

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 09 février 2017
Par Mlle Davion Juliette**

**Prise en charge à l'officine de
l'ulcère gastroduodéal à *Helicobacter pylori* :
Quelles stratégies thérapeutiques ?**

Membres du jury :

Président : Dine Thierry, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie

Assesseur : Singer Elisabeth, Maître de Conférences en Bactériologie, Faculté de Pharmacie

Membre extérieur : Desbonnet Florence, Docteur en Pharmacie, La Bassée



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques

Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Madame Singer,

Pour votre aide et l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Je vous remercie également pour le temps que vous avez passé aux relectures, aux modifications et pour vos précieux conseils. Votre disponibilité et votre investissement depuis le début m'ont permis d'avancer étape par étape et de pouvoir mener à bien cette thèse.

A Monsieur le Professeur Dine,

De me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame Desbonnet,

De me faire partager votre expérience depuis ces dernières années et aujourd'hui encore, et d'avoir si gentiment accepté de faire partie de ce jury de thèse.

A toute l'équipe de la pharmacie des Augustins à La Bassée,

Chacune d'entre vous m'a apporté les connaissances et m'a accompagnée avec bienveillance dans la pratique de mon métier.

A mes parents, mes grands-parents, mon frère et Laura,

J'ai pu compter sur vous à chaque instant de mon parcours et dans ma vie de tous les jours.

Merci de m'avoir épaulée depuis le début et de m'avoir guidée dans cette voie.

A Dorian,

Pour l'amour et le soutien que tu me portes, au quotidien.

A Hélène et Emeline,

Mes amies de toujours, avec lesquelles je traverse chaque étape de ma vie.

A ma bande de copains de la fac,

Sandra, Elodie, Marion, Manon, Gabrielle et Charles. La faculté c'est bel et bien terminé ! Ces années passées avec vous ne les ont rendues que meilleures.

Une pensée particulière à mon amie et binôme de première année Océane. Notre motivation mutuelle l'une envers l'autre nous a permis de réussir, ensemble.

A toute ma famille et mes amis,

Tout simplement, merci.

Sommaire

Abréviations	12
Introduction	13
I/ <i>Helicobacter pylori</i>	15
1) La découverte d' <i>Helicobacter pylori</i> par Robin Warren et Barry Marshall en 1982.....	15
2) Epidémiologie.....	15
A) Au niveau mondial	15
B) Au niveau national	17
C) Mode de transmission.....	18
3) Morphologie et propriétés de la bactérie	18
4) Habitat	20
A) Présence dans l'estomac.....	20
B) Sa résistance à l'acidité gastrique	20
5) Conséquence de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> sur la muqueuse gastrique	20
A) Anatomie et physiologie de l'estomac	20
B) La gastrite et l'ulcère	21
6) Diagnostic de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	23
A) Méthodes non invasives	23
A.1) Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13	23
A.2) Sérologie	24
A.3) Test antigénique dans les selles	25
B) Méthodes invasives.....	26
B.1) Histologie	26
B.2) Culture et antibiogramme	27
B.3) L'amplification génique (PCR)	27
B.4) Test rapide à l'uréase	28
II/ Les ulcères à <i>Helicobacter pylori</i>	29
1) Description de la pathologie	29
A) Définition de l'ulcère	29
B) Physiopathologie	29
C) Symptômes.....	32
D) Diagnostic de l'ulcère (fibroscopie)	32
2) Complications.....	34
A) L'hémorragie digestive	34
B) La perforation ulcéreuse	34
C) La sténose ulcéreuse	35

D) Le cancer gastrique	36
III/ Le traitement des ulcères	37
1) Les molécules utilisées contre <i>Helicobacter pylori</i>	37
A) Mécanisme d'action et rôle des inhibiteurs de la pompe à protons	38
2) Les anciens traitements.....	40
A) La trithérapie standard	40
B) La thérapie séquentielle.....	40
B.1) Récapitulatif du traitement séquentiel :	42
B.2) Récapitulatif de la stratégie thérapeutique utilisée jusque début 2016, avant la parution des nouvelles recommandations	43
3) L'émergence des résistances.....	44
A) Les chiffres	44
B) Mécanismes d'action des résistances	44
B.1) Les ribosomes.....	45
B.1.1) Les macrolides	45
B.1.2) Les cyclines.....	46
B.2) Les acides nucléiques	47
B.2.1) Les fluoroquinolones.....	47
B.2.2) Les rifamycines.....	47
B.3) La paroi.....	48
B.3.1) Les Bêta-lactamines.....	48
C) Autres facteurs favorisant la résistance aux traitements	48
4) Les nouvelles stratégies thérapeutiques	50
A) Traitement de 1 ^{ère} ligne de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i>	50
A.1) La quadrithérapie concomitante	50
A.2) La quadrithérapie bismuthée	51
A.2.1) Le Pylera®	51
A.2.1.1) Indications.....	51
A.2.1.2) Formulation galénique et composition	51
A.2.1.3) Posologie et mode d'administration	53
A.2.1.4) Mode d'action	53
A.2.1.5) Contre-indications.....	54
A.2.1.6) Effets indésirables	55
A.2.1.7) Précautions d'emploi	56
A.2.1.8) Interactions médicamenteuses	57
A.2.1.9) Conditions de conservation.....	59
A.2.2) Tableau récapitulatif de la posologie journalière du Pylera® et de l'oméprazole 20 mg	59

A.3) Recommandations avant de commencer un traitement d'éradication.....	60
A.4) Contrôle de l'éradication.....	60
B) Traitement de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne	61
C) Récapitulatif de la stratégie thérapeutique actuelle d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte	62
D) Traitement d'éradication chez un enfant.....	63
E) Recommandations françaises par le Groupe d'Etude Français des <i>Helicobacter</i>	64
F) Remarques et réserves vis-à-vis des nouvelles stratégies thérapeutiques.....	68
F.1) Vis-à-vis du traitement concomitant	68
F.2) Vis-à-vis du Pylera®	68
F.3) Vis-à-vis du contrôle	68
G) Les traitements du futur	69
G.1) Modification des paramètres	69
G.2) La libre culture ou la détermination non invasive de la sensibilité à <i>Helicobacter pylori</i> aux antibiotiques.....	69
G.3) La pharmacogénétique	70
G.4) L'ajout de probiotiques.....	70
G.5) La vaccination	77
G.6) Autres	84
IV/ Le rôle du pharmacien d'officine	86
1) Cas du patient venant spontanément à la pharmacie pour des douleurs gastriques.....	86
2) Cas du patient ayant un ulcère gastroduodéal détecté et venant chercher son traitement à la pharmacie	91
A) Explication du traitement et conseils associés	91
B) Explication des effets indésirables	92
C) Explications des règles hygiéno-diététiques.....	94
C.1) Explications des conseils alimentaires.....	94
C.2) Arrêt du tabac	96
C.3) Eviter l'automédication	96
C.4) Autres.....	97
D) Amélioration de l'observance	97
3) Cas du patient venant chercher son test respiratoire pour le diagnostic in vivo de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> ou pour le contrôle de son éradication :.....	99
Conclusion.....	102
Bibliographie :	103
Annexes :.....	107

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ARNr	Acide ribonucléique ribosomique
ARNt	Acide ribonucléique de transfert
ATP	Adénosine triphosphate
C13	Carbone 13
C14	Carbone 14
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CO2	Dioxyde de carbone
COX	Cyclo-oxygénase
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
GEFH	Groupe d'Etudes Français des <i>Helicobacter</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
INR	International Normalized Ratio
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
ITT	Intention-to-treat
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase chain reaction
PLP	Protéines liant la Pénicilline
PP	Per-protocol
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SNFGE	Société Nationale Française de Gastro-entérologie
TNF	Tumor Necrosis Factor

Introduction

L'ulcère gastroduodéal n'est pas une pathologie méconnue des officines puisque l'Assurance Maladie annonce chaque année 90 000 nouveaux cas. Cette lésion de la paroi qui peut se situer soit au niveau de l'estomac, soit au niveau du duodénum a comme principale cause une bactérie : *Helicobacter pylori*.

Cela fait maintenant plus de trente ans que cette bactérie a été découverte et c'est au fil des années qui ont suivi que les chercheurs et scientifiques ont retenu que cette dernière était impliquée dans les pathologies de l'estomac : gastrite, ulcère, cancer gastrique, lymphome de MALT. Malgré cette avancée scientifique qui a permis de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies digestives, *Helicobacter pylori* est encore un sujet d'actualité puisqu'aujourd'hui plus d'une personne sur deux est infectée par celle-ci au niveau mondial et qu'aucune des stratégies thérapeutiques actuellement utilisées n'assure l'éradication de la bactérie d'une manière certaine. Et s'il est vrai que maintenant, l'infection est plus présente chez les sujets âgés en France et qu'on la rencontre moins chez les enfants en bas âge, la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine dans cette population, dans un contexte ou non d'automédication, nécessite une surveillance puisque ces médicaments peuvent augmenter le risque d'apparition d'ulcères.

L'ulcère nécessite d'être pris en charge, car non seulement il peut engendrer des symptômes désagréables pour le patient s'il n'est pas traité, mais l'ulcère non ou mal pris en charge ou encore pris en charge trop tard peut aussi entraîner des complications qui peuvent être graves. C'est le cas, par exemple, de l'ulcère gastrique qui peut se Cancériser.

Pour pouvoir traiter l'ulcère gastroduodéal lié à *Helicobacter pylori*, le principe est toujours resté le même depuis la découverte de l'implication de la bactérie dans la pathologie : nous avons recours pour son éradication à différents antibiotiques associés à un inhibiteur de la pompe à protons, ce qui permet à la fois une bonne cicatrisation de l'ulcère et d'éviter les rechutes. Ce qui a changé dans le traitement, c'est le choix de l'antibiotique, les modalités d'instauration d'un antibiotique par rapport à l'autre et la durée du traitement. Ainsi, alors que dans les années 1990, la trithérapie était l'unique façon de traiter la pathologie, on se tourne aujourd'hui vers la quadrithérapie concomitante ou la quadrithérapie bismuthée. Pourquoi ce changement ? C'est à cause de la résistance bactérienne, phénomène qui donne avec le temps la capacité à la bactérie de résister aux antibiotiques censés la tuer. Voyant de

ce fait l'efficacité de la première stratégie thérapeutique diminuer jusqu'à avoir un taux de pourcentage d'éradication qui n'était plus acceptable, celle-ci a alors été abandonnée en France et il a donc fallu trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la remplacer.

D'autres alternatives aux traitements classiques sont en cours d'étude pour essayer de trouver une meilleure façon de prendre en charge la maladie et de déjouer le phénomène de résistance qui est grandissant. C'est par exemple le cas de la vaccination qui laisse sous-entendre des résultats certainement prometteurs dans le futur.

1/ *Helicobacter pylori*

1) La découverte d'*Helicobacter pylori* par Robin Warren et Barry Marshall en 1982

Avant les années 1980, la physiopathologie des ulcères gastroduodénaux paraissait solidement établie : on pensait que les ulcères résultaient uniquement d'un déséquilibre entre la sécrétion d'acide gastrique et la protection offerte par la barrière gastrique (comme l'exprimait la maxime « pas d'acide, pas d'ulcères ») et qu'ils étaient favorisés par des facteurs alimentaires (nourriture épicée) ou le stress.

C'est en 1982 que deux chercheurs australiens, Robin Warren, anatomopathologiste et Barry Marshall, interne en médecine, isolent une bactérie grâce à des cultures réalisées à partir d'estomacs humains de patients souffrant de gastrites et d'ulcères. Ils ont d'abord cru découvrir une nouvelle bactérie du genre *Campylobacter* qu'ils nomment *Campylobacter pyloridis* puis *Campylobacter pylori*. Puis, après séquençage de l'ADN, ils montrent que cette bactérie appartient non pas au genre *Campylobacter*, mais à un nouveau genre appelé *Helicobacter*, en raison de son aspect hélicoïdal.

Dans leur publication(1), Marshall et Warren émettent l'hypothèse, révolutionnaire à l'époque, que la plupart des ulcères duodénaux et gastriques étaient causés par cette bactérie. Leur théorie n'a pas été acceptée d'emblée par la communauté médicale qui ne pouvait croire à une origine infectieuse.

En 1984, pour convaincre les sceptiques, Barry Marshall ingéra même des *Helicobacter pylori* cultivés à partir d'un prélèvement humain; il développa alors un ulcère et se soigna avec des antibiotiques. Il fallut néanmoins plusieurs années avant que leur hypothèse ne soit acceptée et reconnue par tous. Cette découverte leur vaudra le prix Nobel de médecine et de physiologie en 2005, décerné par l'assemblée de l'Institut Karolinska de Suède (2).

2) Epidémiologie

A) Au niveau mondial

La prévalence mondiale de l'infection à *Helicobacter pylori* est supérieure à 50 % (3), ce qui en fait l'infection bactérienne chronique la plus répandue dans le monde. Elle varie

cependant entre les différents pays : elle est élevée dans les pays en voie de développement et moindre dans les pays industrialisés. De plus, l'infection à *Helicobacter pylori* est retrouvée à un âge plus précoce dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés. Ces différences sont liées aux conditions de vie, et à l'élévation du niveau d'hygiène qu'accompagne l'industrialisation.

Le tableau ci-dessous, publié par la World Gastroenterology Organization(3), expose la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans le monde en fonction des différents groupes d'âge :

Pays	Groupe d'âge	Prévalence	Pays	Groupe d'âge	Prévalence
Afrique			Asie		
Ethiopie	2-4	48%	Bangladesh	0-2	50-60%
Ethiopie	6	80%	Bangladesh	0-4	58%
Ethiopie	Adultes	> 95%	Bangladesh	8-9	82%
Nigéria	5-9	82%	Bangladesh	Adultes	> 90%
Nigéria	Adultes	91%	Hong Kong	6-19	13.1%
	Adultes	70-90%	Inde	0-4	22%
Amérique Centrale			Inde	10-19	87%
Guatemala	5-10	51%	Inde	Adultes	88%
Guatemala	Adultes	65%	Inde, sud	30-79	80.0%
Mexique	5-9	43%	Japon, 3 régions	20-70+	55.4%
	Adultes	70-90%	Japon, ouest	Adultes	70.1%
Amérique du Nord			Sibérie	5	30%
Canada	5-18	7.1%	Sibérie	15-20	63%
Canada	50-80	23.1%	Sibérie	Adultes	85%
Etats-Unis et Canada	Adultes	30%	Corée du Sud	16	56.0%
Amérique du Sud			Corée du Sud	≥ 16	40.6%
Bolivie	5	54%	Sri Lanka	6-19	67%
Brésil	6-8	30%	Sri Lanka	Adultes	72%
Brésil	10-19	78%	Taiwan	9-12	11.0%
Brésil	Adultes	82%	Taiwan	13-15	12.3%
Chili	3-9	36%	Taiwan	≥ 25	45.1%
Chile	Adultes	72%		Adultes	50-80%
	Adultes	70-90%	Australasie		
			Australie	1-59	15.4%

Pays	Groupe d'âge	Prévalence	Pays	Groupe d'âge	Prévalence
	Adultes	20%	Suède	25–50	11%
Europe			Suisse	18–85	26.6%
(de l'Est)	Adultes	70%	Suisse	18–85	11.9%
(de l'Ouest)	Adultes	30–50%	Moyen Orient		
Albanie	16–64	70.7%	Egypte	3	50%
Bulgarie	1–17	61.7%	Egypte	Adultes	90%
République Tchèque	5–100	42.1%	Libye	1–9	50%
Estonie	25–50	69%	Libye	10–19	84%
Allemagne	50–74	48.8%	Libye	Adultes	94%
Islande	25–50	36%	Arabie Saoudite	5–9	40%
Pays Bas	2–4	1.2%	Arabie Saoudite	Adultes	80%
Serbie	7–18	36.4%	Turquie	6–17	64%
			Turquie	Adultes	80%

Tableau 1 : Infection à *Helicobacter pylori* au plan mondial en 2010 (3)

B) Au niveau national

En France, le taux de personnes infectées par *Helicobacter pylori* varie en fonction des classes d'âge : les français de plus de 60 ans sont infectés dans 50 % des cas (4)(5); les adultes jeunes sont infectés dans 20 à 50 % des cas, et seuls 5 à 10 % des enfants le sont (5).

Cette augmentation de la prévalence avec l'âge ne témoigne pas d'une sensibilité accrue à l'infection avec les années, au contraire puisque la transmission se fait durant l'enfance. Elle résulte en fait d'un effet de cohorte (2)(6). La cohorte désigne un groupe de personnes qui ont vécu un même évènement en même temps. L'effet de cohorte est en épidémiologie, l'étude de ce groupe d'individus ayant cette même caractéristique commune et le lien que cela peut avoir dans la maladie. Ainsi, dans notre cas, c'est l'amélioration progressive des conditions d'hygiène qui expose de moins en moins les enfants à une infection à *Helicobacter pylori*. La plus fréquente utilisation des antibiotiques a pu aussi jouer un rôle.

C) Mode de transmission

L'infection a lieu presque exclusivement dans l'enfance, dans les 5 premières années de vie.

La bactérie se transmet le plus souvent au sein d'une même famille, essentiellement par voie directe orale-orale avec un contact étroit entre les personnes par la salive contaminée et lors de régurgitations (4)(6). C'est ce mode de transmission qui est le plus retrouvé, à la fois dans les pays en voie de développement et dans nos pays.

La transmission fécale-orale directe (via les mains sales) ou indirecte (via l'eau souillée et les aliments contaminés) serait rare et retrouvée plutôt dans les pays en voie de développement. En effet, la bactérie est très fragile et ne survit que très peu de temps en dehors de l'estomac (7).

Une fratrie nombreuse, la fréquentation d'une crèche ou la vie en institution augmenteraient le risque d'infection (7). La sensibilité des nourrissons et des enfants à l'infection par *Helicobacter pylori* serait expliquée par l'immaturation de l'épithélium gastrique, ainsi que par le fait de tout porter à la bouche. En absence d'éradication par des antibiotiques, l'infection persiste toute la vie.

3) Morphologie et propriétés de la bactérie

Helicobacter pylori appartient à la subdivision des *Proteobacteria*, à l'ordre des *Campylobacterales*, à la famille des *Helicobacteraceae* et au genre *Helicobacter*. (8)

C'est une bactérie à Gram négatif de forme hélicoïdale ou spiralée. Elle mesure environ 3 µm de long, a un diamètre de 0,5 µm (9) et porte 4 à 6 flagelles qui lui confèrent une grande mobilité dans le mucus digestif (Figure 1). Des adhésines lui permettent d'adhérer aux cellules épithéliales de la muqueuse gastrique. Son uréase lui permet de neutraliser l'acidité dans l'estomac et ainsi de survivre et de se multiplier. Elle possède des enzymes (superoxyde dismutase, catalase et alkylhydroperoxyde réductase) qui la font résister à la phagocytose, en s'opposant au stress oxydatif généré par les cellules phagocytaires.

Certaines souches d'*Helicobacter pylori* entraînent des lésions plus sévères, notamment un risque plus important de cancer gastrique : il a été démontré que ce risque est plus élevé si

la bactérie possède le gène Cag A ou exprime le gène VacA s1 m1 (10): ces gènes codent des facteurs de virulence.

Le facteur de virulence majeur de la bactérie est l'îlot de pathogénicité Cag. Le gène Cag A code pour la protéine Cag A, de 120 à 140 kDa, qui est présente à la surface d' *Helicobacter pylori*. Cette protéine est injectée dans la cellule épithéliale à laquelle la bactérie est accolée et va modifier la signalisation cellulaire, stimulant ainsi la prolifération cellulaire et le développement du cancer (6).

Le gène VacA est présent dans toutes les souches d'*Helicobacter pylori* . Cependant, il est exprimé dans seulement 50% à 65% des souches. Le gène code pour une protéine VacA de 81 à 91 kDa, qui provoque la formation de vacuoles dans les cellules épithéliales gastriques, induit l'apoptose, entraîne une inhibition de la multiplication cellulaire et un détachement des cellules associées à la membrane basale (11)

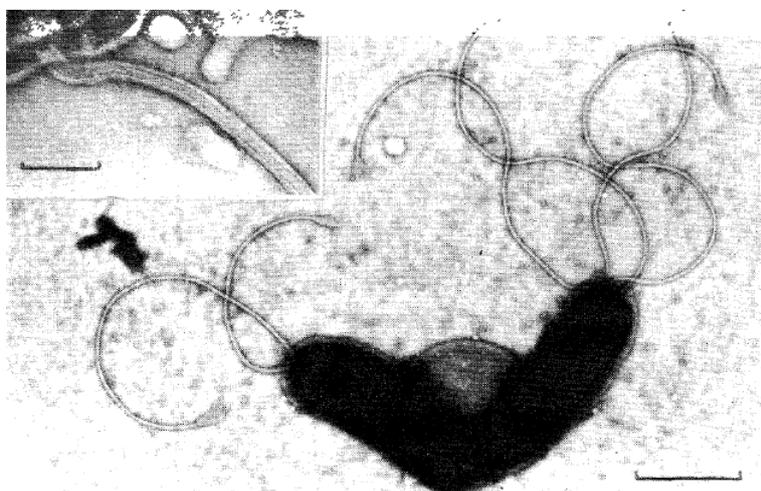


Figure 1 : Coloration négative d'*Helicobacter pylori* se divisant dans un bouillon de culture(1)

4) Habitat

A) Présence dans l'estomac

Initialement, la bactérie a été isolée du pylore, d'où le nom qui lui a été donné. On la retrouve cependant dans tout l'estomac. C'est une bactérie extracellulaire non invasive, qui est retrouvée au pôle apical des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique et dans le mucus gastrique.

Cependant, il a aussi été évoqué que certaines souches puissent être internalisées par les cellules épithéliales, ce qui pourrait expliquer la persistance dans la durée des infections et la difficulté des traitements antibiotiques à éliminer la bactérie (12).

B) Sa résistance à l'acidité gastrique

Elle possède une uréase, qui transforme l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone, ce qui augmente le pH et crée un microenvironnement alcalin lui permettant de survivre dans la muqueuse gastrique très acide.

5) Conséquence de l'infection à *Helicobacter pylori* sur la muqueuse gastrique

A) Anatomie et physiologie de l'estomac

Avant de comprendre les conséquences qu'engendre la bactérie sur la muqueuse de l'estomac, faisons un bref rappel anatomique et physiologique de ce dernier.

