



> Journée du Trocadéro <
Journée Paris Ile-de-France
Samedi 4 octobre 2008, Paris

Helicobacter pylori

Docteur Robert Chollet, Paris

Biopsies systématiques sur muqueuse normale et combien ?



INDICATIONS A RECHERCHER UNE INFECTION A HELICOBACTER

- **Etablies**

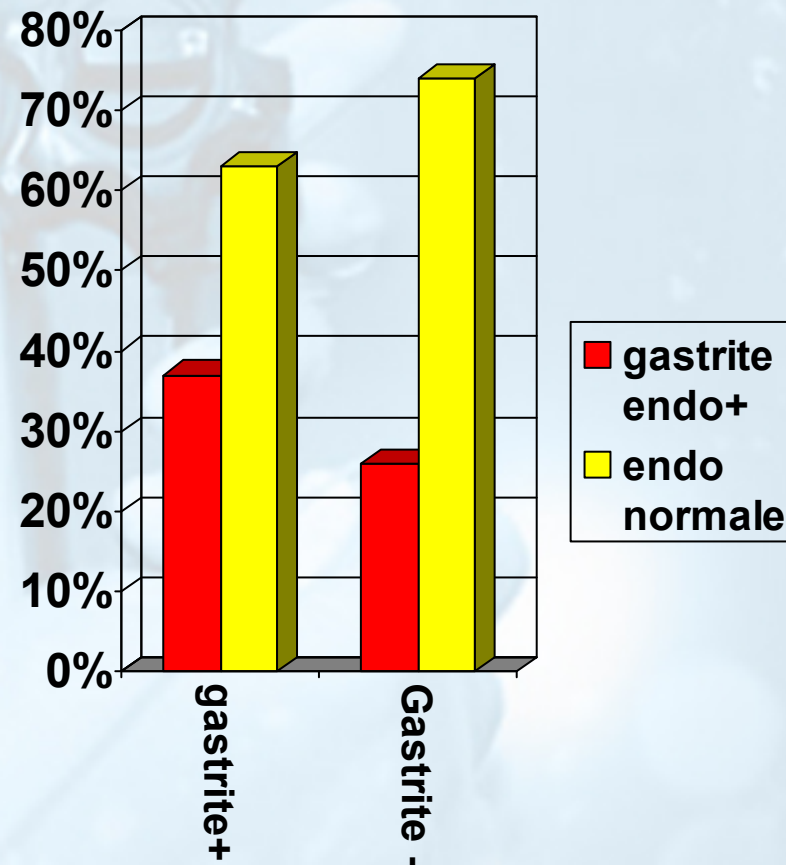
- Ulcère gastrique ou duodéal.
- Lymphome gastrique du MALT.
- Après résection d'un cancer gastrique (endoscopique ou chirurgicale).
- Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré.
- Dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle.
- Préférence du malade.

- **Controversées**

- RGO (traitement IPP au long cours)
- Traitement au long cours par AINS ou Aspirine à faible dose.
- Anémie ferriprive inexpiquée
- Lésions précancéreuses gastriques : atrophie et ou métaplasie intestinale.

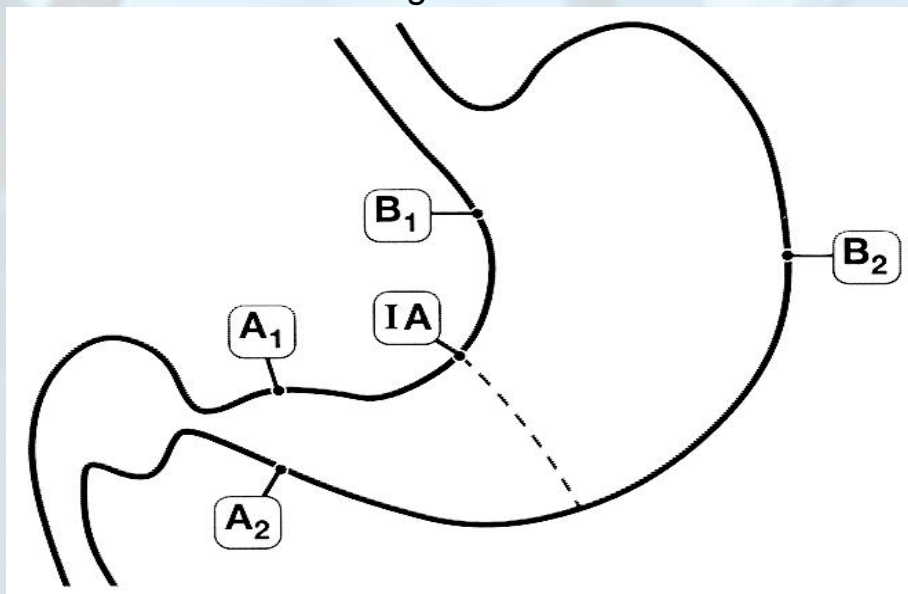
MUQUEUSE NORMALE ?

