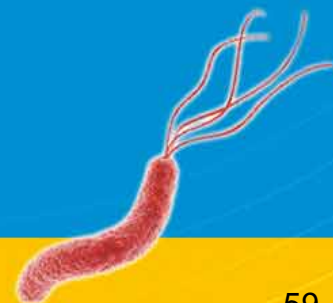
Un contrôle de l'éradication systématique

La trithérapie de première intention a un risque d'échec de 30 % en cas de durée de 7 jours
(ce risque est diminué en cas de prescription d'emblée à 14 jours)

- **Le test respiratoire à l'urée ^{13}C est le plus performant des tests indirects et l'examen de référence pour le contrôle de l'éradication d' *H. pylori***
- **La sérologie n'est pas indiquée (les Ac. diminuent 4 à 6 mois après l'éradication et de manière inconstante)**

De Korwin JD. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:380-90

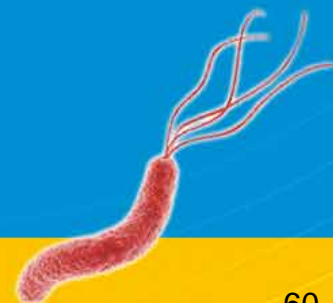
Malfërtheiner P et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007;56:772-81



En cas d'échec

- **Traitement de 2^{ème} intention**
 - 14 jours préférentiellement
 - IPP + amoxicilline + imidazolé
- **Si échec, antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme**

Malfertheiner P et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III consensus report. Gut 2007;56:772-81
Afssaps Prise en charge thérapeutique de l'éradication de Helicobacter pylori chez l'adulte et l'enfant. Septembre 2005





Recommandations



Différentes recommandations

- **En France**

- Conférence de consensus de 1995 révisée en 1999
- Recommandations de la société française d'endoscopie digestive 2003 (SFED)
- Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. Afssaps septembre 2005

- **En Europe (European *Helicobacter* Study Group)**

3 conférences de consensus

- Maastricht I : 1997 Gut 1997;41:8-13,
- Maastricht II : 2000 Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-80
- Maastricht III : 2005 Gut 2007;56:772-81



Recommandations des différentes conférences de consensus concernant l'éradication d'*Helicobacter pylori*

	Maastricht III 2005	Maastricht II 2000	Conférence de consensus française (1995-1999)
Lymphome du MALT	+	+	+
Apparentés du premier degré de malades ayant eu un cancer gastrique	+	+	-
Malades ayant eu une résection pour cancer gastrique	+	+	-
Lésions préneoplasiques (atrophie gastrique)	+	+	-
Souhait du patient	+	+	-
Ulcères gastro-duodénaux	+	+	+
Dyspepsie non explorée	+	+	Pas abordé
Dyspepsie non ulcéreuse	+	+	-
AINS ou aspirine à faible dose	+	-	-
RGO	-	-	-
RGO sous IPP au long cours	+	+	-
Thrombopénie idiopathique	+	+	Pas abordé
Anémie ferriprive	+	+	Pas abordé
Autres pathologies extra-digestives	-	-	Pas abordé



Nouvelles recommandations de Maastricht III*

- **Dyspepsie sans signes d'alarme < 45 ans**
 - Si prévalence de l'infection à *H. pylori* > 20% : « test and treat » stratégie adaptée
 - Si prévalence de l'infection à *H. pylori* < 20 % : « test and treat » est une stratégie équivalente à celle d'un traitement empirique par IPP
- **Patients sous IPP au long cours dans le cadre du RGO : test et éradication**
- **Patients sous AINS et aspirine à faible dose :**
 - Eradication intéressante mais insuffisante pour prévenir complètement les ulcères aux AINS
 - Test chez les malades naïfs et éradication avant mise sous AINS
 - Test et éradication chez les malades ayant saigné sous aspirine à faible dose

* En attendant une nouvelle conférence de consensus française



Nouvelles recommandations de Maastricht III*

Dans le cancer gastrique :

- **Recommandations de recherche et d'éradication d'*Helicobacter pylori* :**
 - Gastrectomies partielles pour cancer
 - Atrophie gastrique
 - Apparentés du premier degré de malades ayant eu un cancer gastrique
 - Malades désirant une éradication préventive

* En attendant une nouvelle conférence de consensus française



En pratique selon Maastricht III, l'éradication et la recherche de *H. pylori* sont recommandées dans les situations suivantes :

- **Ulcères gastriques et duodénaux**
- **Lymphomes du MALT**
- **Cancer gastrique :**
 - Apparentés du premier degré de malades ayant eu un cancer gastrique
 - Malades ayant eu une résection pour cancer gastrique
 - Lésions prénéoplasiques (atrophie gastrique)
- **Souhait du patient**
- **RGO sous IPP au long cours**
- **Dyspepsies non explorées et explorées non ulcéreuses**
- **AINS au long cours**
- **Ulcère saignant sous aspirine à faible dose**
- **Anémie ferriprive inexpliquée**
- **Purpura thrombopénique idiopathique**