L'estomac est un organe mesurant 15 à 25 cm de long, ayant la forme d'un « J » majuscule avec sa petite et sa grande courbure. Il peut contenir de un à plusieurs litres grâce aux plis longitudinaux au niveau de sa surface interne qui lui permettent de se distendre pendant le repas. Il commence au niveau du cardia, orifice supérieur qui se situe dans le prolongement de l'œsophage. On divise l'estomac en trois parties ; le fundus, le corps et l'antrum. Le fundus est la partie la plus haute de l'estomac. En forme de coupole, elle contient de l'air lorsque l'individu est en position debout, ce qui lui vaut l'appellation de « poche à air gastrique ». Le corps est la partie centrale et principale de l'estomac. L'antrum, qui est la partie la plus basse de l'estomac, se termine par un muscle appelé pylore qui se prolonge lui-même par le bulbe duodénal. Le pylore s'ouvre et se ferme pour laisser passer en petite quantité la nourriture

digérée par l'estomac, aussi appelé chyme, vers le duodénum et permettre ainsi sa vidange (Figure 2).

La sécrétion gastrique produite tous les jours, à raison de 3 à 4 litres, est un liquide acide qui permet de broyer chimiquement les aliments. Le repas stimule cette sécrétion gastrique qui voit alors son débit augmenter à ce moment-là. Des facteurs stimulants et inhibiteurs interviennent également au niveau de la sécrétion gastrique. Parmi les facteurs stimulants, on note la gastrine, l'acétylcholine et l'histamine. La somatostatine sécrétée par les cellules D de l'épithélium, les prostaglandines et la sécrétine sont elles des facteurs inhibiteurs qui diminuent la sécrétion.

L'estomac est aussi un organe richement vascularisé, ce qui explique qu'en cas d'ulcère, il puisse se produire une hémorragie.

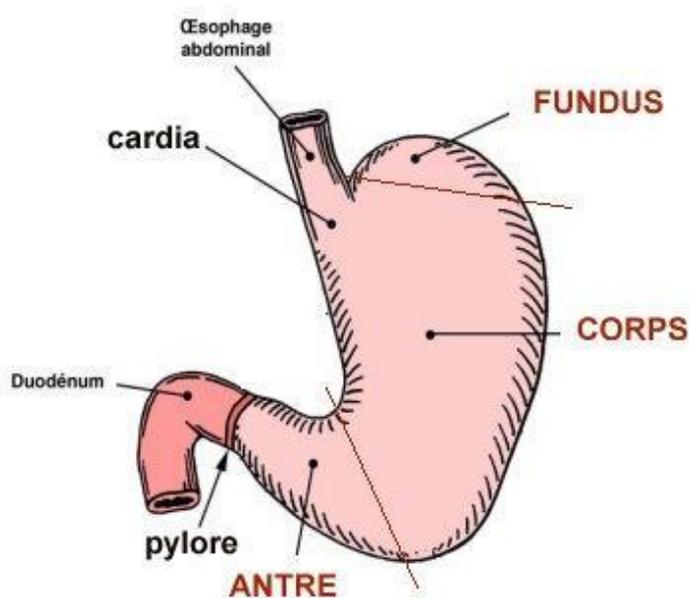


Figure 2 : Schéma de l'estomac (13)

B) La gastrite et l'ulcère

Grâce à ses flagelles, la bactérie va se mouvoir dans le mucus jusqu'à arriver au niveau de la paroi de l'estomac où elle pourra adhérer aux cellules épithéliales via ses adhésines. La

bactérie va alors se multiplier et provoquer une inflammation aiguë de l'estomac ; on parle de gastrite aiguë.

En effet, l'organisme qui détecte la bactérie comme étrangère, va alors activer son système immunitaire. Il y aura recrutement au niveau de l'estomac d'un nombre important de cellules de l'inflammation qui s'activeront et engendreront la synthèse de radicaux libres oxygénés. En parallèle, il y aura libération de nombreuses cytokines, principalement l'interleukine (IL) 8, facteur chimiotactique et activateur des polynucléaires neutrophiles, et des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1 et le TNF alpha. La production de monoxyde d'azote qui est cytotoxique a également été mise en évidence (14). L'arsenal complexe de la bactérie lui permet aussi de se protéger contre les mécanismes immunitaires mis en place pour la détruire.

L'inflammation sera plus ou moins importante en fonction des facteurs propres à la réaction inflammatoire de l'hôte et en fonction des facteurs de pathogénicité bactériens. Par exemple, les souches bactériennes CagA seront responsables d'une inflammation plus importante.

La réponse immunitaire de l'organisme engendrera une production d'anticorps dirigés contre les protéines de la bactérie, mais malgré cela, il n'arrivera pas à se débarrasser de cette dernière. Il y a donc persistance de la bactérie au niveau gastrique et persistance de l'inflammation, ce qui aboutira au passage à l'inflammation chronique.

En dehors de l'inflammation que provoque *Helicobacter pylori*, des facteurs bactériens pourraient provoquer directement l'apoptose des cellules épithéliales. Il s'agit par exemple de la synthèse d'ammoniac résultant de l'activité de l'uréase (15).

L'infection par *Helicobacter pylori* provoque donc dans un premier temps une gastrite aiguë, puis une gastrite chronique, qui se distribue au niveau de l'antra et du fundus, de façon variable en fonction des facteurs liés à l'hôte et à la bactérie. Selon la localisation de la gastrite, la sécrétion gastrique sera modifiée de façon différente :

- La gastrite antrale atteint les cellules D antrales qui sécrètent la somatostatine. L'action inhibitrice de la somatostatine sur la gastrine étant ainsi levée, cela engendre l'augmentation de la sécrétion de gastrine, et donc en l'absence de gastrite fundique, une augmentation de la sécrétion acide, favorisant les ulcères duodénaux.

- La gastrite fundique et la pangastrite (antrale et fundique) s'accompagnent elles d'une diminution de la sécrétion acide et d'un risque d'ulcère gastrique et de cancer gastrique (4).

6) Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*

Nous développerons les méthodes non invasives et invasives qui permettent d'affirmer la présence de la bactérie chez un patient. En dehors de l'ulcère gastroduodéal, d'autres indications nécessitent d'établir le diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori*. En effet, il est recommandé de rechercher la bactérie dans les cas suivants :

- prescription au long cours d'un IPP pour une dyspepsie non ulcéreuse ou un reflux gastro-œsophagien
- lymphome de MALT
- patient ayant des antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer gastrique
- avant d'instaurer un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) au long cours. Cela est d'autant plus important si le patient a des antécédents d'ulcère gastroduodéal
- anémie ferriprive idiopathique
- purpura thrombopénique idiopathique
- carence en vitamine B12 (16) (17)

A) Méthodes non invasives

Les méthodes non invasives sont non traumatisantes pour le patient et ont pour avantage leur simplicité de réalisation.

A.1) Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13

Le patient reçoit une prescription médicale pour se procurer en pharmacie de ville ou hospitalière l'urée marquée au C13, sous forme de kit prêt à l'emploi nommé Heli-kit® 75 mg (majoritairement retrouvé en pharmacie) ou *Helicobacter* Test INFAI®.

Ce test est la plupart du temps prescrit pour contrôler l'éradication de la bactérie après traitement, mais peut aussi être utilisé pour le diagnostic primaire. Ce test dispose en France de 2 statuts : le statut de médicament remboursé à 65 % par la sécurité sociale et le statut d'analyse biologique, cotée à la NABM (Nomenclature des Actes de Biologies Médicales)(18). En France, les tests contenant l'isotope radioactif C14 ne sont pas autorisés (6)(19).

Le patient se présente au laboratoire le matin, à jeun depuis la veille au soir. Il doit avoir arrêté tout antibiotique depuis au moins 4 semaines, tout IPP et anti-H2 depuis au moins 2 semaines, et tout pansement gastro-intestinal depuis au moins 24 heures. On va faire boire au patient de l'acide citrique contenant l'urée marquée au C13, qui est un isotope non radioactif. Ce « repas d'épreuve » permet de retarder la vidange gastrique et de sensibiliser le test (6). On va recueillir l'air expiré par le patient avant la prise d'urée puis 30 minutes après. Si le patient possède la bactérie, l'urée marquée est scindée en ammonium et en bicarbonates. Puis, sous l'influence de l'acidité gastrique, les bicarbonates vont donner du gaz carbonique, qui sera éliminé dans l'air expiré par le patient. Le gaz carbonique étant marqué au C13, son taux pourra être mesuré par la spectrométrie de masse isotopique couplée à la chromatographie en phase gazeuse, ou par spectrométrie infrarouge. On compare ensuite les taux de gaz carbonique avant la prise d'urée puis après, pour voir si la bactérie est présente chez le patient (Figure 3). Ce test peut être utilisé à partir de l'âge de 3 ans. La sensibilité de ce test dépasse 95 % (18).

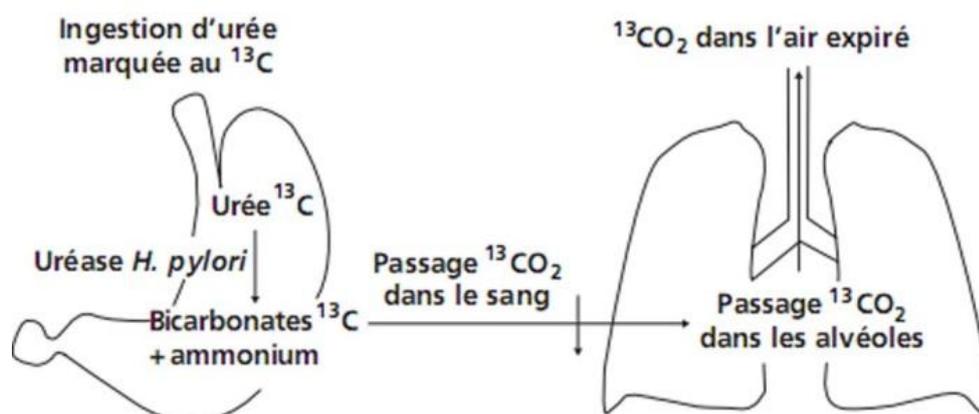


Figure 3 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 (20)

A.2) Sérologie

La sérologie se fait sur le sérum, après une prise de sang qui ne nécessite pas d'être à jeun et n'impose pas de délai d'arrêt des traitements antibiotiques et des IPP. Cela explique que cette méthode est plus utilisée aujourd'hui, du fait de l'augmentation du nombre de

personnes recevant un traitement avant d'être adressées à un spécialiste (6). Elle est utile également dans les situations où les autres tests pourraient être faussement négatifs, à cause de la présence de sang comme dans les ulcères hémorragiques, ou de la faible densité bactérienne dans les atrophies glandulaires et les lymphomes de MALT (21). Cette méthode utilise la technique ELISA pour détecter les anticorps produits contre la bactérie (IgG). Les IgG apparaissent parfois plusieurs semaines après la primo-infection, leur taux reste élevé durant l'infection et diminue progressivement 4 à 6 mois après l'éradication, ce qui explique que ce test ne peut pas être utilisé pour contrôler précocement la bonne éradication après traitement. Il existe différents tests sérologiques sur le marché avec une fiabilité variable. Les tests utilisant les urines et la salive ne sont pas recommandés du fait de leur faible performance (6)(21). Généralement, la sensibilité des tests sanguins est faible chez les enfants de moins de 6 ans (faux négatifs)(18). Cette méthode est moins performante que les autres tests non invasifs, avec une sensibilité comprise entre 80 et 90% (18) mais reste intéressante du fait de son faible coût, de sa large disponibilité et de sa rapidité de réalisation.

A.3) Test antigénique dans les selles

Cette méthode est basée sur l'immunochromatographie ou sur la technique ELISA faisant appel à des anticorps monoclonaux (6) (18): on va détecter des antigènes d'*Helicobacter pylori* dans les selles. Ce test sert principalement au contrôle de l'éradication et peut servir aussi au diagnostic primaire (6). Il remplace le test respiratoire lorsque celui-ci ne peut pas être fait ; on l'utilise notamment en pédiatrie, cette méthode étant moins acceptée par les adultes. Avant la réalisation du test, les traitements antibiotiques et les IPP doivent avoir été arrêtés depuis 1 mois. Les selles doivent être stockées dans un récipient étanche, à une température comprise entre 2° et 8°C, pendant au maximum 72 heures avant analyse. Ce test n'est pas remboursé par l'assurance maladie. La sensibilité et la spécificité sont presque aussi bonnes que le test respiratoire à l'urée marquée.

B) Méthodes invasives

Les méthodes utilisant le recours aux biopsies gastriques sont dites invasives, car elles nécessitent la réalisation d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale; elles sont donc plus lourdes et plus contraignantes pour le patient, mais sont en général plus sensibles et spécifiques que les méthodes non invasives. Elles sont surtout utilisées lorsque la fibroscopie oeso-gastro-duodénale est indiquée pour une autre raison, en particulier devant des douleurs épigastriques.

B.1) Histologie

Il s'agit de la méthode la plus utilisée en France. Sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 95% (18) . Plusieurs biopsies antrales et fundiques sont réalisées et fixées dans du formol puis colorées avec une coloration Giemsa (Figure 4). La coloration habituelle à l'hémalun-éosine, utilisée pour le diagnostic des lésions histologiques, n'est pas conseillée car on ne visualise pas bien les bactéries. Elles sont ensuite étudiées par un anatomopathologiste, ce qui permet aussi d'observer les lésions présentes. La fiabilité du test dépend en partie de l'expérience de ce dernier, ainsi que de la qualité des biopsies. Une nouvelle méthode est utilisée en histologie : il s'agit de la méthode FISH qui est une technique d'hybridation in situ en immunofluorescence et qui permet de détecter la bactérie mais aussi son éventuelle résistance à la clarithromycine.

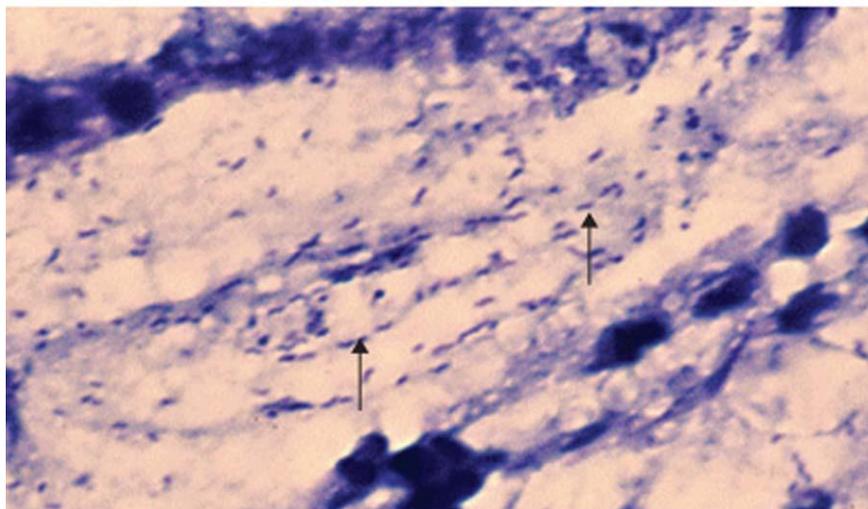


Figure 4 : *Helicobacter pylori* visible à fort grossissement dans le mucus gastrique (flèches)(20)

B.2) Culture et antibiogramme

Une biopsie antrale et/ou fundique peut être faite par le gastroentérologue pour la culture en même temps que les biopsies pour l'histologie. Elle est principalement utilisée en cas d'échec aux traitements. Les conditions de transport sont exigeantes (6) : les biopsies seront introduites dans un milieu de transport type Portagerm pylori (bioMérieux) et conservées à 4°C pendant 24 heures, ou seront congelées à -80°C dès le prélèvement en salle d'endoscopie. C'est la méthode la plus spécifique et elle a une bonne sensibilité (supérieure à 95%) (18).

On réalise une culture en milieu microaérophile sur gélose *Brucella* additionnée de 10% de sang de cheval et d'antibiotiques (vancomycine, cotrimoxazole, amphotéricine) ou sur gélose « pylori » Mérieux (18).

Cela nécessite un délai de 10 à 14 jours à une température d'incubation de 37°C. L'identification positive d'*Helicobacter pylori* est basée sur les caractéristiques morphologiques et sur les réactions positives de catalase, oxydase, et uréase. Un antibiogramme suit la culture, permettant de déterminer la sensibilité de la souche bactérienne aux différents antibiotiques. Les résultats seront obtenus au bout de 12 jours, en microaérophilie sur gélose Mueller Hinton enrichie de 5 à 10% de sang de cheval ou de mouton, avec un inoculum très riche (Mc Farland 3). On testera l'amoxicilline, la clarithromycine, le métronidazole, la tétracycline, la ciprofloxacine (18).

B.3) L'amplification génique (PCR)

Une extraction de l'ADN à partir d'une biopsie gastrique est réalisée au préalable via des kits commercialisés ou des extracteurs automatiques. Puis, on va pouvoir détecter les séquences d'ADN spécifiques d'*Helicobacter pylori* par la PCR simple ou la PCR en temps réel. Comme la culture, cette technique est utilisée pour le diagnostic en cas d'échec aux traitements de première intention. Son intérêt principal est l'obtention des résultats en 2 à 24 heures, ce qui est bien plus rapide que la culture. De plus, cette méthode permet également de voir l'éventuelle résistance aux macrolides (clarithromycine), aux fluoroquinolones (lévofloxacine) (6) et les conditions de transport et de conservation sont relativement faciles puisque l'ADN est stable à température ambiante. Sa sensibilité est supérieure à 80 % (18).

B.4) Test rapide à l'uréase

Ce test est réalisé directement en salle d'endoscopie à partir des biopsies. Il n'est pas remboursé par l'Assurance maladie et est à la charge de l'établissement hospitalier. Lorsque le résultat du test est positif, cela est suffisant pour initier un traitement d'éradication mais la négativité du test n'exclut pas une infection (22) et il faut donc le compléter par un deuxième test. Il permet de détecter l'uréase d'*Helicobacter pylori* à l'aide d'un indicateur coloré de pH. En effet, l'uréase bactérienne hydrolyse l'urée en ammoniac, ce qui va produire une augmentation du pH du milieu de réaction (alcalinisation) et faire virer de couleur l'indicateur de pH (Figure 5). C'est ce virage colorimétrique qui permet de suspecter la présence de la bactérie chez le patient. On va avoir recours à des tests sur gélose (CLO-test®) ou sur membrane (Pyloritek®) (6). La lecture doit être effectuée à un délai minimum d'une heure et le test doit être gardé à 37°C pour augmenter sa sensibilité. Là aussi, il convient d'arrêter les IPP au moins 15 jours avant. Le diagnostic est rapide (moins de 4 heures) mais sa sensibilité est moins bonne que les autres méthodes (80%) (18).

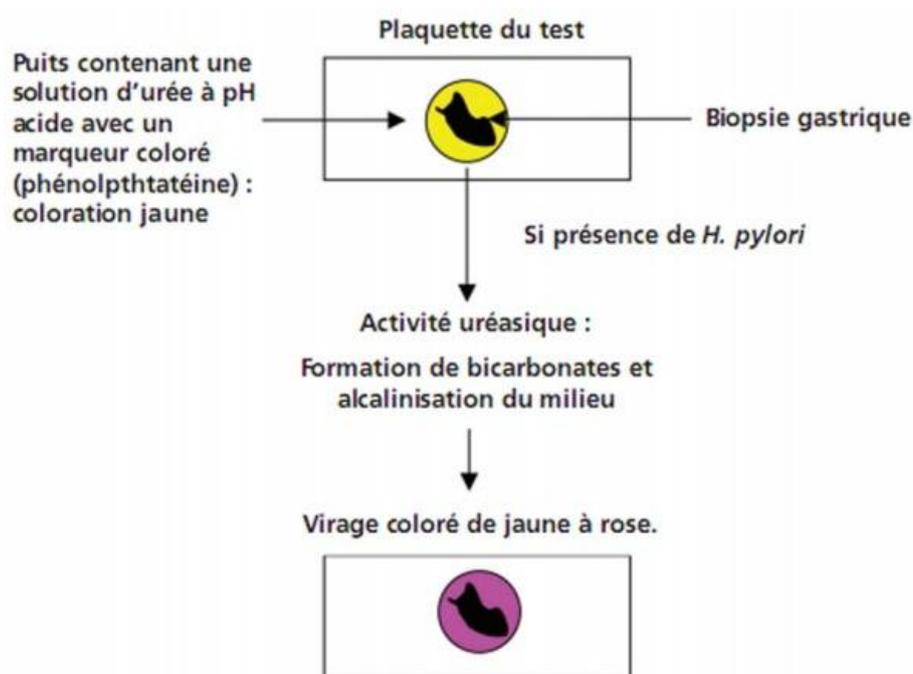


Figure 5 : Principe du test rapide à l'uréase (20)

II/ Les ulcères à *Helicobacter pylori*

1) Description de la pathologie

A) Définition de l'ulcère

Au niveau de l'anatomopathologie, l'ulcère gastroduodéal se définit comme « une perte de substance de la paroi gastrique ou duodénale atteignant en profondeur la musculature » (20).

B) Physiopathologie

L'ulcère résulte d'un déséquilibre entre les facteurs agresseurs (acidité gastrique, *Helicobacter pylori*, AINS, aspirine...) et les mécanismes de défense de la muqueuse gastrique (mucus, bicarbonates, prostaglandines, régénération épithéliale, flux sanguin).

Il existerait environ 4 fois plus d'ulcères duodénaux que d'ulcères gastriques, mais cette proportion tend aujourd'hui à se réduire (23). Les ulcères gastriques seraient favorisés par la diminution de la cytoprotection, mécanisme physiologique de l'organisme qui permet aux cellules de l'estomac de se protéger contre les agents agressifs, en sécrétant certaines substances (essentiellement des prostaglandines). A l'inverse, les ulcères duodénaux seraient plutôt favorisés par une augmentation de l'acidité gastrique.

- La principale cause d'ulcères serait l'infection par *Helicobacter pylori* ; la bactérie est retrouvée dans 90 à 95 % des cas dans les ulcères duodénaux, et dans 70 % des cas dans les ulcères gastriques (23).
- Loin derrière l'infection par *Helicobacter pylori*, la prise d'AINS, y compris d'aspirine, est la deuxième cause d'ulcères.

Le mode d'action des AINS repose sur l'inhibition des cyclooxygénases (COX) de type 1 et 2. Or les COX-1 interviennent dans la synthèse des prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastrique et duodénale, ce qui explique que la prise d'AINS, notamment au long cours entraîne une altération des défenses de la muqueuse et favorise les ulcères gastroduodénaux.