- Le diagnostic de gastrite est HISTOLOGIQUE.
- Les lésions élémentaires décrites au cours de la gastrite sont nombreuses et peu spécifiques :
 - Erythème, congestion, érosion, nodule, atrophie muqueuse, pétéchiées...
 - Tytgat GNJ. Endoscopy 1992:34-40



LOCALISATION DES BIOPSIES

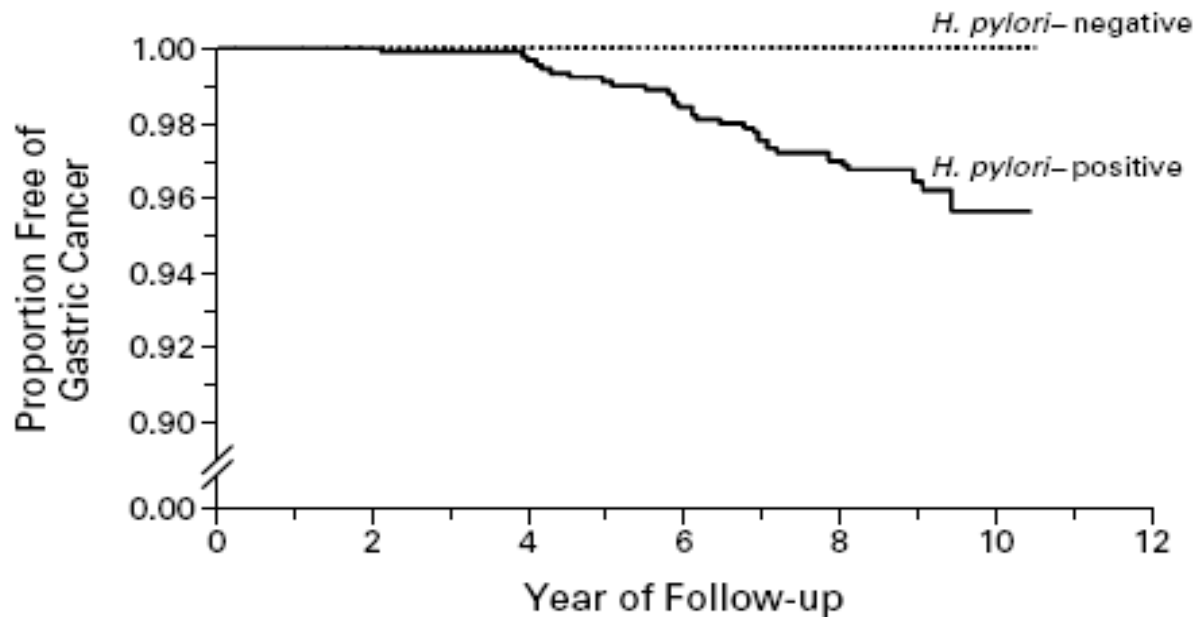
- Au minimum 2 biopsies antrales (3 cm du pylore) et 2 Fundiques (8 cm du cardia).
 - Faire le diagnostic d'infection à *Helicobacter Pylori*
 - Genta RM. *Gastrointest Endosc* 1994:342-5
 - Préciser le type de la gastrite selon la classification de Sydney.
 - La métaplasie intestinale et le maximum de l'atrophie sont retrouvées au niveau de l'angle.
 - Dixon M. *Am J Surg Pathol.* 1996:1161-1181



UTILITE DANS LA PREVENTION DU CANCER DE L'ESTOMAC ?



CANCER ET HELICOBACTER PYLORI



No. AT RISK

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

Figure 1. Kaplan–Meier Analysis of the Proportion of *H. pylori*-Positive and *H. pylori*-Negative Patients Who Remained Free of Gastric Cancer.

During follow-up, gastric cancer developed in 36 of the 1246 *H. pylori*-infected patients (2.9 percent) but in none of the 280 uninfected patients ($P < 0.001$).