La prise d'AINS et l'infection par *Helicobacter pylori* sont deux facteurs de risques d'ulcères gastroduodénaux, compliqués ou non, qui sont indépendants (21). Il est donc possible de faire un ulcère suite à la prise d'AINS, sans pour autant être infecté par la bactérie. Mais si les deux facteurs sont présents, le risque d'ulcère hémorragique est alors augmenté (4). Il convient d'éradiquer la bactérie avant un traitement prolongé par AINS, mais l'éradication ne dispense pas d'un traitement IPP en cas de facteur de risque d'ulcère associé (âge \geq 65 ans, antécédent d'ulcère, AINS associés à la prise d'aspirine à faible posologie ou de corticoïdes) (22)

- D'autres facteurs peuvent également favoriser l'apparition d'ulcères gastroduodénaux, il s'agit :
 - du syndrome de Zollinger-Ellison (24):

C'est une maladie due à une tumeur neuroendocrine située au niveau du duodénum ou de la tête du pancréas, qui provoque une sécrétion inappropriée de gastrine (gastrinome). Cette dernière induit une surproduction d'acide gastrique qui entraîne des lésions ulcéreuses graves et multiples, ainsi qu'une œsophagite.

- ischémie après un arrêt cardio-respiratoire (24) :

La privation de l'oxygénation des muqueuses qu'entraîne l'ischémie provoque des lésions ulcéreuses.

- la radiothérapie (24):

Des lésions ulcéreuses secondaires à une radiothérapie peuvent apparaître en raison de la toxicité des muqueuses que la radiothérapie peut produire.

- le terrain génétique (20):

Le terrain génétique serait aussi un facteur pouvant favoriser les ulcères. Notamment, les personnes de groupe sanguin O auraient un risque d'ulcère duodéal environ 2 fois plus élevé (14).

- le tabac (20)(25):

Le tabac augmente la sécrétion acide (26), il augmente l'incidence des ulcères et leur taux de rechutes et retarde la cicatrisation (25). Il semblerait diminuer les défenses de la muqueuse gastrique et permettrait alors à *Helicobacter pylori* de se développer dans un milieu plus propice.

- la consommation d'alcool (26) :

L'alcool aurait un rôle moindre que le tabac. Cependant, l'alcool abîmerait la barrière de la muqueuse gastrique et pourrait favoriser les ulcères (25).

La consommation concomitante d'alcool et de tabac augmenterait considérablement le risque d'ulcères gastriques (25).

- le stress :

Avant la découverte d'*Helicobacter pylori*, le stress était accusé d'être l'un des principaux facteurs causant les ulcères. C'est grâce à la découverte de Robin Warren et Barry Marshall que cette hypothèse a été par la suite écartée.

Le stress est un facteur reconnu uniquement chez les patients hospitalisés en réanimation, notamment dans le cadre de polytraumatisme (26). Les principaux facteurs de risques de ces « ulcères de stress » seraient l'intubation avec ventilation mécanique de plus de 48 heures et l'existence de troubles de la coagulation, et dans la plupart des cas, il s'agirait de « multiples ulcérations nécrotico-hémorragiques » (20). Cependant, une étude américaine semble démontrer que les troubles anxieux généralisés pourraient quand même être un facteur favorisant (27).

- l'alimentation :

Les aliments trop acides ou épicés, ainsi qu'une consommation importante de café, de thé ou d'alcool favorise la sécrétion acide.

- des médicaments autres que l'aspirine et les AINS seraient responsables d'ulcères gastroduodénaux, il s'agirait du chlorure de potassium, du Bevacizumab , du fer, de l'alendronate, du kayelaxate et de la colchicine (24)

La maladie ulcéreuse est une maladie dont la physiopathologie est complexe, faisant intervenir différents facteurs sur un terrain génétique et dans un contexte environnemental particulier. Ceci explique ainsi que chaque personne infectée par *Helicobacter pylori* ne développe pas forcément un ulcère gastroduodénal.

C) Symptômes (20)(24)

Le syndrome ulcéreux typique se caractérise par une douleur épigastrique, à type de crampe, de brûlure ou de « faim douloureuse » et qui n'irradie pas. La douleur est rythmée par les repas avec un intervalle libre de 1 à 3 heures; ce délai étant plus court pour les ulcères gastriques que pour les ulcères duodénaux. Certaines douleurs peuvent même réveiller le patient en fin de nuit.

La douleur est calmée par la prise d'aliments, notamment les aliments alcalins tels que les laitages, ou par la prise d'antiacides. On remarque des poussées de quelques semaines séparées par des périodes asymptomatiques qui durent quelques mois ou années. Le patient peut présenter aussi des nausées et des vomissements.

L'ulcère peut aussi parfois être asymptomatique et il est alors détecté lors d'une endoscopie réalisée pour une autre raison.

Cependant, la symptomatologie n'est pas corrélée à l'étendue des lésions puisqu'il est possible de voir des douleurs très intenses devant un ulcère minime, ou au contraire un ulcère étendu qui est asymptomatique.

D) Diagnostic de l'ulcère (fibroscopie)

L'endoscopie digestive haute ou fibroscopie œso-gastro-duodénale permet de visualiser à l'aide d'un fibroscope le tractus digestif haut jusqu'au deuxième duodénum. Elle permet aussi de réaliser des biopsies.

On la réalise sous anesthésie locale pharyngée ou sous anesthésie générale. Le patient doit être à jeun depuis au moins 6 heures. Le fibroscope est manipulé par le gastroentérologue; il est composé d'un tube d'introduction qui sera inséré par la bouche du patient. A son

extrémité distale, on retrouve une caméra digitalisée miniaturisée permettant d'avoir une vision du tube digestif. Les images captées par la caméra sont transmises par un cordon de liaison à un processeur qui traitera et enregistrera les images, afin de les diffuser via un moniteur. Le cordon de liaison est aussi relié à des canaux de fluides (eau, air, CO₂). En effet, grâce à une poignée de commande, le gastroentérologue peut insuffler de l'air ou du CO₂ et peut aussi nettoyer la tête optique par insufflation d'eau. Un système annexe d'aspiration permet d'enlever l'eau ou les gaz. La poignée de commande lui permet aussi de bouger l'extrémité distale du tube d'insertion et de faire passer des instruments dans un canal longeant le tube d'introduction (28).

Les risques de l'examen sont faibles, mais le malade doit en être averti, avec une traçabilité de l'information dans le dossier : la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie a édité des feuilles d'information à remettre au patient, dont un exemplaire est en annexe.

Une check-list proposée par la HAS sera complétée par l'équipe de gastro-entérologie, avant et après l'endoscopie, pour maximiser la sécurité du patient soumis à l'endoscopie digestive (annexe n°2).

A l'examen, l'ulcère apparaît comme une perte de substance creusante, de forme généralement ronde ou ovale, à bords réguliers, légèrement surélevés et érythémateux, à fond pseudo-membraneux (blanchâtre) ou parfois nécrotique (noirâtre) (Figure 6) (20).

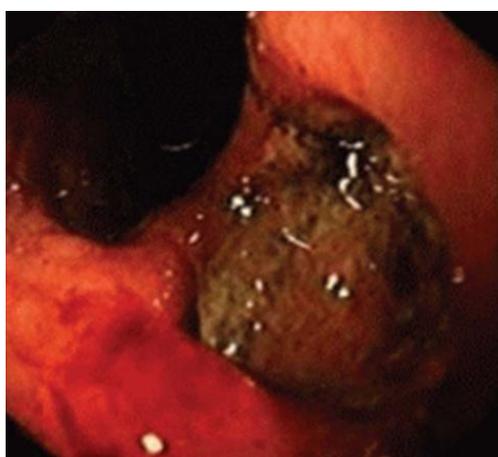


Figure 6 : Aspect endoscopique d'un ulcère gastrique (20)

2) Complications

Quatre grandes complications des ulcères gastroduodénaux sont décrites: l'hémorragie digestive, la perforation ulcéreuse, la sténose et le cancer gastrique.

A) L'hémorragie digestive

L'hémorragie digestive représente 30 à 40 % des hémorragies digestives hautes, c'est la complication la plus fréquente des ulcères gastroduodénaux (20). Ce risque est aggravé si l'on est en présence d'une personne âgée de plus de 65 ans, d'antécédent d'ulcères gastroduodénaux compliqués ou non, et de la prise d'aspirine ou d'AINS, de corticoïdes, d'antiagrégants ou d'anticoagulants.

L'hémorragie peut être chronique et entraîner une carence en fer et une anémie ; on parle d'anémie microcytaire arégénérative ferriprive, mais elle est le plus souvent aiguë et se manifeste par une hématomèse, un méléna, des rectorragies (Figure 7). Ces manifestations peuvent être le mode de révélation de l'ulcère.

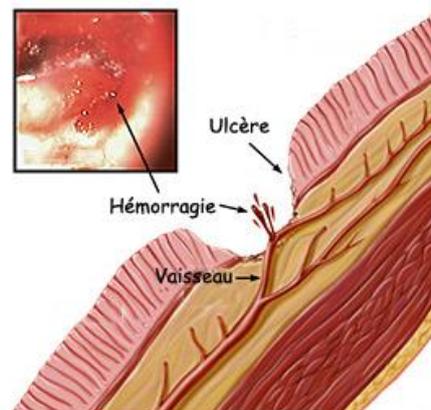


Figure 7 : Représentation schématique de l'hémorragie digestive(29)

B) La perforation ulcéreuse

La perforation ulcéreuse entraîne initialement une douleur épigastrique intense et très violente « en coup de poignard », accompagnée de nausées et de vomissements. Puis, la douleur se généralise lors de la formation de la péritonite. Il peut arriver que la perforation se fasse à l'endroit où un autre organe est accolé, notamment le pancréas, on parle alors

d'« ulcère perforé-bouché ». Dans ce cas, les douleurs sont moins prononcées mais il peut se former un abcès, visible au scanner (Figure 8).

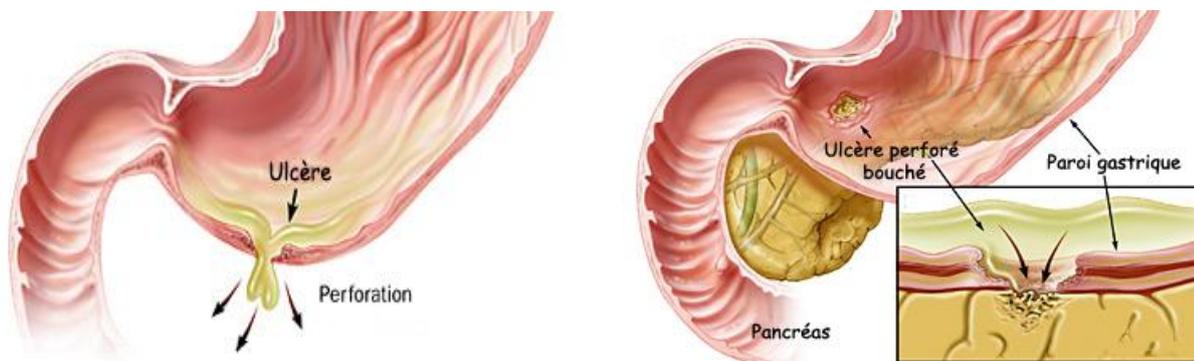


Figure 8 : Représentation schématique d'un ulcère perforé et d'un ulcère perforé-bouché(29)

C) La sténose ulcéreuse

La fréquence des sténoses ulcéreuses a diminué avec la prise en charge plus précoce des ulcères, c'est aujourd'hui une complication rare. On la trouve au niveau des zones étroites (antre, pylore, bulbe). Elle se caractérise par des vomissements post-prandiaux tardifs et des douleurs abdominales. La prise en charge de la sténose se fait par dilatation avec un ballonnet (Figure 9).

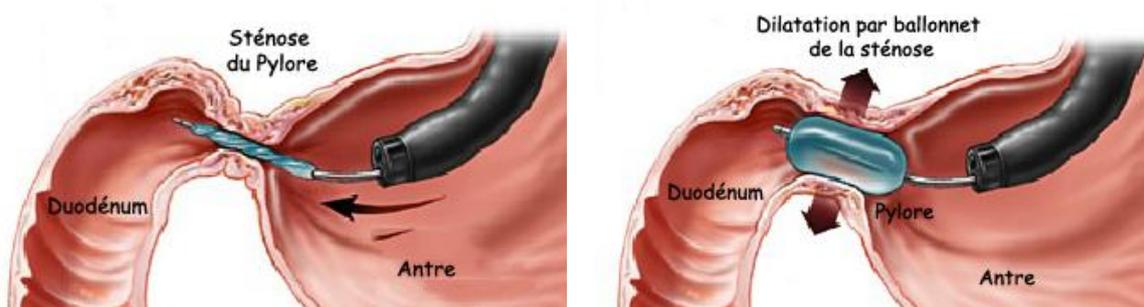


Figure 9 : Représentation schématique de la dilatation par ballonnet d'une sténose ulcéreuse(29)

D) Le cancer gastrique

Seuls les ulcères gastriques peuvent se Cancériser, les ulcères duodénaux ne se Cancérisent jamais. C'est grâce aux biopsies réalisées lors de la fibroscopie qu'il est possible de voir si l'ulcère se Cancérisé ou non.

L'adénocarcinome est la forme majeure de tumeur gastrique maligne. On distingue 2 types d'adénocarcinome : l'adénocarcinome intestinal (dans 70 à 90% des cas) et l'adénocarcinome diffus (dans 10 à 30 % des cas). Tous deux sont favorisés par l'infection à *Helicobacter pylori*. La bactérie représente la première cause des cancers gastriques et est impliquée dans 80% des cancers gastriques (6). L'OMS l'a d'ailleurs classée parmi les agents Cancérisigènes de type 1 en 1994.

Bien que l'incidence du cancer gastrique tende à diminuer aujourd'hui parallèlement à la diminution du nombre de personnes infectées par *Helicobacter pylori*, le cancer gastrique reste un problème de santé publique car il est en France au 5^{ème} rang des cancers, et au 2^{ème} rang des cancers digestifs. De plus, il reste un cancer de mauvais pronostic puisque le taux de survie à 5 ans est de 25% (6)(10).

Cependant, même si *Helicobacter pylori* est la principale cause de cancer gastrique, le risque de transformation Cancéreuse d'un ulcère gastrique initialement bénin est faible (20) puisque seulement 1 personne infectée par la bactérie sur 100 développera le cancer. Le risque de cancer gastrique lié à la bactérie dépendant essentiellement de 2 choses : de la virulence de la bactérie (avec notamment les facteurs de pathogénicité Cag A et Vac A S1M1) et du terrain immunologique de l'hôte déterminé en partie par des facteurs génétiques (malade apparenté au 1^{er} degré à un sujet ayant eu un cancer gastrique).

Le traitement précoce de l'infection à *Helicobacter pylori* avant toute lésion néoplasique est efficace pour prévenir le cancer gastrique. Si des lésions préneoplasiques existent, l'éradication de la bactérie doit se faire le plus tôt possible pour diminuer le risque de survenue d'un cancer. En France, la recherche et l'éradication préventive de la bactérie sont recommandées chez les patients à haut risque de cancer (apparentés au 1^{er} degré de malades ayant un cancer gastrique, malades ayant des lésions préneoplasiques) (10).

III/ Le traitement des ulcères

L'éradication d' *Helicobacter pylori* va contribuer à la cicatrisation de l'ulcère gastrique ou duodéal. Il semblerait que le taux de cicatrisation soit plus élevé en cas d'ulcère duodéal que d'ulcère gastrique ; c'est ce que montre une méta analyse regroupant 57 essais (30).

De plus, l'éradication permet surtout d'éviter les récurrences d'ulcères gastroduodéaux, qu'ils soient hémorragiques ou non.

1) Les molécules utilisées contre *Helicobacter pylori*

Parmi les antibiotiques actifs contre *Helicobacter pylori*, nous pouvons citer :

- amoxicilline
- clarithromycine
- métronidazole
- tétracycline
- lévofloxacine
- rifabutine

Les autres substances utilisées sont :

- les sels de bismuth
- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Parmi les IPP pouvant être utilisés en association aux antibiotiques dans la stratégie d'éviction de la bactérie, nous pouvons citer :

- oméprazole
- ésoméprazole
- rabéprazole
- lansoprazole
- pantoprazole

Toutes les spécialités commercialisées à base d'IPP, disposent d'une AMM pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* dès lors que l'administration est concomitante d'une antibiothérapie appropriée.

Les modalités des traitements seront détaillées plus bas.

A) Mécanisme d'action et rôle des inhibiteurs de la pompe à protons

Les IPP appartiennent, au même titre que les anti-H₂, à la famille des antisécrétoires gastriques.

Ils inhibent l'activité de l'enzyme H⁺/K⁺ ATPase (adénosine triphosphatase), appelée également pompe à protons, ce qui aboutira à l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique. Cette pompe est retrouvée au pôle apical de la cellule pariétale de l'estomac. Lorsque la pompe est stimulée, par exemple suite à la prise de nourriture, il y a échange d'un ion H⁺ transporté à l'extérieur de la cellule contre un ion K⁺, qui lui sera transporté à l'intérieur de la cellule. Cet échange requiert de l'énergie qui sera fournie par l'hydrolyse de l'ATP synthétisé par les mitochondries. En parallèle, on observe une sécrétion de Cl⁻, dont le mécanisme est mal connu ; l'hypothèse émise est que cette sécrétion serait couplée à celle du K⁺ recyclé (31). Les ions Cl⁻ du milieu gastrique formeront alors avec les ions H⁺ sécrétés, l'acide chlorhydrique.

Les IPP n'agissent pas au niveau local, mais au niveau systémique. Après la prise du médicament, ce dernier est absorbé au niveau intestinal, passe dans la circulation sanguine afin de se distribuer dans l'organisme et de rejoindre le cytoplasme de la cellule pariétale gastrique et la zone canaliculaire. Il est alors sous forme inactive, non ionisé ; on parle de prodrogue. Avec le pH, les IPP seront protonisés pour devenir sulphénamide, forme active du médicament, qui en se liant de manière covalente avec le groupe SH de la cystéine de la sous unité alpha de la H⁺/K⁺ ATPase, inhibera cette dernière de manière irréversible. Par conséquent, il faudra la synthèse de nouvelles pompes pour que l'activité reprenne. La demi-vie des renouvellements des pompes étant de 18 à 24 heures, la prise du médicament permet une activité d'inhibition d'environ 24 heures(31).

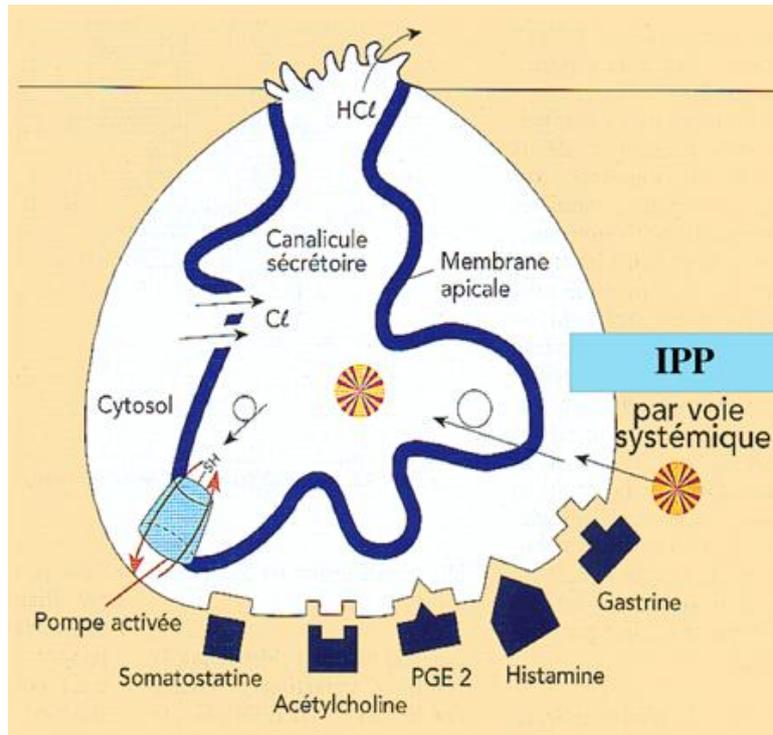


Figure 10 : Schéma d'une cellule pariétale de l'estomac, montrant le mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons.(32)

Les IPP agissent de façon prolongée mais retardée, puisque leur action dose dépendante atteint un plateau entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de traitement. Ils maintiennent un pH au dessus de 4 pendant 10 à 14 heures par jour, soit environ plus de 50% du temps par 24 heures (33).

Dans la stratégie d'éradication d' *Helicobacter pylori*, ils vont permettre de favoriser l'action des antibiotiques contre la bactérie, en augmentant le pH intragastrique. De plus, si l'éradication se fait après que l'ulcère soit constitué, l'IPP permettra la bonne cicatrisation de ce dernier, un ulcère n'arrivant pas à se cicatrifier lorsque la sécrétion acide à son contact persiste.

C'est une classe bien tolérée, sans effet rebond lors de l'arrêt d'un traitement prolongé par IPP. Dans les années 1990, une étude de Kuipers montrait le risque de gastrite atrophique chez les personnes infectées par *Helicobacter pylori* et traitées au long cours par IPP (n'ayant pas subi d'éradication) (34). Il est aujourd'hui recommandé d'éradiquer la bactérie avant l'instauration d'un traitement prolongé par IPP (supérieur à 6 mois), pour éviter la survenue d'une atrophie de la muqueuse gastrique (35).

2) Les anciens traitements

A) La trithérapie standard

C'est dans les années 1990 que la première stratégie thérapeutique véritablement efficace contre *Helicobacter pylori* voit le jour. On utilisait initialement le bismuth, la tétracycline et le métronidazole pour éradiquer la bactérie. Quelques années plus tard, des scientifiques dont Bazzoli (36) proposent alors l'utilisation de la clarithromycine dans une trithérapie. Son utilisation est adoptée rapidement et ce fut alors le début de la trithérapie standard, qualifiée à l'époque de « gold standard ». Grâce à sa haute efficacité, la trithérapie est de plus en plus utilisée et commence à se répandre partout dans le monde. Cependant, des résistances apparaissent rapidement ; les scientifiques en prennent conscience dès les années 2000.

En 1999, une conférence de consensus (37) a lieu et définit la trithérapie standard comme étant le traitement de première ligne de l'infection à *Helicobacter pylori*. Cette trithérapie est composée d'un IPP, de clarithromycine 500 mg et d'amoxicilline 1 gramme, tous donnés pendant 7 jours. L'amoxicilline pouvait être remplacée par du métronidazole 500 mg en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

B) La thérapie séquentielle

Du fait des résistances, la trithérapie standard n'était alors plus recommandée en traitement probabiliste. Les recommandations internationales concernant l'éradication d'*Helicobacter pylori* avaient alors été révisées en 2012 (16), ce qui avait conduit ensuite à une réactualisation des recommandations françaises par le GEFH (Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter*) et la SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie) (38)(39). Ils avaient alors défini la thérapie séquentielle, au même titre que la quadrithérapie bismuthée comme traitement de première intention.