CANCER ET HELICOBACTER PYLORI

- 12 études, 1228 cancers gastriques et 3406 contrôles.
- Association Hp et cancer gastrique (cardia exclu) : OR 2,97 (95% CI 2,34-3,77)

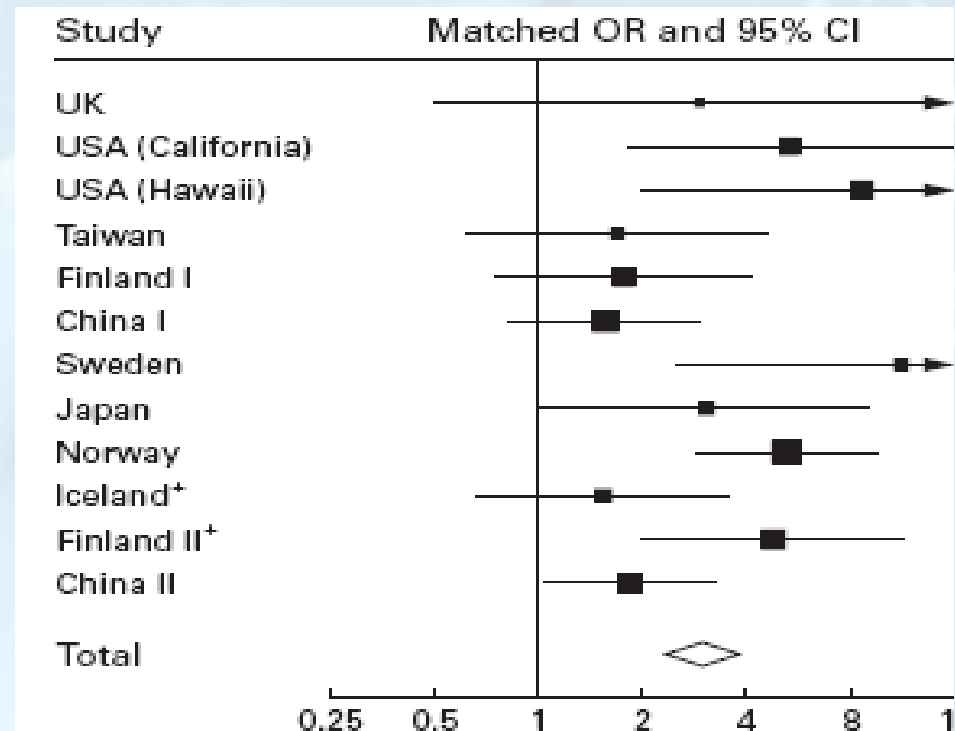


Figure 2 Matched odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the association between *Helicobacter pylori* infection and non-cardia gastric cancer, overall and by study. The area of the square is proportional to the study size. The diamond shows the OR value for all studies combined, with 95% CI represented by the horizontal points. ⁺Unpublished data.

PREVENTION METAPLASIE INTESTINALE

- 435 patients Hp+. Eradication (220) ou placebo (215). Suivi 5 ans. 184 HP- (164/20).
- Facteurs de risque indépendant de progression de la métaplasie :
 - Infection HP persistante: OR 2,14; 95% CI : 1,45-3,16
 - Age > 45 ans : OR 1,95; 95% CI : 1,24-3,07
 - Consommation d'alcool : OR 1,61; 95% CI : 1,06-2,44
 - Consommation d'eau locale: OR 1,74; 95% CI : 1,13-2,67
 - Sexe masculin : OR 1,51; 95% CI : 1,03-2,67

Table 3 Odds ratio (OR with 95% confidence interval (CI)) for progression of intestinal metaplasia (IM) according to *Helicobacter pylori* treatment and/or final *H pylori* status

	IM deterioration	No IM deterioration	OR (95% CI)	p Value
OAC group	104 (45.2%)	116 (56.6%)	0.63 (0.43–0.93)	0.018
Placebo group	126 (54.8%)	89 (43.4%)	1.0 (referent)	
OAC+HP–ve	68 (37.6%)	96 (55.5%)	0.48 (0.32–0.74)	<0.001
Placebo+Hp+ve	113 (62.4%)	77 (44.5%)	1.0 (referent)	
Hp+ve at 5 y	146 (65.8%)	97 (47.3%)	2.14 (1.45–3.16)	<0.001
Hp–ve at 5 y	76 (34.2%)	108 (52.7%)	1.0 (referent)	