Elle reprend les mêmes antibiotiques que la trithérapie mais de manière séquentielle. La durée du traitement est de 10 jours.

Durant les cinq premiers jours, le seul antibiotique utilisé est l'amoxicilline à raison de 1 gramme matin et soir. Une dose d'IPP est également prise matin et soir. Durant les cinq jours suivants, l'amoxicilline est arrêtée et remplacée par de la clarithromycine 500 mg et un antibiotique imidazolé : le métronidazole 500 mg ou le tinidazole 500 mg. Les deux

antibiotiques utilisés sont pris également matin et soir. L'IPP est maintenu à deux prises par jour.

Les IPP pouvant être choisis par le prescripteur sont :

l'oméprazole, l'ésooméprazole ou le rabéprazole, 20 milligrammes, 2 fois par jour (matin et soir)

le lansoprazole, 30 milligrammes, 2 fois par jour (matin et soir)

le pantoprazole, 40 milligrammes, 2 fois par jour (matin et soir)

Il ne semble pas que dans cette liste, un des IPP soit plus efficace qu'un autre, mais selon plusieurs études, tous doivent être utilisés en 2 prises quotidiennes pour une efficacité optimale. La décision de choisir tel IPP par rapport à un autre, dépend alors du libre choix du gastroentérologue ou du médecin traitant selon ses habitudes de prescription. Si le patient a une intolérance aux IPP, celui-ci peut être remplacé par un antiH2.

Il a été démontré que le traitement séquentiel a de meilleurs taux d'éradication que la trithérapie, du fait d'une meilleure efficacité sur les souches résistantes. Mais, il n'y a pas de différence au niveau de l'observance et de la tolérance.

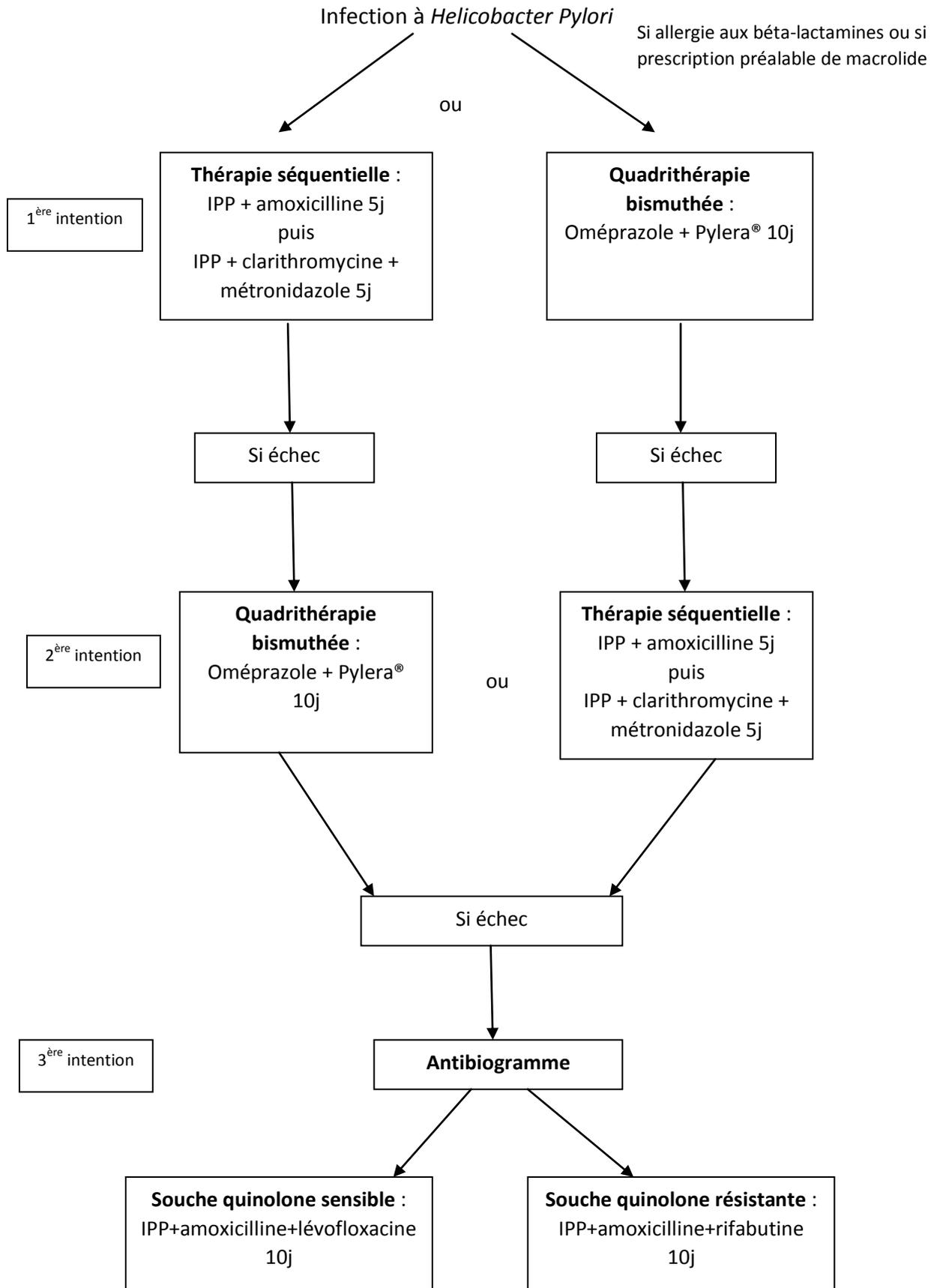
L'efficacité de la thérapie séquentielle repose sur l'hypothèse que l'amoxicilline, utilisée avant les autres antibiotiques, perturberait la paroi cellulaire de la bactérie, empêchant ainsi le développement d'une chaîne d'efflux qui transfère la clarithromycine en dehors de la bactérie (6)(30)(35)(39)(40).

Depuis peu, la thérapie séquentielle n'est plus d'actualité, contrairement à la quadrithérapie bismuthée qui reste un traitement de première intention. Cette décision fait suite à la conférence de Maastricht V, qui s'est déroulée fin 2015, où 43 experts venant de 24 pays différents ont analysé les nouvelles données concernant la bactérie *Helicobacter pylori* (41).

B.1) Récapitulatif du traitement séquentiel :

	IPP (matin et soir)	Amoxicilline 1 g (matin et soir)	Clarithromycine 500 mg (matin et soir)	Métronidazole 500 mg (matin et soir)	
Jour 1	Oui	Oui	X		
Jour 2	Oui	Oui			
Jour 3	Oui	Oui			
Jour 4	Oui	Oui			
Jour 5	Oui	Oui			
Jour 6	Oui	X		Oui	Oui
Jour 7	Oui			Oui	Oui
Jour 8	Oui			Oui	Oui
Jour 9	Oui			Oui	Oui
Jour 10	Oui			Oui	Oui

B.2) Récapitulatif de la stratégie thérapeutique utilisée jusque début 2016, avant la parution des nouvelles recommandations



3) L'émergence des résistances

A) Les chiffres

La résistance aux antibiotiques, et notamment à la clarithromycine, est le principal facteur d'échec de l'éradication d'*Helicobacter pylori*. L'utilisation large de la trithérapie standard, mais aussi l'utilisation accrue des antibiotiques pour traiter d'autres infections que celle à *Helicobacter pylori* ont contribué à l'augmentation de la résistance ces vingt dernières années.

En effet, la résistance primaire d'*Helicobacter pylori* à la clarithromycine est aujourd'hui de 23% (38) et le taux d'éradication de la trithérapie standard est inférieur à 70% en traitement probabiliste(6)(30)(38). C'est pour cette raison que la trithérapie standard ne doit plus être prescrite en France aujourd'hui. Depuis peu, l'utilisation de la thérapie séquentielle n'est également plus recommandée.

Cette résistance à la clarithromycine est répartie de manière inégale au sein de l'Europe puisqu'elle serait plus importante au sud qu'au nord; la résistance à la clarithromycine pouvant atteindre par exemple 48% dans certaines régions de l'Espagne, alors qu'elle ne serait que de 1% aux Pays Bas. L'association de trois antibiotiques semblerait avoir un impact positif sur la résistance bactérienne puisque le taux d'éradication du traitement séquentiel et de la quadrithérapie bismuthée est respectivement de 90% et 93% (40) .

D'autres phénomènes de résistances sont visibles avec les antibiotiques des nouvelles stratégies thérapeutiques ; la résistance à la lévofloxacine augmente au fil des années et atteint actuellement un taux de 17% (38), ce qui justifie de la réserver seulement en 3^{ème} intention en cas d'échecs. Les résistances *in vitro* au métronidazole et au tinidazole n'influencent que peu les résultats thérapeutiques. La résistance à l'amoxicilline, à la tétracycline et à la rifabutine sont très rares.

B) Mécanismes d'action des résistances

Le principal mécanisme de résistance des bactéries aux antibiotiques est la modification de la cible dûe à la pression de sélection. La pression de sélection est un concept tiré de la théorie de l'évolution qui explique que sous certaines contraintes environnementales, une espèce vivante peut évoluer. Nous détaillerons plus amplement ce concept ci-dessous. Un mécanisme d'efflux permettant le relargage de l'antibiotique par la bactérie a aussi été mis en évidence chez *Helicobacter pylori*, mais il ne concernerait que la tétracycline.

D'autres mécanismes de résistance ont été décrits, mais il y a moins de données disponibles sur ceux-ci; il s'agit de la destruction de l'antibiotique par *Helicobacter pylori* et du défaut de pénétration de l'antibiotique.

La haute efficacité des antibiotiques dans le cadre du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* ou d'autres infections, a entraîné leur large utilisation. Cela a engendré une certaine pression sur les bactéries, appelée pression de sélection, qui développent au fil du temps des systèmes de défense pour lutter contre ces antibiotiques.

C'est en acquérant des mutations dans leur génome que des souches d'*Helicobacter pylori* vont devenir résistantes à certains antibiotiques. Contrairement à ce qui est rencontré avec d'autres bactéries, il n'y a pas d'acquisition d'élément génétique mobile (tel que des plasmides, transposons...)(42). Bien que les taux des mutations varient selon l'antibiotique et que ces dernières n'ont pas toutes la même conséquence au niveau clinique, tous les antibiotiques sont concernés par la résistance.

La transmission se fait de manière verticale, c'est-à-dire par la descendance, d'une bactérie mère à une bactérie fille.

La ou les mutation(s) du génome vont entraîner des modifications au niveau de la cible des antibiotiques. Les cibles concernées sont au nombre de trois : les ribosomes, les acides nucléiques et la paroi.

B.1) Les ribosomes

B.1.1) Les macrolides

Les macrolides agissent en se liant à la sous-unité 50S du ribosome de la bactérie, ce qui altère la synthèse des protéines bactériennes. Ce phénomène entraîne donc un arrêt de la division cellulaire ; on parle alors de bactériostase qui est un ralentissement de la croissance bactérienne.

Des souches d'*Helicobacter pylori* ont acquis des mutations sur le gène de l'ARN ribosomal 23S, au niveau de deux nucléotides : 2142 (A2142 G et C) et 2143 (A2143G). Cela entraîne alors une modification de la structure spatiale du ribosome, ce qui empêche plus ou moins selon la souche, la fixation de l'antibiotique.

Ces mutations sont relativement rares mais la résistance augmente du fait de réactions croisées avec les macrolides autres que la clarithromycine. De plus, leur large utilisation contribue aussi à l'augmentation de la résistance (43)(42).

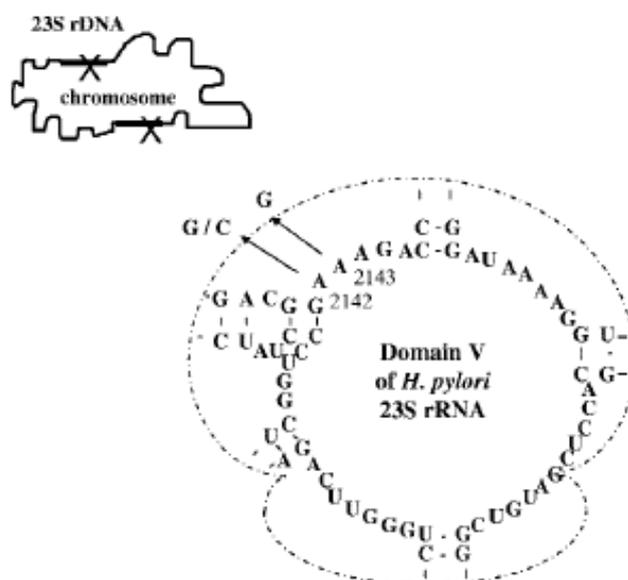


Figure 11 : Schéma représentant les mutations 2142 et 2143 sur l'ARN ribosomal 23S (43)

B.1.2) Les cyclines

Les cyclines ont un mode d'action proche des macrolides, à la différence qu'elles se fixent au niveau d'une sous-unité différente de la sous-unité 30S.

La survenue d'une mutation au niveau de trois nucléotides en position 926 à 928 (la séquence de nucléotides AGA est remplacée par TTC) du gène de l'ARN ribosomal 16S entraîne comme avec les macrolides, une modification de la structure spatiale du ribosome empêchant la bonne fixation de l'antibiotique. L'apparition de seulement une ou deux mutations entraîne une augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) conduisant à des CMI intermédiaires. Le traitement par tétracycline est néanmoins encore disponible dans ce cas. La rareté de la résistance à la tétracycline est expliquée par le fait que la probabilité de ces trois mutations successives est très faible.

Un autre mécanisme de résistance à la tétracycline a été décrit, il s'agit d'un mécanisme d'efflux. Ce mécanisme d'efflux a été découvert même chez les souches ne présentant pas les mutations successives du nucléotide 926 à 928 de l'ARN ribosomal 16S. Seule la tétracycline est concernée par ce mécanisme. Il y aurait donc un relargage de la tétracycline par la bactérie, ce qui entrainerait une concentration d'antibiotique moindre à l'intérieur des cellules bactériennes (42)(43).

B.2) Les acides nucléiques

B.2.1) Les fluoroquinolones

Les fluoroquinolones agissent directement sur l'ADN bactérien pour empêcher la réplication bactérienne. Elles inhibent pour cela une enzyme appelée ADN gyrase intervenant dans l'enroulement de l'ADN.

Des mutations sur le gène de la gyrase A, au niveau des acides aminés 87 et 91, empêchent les fluoroquinolones d'exercer correctement leur activité. Comme pour la clarithromycine, la fréquence de ces mutations est faible mais l'utilisation large de cette classe d'antibiotique et les réactions croisées avec les autres fluoroquinolones contribuent à l'augmentation de la résistance bactérienne (42)(43).

B.2.2) Les rifamycines

Les rifamycines agissent en inhibant la sous-unité B de l'ARN polymérase ADN dépendante, ce qui bloque la transcription bactérienne. Le gène responsable est le gène rpoB.

Des mutations sur ce gène aux positions 149, 524, 525, 585 ont été décrites. Cela entrainerait alors une diminution de l'action des rifamycines (43).

L'utilisation des rifamycines est très restreinte, ce qui explique le faible pourcentage de résistances.

La rifampicine étant utilisée dans le traitement de la tuberculose, il est possible de trouver des souches résistantes chez un sujet ayant déjà été traité pour la tuberculose (42).

B.3) La paroi

B.3.1) Les bêta-lactamines

Les bêta-lactamines inhibent des transporteurs PLP (protéines liant les pénicillines) assurant la synthèse de la paroi bactérienne, ce qui aboutira à la lyse de la bactérie(42).

Une substitution de l'acide aminé 414 Serine en Arginine sur le gène PLP-1a empêche la liaison de la pénicilline à sa cible, ce qui perturbe le mode d'action des Bêta-lactamines.

Notons que les bactéries à Gram négatif développent habituellement des résistances aux bêta-lactamines par la production de bêta-lactamases. Celles ci n'ont jamais été trouvées chez *Helicobacter pylori* (44).

C) Autres facteurs favorisant la résistance aux traitements

D'autres facteurs, propres à l'hôte ou à la bactérie entraînent une influence négative sur la performance des traitements à éradiquer la bactérie.

Chez l'hôte, il s'agit de la mauvaise observance du patient, l'observance désignant la capacité du malade à prendre correctement le traitement que son médecin lui a prescrit ; c'est d'ailleurs la deuxième cause d'échec du traitement d'éradication.

Le fait de fumer ou d'être métaboliseur rapide vis-à-vis du cytochrome P450 2C19 a aussi été décrit. Les cytochromes P450 sont des enzymes, elles même redivisées en de nombreuses isoenzymes, responsables du métabolisme de différentes substances endogènes et exogènes, dont les médicaments. Les personnes ayant dans leur génome, plusieurs copies du gène de l'isoenzyme, sont appelés « métaboliseur rapide ». L'isoenzyme travaille alors de manière trop efficace, et élimine le médicament de l'organisme précocement sans que ce dernier n'ait eu le temps d'agir. Au contraire, les personnes n'ayant pas le gène ou possédant un gène inactif, sont appelés « métaboliseur lent ». Le médicament, restant dans l'organisme de façon prolongée, peut alors engendrer des effets indésirables. Cela fait appel à la notion de pharmacogénétique qui étudie l'influence que peut avoir le génotype vis-à-vis de la réponse à un médicament. Ici, c'est le CYP 2C19 qui est impliqué dans le métabolisme des IPP. Le métaboliseur rapide élimine alors plus rapidement de son organisme l'IPP, ce qui

explique l'inefficacité partielle du traitement chez ces sujets. Une nouvelle méthode moléculaire s'intéresse d'ailleurs actuellement à l'étude de ce statut pour améliorer la prise en charge de l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Côté agent pathogène, outre la résistance aux antibiotiques, d'autres facteurs peuvent expliquer une moins bonne efficacité des traitements comme par exemple le nombre important de bactéries au niveau de l'estomac, l'effet protecteur du mucus gastrique, la localisation intracellulaire de certaines souches, le fait d'être cagA négative, la présence de formes coccoides dormantes qui sont non sensibles aux antibiotiques et le statut hétéro-résistant de souches qui est la coexistence de souches sensibles et de souches résistantes au même antibiotique, au sein d'un même organisme (36).

4) Les nouvelles stratégies thérapeutiques

A) Traitement de 1^{ère} ligne de l'infection par *Helicobacter pylori*

A.1) La quadrithérapie concomitante

Le traitement concomitant est apparu dans les nouvelles recommandations thérapeutiques de 2016 suite à la conférence de Maastricht V et reprises par le GEFH. Il reprend les mêmes antibiotiques que la thérapie séquentielle mais tous, ainsi que l'IPP, sont maintenus pendant la durée totale du traitement, qui a été optimisée à 14 jours au lieu de 10 jours.

Par conséquent, l'amoxicilline 1 gr, le métronidazole 500 mg, la clarithromycine 500 mg et l'IPP sont donnés matin et soir, pendant 14 jours.

Les IPP qui ont été retenus dans le cadre de ce nouveau protocole sont l'ésoméprazole au dosage de 40 mg et le rabéprazole au dosage de 20 mg.

Durée du traitement : 14 jours		
	Matin	Soir
Antibiotiques	Amoxicilline 1 gr Métronidazole 500 mg Clarithromycine 500 mg	Amoxicilline 1 gr Métronidazole 500 mg Clarithromycine 500 mg
IPP	Esoméprazole 40 mg ou Rabéprazole 20 mg	Esoméprazole 40 mg ou Rabéprazole 20 mg

A noter qu'un nouveau protocole de traitement sous l'appellation de traitement « hybride » est également évoqué dans les nouvelles publications. Nous pouvons le définir comme un mix entre la thérapie séquentielle et le traitement concomitant ; l'amoxicilline est prolongée durant la deuxième phase du traitement séquentiel en parallèle de la clarithromycine et du métronidazole. Il a pour but de diminuer la durée des antibiotiques par rapport au traitement concomitant. Cependant, ne montrant pas de différence selon une méta-analyse

par rapport au traitement séquentiel ou concomitant(45), le traitement hybride n'entre pas dans les nouvelles recommandations thérapeutiques.

A.2) La quadrithérapie bismuthée

La durée du traitement est de 10 jours. Elle associe la prise de gélules de Pylera® à de l'oméprazole 20 mg. Le Pylera® regroupe dans une seule et même gélule 140 mg de sous citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline. 3 gélules doivent être prises 4 fois par jour. L'oméprazole 20 mg est pris une fois le matin et une fois le soir.

Auparavant, chaque molécule de la quadrithérapie était prise individuellement. Le nombre de gélules reste cependant conséquent, puisqu'au total 14 gélules sont prises par jour. Nous pourrions d'ailleurs penser que cela puisse diminuer l'observance du patient, ou encore augmenter les effets indésirables, mais aucune des études faites à ce propos n'a réussi à le démontrer (46)(47).

A.2.1) Le Pylera®

Le Pylera® a reçu son AMM le 16 janvier 2012. C'est un médicament soumis à prescription médicale, inscrit sur liste I et remboursé par la sécurité sociale à 65 %.

A.2.1.1) Indications

Il a comme indication thérapeutique en association avec l'oméprazole, « l'éradication d'*Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *Helicobacter pylori* ».

A.2.1.2) Formulation galénique et composition

Sa formulation galénique spécifique brevetée représentée sur la photo ci-dessous, permet de combiner 3 principes actifs ; le bismuth, le métronidazole et la tétracycline.