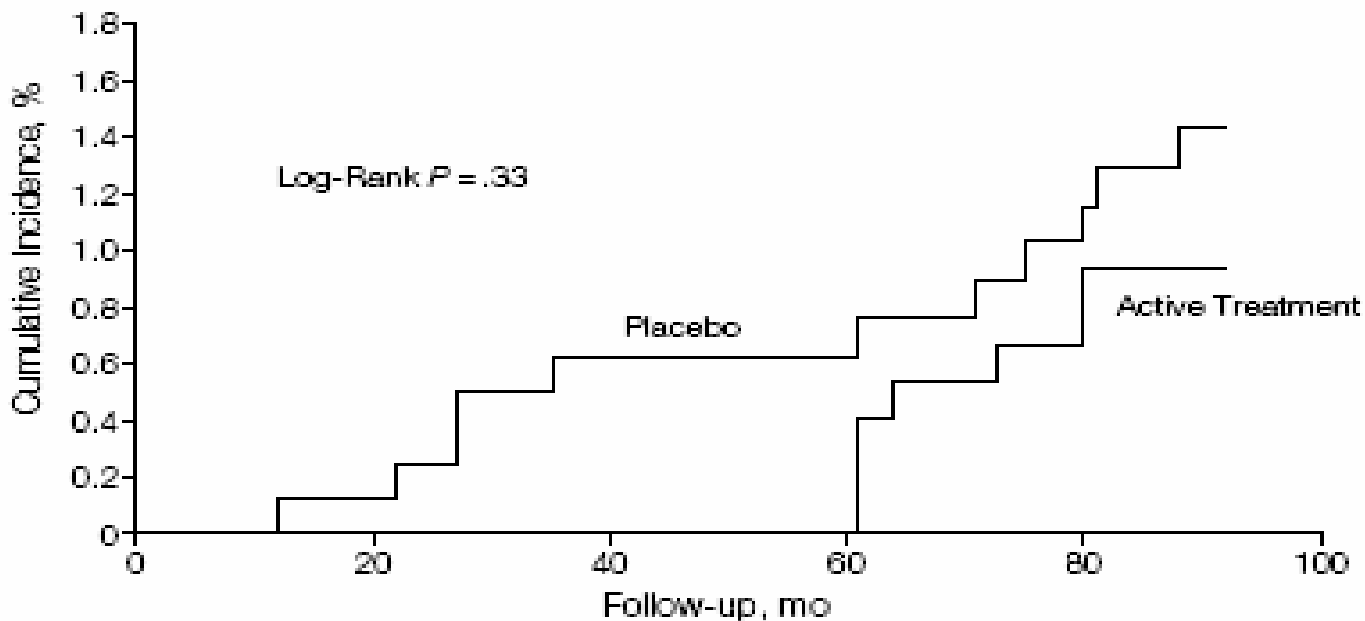
Hp+ve, *H pylori* infected; Hp–ve, *H pylori* negative.
OAC, omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin.

Leung WK. Gut. 2004;12444-1249

PREVENTION CANCER

•1630 patients. Eradication (OAM) 817 (82%), Placebo 813 (8%).
 Fibroscopie initiale et à 5 ans. Suivi 7,5 ans

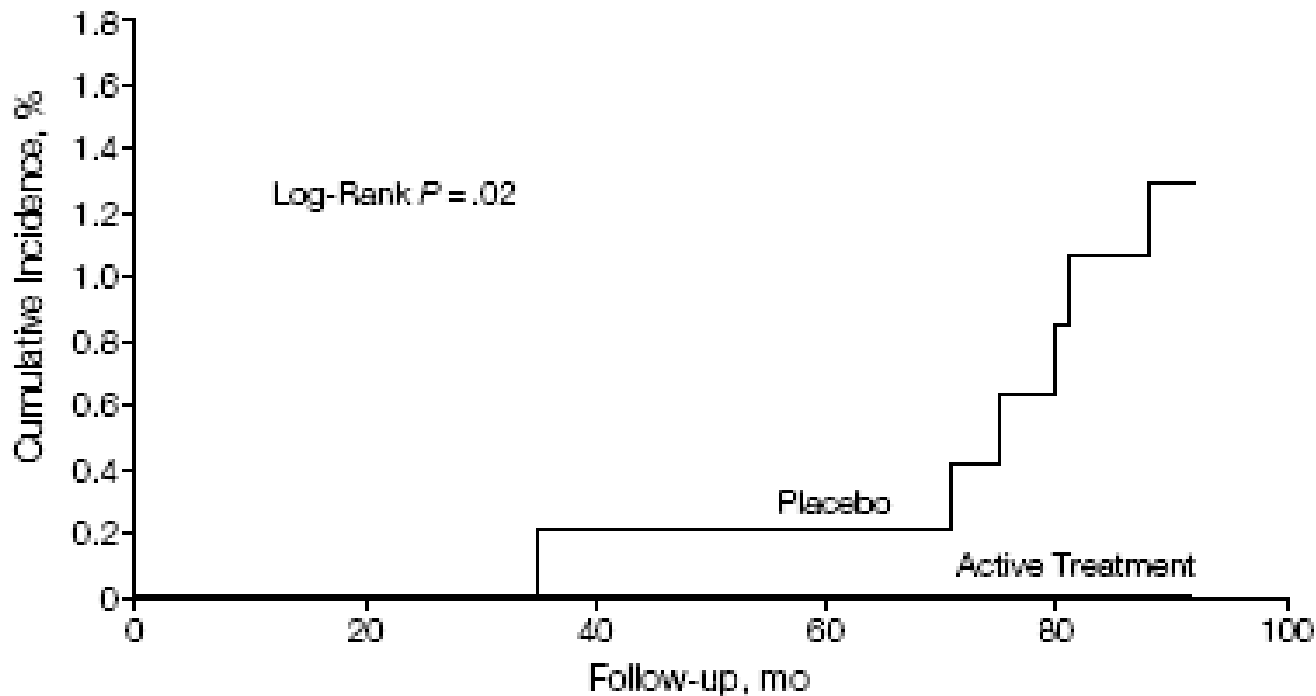
Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of Gastric Cancer Development With Respect to Treatment