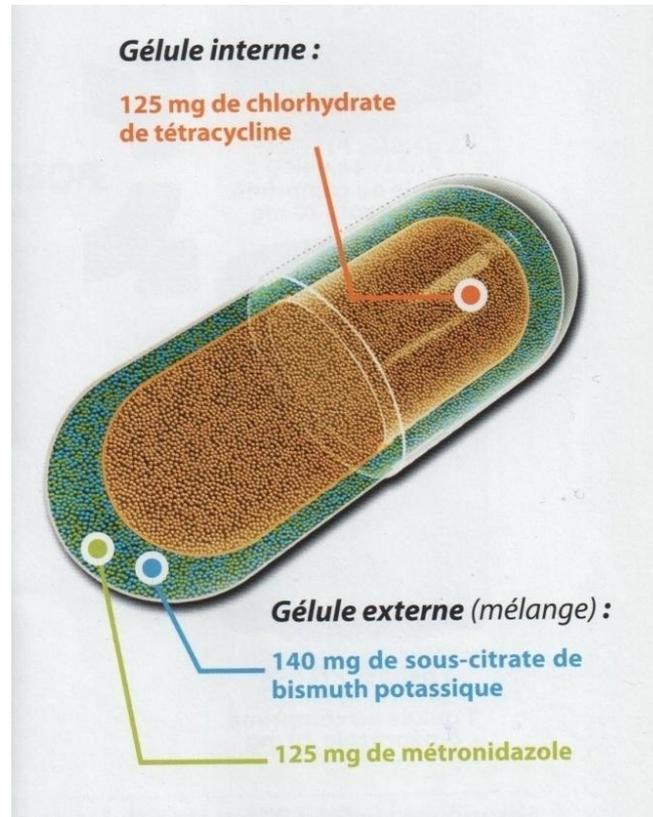


Figure 12 : Formulation galénique du Pylera® (47)

La gélule de Pylera® se compose en réalité de 2 gélules combinées l'une dans l'autre. La gélule interne contient 125 mg de chlorhydrate de tétracycline. La gélule externe, plus grande pour pouvoir se refermer au-dessus de la gélule interne, est un mélange de 140 mg de sous-citrate de bismuth potassique et de 125 mg de métronidazole. Le conditionnement primaire est un flacon possédant un bouchon de sécurité enfant qui renferme 120 gélules. Le flacon renferme donc juste le nombre de gélules suffisantes pour un traitement de 10 jours.



Figure 13 : Illustration du flacon Pylera® (47)

A.2.1.3) Posologie et mode d'administration

La posologie du médicament est de 3 gélules, 4 fois par jour : 3 gélules après le petit déjeuner, 3 gélules après le déjeuner, 3 gélules après le dîner, 3 gélules au coucher (de préférence avec un en-cas). Les gélules sont à avaler avec un grand verre d'eau (250 ml), notamment au moment du coucher pour diminuer le risque d'ulcérations œsophagiennes liées à la tétracycline.

A.2.1.4) Mode d'action

Le mécanisme d'action du Pylera® est lié au mécanisme d'action des trois molécules actives composant le médicament.

Concernant le métronidazole, des réductases vont transformer son groupement nitro en radicaux nitro anioniques, capables d'altérer l'ADN bactérien et d'entraîner l'apoptose.

La tétracycline se lie à la sous-unité 30S du ribosome, ce qui empêche l'ARNt d'accéder au complexe ARNm - ribosome, et altère la synthèse protéique.

Le mode d'action du bismuth n'est pas connu avec exactitude. Il pourrait à la fois agir au niveau de la membrane et de la paroi bactérienne en inhibant la synthèse protéique, inhiber l'activité des uréases, empêcher la cytoadhérence bactérienne, agir au niveau de la synthèse d'ATP ou encore avoir une action compétitive avec le transport du fer.

A.2.1.5) Contre-indications

Les contre-indications au traitement sont :

- femmes enceintes ou allaitantes
- enfants jusqu'à 12 ans
- patients insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux
- patients ayant une hypersensibilité au sous-citrate de bismuth, au métronidazole ou aux autres dérivés imidazolés, aux tétracyclines ou à l'un des excipients
- patients ayant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose

A.2.1.6) Effets indésirables

Le tableau suivant résume les principaux effets indésirables du Pylera®

Classe de systèmes d'organes Terme préféré	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)
Infections et infestations		Infection vaginale	Candidose, candidose buccale, candidose vaginale
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques			Anxiété, dépression, insomnie
Affections du système nerveux	Dysgeusie (incluant goût métallique*)	Céphalées, sensations vertigineuses, somnolence	Hypoesthésie, paresthésie, amnésie, tremblements
Affections oculaires			Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées, selles anormales (incluant selles noires*)	Vomissements, douleurs abdominales (incluant douleurs abdominales hautes), dyspepsie, constipation, sécheresse buccale, flatulences	Œdème de la langue, ulcération buccale, stomatite, distension abdominale, éructations, décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires		Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée (incluant éruption maculopapuleuse, rash prurigineux)	Urticaire, prurit
Affections du rein et des voies urinaires		Chromaturie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		États asthéniques**	Douleur thoracique, gêne thoracique

Figure 14 : Principaux effets indésirables de Pylera®(47)

A.2.1.7) Précautions d'emploi

a) Encéphalopathie

Tous les pays n'ont pas accès aux sels de bismuth (ou même à la tétracycline). En effet, de par sa toxicité neurologique, certains pays ont pris des précautions concernant son utilisation. La France avait elle-même retiré du marché les médicaments à base de bismuth dans les années 1970 à cause de sa toxicité neurologique. Mais il ne semblerait pas y avoir d'inquiétude à ce sujet concernant le Pylera[®], le sel étant un sel différent de ceux qui avaient été incriminés dans les encéphalopathies, et la dose et la durée du traitement étant minimales comparées à celles qui étaient prescrites auparavant. A l'heure actuelle, aucun cas d'encéphalopathie sous Pylera[®] n'a été rapporté. Même si cela paraît peu probable, le traitement devra être immédiatement arrêté si des effets neurologiques apparaissent. L'administration de Pylera[®] chez des patients atteints de troubles du système nerveux central doit se faire avec prudence.

Une étude incluant 4763 patients, montre qu'il n'y a pas de différence au niveau de la tolérance entre le groupe de patients « bismuth » et le groupe de patients « non bismuth », mis à part des selles noires qui sont plus fréquentes. Cet effet indésirable est bénin et ne fausse pas les résultats des tests de recherche de sang dans les selles.

b) Photosensibilité

Les tétracyclines peuvent engendrer une photosensibilité se traduisant par une réaction cutanée de type érythème si le patient s'expose aux rayons ultraviolets. Le traitement devra être arrêté dès l'apparition des premiers signes cutanés. Le pharmacien devra préciser au patient de ne pas s'exposer au soleil avec ce traitement.

c) Prolifération de micro-organismes

Sous tétracyclines, il peut y avoir prolifération de *Candida albicans*, entraînant la survenue de mycoses (candidoses buccales, vulvovaginite, prurit anal). Un traitement par antifongique peut alors être utilisé.

d) Oesophagite et ulcérations oesophagiennes

La tétracycline pouvant être responsable de ces effets indésirables, il convient d'accompagner la prise des gélules avec un grand verre d'eau (250 ml), notamment lors de la prise du coucher.

e) Myasthénie

Il est nécessaire de rester prudent à l'administration du Pylera® chez les patients atteints de syndromes myasthéniques car de rares cas de myasthénies ont été rapportés avec les tétracyclines. Il faut alors surveiller ces patients pour que leur myasthénie ne s'aggrave pas.

f) Patients insuffisants rénaux ou patients sous régime hypokaliémiant

Ces deux catégories de patients sont à surveiller car le Pylera® contient 96 mg de potassium dans chaque gélule.

g) Interférences avec certains examens

Le Pylera® peut interférer avec les examens diagnostiques digestifs utilisant des rayons X. En effet, le bismuth absorbe les rayons X.

Le métronidazole peut lui, interférer avec les examens biochimiques comme le dosage des transaminases (ALAT et ASAT), la lactate déshydrogénase, les triglycérides, et la glucose hexokinase.

A.2.1.8) Interactions médicamenteuses

- Anticoagulants:

La tétracycline peut diminuer l'activité de la prothrombine, qui est une protéine de la coagulation sanguine. Le métronidazole, lui, peut potentialiser l'activité des anticoagulants oraux. Il faudra donc être prudent chez un patient sous anticoagulant recevant un traitement par Pylera®, adapter la posologie de son anticoagulant et surveiller son INR.

- Alcool:

Le métronidazole contenu dans Pylera® peut produire un ensemble de symptômes caractéristiques lorsque le traitement s'accompagne de la prise d'alcool : nausées, vomissements, rougeurs faciales, crampes abdominales... C'est une réaction de type disulfirame. Ces symptômes peuvent être prévenus par le simple fait de ne pas boire d'alcool pendant la durée du traitement.

- Lithium:

Les patients recevant de fortes doses de lithium doivent être surveillés, car il a été observé une augmentation de la toxicité au lithium chez les patients traités par du métronidazole.

- Phénobarbital et Phénytoïne:

Le phénobarbital et la phénytoïne sont deux inducteurs enzymatiques connus. Par conséquent, ils peuvent accélérer le métabolisme du métronidazole et diminuer sa concentration plasmatique.

- Oméprazole:

L'oméprazole va augmenter l'absorption du bismuth. Pour éviter une concentration trop importante du bismuth, il est donc recommandé de prendre les gélules de Pylera® et l'oméprazole après les repas.

- Rétinoïdes:

Il est bien établi que l'association entre les rétinoïdes et la tétracycline peut engendrer une hypertension intracrânienne. Par conséquent, l'arrêt du rétinoïde sera envisagé pendant le traitement par Pylera®.

- Antiacides, médicaments de supplémentation et produits laitiers:

Ces produits peuvent diminuer l'absorption de la tétracycline. On évitera leur prise durant la durée du traitement par Pylera®.

A.2.1.9) Conditions de conservation

Il n'y a pas de précautions particulières pour la conservation des gélules, si ce n'est que les gélules doivent être conservées dans leur conditionnement primaire, à l'abri de la lumière et de l'humidité. La durée de conservation des gélules est de 3 ans.

A.2.2) Tableau récapitulatif de la posologie journalière du Pylera® et de l'oméprazole 20 mg

Moment de la prise	Nombre de gélules de Pylera® par prise	Nombre de gélules d'oméprazole 20 mg par prise
Après le petit déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au coucher (avec un en-cas de préférence)	3	0

A.3) Recommandations avant de commencer un traitement d'éradication

Lorsque le diagnostic d'ulcère gastroduodéal à *Helicobacter pylori* est posé, le traitement d'éradication de la bactérie doit démarrer le plus tôt possible. En cas d'ulcère gastroduodéal compliqué d'hémorragie digestive, le traitement d'éradication sera commencé dès la reprise de l'alimentation orale. Avant de prescrire un traitement d'éradication, le clinicien doit tout d'abord rechercher si le patient a déjà reçu, quelle qu'en soit l'indication, un traitement antérieur par clarithromycine ou métronidazole. Si c'est le cas, c'est la quadrithérapie bismuthée qui devra être préférée. C'est également l'alternative qui est utilisée chez les patients allergiques aux bêta-lactamines. En dehors de cela, le traitement concomitant ou la quadrithérapie bismuthée seront choisis indifféremment.

A la fin du traitement d'éradication, il n'est pas nécessaire de continuer l'IPP pour l'ulcère duodéal non compliqué associé à *Helicobacter pylori*. Cependant, lorsqu'il s'agit d'un ulcère gastrique, compliqué ou non, ou d'un ulcère duodéal compliqué, l'IPP est à poursuivre à pleine dose pendant 3 à 7 semaines selon la symptomatologie clinique (douleurs, hémorragies) et/ou la taille de l'ulcère à l'endoscopie.

A.4) Contrôle de l'éradication

Quelle que soit la stratégie thérapeutique utilisée, aucune n'est efficace à 100 %, ce qui explique que le contrôle de l'éradication de la bactérie est obligatoire après le traitement. Le contrôle se fait par un test respiratoire marqué au C13, après au moins 2 semaines d'arrêt des IPP et 4 semaines d'arrêt de tout antibiotique. Chez l'enfant, la réalisation du test respiratoire étant compliquée, c'est la recherche d'antigènes dans les selles qui est utilisée.

B) Traitement de 2^{ème} et 3^{ème} ligne

Après un premier échec de l'éradication d'*Helicobacter pylori* et si la souche n'a pas été isolée, il ne faut pas réemployer les antibiotiques déjà utilisés. En cas d'ulcère à *Helicobacter pylori*, il est nécessaire de maintenir le traitement par IPP jusqu'à la réussite d'une prochaine tentative d'éradication. Si le patient a déjà reçu de la clarithromycine lors du premier essai d'éradication mais que cela a été un échec, la quadrithérapie bismuthée est l'alternative utilisée. Le clinicien doit également rechercher un manque d'observance de la part du patient.

Après un second échec, il est indispensable de refaire une fibroscopie pour un isolement de la souche avec la réalisation d'un antibiogramme et d'une PCR.

La PCR permet de déterminer les mutations bactériennes pour la clarithromycine et la lévofloxacine, ce qui peut orienter l'antibiothérapie qui sera utilisée par la suite. La culture permet de tester la sensibilité à tous les antibiotiques. Après isolement de la souche selon les données de l'antibiogramme, il y a prescription de : clarithromycine (500mg, 2 fois par jour) et d'amoxicilline (1 gramme, 2 fois par jour), ainsi que d'IPP (matin et soir) pendant 14 jours, si la souche est macrolide-sensible.

La résistance à l'amoxicilline étant rare, cela ne pose pas de problème de le réutiliser en 3^{ème} intention.

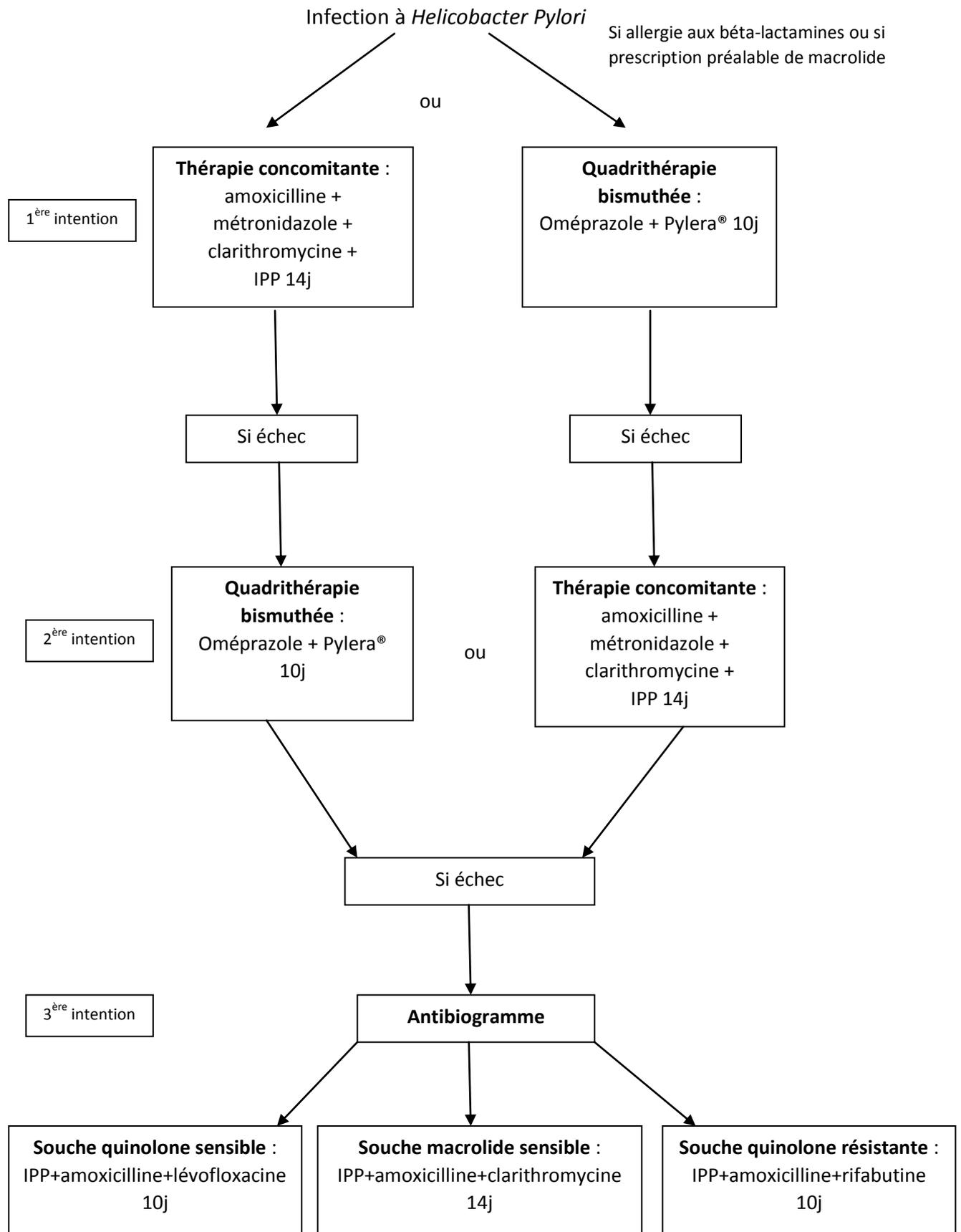
On peut également prescrire de la lévofloxacine (500mg, 2 fois par jour), de l'amoxicilline (1 gramme, 2 fois par jour), ainsi qu'un IPP (matin et soir) pendant 10 jours en cas de souche quinolone-sensible.

La prescription de lévofloxacine après un échec d'éradication n'est recommandée qu'après les résultats d'une PCR ou d'un antibiogramme.

La lévofloxacine peut aussi être remplacée par de la rifabutine 150 mg, 2 fois par jour, si la souche est quinolone-résistante. A cause de ses effets indésirables et de son coût important, la rifabutine ne peut pas être utilisée en traitement probabiliste de 2^{ème} intention. Elle ne devrait être réservée « qu'à des indications formelles (ulcères, lymphomes 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 » (6)(30)(38)(40).

L'utilisation d'autres quinolones tel que la moxifloxacine ou la sitafloxacine ont récemment montré des résultats prometteurs bien qu'ils n'aient pas d'avantage thérapeutique supérieur à la lévofloxacine.

C) Récapitulatif de la stratégie thérapeutique actuelle d'éradication d'*Helicobacter pylori* chez l'adulte



D) Traitement d'éradication chez un enfant

Chez l'enfant, le schéma de traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* est différent de celui de l'adulte car la quadrithérapie à base de bismuth ne peut pas être utilisée : en effet, le Pylera® est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans, et est déconseillé chez l'adolescent de 12 à 18 ans. Rappelons aussi que la tétracycline est elle-même contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans car elle peut entraîner une coloration des dents de l'enfant.

On manque de données sur le traitement concomitant chez l'enfant et c'est donc le traitement séquentiel à des dosages adaptés à l'enfant qui reste utilisé en premier :

- Les 5 premiers jours de traitement, un IPP à raison de 1 à 2 mg/kg/jour sera administré à l'enfant ainsi que de l'amoxicilline à 50 mg/kg/jour (sans dépasser la dose maximale de 2 g/jour).
- Les 5 jours suivants, l'amoxicilline sera arrêtée et remplacée par deux autres antibiotiques : la clarithromycine et le métronidazole, tous deux à un dosage de 20 mg/kg/jour (sans dépasser la dose maximale de 1g/jour). L'IPP sera maintenu au même dosage.
- Si l'enfant est allergique à la pénicilline, l'amoxicilline sera exclue et une trithérapie à base de clarithromycine, métronidazole et IPP sera donnée.

Néanmoins, après un échec du traitement séquentiel, aucun autre traitement probabiliste n'est recommandé et il faut obligatoirement réaliser de nouveau une fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec des biopsies antrales et fundiques en vue d'une PCR ou d'un antibiogramme pour déterminer les résistances bactériennes aux antibiotiques et ainsi adapter le traitement (40).

E) Recommandations françaises par le Groupe d'Etude Français des *Helicobacter*

Le GEFH regroupe différents professionnels de santé et scientifiques tels que des gastroentérologues, des pédiatres, des histopathologistes, des bactériologistes. Il s'agit par conséquent, d'un groupe pluridisciplinaire.

Parmi leurs membres, on compte par exemple le Dr J.C Delchier, A. Courillon-Mallet, J.D De Korwin, D. Lamarque, P. Lehours ou encore F. Mégraud, auteurs de nombreux articles et parutions à propos de la bactérie *Helicobacter pylori*.

Le GEFH, dont le site internet est consultable sur www.helicobacter.fr, a pour but de collecter les informations les plus précises, exactes et les plus actuelles vis-à-vis de la bactérie et de tout ce qui l'entoure : sa transmission, les pathologies qu'elle peut engendrer, les moyens diagnostiques, les stratégies d'éradication... et de transmettre ces connaissances aux professionnels de santé ou au grand public.

Une fois par an, est organisée une réunion pour l'actualisation des connaissances relatives à la bactérie.

Le GEFH coordonne également différentes études à propos d'*Helicobacter pylori*. Deux études sont actuellement en cours : il s'agit de l'étude HePySé dont le titre du projet s'intitule « impact de la détection de la résistance aux macrolides par PCR sur l'efficacité du traitement séquentiel de l'infection à *Helicobacter pylori* – comparaison à la quadrithérapie bismuthée, essai randomisé » et de l'étude Helicostic dont le titre du projet est « l'évaluation médico-économique d'une stratégie thérapeutique basée sur la détection moléculaire de la résistance aux antibiotiques dans la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori* ».

Une fiche téléchargeable sur leur site web, résume les recommandations actuelles pour l'éradication d' *Helicobacter pylori*. Elle est à destination à la fois des médecins généralistes et des gastroentérologues, ces professionnels de santé étant en collaboration étroite dans la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori* de leur patient.

La première page est divisée en trois parties. Elle cite dans un premier temps les situations où il est nécessaire de rechercher la bactérie chez le patient. Puis, elle reprend les principaux tests pour le diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* et le contrôle de son éradication.

La dernière partie évoque les grandes lignes des recommandations générales de prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori* pour les médecins généralistes.

Quand chercher Hp ?

ULCERE ou situation à risque d'ulcère

- . ULCERE gastroduodéal évolutif ou antécédent d'ulcère
- . Avant de débiter un traitement par AINS (prévention primaire des ulcères)
- . Dyspepsie non ulcéreuse (gastroscope normale)

Prévention du CANCER GASTRIQUE

- . ATCD personnel de résection localisée d'un cancer gastrique
- . ATCD familial au 1^{er} degré de cancer gastrique
- . Mutation des gènes de réparation de l'ADN (Syndrome de Lynch)
- . Lymphome du MALT gastrique
- . Lésions muqueuse gastriques pré-néoplasiques (atrophie-métaplasie-dysplasie)
- . Traitement au long cours par IPP (au moins 6 mois)
- . Avant by-pass gastrique

Autres

- . Lors de toute endoscopie gastrique : biopsies systématiques
- . Carence en fer inexplicquée
- . Carence en vitamine B12
- . Purpura thrombopénique immunologique
- . Cas particulier de l'enfant devant des douleurs non expliquées : avis impératif d'un pédiatre +++
- . Souhait du patient

Comment chercher Hp ?

En médecine générale, le test respiratoire à l'urée ¹³C et la sérologie Hp sont fréquemment utilisés. Le recours à l'endoscopie est néanmoins souvent nécessaire.

Le test respiratoire à l'urée ¹³C détecte l'activité de l'uréase de Hp.

Lors d'une endoscopie, les biopsies gastriques systématiques permettent de prouver histologiquement l'infection et de mettre en culture ou de faire une PCR pour tester la sensibilité aux antibiotiques.