No. at Risk						
Active Treatment	817	806	796	790	747	
Placebo	813	790	781	774	741	

PREVENTION CANCER

Figure 3. Kaplan-Meier Analysis of Gastric Cancer Development With Respect to Treatment in Participants With No Atrophy, Intestinal Metaplasia, or Dysplasia



	No. at Risk	0	20	40	60	80
Active Treatment	485	479	475	470	444	
Placebo	503	489	485	483	460	

RECOMMANDATIONS : MAASTRICHT III

- Dépistage et traitement de la famille au 1er degré de patients atteints de cancer gastrique.
- L'éradication d'Hp réduit potentiellement le risque de cancer gastrique mais le moment idéal est avant l'apparition des lésions précancéreuses (métaplasie intestinale, atrophie).
- MAIS de nombreux obstacles à la mise en place d'une prévention globale du cancer gastrique (résistance aux antibiotiques, coûts...).

DIFFÉRENTES LIGNES DE TRAITEMENT

UTILITE DE LA MISE EN CULTURE ET QUAND ?



FACTEURS D'ÉCHEC DU TRAITEMENT

- **Efficacité limitée des antibiotiques par un pH intragastrique trop bas.**
 - Patients hypersécréteurs acides
- **Concentration bactérienne importante**
 - Effet antiseptique du bismuth
 - Probiotiques
 - Effet bénéfique de la consommation d'alcool
- **Concentration des antibiotiques insuffisantes.**
 - **Défaut de compliance (effets secondaires≈30%)**
 - Responsabiliser les patients.
 - Diminuer les effets secondaires (probiotiques).
- **Résistance aux antibiotiques.**

QUEL TRAITEMENT PROPOSER EN 1^{ER} INTENTION

- Les recommandations proposées en France sont :
 - PAC500 (IPP double dose/j+amoxicilline 1gx2/j+clarithromycine 500mgx2/j) durant 7 jours.
 - PMC500(IPP double dose/j+métronidazole 500mgx2/j+clarithromycine 500mgx2/j) durant 7 jours, en cas d'allergie aux pénicillines.
- Les résultats en France sont médiocres :
 - PAC500 : de 56 à 84 %
 - PMC500 : de 61 à 70 %

AMELIORATION DU TRAITEMENT EN 1^{er} INTENTION : modification du schéma

- Le schéma PMC a été comparé au schéma PAC :
 - En l'absence de résistance à la clarithromycine : 97 versus 88%
 - En présence d'une résistance à la clarithromycine : 50 versus 18%
 - En présence d'une résistance à la métronidazole : 72 versus 97%
- le schéma PMC doit être proposé en 1^{er} intention si le taux de résistance au métronidazole est inférieur à 40%.

AMELIORATION DU TRAITEMENT DE 1^{er} INTENTION : modification de durée

- La durée idéale est discutée (7, 10 ou 14 jours).
 - Une méta-analyse montre qu'une durée de traitement de 14 jours augmente le taux d'éradication de 12%.
 - Une étude multicentrique italienne portant sur 909 patients, a comparé une association oméprazole+amoxicilline+clarithromycine durant 7 ou 14 jours
 - Taux d'éradication en PP : **83,6% versus 84,9% p=0,71**
 - Taux d'éradication en ITT : **79,7% versus 81,7% p=0,53**

Ford A. Can J Gastroenterol 2003:36B-40B.