Ces moyens diagnostiques reposent sur la présence de la bactérie, ils doivent toujours être réalisés dans des conditions optimales : sans ATB depuis 4 semaines et sans IPP depuis 2 semaines, sinon les résultats peuvent être faussement négatifs.

Ces biopsies gastriques (antre + fundus) sont le seul moyen d'évaluer le retentissement de l'infection sur la muqueuse gastrique et d'identifier les lésions pré-néoplasiques : atrophie sévère, métaplasie et dysplasie. Les biopsies sont recommandées pour tout sujet de plus de 45 ans porteur d'une infection à H. pylori.

La sérologie Hp, détecte les anticorps (Ac) spécifiques dirigés contre Hp, Ac persistants parfois toute la vie, malgré la disparition de la bactérie. Elle n'est pas influencée par la prise d'IPP ou d'ATB. Sa place est essentiellement limitée au diagnostic de l'infection chez un patient sous IPP, sous ATB. Elle est le témoin d'un contact préalable avec H. pylori, mais ne témoigne pas de la persistance de la bactérie.

	TEST	Recherche directe d'Hp	Résultats interprétables si IPP < 2 sem et ATB < 4 sem	DIAGNOSTIC INITIAL	CONTRÔLE D'ERADICATION
INVASIF	HISTOLOGIE				oui
	Culture/PCR	OUI	NON	OUI	
NON INVASIF	Test Respiratoire Urée 13c				OUI
	Sérologie	NON	OUI	oui	NON

www.helicobacter.fr

Recommandations de prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori* en 2016 pour les médecins généralistes

Helicobacter pylori (Hp) a révolutionné la compréhension et la prise en charge de la pathologie gastro-duodénale.

Hp est, avec les AINS, la principale cause des ulcères gastroduodénaux, de leur récurrence et de la majorité des cancers de l'estomac.

Bactérie toujours pathogène, sa recherche est justifiée dans de nombreuses situations. Les moyens diagnostics sont multiples et complémentaires.

La découverte de Hp implique un traitement qui évolue régulièrement en fonction de la prévalence des résistances bactériennes aux antibiotiques. Si vous avez connaissance de la sensibilité bactérienne (culture ou PCR), un traitement orienté doit toujours être privilégié, sinon deux traitements probabilistes sont disponibles.

A l'issue d'un traitement, il est indispensable de s'assurer de l'éradication de la bactérie. Cette éradication est dans notre pays, habituellement définitive, les recontaminations étant exceptionnelles.

La prise en charge de cette infection est le plus souvent conjointe entre le médecin généraliste et le gastro-entérologue et cette fiche, basée sur les nouvelles recommandations de 2016, a été conçue pour faciliter cette collaboration.

Elle est disponible en libre téléchargement sur le site helicobacter.fr

Le patient étant un acteur important dans la réussite du traitement, une fiche à son attention est également disponible sur le site.

Figure 15 : Premier encadré des recommandations thérapeutiques mises à disposition pour le médecin généraliste et le gastroentérologue par le GEFH (48)

Le second encadré détaille les modalités de la quadrithérapie bismuthée et du traitement concomitant, donne les informations clés pour la réalisation du test respiratoire à l'urée marquée au C13, test le plus utilisé pour le contrôle de l'éradication de la bactérie, et présente un algorithme à suivre pour la bonne prise en charge du patient.

QUADRITHÉRAPIE BISMUTHÉE : 10 jours

Pylera* : 3 gélules 4 fois/j
(après le repas du matin, du midi, du soir et au coucher)
et Oméprazole 20 mg matin et soir

Chaque gélule de Pylera* contient : 140 mg de sous citrate de bismuth , 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline

Prendre le Pylera* après le repas, avec un grand verre d'eau (au coucher)

Prévenir patient des effets secondaires : selles noires- diarrhées, dysgueusie (goût métallique), langue noire et effet antabuse (lié au métronidazole), ... Éviter consommation d'alcool et exposition solaire

Contre indiqué chez les femmes enceintes, les enfants <12 ans, les insuffisants hépatiques ou rénaux

TRAITEMENT CONCOMITANT : 14 jours

Amoxicilline 1gr : matin et soir
Métronidazole 500 mg : matin et soir
Clarithromycine 500 mg : matin et soir
IPP* : matin et soir

Deux IPP ont été retenus :
Esomeprazole 40 mg matin et soir ou Rabéprazole : 20 mg matin et soir

Prévenir le patient des effets secondaires: troubles digestifs, réactions cutanées, effet antabuse (lié au métronidazole), ... Éviter consommation d'alcool ++

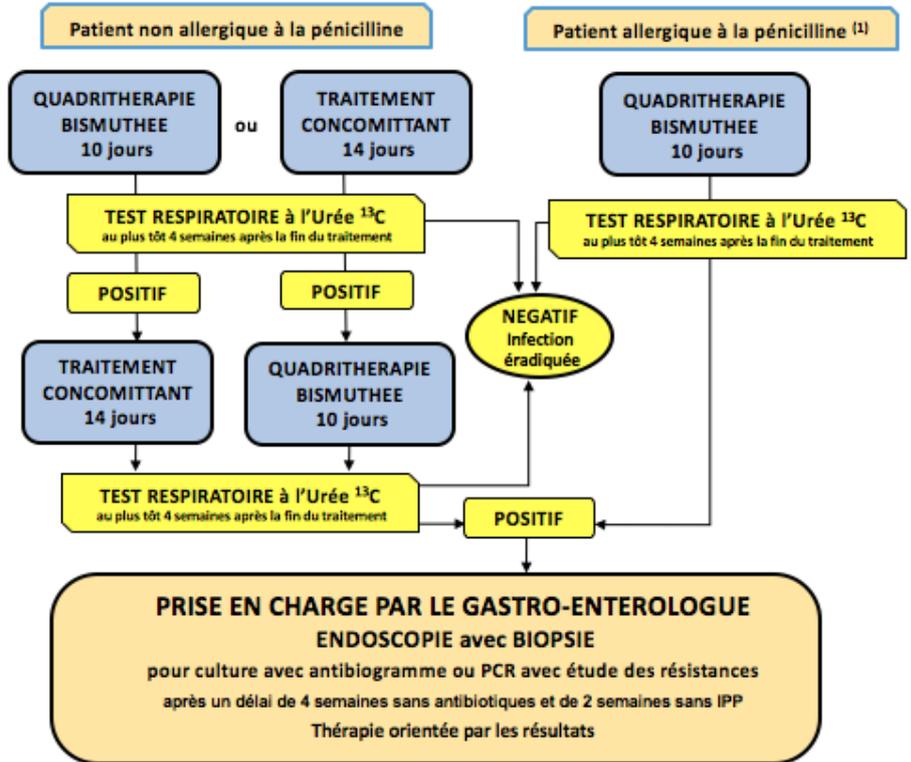
TEST RESPIRATOIRE à l'Urée ¹³C

toujours après un délai minimum de :
4 semaines sans antibiotique
2 semaines sans IPP
A jeun le jour du test

Deux ordonnances sont remises au patient :
1) Pour la pharmacie : Test respiratoire à l'urée marquée ¹³C
2) Pour le laboratoire : Test respiratoire à l'urée marquée ¹³C
Recueil et analyse de l'air expiré.

Comment traiter et contrôler ?

Si le patient a bénéficié d'une endoscopie avec étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques (culture ou PCR), il faut privilégier un traitement orienté (deux antibiotiques + IPP) proposé par le gastro-entérologue. En l'absence de renseignement sur la sensibilité bactérienne, suivre alors les propositions suivantes :



[1] : s'assurer de la réalité de l'allergie

Figure 16 : Deuxième encadré des recommandations thérapeutiques mises à disposition pour le médecin généraliste et le gastroentérologue par le GEFH (48)

Prochainement, une fiche destinée aux gastroentérologues et aux patients est attendue sur le site.

D'autres outils sont disponibles pour aider le médecin sur le site du GEFH. On peut voir par exemple, des modèles de prescription de la quadrithérapie bismuthée.

ORDONNANCE TYPE de Traitement de *Helicobacter pylori*
par Pyléra® et oméprazole

Prendre pendant 10 jours

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

Figure 17 : Modèle de prescription de la quadrithérapie bismuthée (49)

F) Remarques et réserves vis-à-vis des nouvelles stratégies thérapeutiques

- La résistance au traitement est le facteur limitant majeur de la réussite du traitement d'éradication de la bactérie

F.1) Vis-à-vis du traitement concomitant

- Difficulté pour le prescripteur de savoir s'il y a déjà eu au préalable dans la vie du patient un traitement par macrolides
- Nouveau protocole qui a montré son efficacité mais pour lequel nous avons encore peu de recul
- Combien de temps faudra-t-il avant que le taux de résistance avec ce nouveau protocole ne soit plus acceptable ?
- Quelle stratégie sera adoptée alors ?

F.2) Vis-à-vis du Pylera®

- L'HAS préconise une surveillance particulière du bismuth
- Le bismuth n'est pas disponible dans tous les pays
- L'oméprazole est le seul IPP évalué avec le Pylera®
- Il n'y a pas eu d'étude d'interactions médicamenteuses conduite avec Pylera®. Les interactions médicamenteuses du RCP résultent des RCP de chaque produit
- Le grand nombre de prises de gélules sur une période de 10 jours risque de favoriser un manque d'observance de la part de certains patients
- Un grand nombre de contre-indications

F.3) Vis-à-vis du contrôle

- Nécessite un laps de temps suffisant entre l'arrêt de l'IPP et des antibiotiques et l'examen de contrôle

G) Les traitements du futur

G.1) Modification des paramètres

Plusieurs paramètres ont déjà été modifiés pour essayer de combattre la résistance bactérienne actuelle et retrouver l'efficacité initiale des stratégies thérapeutiques. Par exemple, les chercheurs ont testé l'augmentation des doses d'IPP ou encore la durée du traitement. Pour l'instant, aucune de ces tentatives n'a abouti à un quelconque résultat (36).

G.2) La libre culture ou la détermination non invasive de la sensibilité à *Helicobacter pylori* aux antibiotiques

Avec la culture, suivie de l'antibiogramme, il nous est déjà possible de déterminer la sensibilité de la souche bactérienne aux antibiotiques disponibles. Mais pour cela, il faut au préalable réaliser une fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies, qui est un acte invasif. De plus, l'antibiogramme ne reflète pas totalement la sensibilité de la bactérie in vivo et le délai entre la fibroscopie et les résultats de l'antibiogramme est long puisqu'il faut compter presque une quinzaine de jours. C'est pour ces raisons, que la culture n'est indiquée qu'en 3^{ème} intention après échec de deux traitements antibiotiques.

L'idée de la libre culture serait, grâce à des méthodes moléculaires couplant la PCR à la méthode FISH, de tester avant de commencer un traitement, la sensibilité de la souche bactérienne aux antibiotiques. Cela permettrait alors de choisir la bonne stratégie thérapeutique dès le départ, ce qui contribuerait à diminuer la résistance bactérienne et les effets indésirables possibles des traitements antibiotiques répétés. Nous savons que trois mutations principales au niveau de nucléotides adjacents dans le peptide transférase de l'ARNr 23S provoquent la résistance primaire à la clarithromycine dans 90% des cas ; A2143G, A2142G et A2142C. Ces méthodes moléculaires permettraient alors de déterminer rapidement à partir d'échantillons de selles par exemple, si la bactérie est porteuse de ces mutations ou de détecter si elle est hétérorésistante vis-à-vis de certains antibiotiques. Nous pourrions aussi procéder de la même manière pour détecter les résistances à la lévofloxacine, où la détection serait basée sur le gène *gyrA* (36).

G.3) La pharmacogénétique

Le cytochrome P450 2C19 est impliqué dans le métabolisme des IPP. Un métaboliseur rapide du 2C19, élimine par conséquent plus vite l'IPP de son organisme, ce dernier ne pouvant pas agir correctement. On pourrait alors étudier à l'aide de méthode moléculaire le génome du patient pour connaître son statut vis-à-vis de ce sous type de cytochrome P450, avant d'utiliser un traitement d'éradication. Le traitement serait alors parfaitement individualisé en fonction du statut du patient (métaboliseurs rapides, intermédiaires ou lents) (36).

G.4) L'ajout de probiotiques

L'adjonction de probiotiques en parallèle du traitement d'éradication, semblerait déjà avoir apporté ses preuves, même si son mécanisme d'action complet nécessite d'être clarifié. Néanmoins, certaines données dans la littérature scientifique restent encore contradictoires.

C'est en 1988, que pour la première fois des chercheurs s'intéressent à l'utilisation des probiotiques dans le cadre des ulcères gastriques. Après avoir induit avec de l'acide acétique un ulcère gastrique chez des rats, Elliott et ses collaborateurs observèrent que le site était colonisé par des bacilles à Gram négatif et décolonisé par des *Lactobacillus*, qui réapparaissaient à nouveau lors de la phase de cicatrisation de l'ulcère. Ce phénomène était accéléré par la prise de lactulose. A partir de ces observations, les chercheurs conclurent que l'administration de Lactobacilles accélère la cicatrisation de l'ulcère (50).

Selon la définition, les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte.

Ils pourraient avoir un double intérêt : augmenter le taux d'éradication bactérienne tout en diminuant les effets indésirables que les traitements peuvent engendrer (nausées, altération du goût, diarrhées...).

Le bénéfice des probiotiques dépend principalement de leur survie dans le milieu dans lequel ils sont immergés. Plus l'acidité du milieu est forte, moins les probiotiques survivent et donc moins l'effet sur l'organisme est important. Les souches *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* sont donc pour cette raison les plus utilisées, que ce soit au niveau de l'industrie pharmaceutique ou au niveau de l'industrie alimentaire avec les produits laitiers,

car elles présentent une importante capacité à survivre à l'acidité gastrique. Des technologies de microencapsulations pourraient permettre d'éviter la dégradation des souches dans l'organisme humain.

Les essais vis-à-vis d'*Helicobacter pylori* qui ont eu lieu ont donc utilisé des probiotiques à base de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* mais aussi de *Saccharomyces boulardii*... Ces souches ont tantôt été évaluées seules, tantôt évaluées en mélange de souches.

Une méta-analyse datant de 2013 a été menée par Wang et ses collaborateurs à ce sujet (51). 10 essais cliniques ont inclus au total 1469 patients infectés par *Helicobacter pylori* ; 708 patients ont reçu une supplémentation à base de probiotiques, contenant un mixte de souches *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. L'Odd ratio (OR) de l'éradication chez les sujets recevant des probiotiques contre les sujets n'en recevant pas en intention de traiter (ITT) est de 2,066 (Intervalle de confiance(IC) à 95% : 1,398 – 3,055) et de 2,321 en per protocole (PP) (IC à 95% : 1,715 – 3,142). L'OR de l'incidence des effets indésirables totaux est significativement diminué dans le groupe recevant des probiotiques : l'OR est de 0,305 (IC à 95% : 0,117 – 0,793). Cette méta-analyse conclut donc que l'association de probiotiques *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* a un effet bénéfique sur le taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* et sur l'incidence des effets indésirables totaux.

Les autres principaux essais ayant été réalisés sont résumés dans le tableau suivant :

Table II. Summary of studies on the therapeutic effects of probiotics against gastric mucosal lesions.

Authors, year	Probiotic strain(s)	Modeling method	Lesions	Effects of probiotics
Elliott <i>et al.</i> , 1998	<i>Lactobacillus</i> spp.	Acetic acid	Gastric ulcer	Enhance healing of a pre-existing gastric ulcer
Lam <i>et al.</i> , 2007	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Acetic acid	Gastric ulcer	Inhibit cell apoptosis to proliferation ratio, and induce angiogenesis
Uchida <i>et al.</i> , 2010	<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL 2716	Acetic acid	Gastric ulcer	Accelerate healing by enhancing generation of gastric mucosal prostaglandin E2
Singh and Kaur, 2012	<i>Lactobacillus acidophilus</i> encapsulated in ginger extract	Stress	Gastric ulcer	Improve healing by restoring all biochemical, physiological and histological changes
Singh <i>et al.</i> , 2012	<i>Lactobacillus acidophilus</i> and alginate floating beads	Stress	Gastric ulcer	Improve healing by restoring all biochemical, physiological and histological changes
Dharmani <i>et al.</i> , 2013	Probiotic mixture (VSL#3) (8 probiotic strains)	Acetic acid	Gastric ulcer	Enhance healing by promoting angiogenesis via upregulation of vascular endothelial growth factor
Girard <i>et al.</i> , 2010	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Ibuprofen	Gastric ulcer	Potential treatment or prevention
Nagaoka <i>et al.</i> , 1994	Polysaccharides fractions (PSFs) of <i>Bifidobacterium breve</i> and <i>bifidum</i>	Acetic acid and ethanol	Gastric erosion and ulcer	Repair and protect gastric mucosa by increasing expression of epidermal and fibroblast growth factors and 6-ketoprostaglandin F1
Virchenko <i>et al.</i> , 2015	Probiotic mixture (2 bacterial strains) and composite probiotic (3 bacterial strains)	Stress	Gastric erosion and ulcer	Reduce lesions and intensity of bleeding through the restoration of pro- and antioxidant balance
Virchenko <i>et al.</i> , 2015	Probiotic mixture (14 bacterial strains)	Stress	Gastric mucosal lesions	Enhance recovery of stress hormones, downregulate pro-inflammatory cytokines and upregulate anti-inflammatory cytokines

Tableau 2 : Résumé des études concernant l'effet thérapeutique des probiotiques contre les lésions de la muqueuse gastrique (52)

Les probiotiques accélèreraient donc la cicatrisation de l'ulcère déjà présent, mais pourraient aussi être utilisés en prévention pour empêcher le développement des lésions de la paroi de l'estomac. C'est ce à quoi se sont intéressées les études suivantes :

Table I. Summary of studies on the prophylactic effects of probiotics against gastric mucosal lesions.

Authors, year	Probiotic strain	Modeling method	Lesions	Effects of probiotics
Uchida and Kurakazu, 2004	<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL 2716	Acetic acid	Gastric lesions and antral ulcer	Inhibit antral ulcer formation, and prevent gastric ulcers by increasing prostaglandin E2
Lam <i>et al</i> , 2007	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Ethanol	Gastric mucosal lesions	Protect gastric mucosal lesions by upregulating prostaglandin E2, mucus secretion and transmural resistance, and downregulating apoptosis
Konturek <i>et al</i> , 2009	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Stress	Acute gastric lesions	Attenuate lesions through anti-inflammatory actions, induce ghrelin and HSP70 synthesis, enhance gastric microcirculation, and upregulate prostaglandin, nitric oxide and neuropeptides
Spivak <i>et al</i> , 2013	Probiotic mixture (2 bacterial strains)	Stress	Gastric erosions and ulcer	Protect the gastric mucosal barrier
Gomi <i>et al</i> , 2013	<i>Bifidobacterium bifidum</i> BF-1	Acid-ethanol	Acute gastric injury	Protect and alleviate acute gastric injury by enhancing the production of gastric mucus
Wang <i>et al</i> , 2015	<i>Clostridium butyricum</i>	Alcohol, stress and pyloric ligation in mice	Gastric ulcer	Reduce gastric mucosal injury severity, oxidative stress and inflammatory responses.
Senol <i>et al</i> , 2011	Probiotic mixture (13 bacterial strains)	Aspirin	Gastric mucosal lesions	Inhibit mucosal lipid peroxidation, stimulate sIgA secretion, and stabilize mucosal mast cell degranulation
Senol <i>et al</i> , 2011	Probiotic mixture (13 bacterial strains)	Ethanol	Gastric erosions	Inhibit mucosal lipid peroxidation, inhibit tumor necrosis factor- α , interferon- γ , interleukin-2, interleukin-4 and malondialdehyde, and upregulate IgA secretion
Taketani <i>et al</i> , 2014	Thioredoxin from <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Stress and acid-ethanol	Gastric mucosal lesions	Upregulate 385 genes and downregulate 65 genes associated with healing in damaged mucosa

HSP70, heat-shock protein 70; IgA, immunoglobulin A; sIgA, secretory immunoglobulin A.

Tableau 3 : Résumé des études prophylactiques des probiotiques contre les lésions de la muqueuse gastrique (52)

Voyons maintenant quel rôle les probiotiques peuvent avoir dans la cicatrisation de l'ulcère gastrique et vis-à-vis d'*Helicobacter pylori*.

Rôle des probiotiques dans l'ulcère gastrique (52)

- 1) Protection de la barrière muqueuse gastrique grâce à deux mécanismes :
 - a) une action barrière contre les agents pathogènes par l'intermédiaire :
 - de l'acide lactique et de composés antimicrobiens qui vont inhiber la croissance des agents pathogènes
 - par compétition avec les agents pathogènes pour les nutriments et les facteurs de croissance présents dans le milieu, ce qui va engendrer là aussi

une inhibition de la croissance des agents pathogènes, mais va aussi bloquer leur adhésion à la paroi

b) une action immunomodulatrice, avec un ensemble de phénomènes immunologiques complexes (induction de la phagocytose, sécrétion d'IgA, activation de cellules tueuses, action de cytokines de protection et inhibition de cytokines pro-inflammatoires, modulation des réponses aux lymphocytes T avec induction de la voie Th1 par rapport à la voie Th2...)

2) Production de cytokines anti-inflammatoires, de facteurs de croissance, de prostaglandines et de mucus gastrique

A noter que les prostaglandines, en stimulant la production de mucus, de bicarbonates et de phospholipides, vont inhiber la sécrétion gastrique. Cela va permettre d'augmenter le flux sanguin et de favoriser la cicatrisation de l'ulcère par réparation de la couche de cellules épithéliales.

Les probiotiques favoriseraient également directement la sécrétion de mucus gastrique. Le mucus protège la paroi de l'estomac de l'acidité de l'acide chlorhydrique et de l'adhésion des agents pathogènes en agissant comme une barrière physique. Il agit également comme piègeur de radicaux libres et permet de maintenir une concentration importante en lysozyme et en IgA à la surface de l'épithélium gastrique. Il protège également la microflore environnementale en retardant la sécrétion d'acide par les cellules gastriques pour permettre au bicarbonate de la neutraliser.

3) Angiogénèse

L'angiogénèse va permettre la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et ainsi la reconstruction des tissus. Cela nécessite des facteurs de croissance vasculaire endothéliale.

4) Prolifération et apoptose des cellules gastriques

La prolifération qui va permettre le renouvellement et la diminution de l'apoptose des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique permet de maintenir la fonction de barrière.

Le schéma explicatif suivant résume l'étiologie de l'ulcère gastrique ainsi que ses différentes options de traitement, dont les probiotiques et leur mode d'action.