Zagari RM. Gut 2007:475-479

RECOMMANDATIONS MAASTRICHT III

- Il existe un avantage modéré à proposer une association IPP+clarithromycine+métronidazole (PMC) par rapport à l'association IPP+amoxicilline+clarithromycine (PAC)
- PAC et PMC peuvent être recommandés si la prévalence de la résistance à la clarithromycine est inférieure à 15-20%
- PMC est préférable si la prévalence de la résistance au métronidazole est inférieure à 40%.
- Quadrithérapie comprenant un sel de bismuth est une alternative thérapeutique (mais indisponible en France).

QUEL TRAITEMENT APRES UN PREMIER ECHEC

	OAC7	OAC14	OAM14	Adapté
Intention de traiter	27/57 47,4%	20/58 34,5%	36/57 63,2%	84/113 74,3%
Per protocole	26/52 50%	15/44 34,1	31/43 72,1	65/83 78,3

Une étude Française multicentrique a étudié 4 schémas en 2^{ème} ligne

OAC7 ou OAC14 versus adapté $p < 0,01$

OAM14 versus adapté NS

RECOMMANDATIONS MAASTRICHT III

- Il est inutile de proposer un schéma comprenant de la clarithromycine si cet antibiotique a été employé initialement car la résistance à la clarithromycine entraîne un échec quasi systématique.
- Deux schémas ont proposé 2^{ème} ligne par la conférence de consensus Maastrich III :
 - Soit une trithérapie comprenant un IPP double dose+amoxicilline ou tétracycline+ métronidazole durant 14 jours.
 - Soit une quadrithérapie comprenant un sel de bismuth+IPP double dose+ tétracycline +métronidazole.

TRAITEMENT DE 3^{ème} LIGNE : RIFABUTINE

Echec d'un schéma PAC500, 130 patients.

Table 1. Clinical and demographic variables of patients failing to eradicate *H. pylori* infection

Number of patients (intention-to-treat)	Gender (M/F)	Age (M/F; years)	Diagnosis	Previous failed eradication (mean)
63	35/28	50.3 ± 13.9/50.6 ± 13.2	38 NUD; 25 oesophagitis	1
67	27/40	52.2 ± 15.4/53.9 ± 11.7	4 DU; 36 NUD; 27 oesophagitis	3.2
130 (total)	62/68	51.8 ± 14.8/51.7 ± 12.5	4 DU; 74 NUD; 52 oesophagitis	2.3

IPP + Amoxicilline 2 ou 3 g/j + Rifabutine 150 mg/j.

TRAITEMENT DE 3^{ème} LIGNE : RIFABUTINE

**Taux d'éradication en PP
et ITT : 90,8 %.**

**Taux d'éradication un
échec : 92,1%.**

**Taux d'éradication >1
échec : 89,5 %.**

**Taux d'éradication
2g amo : 92,1%.**

**Taux d'éradication
3g amo : 89,5 %.**

Table 5. Side-effects

	Number of patients reporting (%)
Nausea	5 (3.8)
Abdominal pain	5 (3.8)
Diarrhoea	8 (6.2)
Flu-like symptoms	4 (3.1)
Skin rash	4 (3.1)
Thrush (oral, vaginal)	5 (3.8)
Dizziness	4 (3.1)
Headaches	5 (3.8)
Lethargy	5 (3.8)
Others	7 (5.4)
Total patients (%)	52 (40)

TRAITEMENT DE 3^{ème} LIGNE : LEVOFLOXACINE

300 patients. Echec d'une première ligne d'éradication.
Oméprazole 40mg/J+ amoxicilline 2g/j+lévofloxacine 1g/j
durant 10 jours

- Taux d'éradication en PP : 81 %.
- Taux d'éradication en ITT : 77 %.