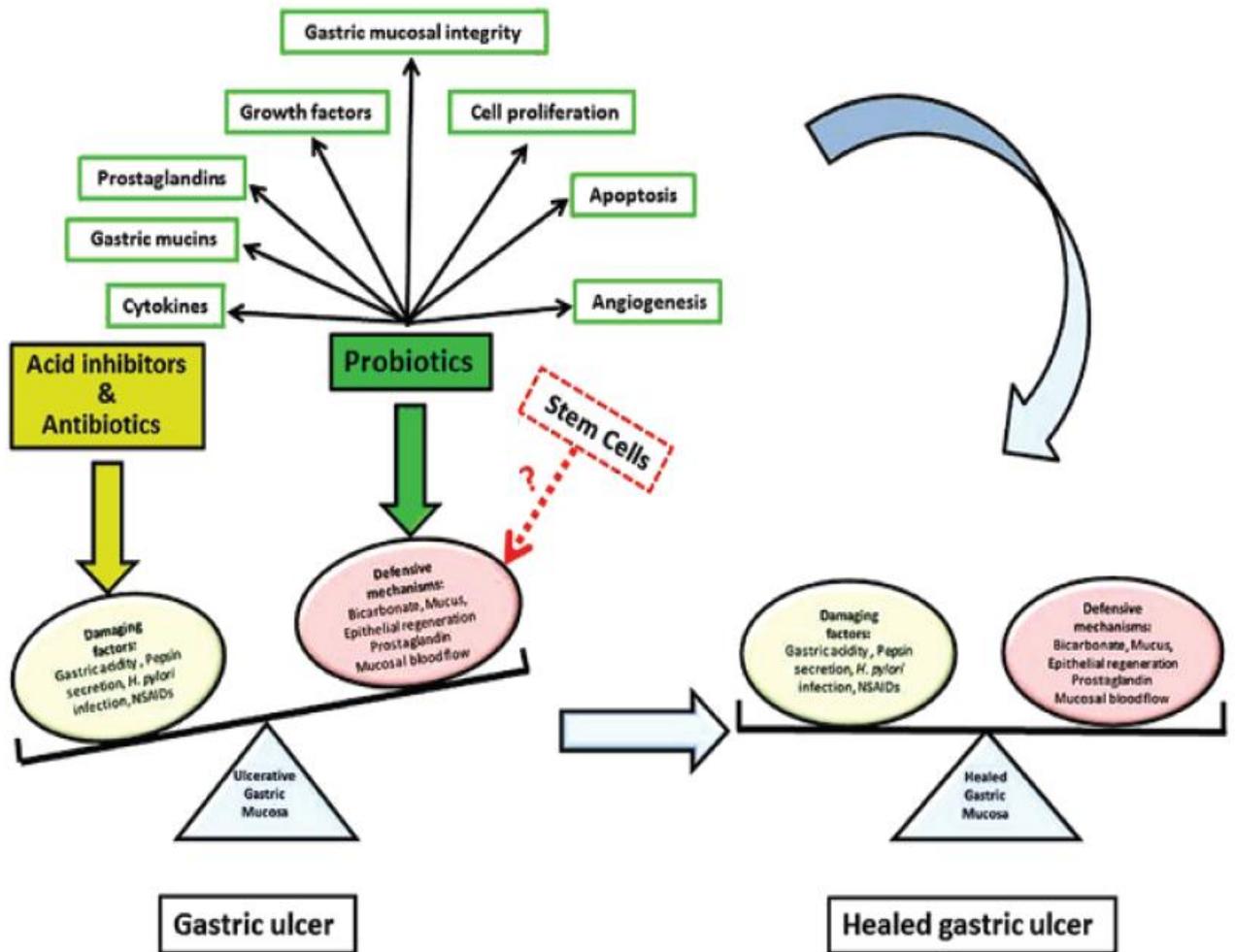


Figure 18 : Place des probiotiques dans le traitement de l'ulcère gastrique (52)

L'ulcère gastrique résulte d'un déséquilibre entre des facteurs « agresseurs » (acidité gastrique, sécrétion de pepsine, infection par *Helicobacter pylori*, et les AINS) et des facteurs « protecteurs » (sécrétion de bicarbonate et de mucus, production de prostaglandines, régénération épithéliale et flux sanguin muqueux).

Les traitements classiques utilisés sont les IPP et les antibiotiques, ils agissent sur les facteurs « agresseurs ».

Les probiotiques agiraient sur les facteurs « protecteurs » en :

- augmentant la production de cytokines anti-inflammatoires, de mucines gastriques, de prostaglandines et de facteurs de croissance
- augmentant la prolifération des cellules gastriques et en diminuant leur apoptose
- participant à l'intégrité de la muqueuse gastrique
- jouant sur l'angiogénèse

La transplantation de cellules souches est aussi une hypothèse évoquée dans ce schéma.

Rôle des probiotiques vis-à-vis d'*Helicobacter pylori* (52)

1) Mécanisme d'action non immunologique

- Les probiotiques vont produire des composants antimicrobiens et antioxydants qui inhibent soit l'activité uréase d'*Helicobacter pylori*, soit directement la croissance bactérienne
- Ils vont bloquer de manière spécifique les récepteurs membranaires, ce qui va créer une compétition entre les probiotiques et *Helicobacter pylori* pour adhérer aux cellules de la paroi épithéliale
- Ils vont stimuler les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique pour la production du mucus, ce dernier participant à la fonction de barrière et de protection comme nous l'avons expliqué dans le paragraphe précédent.

2) Mécanisme d'action immunologique

Concernant ce dernier point, les probiotiques en se liant aux cellules épithéliales libèreraient certains facteurs qui moduleraient la perméabilité intestinale et s'opposeraient à la croissance bactérienne.

Les principaux mécanismes immunologiques décrits seraient un juste équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, la diminution de la production d'IL 8 et de TNF-alpha et la sécrétion d'IgA.

Beaucoup d'études semblent dire que les probiotiques associés en parallèle avec les autres traitements peuvent accélérer la cicatrisation de l'ulcère, mais aucune pour l'instant n'a

suggéré que seuls les probiotiques pouvaient le guérir (bien qu'ils puissent diminuer la charge bactérienne).

Les effets bénéfiques des probiotiques sont « souche-spécifiques », ce qui peut expliquer que selon la(les) souche(s) utilisée(s) dans les études, les conclusions ne sont pas les mêmes. Le bénéfice attendu des probiotiques vis-à-vis de la tolérance au traitement ne serait visible que chez certains patients, en particulier ceux ayant des infections récurrentes ou des effets indésirables gastro-intestinaux dus aux antibiotiques (36).

Le pharmacien est défini comme un acteur privilégié pouvant discuter avec le patient de l'intérêt des probiotiques à associer à la thérapeutique habituelle, tout en tenant compte des moyens financiers du patient qu'il a en face de lui. Les probiotiques étant considérés comme des compléments alimentaires et non des médicaments, ils peuvent être proposés à la majorité des patients en adjuvant de la thérapie d'éradication d'*Helicobacter pylori*, sans tenir compte des autres comorbidités et autres traitements des patients, sauf chez les personnes porteurs d'un cathéter intraveineux, en unité de soins intensifs ou chez les sujets immunodéprimés. En effet, des cas d'infections hématogènes chez ces patients ont été rapportés. Le pharmacien pourrait proposer de commencer les probiotiques de manière concomitante aux antibiotiques et à l'IPP et de les poursuivre une semaine après l'arrêt des traitements (53).

Le problème étant soulevé que les souches de probiotiques utilisées dans les études ne sont pas toujours commercialisées et inversement, les souches de probiotiques disponibles sur le marché ne sont pas toujours celles utilisées dans les études (53). Mais pouvons nous extrapoler les résultats des études d'une souche précise aux autres souches du même genre ?

La littérature scientifique donne un avenir prometteur à l'utilisation des probiotiques dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*, tout comme dans d'autres pathologies d'ailleurs ; d'autres études sont attendues prochainement pour permettre d'en savoir plus à leur sujet.

G.5) La vaccination

Les scientifiques ont eu l'idée d'élaborer un vaccin pour éviter l'infection à *Helicobacter pylori* chez les sujets non encore infectés, la vaccination étant un moyen relativement facile pour couvrir une large partie de la population. Cette idée n'est pas nouvelle puisque déjà à la

fin des années 1990 les chercheurs évoquaient cette possibilité future en travaillant sur le modèle animal et particulièrement chez la souris. Mais les recherches ces dernières années avaient diminué devant les essais peu concluants chez l'Homme. En effet, les tentatives de création d'un vaccin efficace contre la bactérie avaient jusqu'à présent échoué, mais elles avaient quand même pu montrer qu'une vaccination était possible devant le développement d'une réponse immunitaire des sujets qui s'étaient portés volontaires aux études. Une publication du journal *The Lancet* en juillet 2015 concernant l'éventuel futur premier vaccin efficace contre *Helicobacter pylori* relance l'engouement et est très encourageante (54). Certains affirment qu'il s'agit d'une véritable avancée scientifique. Il s'agit d'un vaccin mis en œuvre par des chinois, Ming Zeng et ses collaborateurs, à base d'uréase d'*Helicobacter pylori* et d'entérotoxines thermolabiles d'*Escherichia coli*. L'uréase bactérienne avait déjà été testée comme antigène auparavant et montrait un certain intérêt, de plus qu'il avait été démontré dans le passé qu'elle était bien tolérée et sûre. Plus précisément, la formulation du vaccin se fait par fusion des sous unités B de ces deux composants.

Résumé de l'étude (54) :

Le but de cette étude était de mesurer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité de ce potentiel vaccin.

Pour cela, 3 doses orales du vaccin ont été données à des enfants chinois âgés de 6 à 15 ans, en bonne santé et non infectés par *Helicobacter pylori*, à J0, J14 et J28. Les enfants ont été recrutés entre le 2 décembre 2004 et le 16 mars 2005 dans la province de Jiangsu, dans 12 écoles locales. L'étude a été réalisée de manière randomisée, en double aveugle et contre placebo. Prévue initialement pour 1 an, l'étude s'est finalement prolongée pendant 3 ans.

Tous les enfants recrutés ont au préalable réalisé des examens pour voir s'ils n'étaient pas infectés par la bactérie ; 1173 enfants ont été exclus d'emblée de l'étude car détectés positifs pour *Helicobacter pylori* par test respiratoire et/ou ELISA. Ce chiffre représentait presque 20% des enfants, ce qui montre la nécessité de vacciner tôt les enfants si un potentiel vaccin voyait le jour. D'autres ont été exclus car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion/d'exclusion ou ont retiré leur consentement.

Au total, 4464 enfants naïfs vis-à-vis d'*Helicobacter pylori* ont été répartis au hasard par l'intermédiaire d'un code de randomisation généré par un ordinateur et de manière égale

dans 2 groupes distincts : 2232 ont été attribués au groupe vaccin et 2232 ont été attribués au groupe placebo.

4403 participants ont reçu les 3 doses orales du vaccin (2199 dans le groupe vaccin et 2204 dans le groupe placebo).

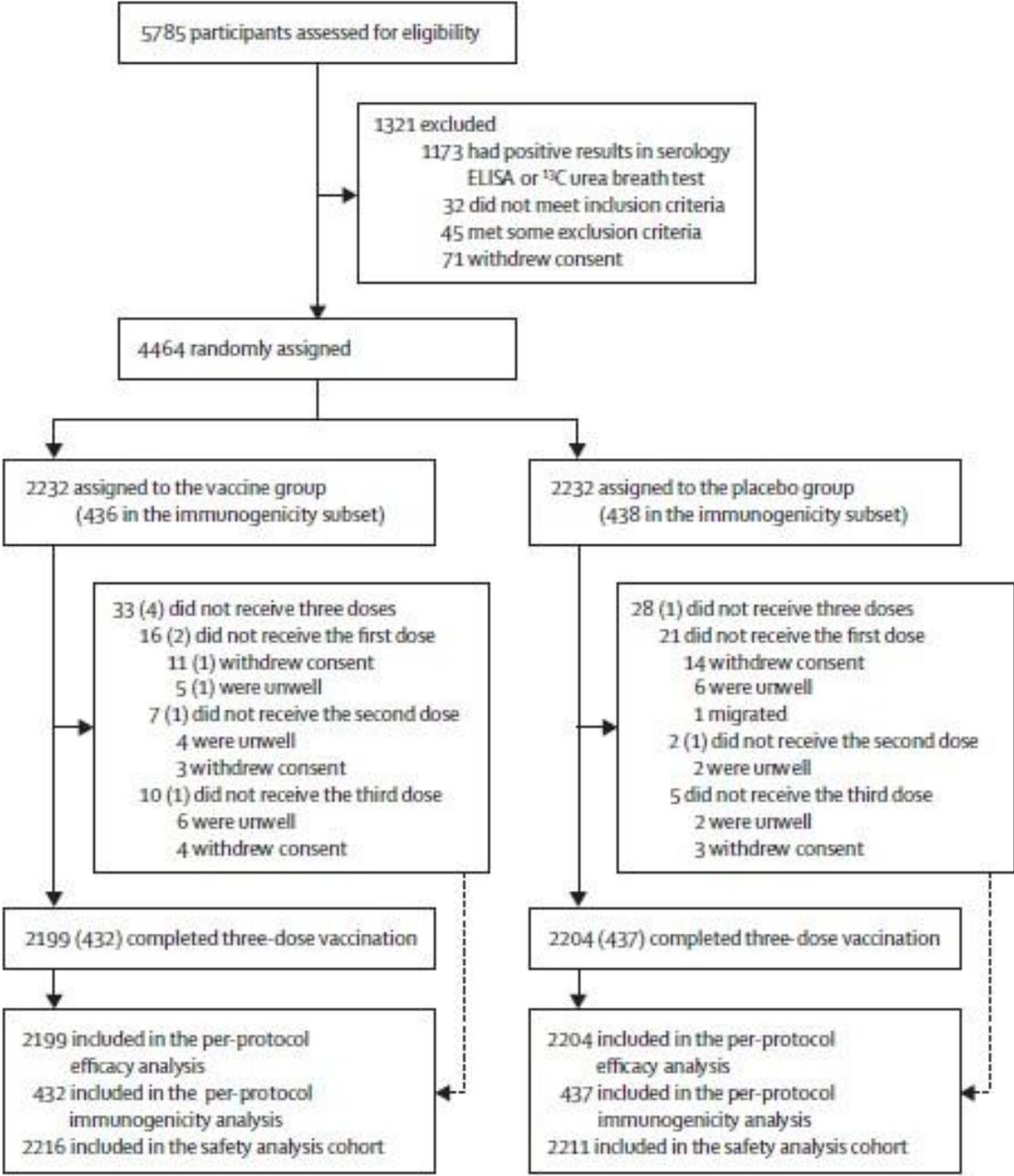


Figure 19 : Répartition des participants (54)

Efficacité :

Le critère premier d'efficacité défini était la survenue de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la première année de suivi des enfants.

Le critère second d'efficacité était la survenue de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la deuxième et troisième année de suivi des enfants.

Les enfants ont été convoqués à M4, M8, M12, M24 et M36 pour un test respiratoire à l'urée. Un test ELISA était réalisé pour les enfants déjà positifs au test respiratoire, ceci afin de confirmer l'infection à *Helicobacter pylori*.

- à 1 an de suivi : 14 infections dans le groupe vaccin contre 50 infections dans le groupe placebo, ce qui représente une efficacité de 71,8% (IC à 95% : 48,2 à 85,6%)
- à 2 ans de suivi : 24 infections dans le groupe vaccin contre 72 infections dans le groupe placebo, ce qui représente une efficacité de 55,0% (IC à 95% : 0,9 à 81,0%)
- à 3 ans de suivi : 30 infections dans le groupe vaccin contre 85 infections dans le groupe placebo, ce qui représente une efficacité de 55,8% (IC à 95% : -24,7 à 86,2%)

	Vaccine group				Placebo group				Efficacy (%) [*]	Adjusted efficacy (%) [†]	p value [‡]
	Participants (n) [§]	Events (n) [¶]	Person-years at risk	Event rate ^{**}	Participants (n) [§]	Events (n) [¶]	Person-years at risk	Event rate ^{**}			
Month 4	2165	4	720.9	0.6 (0.2-1.4)	2176	16	724.6	2.2 (1.3-3.6)	74.9 (22.1-93.9)	75.0 (25.1-91.6)	0.0133
Month 8	2186	10	1403.6	0.7 (0.3-1.3)	2192	36	1416	2.5 (1.8-3.5)	72.0 (42.4-87.6)	72.0 (43.6-86.1)	0.0004
Month 12	2199	14	2074.3	0.7 (0.4-1.1)	2204	50	2089.6	2.4 (1.8-3.1)	71.8 (48.2-85.6)	71.9 (49.1-84.4)	<0.0001
Month 24	2199	24	3588.3	0.7 (0.4-1.0)	2204	72	3589.6	2.0 (1.6-2.5)	66.7 (46.4-79.9)	66.7 (47.1-79.0)	<0.0001
Month 36	2199	30	4582.3	0.7 (0.4-0.9)	2204	85	4541.6	1.9 (1.5-2.3)	65.0 (46.4-77.7)	64.9 (46.8-76.9)	<0.0001

Data in parentheses are 95% CIs. ^{*}Unadjusted, defined as 1 minus the incidence rate ratio. [†]Adjusted for sex and age in Cox proportional hazards regression models. [‡]Calculated by Cox proportional hazards regression models with adjustment of sex and age. [§]Cumulative number of participants who attended scheduled visits and received all three vaccine doses, and were included in the per-protocol efficacy cohort. [¶]Cumulative number of laboratory confirmed *H. pylori* infection events. ^{||}Cumulative follow-up years of at-risk participants from month 1 after the third dose to either the time of first *H. pylori* infection event or to indicated timepoint. ^{**}Number of events divided by person-years at risk.

Tableau 4 : Efficacité cumulative du vaccin contre l'infection à *Helicobacter pylori* (54)

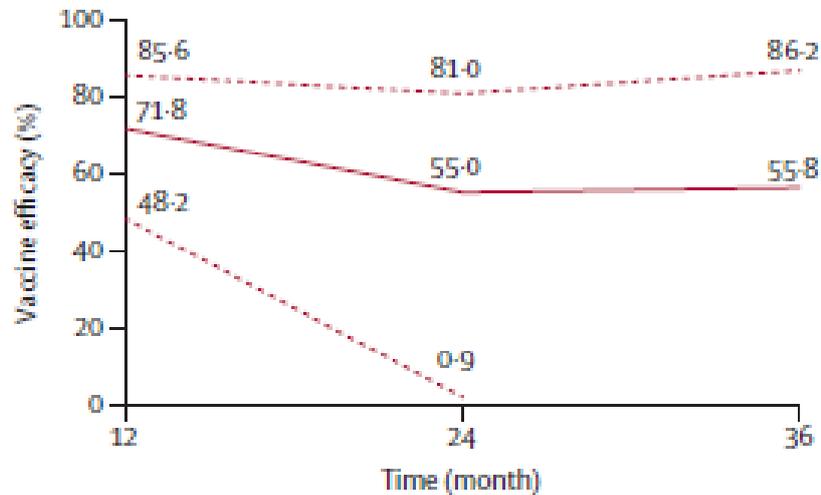


Figure 20 : Efficacité du vaccin contre *Helicobacter pylori* en fonction du temps (54)

On peut tirer de ces résultats une bonne efficacité du vaccin jusque 1 an. On note une légère diminution de l'efficacité à 3 ans mais la protection vaccinale globale est maintenue. Cependant, l'étude signale que l'efficacité à 3 ans est probablement surestimée car à ce stade, il y a eu perte de vue des élèves les plus âgés qui ont quitté leur ville pour leurs études. Les résultats obtenus chez les plus jeunes étant, dès le départ, meilleurs. D'autre part, entre le délai de vérification de la non infection à *Helicobacter pylori* au début de l'étude et la prise de la troisième dose orale du vaccin, s'est écoulé un délai d'environ 7 semaines, période pendant laquelle les enfants ont pu se contaminer, ce qui peut au contraire entraîner une sous-estimation des résultats.

Sécurité :

Le critère de sécurité était l'incidence des effets indésirables.

Les enfants étaient gardés en observation pendant 30 minutes après ingestion de la dose vaccinale et les effets indésirables ont été répertoriés jusqu'à 3 jours après l'absorption des doses vaccinales. Les auteurs ont recensé 157 effets indésirables (dont 5 graves) dans le groupe vaccin contre 161 effets indésirables (dont 7 graves) dans le groupe placebo. Les effets indésirables bénins étaient principalement des troubles digestifs (vomissements, mal d'estomac, diarrhées, ballonnements), ainsi que de la fièvre, des maux de tête, et des étourdissements. L'étude affirme que les effets indésirables graves n'étaient pas liés à la vaccination. Seul un décès par noyade a été recensé, dont le lien direct avec la vaccination ne semble pas établi ; les autres effets indésirables n'étaient pas détaillés.

	Vaccine group (n=2216)	Placebo group (n=2211)	p value
Serious adverse events within the first of the study			
Any	5 (<1%)	7 (<1%)	0.5605
Death	1 (<1%)	0	1.0000
Solicited adverse reactions within 0–3 days			
Any	157 (7%)	161 (7%)	0.7997
Gastrointestinal reactions	121 (5%)	118 (5%)	0.8559
Vomiting	52 (2%)	67 (3%)	0.1596
Stomach ache	21 (1%)	14 (1%)	0.2375
Diarrhoea	27 (1%)	25 (1%)	0.7865
Abdominal bloating	35 (2%)	21 (1%)	0.0427
Other systematic reactions			
Fever	48 (2%)	57 (3%)	0.3678
Headache	40 (2%)	35 (2%)	0.5670
Dizzy	25 (1%)	14 (1%)	0.0780

Data are n (%).

Figure 21 : Effets indésirables dûs au vaccin (54)

Au vu des résultats, l'étude conclut que le vaccin semble relativement sûr, mais le nombre de patients représentant un petit échantillon n'a pas pu mettre en évidence d'effet indésirable rare.

Immunogénicité :

Le critère d'immunogénicité défini était l'augmentation de 4 fois le taux des anticorps initial (seuil requis pour parler de séroconversion).

Les auteurs ont mesuré le taux sanguin d'IgG et le taux d'IgA dans la salive des participants avant la première dose et 1 mois après la troisième dose orale vaccinale. Séroconversion 1 mois après la troisième dose vaccinale : 86,1% (IC à 95% : 82,5 à 89,2%) dans le groupe vaccin contre 4,6% (IC à 95% : 2,8 à 7,0%) dans le groupe placebo pour les IgG sanguin. Les résultats pour les IgA salivaires étaient similaires.