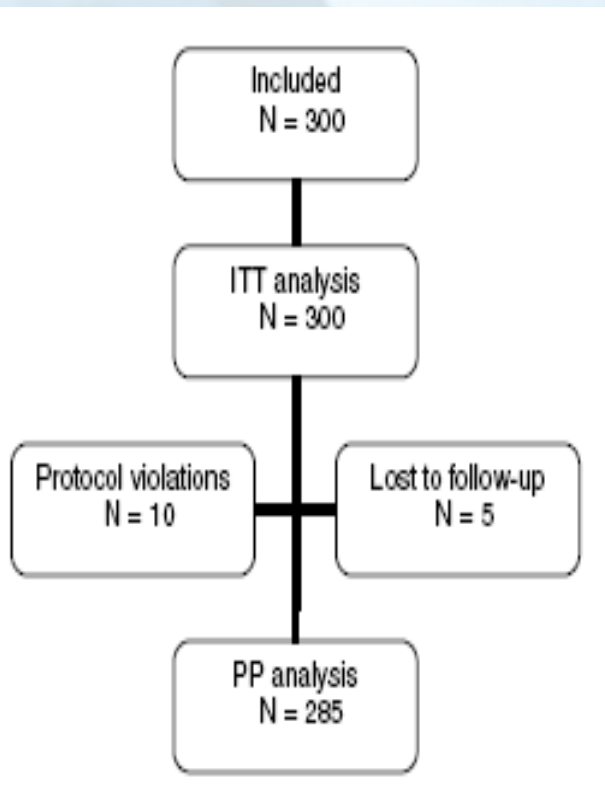


Table 1. Adverse Effects With the Levofloxacin-Based Regimen

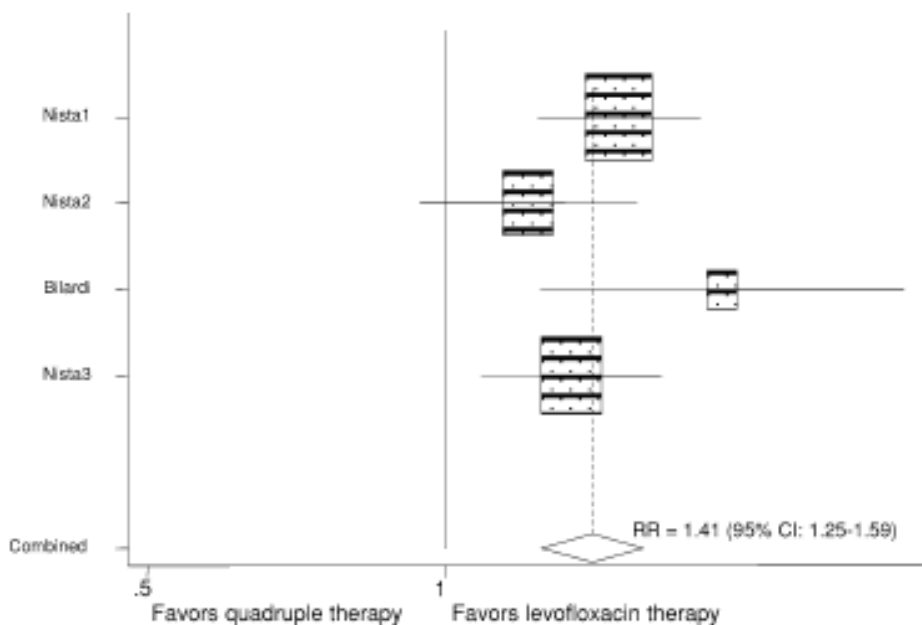
Adverse Effects	N (%)
Nausea	25 (8.3)
Metallic taste	15 (5)
Abdominal pain	10 (3.3)
Myalgias	8 (2.7)
Asthenia/anorexia	6 (2)
Diarrhea	5 (1.7)
Aphthous stomatitis	4 (1.3)
Vaginal candidiasis	3 (1)
Vomiting	2 (0.7)
Oral candidiasis	2 (0.7)
Rash	1 (0.3)
Total number of patients with adverse effects	66 (22)

TRAITEMENT DE 3^{ème} LIGNE : LEVOFLOXACINE

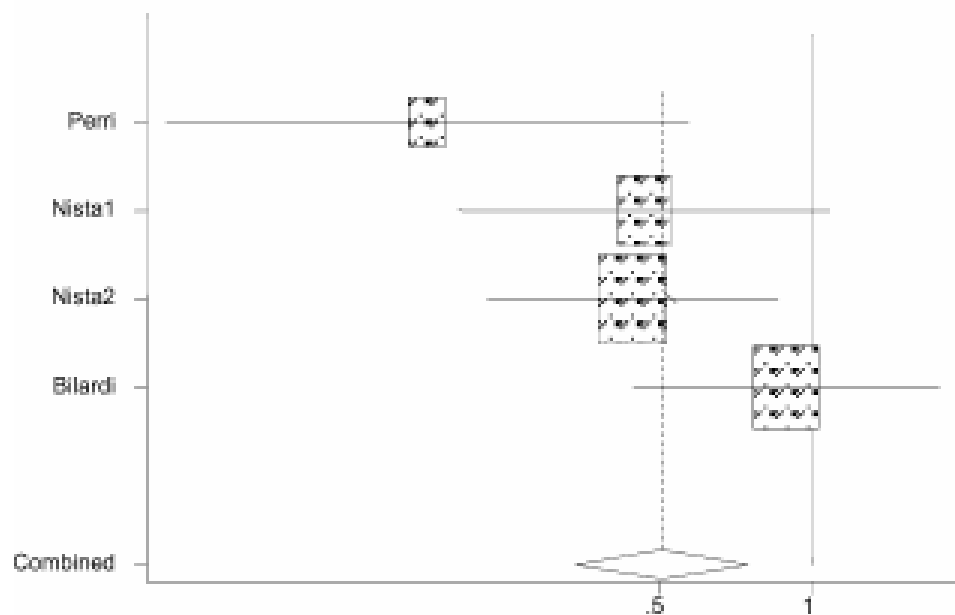
Méta-analyse comparant une trithérapie avec lévofloxacine versus une quadrithérapie. 4 essais (n=391).

Risque relatif d'éradication

Risque relatif d'effet secondaire



RR=1,41 [95% CI :1,25-1,59].



RR=0,51 [95% CI:0,34-0,75].

UTILITE DE LA MISE EN CULTURE ?

- La mise en culture est utile pour déterminer une résistance d'hélicobacter pylori aux antibiotiques.
 - En recherchant la sensibilité aux différents antibiotiques disponibles (macrolide, amoxicilline, imidazolé, fluoroquinolone, rifampicine, tétracycline).
 - En cherchant par PCR, la présence d'ADN d'hélicobacter pylori, augmentant la rentabilité diagnostique (20% de PCR+ avec culture -) et en déterminant des mutations de résistance aux antibiotiques (macrolide, cycline).
 - Ziskla V. Am J Surg Pathol 2006:242-248.
- Les techniques de culture sont difficiles et sont réalisées dans des laboratoires spécialisés.
- Le principale problème est la logistique avec un transport des prélèvements, rapide et à 4°, nécessitant l'emploi de carboglace.

QUAND REALISER UNE MISE EN CULTURE ?

- Il serait nécessaire de réaliser un antibiogramme en 1^{er} intention en cas de résistance primaire à la clarithromycine >15-20%.
 - Actuellement en France, elle est inférieure à 20%.
 - La deuxième ligne probabiliste est équivalente à une seconde ligne adaptée à l'antibiogramme.
- La culture doit être proposée avant d'envisager une troisième ligne.
- Laboratoire de référence : surveillance des résistances aux antibiotiques.

EN PRATIQUE

INFECTION à Hp

100

1^{er} ligne : PAC500

→ éradication ± 70%

→ 30

2^{ème} ligne : IPP+amo+metro

→ éradication ± 70%

→ 10

↓
Culture ± PCR

3^{ème} ligne : IPP+amo
± levo / Rifabutine

→ éradication ± 80%

→ 3

Biopsies sous IPP ou pas ?

Faut-il contrôler l'éradication ?



« Il n'est pas certain que tout soit certain »

Blaise Pascal

BIOPSIES SOUS IPP

- Le traitement par IPP entraîne :
 - Une clairance d'hélicobacter pylori de 50 % au niveau de l'antrum et de 25 % au niveau du corps fundique
 - Une diminution de l'infiltrat inflammatoire au niveau de l'antrum mais une augmentation au niveau du fundus.
- Pour augmenter la rentabilité, il vaut mieux attendre :
 - 2 semaines après l'arrêt des IPP.
 - 4 semaines après un traitement antibiotiques.
- La rentabilité du breath test à l'urée marquée est aussi diminuée.

Fiocca R. Ir J Med Sci 1992:93-104

Laine L. Ann Intern Med 1998 : 547-50.

FAUT-IL CONTROLER L'ERADICATION

- OUI pour les patients :
 - Maladie ulcéreuse
 - Lymphome de MALT
 - Résection d'un cancer gastrique
 - Symptômes persistants au cours de la dyspepsie.
- QUAND : 4 semaines après la fin du traitement d'éradication.
- COMMENT :
 - Au cours d'une endoscopie si son indication est obligatoire
 - Par un breath test à l'urée marquée au C13 (sensibilité et la spécificité est de 95 %).

Chey D. Am J Gastroenterol. 2007:1808-25

Gisbert JP. Aliment Pharmacol Ther 2004 : 1001-17