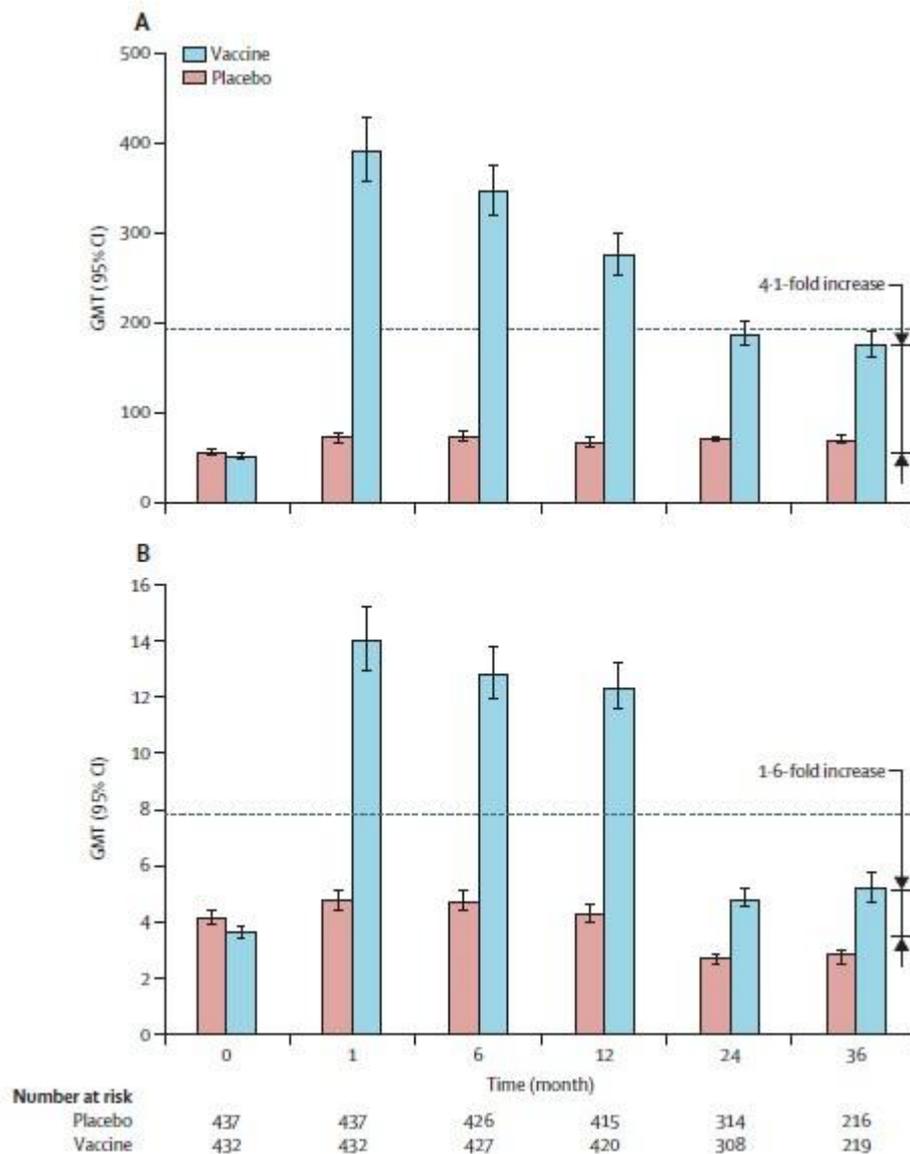


Figure 22 : Anticorps IgG anti-uréase B dans le sérum (A) et IgA anti-uréase A dans la salive (B) (54)

Les IgG et les IgA ont diminué au cours du temps mais sont toujours restés significativement plus élevés que dans le groupe placebo. Les auteurs ont évoqué une dose de rappel pour pallier à cette diminution d'anticorps au fil du temps.

Cependant, la possible contamination par *Helicobacter pylori* en cours d'étude peut surestimer la production d'anticorps anti-*Helicobacter pylori*.

Le vaccin est actuellement en étude de phase III, il doit encore prouver sur le long terme qu'il est efficace dans la diminution des pathologies gastriques mais aussi qu'il possède une bonne tolérance.

La thérapeutique actuelle avec l'antibiothérapie et les IPP permet le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*, mais ne permet pas de prévenir la réinfection comme pourrait l'empêcher le vaccin. Si le vaccin contre *Helicobacter pylori* venait à aboutir, ce serait un véritable progrès pour la médecine, notamment dans les pays en voie de développement qui sont les plus touchés. Après la conception d'un vaccin en prophylaxie de l'infection à *Helicobacter pylori*, l'objectif second serait alors de s'intéresser à un vaccin en tant que thérapeutique.

G.6) Autres

Plus récemment, d'autres possibilités de thérapies futures ont vu le jour : il s'agit de la photothérapie dynamique ou encore du traitement par les plantes (55).

Il s'agit là encore de la résistance croissante aux antibiotiques qui pousse les chercheurs à se tourner vers d'autres approches thérapeutiques.

En ce qui concerne la première approche, les patients sont soumis par endoscopie à une lumière photodynamique colorée d'une certaine longueur d'onde, ce qui a pour but final de produire des espèces réactives de l'oxygène qui seront cytotoxiques et endommageront l'ADN d'*Helicobacter pylori*. La lumière de photothérapie violette à 408 nm aurait montré sa possible utilisation en thérapeutique chez l'homme, notamment en termes de sécurité sur un faible échantillon de personnes (10 femmes), avec de bons résultats : réductions du nombre de bactéries présentes de 97% dans l'antre, 95% dans le corps et 86% dans le fundus. Cependant, après seulement quelques jours, les bactéries recolonisent l'estomac (56). Les études pour trouver les modalités optimales de la photothérapie dynamique au niveau de l'efficacité et de la sûreté à long terme continuent.

Le retour au naturel avec l'utilisation des plantes séduit par l'idée de médicaments moins chimiques, donc possiblement moins toxiques, et d'autre part aussi moins coûteux. Il s'agit en réalité de l'utilisation d'extraits de plantes renfermant des composés bioactifs ayant une activité anti-*Helicobacter pylori*. Une étude publiée dans *pharmaceutical biology* en 2015 étudie le potentiel de plus d'une quarantaine de plantes (57). Là également, les prochaines

années devraient permettre d'apporter de nouvelles connaissances sur la possibilité d'utiliser les plantes en adjuvant, voire en traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*.

IV/ Le rôle du pharmacien d'officine

1) Cas du patient venant spontanément à la pharmacie pour des douleurs gastriques

Le pharmacien est un acteur de santé publique qui se montre disponible pour le patient, puisque ce dernier peut pousser très facilement les portes d'une pharmacie, pour venir chercher le conseil dont il a besoin, sans avoir pris rendez-vous au préalable.

Lorsqu'un patient vient chercher de manière spontanée, un médicament sans ordonnance pour des douleurs d'estomac, le pharmacien d'officine doit rester vigilant pour essayer de repérer et de faire la distinction entre les douleurs d'estomac qui pourraient être liées à une simple gastrite, de celles pouvant être liées à un ulcère gastroduodéal. La gastrite est une inflammation de la muqueuse de l'estomac, il n'y a pas de lésion à proprement parler de celle-ci comme dans l'ulcère. Une gastrite provoque, tout comme dans l'ulcère, des douleurs à type de crampes d'estomac. Cependant, elles sont bien moins intenses, et surviennent généralement à la fin du repas, contrairement à l'ulcère véritable où les douleurs sont décalées par rapport au repas (généralement, 1h30 à 2 heures après), entraînant parfois des réveils nocturnes du patient. Il est à noter que généralement une gastrite précède un ulcère. Dans le cas d'une gastrite, les médicaments pouvant être proposés sont les antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou de magnésium (Maalox[®], Rennie[®], Rocgel[®]...), les pansements gastro-intestinaux à base d'argile (Smecta[®]...) ou de silicone (Polysilane[®]), les IPP non listés à faible dosage (Ipraalox[®], Mopralpro[®], Oméprazole biogaran[®]...).

En cas de signes d'alarme (amaigrissement, atteinte de l'état général, saignements au niveau des selles, vomissements contenant des traces de sang...), le pharmacien préconise d'emblée une consultation médicale.

Le pharmacien doit aussi repérer le patient qui vient trop souvent chercher à l'officine des IPP sans ordonnance. C'est son rôle de rappeler au patient que les IPP sans ordonnance sont destinés à des cures courtes et que la prise prolongée ou au long cours des IPP nécessite un avis médical. En effet, la prise régulière de ces médicaments en automédication expose à plusieurs risques :

- Laisser évoluer une pathologie tumorale (risque le plus grave)

- L'amélioration des symptômes de l'ulcère mais pas sa cicatrisation lorsque la prise d'IPP est discontinuée, répétée et trop brève
- La récurrence de l'ulcère, car pris seuls, les IPP ne peuvent éradiquer *Helicobacter pylori* ; ainsi, les facteurs favorisant le développement de l'ulcère persistent.

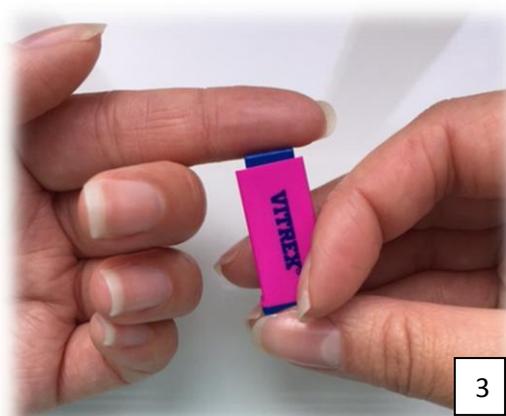
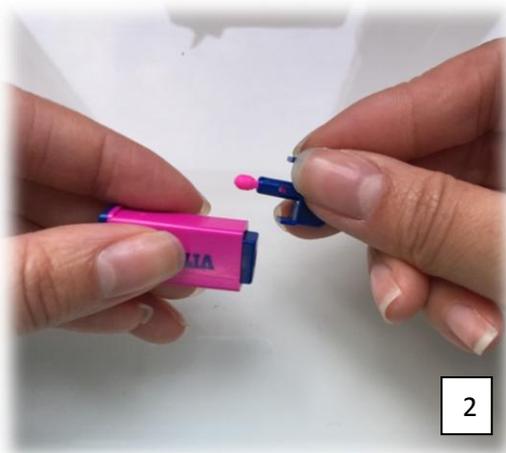
Le laboratoire Mylan a sorti très récemment 13 tests de dépistage à l'officine. Parmi ceux-ci, cholestérol, fer, thyroïde, tétanos, infection urinaire, Lyme... le dernier s'intitule MyTest *H.pylori*-Ulcère®. Après prélèvement d'une goutte de sang et un temps d'attente de seulement 10 minutes, le test va permettre de détecter ou non la présence d'anticorps anti-*Helicobacter pylori* et de savoir si le patient est infecté par la bactérie. Le kit est constitué d'une cassette test, d'une pipette en plastique, d'un sachet dessiccant (à jeter), d'un flacon de diluant, de deux autopiqueurs stériles, d'un tampon désinfectant (alcool à 70%) et d'une notice d'utilisation.



Figure 23 : Photos personnelles du kit MyTest® *H.pylori*-Ulcère de Mylan disponible en pharmacie de ville

Avant de proposer ce test, le pharmacien devra s'assurer que le patient ne prend pas d'anticoagulants et n'a pas de pathologie sanguine telle que l'hémophilie (l'utilisation du test étant déconseillée chez ces patients).

Une fois ses mains soigneusement lavées, le patient doit se piquer au niveau du bout d'un de ses doigts, de préférence l'annulaire, à l'aide d'un des autopiqueurs (photo 1, 2, 3 et 4). La pipette présente dans le kit (photo 5) permettra de prélever la goutte de sang au niveau du doigt (une ligne sur la pipette délimite le niveau minimum de sang nécessaire (photo 6,7)) pour la transvaser dans le puits de la cassette test (photo 8). Puis, le patient doit rajouter précisément 5 gouttes de solution diluante au fond du puits (photo 9, 10, 11). La lecture du résultat sera à faire exactement 10 minutes après cette dernière étape (photo 12).



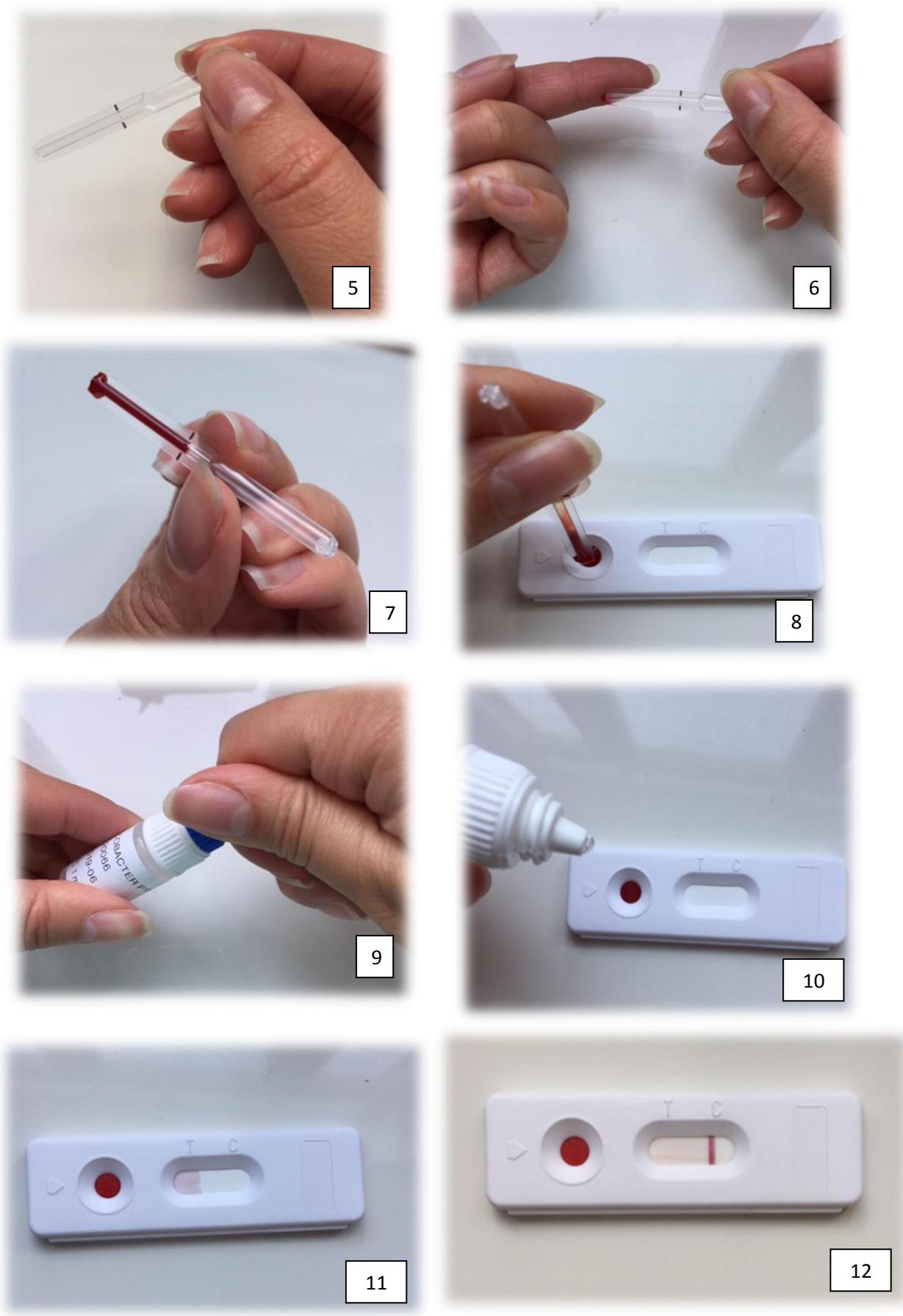


Figure 24 : Réalisation du test MyTest® *H.pylori*-Ulcère de Mylan disponible en pharmacie de ville

Le test est négatif si aucune ligne n'apparaît au niveau de la zone T (zone test) et que la ligne C (zone de contrôle) est présente.

Le test est positif si une ligne de couleur apparaît, quelle qu'en soit l'intensité, au niveau de la zone T (zone test) et que la ligne C (zone de contrôle) est présente.

Dans tous les cas, le test n'est interprétable que si la ligne de contrôle C est présente. Le test est fiable seulement si les conditions de réalisation de celui-ci sont scrupuleusement respectées.

Le pharmacien conseille de se rapprocher de son médecin traitant en cas de test positif. Ce dernier décidera alors de la conduite à tenir et de la nécessité d'instaurer un traitement. A noter que le test peut également détecter les anticorps d'une infection à *Helicobacter pylori* précédemment traitée.

Par ce nouveau test disponible en pharmacie de ville, le pharmacien peut participer au dépistage du patient en proposant le test, en expliquant comment l'utiliser et quelle est la conduite à tenir en cas de test positif.

2) Cas du patient ayant un ulcère gastroduodéal détecté et venant chercher son traitement à la pharmacie

Le pharmacien participe à l'apprentissage du patient sur son nouveau traitement. Il a tout comme le clinicien, un rôle à jouer au niveau de l'observance du patient. L'annonce de l'ulcère gastroduodéal à *Helicobacter pylori* peut parfois perturber le malade, qui peut être alors moins à l'écoute à ce moment-là vis-à-vis des conseils donnés par le médecin. Le pharmacien de ville, arrivant en 2^{ème} position après le médecin dans l'ordre chronologique, peut alors réexpliquer le traitement une seconde fois pour que celui-ci soit bien assimilé par le patient ou préciser certaines données sur le traitement que le malade n'aurait pas comprises. Le pharmacien doit, en fonction des capacités de compréhension de la personne en face de lui, adapter son discours avec des mots simples, sans utiliser de termes trop scientifiques ou techniques que le patient serait susceptible de ne pas comprendre.

A) Explication du traitement et conseils associés

Le pharmacien explique au patient que son traitement est composé de plusieurs antibiotiques pour combattre la bactérie et d'un IPP permettant de cicatrifier son ulcère et d'augmenter le pH dans l'estomac afin que l'acidité gastrique ne détériore pas trop l'activité des antibiotiques. Il faut insister sur le fait de prendre correctement son traitement jusqu'au bout, en expliquant au patient que l'arrêter précocement entraînerait non seulement des rechutes de l'ulcère gastroduodéal, mais aussi des résistances bactériennes et qu'il serait alors plus compliqué de traiter la pathologie. L'efficacité de l'IPP est optimale s'il est pris 30 minutes à 1 heure avant le petit déjeuner et le repas. Cependant, le RCP du Pylera[®] ne tient pas compte de cette notion puisqu'il préconise d'associer la prise de l'oméprazole simultanément à la prise du Pylera[®] au petit-déjeuner et au dîner.

Au niveau des antibiotiques du traitement concomitant, l'amoxicilline est à prendre de préférence au début du repas, la clarithromycine est prise également au cours du repas pour limiter ses effets indésirables digestifs et le métronidazole peut être indifféremment pris pendant ou en dehors du repas. Pour favoriser l'observance, le pharmacien conseillera de prendre ces trois antibiotiques en même temps au cours du repas.

Concernant la quadrithérapie bismuthée, 3 gélules de Pylera® sont à prendre avec un grand verre d'eau après le petit déjeuner, 3 après le déjeuner, 3 après le dîner et 3 au coucher (de préférence après une collation).

Les antibiotiques de 3^{ème} intention (lévofloxacine et rifabutine) sont pris indifféremment pendant ou en dehors du repas.

Dans tous les cas, surtout lorsqu'il s'agit d'une personne âgée, il est possible de proposer un plan de prise pour faciliter la compréhension du patient.

« Que faire en cas d'oubli d'une des prises d'un ou des médicaments ? »

En cas d'oubli, le ou les médicaments oublié(s) seront à prendre le plus rapidement possible, sans jamais doubler la prise. Le traitement sera à poursuivre jusqu'à la prise totale des médicaments initialement prévue.

B) Explication des effets indésirables

Le pharmacien doit expliquer au patient, sans lui faire peur, les possibles effets indésirables des médicaments. Cela permet de diminuer l'anxiété de la personne si l'un de ces effets se manifeste puisque cette dernière sera prévenue, et empêche qu'elle n'arrête son traitement précocement d'elle-même.

- L'amoxicilline peut entraîner principalement des diarrhées, des dyspepsies, de l'urticaire et plus rarement des céphalées, des réactions allergiques (œdème de Quincke, choc allergique). Le pharmacien devra s'assurer avant de délivrer l'antibiotique que la personne n'est pas allergique aux pénicillines.
- La clarithromycine peut également entraîner des troubles digestifs plus sévères que l'amoxicilline : nausées, vomissements, diarrhées, gastralgies... On note également des stomatites, candidoses buccales et coloration de la langue.

Il est important que ces effets indésirables fréquents et bénins soient évoqués avec le patient et de l'encourager à poursuivre son traitement même si ces derniers se manifestent. Pour éviter les diarrhées et améliorer la tolérance au traitement, nous pouvons proposer au patient de prendre en complément des probiotiques tel que de l'ultralevure® par exemple.

- Le métronidazole provoque des effets indésirables digestifs plus bénins. Les effets indésirables au niveau buccal sont plus marqués : sensation de sécheresse de la bouche, stomatite, trouble du goût, décoloration de la langue. Il faut prévenir le patient que ses urines peuvent devenir de couleur foncée, cela est dû à des pigments solubles brun-rougeâtres venant de la dégradation du médicament dans l'organisme. Le métronidazole entraîne aussi un effet antabuse, c'est-à-dire que la prise d'alcool en parallèle d'un traitement par métronidazole peut entraîner certains symptômes tels que des nausées, des vomissements, des céphalées, des sueurs, des rougeurs faciales... Le pharmacien préviendra donc le patient que toute consommation d'alcool est à proscrire pendant le traitement.
- Le Pylera® a malheureusement des effets indésirables très fréquents liés à chacun de ses composants, et le nombre important de gélules à prendre au cours de la journée peut être une grosse contrainte pour le patient.
 - Le pharmacien n'expliquera que les effets indésirables les plus fréquents tels que les troubles digestifs avec des selles anormales colorées en noires, des diarrhées, des nausées.
 - De rares cas de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été signalés. Si le patient présente des effets indésirables graves cutanés, le traitement doit alors être arrêté immédiatement et il doit consulter.
 - Au niveau buccal, on peut parfois observer une décoloration de la langue (dûe au bismuth) et le patient peut ressentir un goût métallique (dû au métronidazole).
 - Le pharmacien recommandera au patient de ne pas boire d'alcool pendant toute la durée du traitement et ce jusque 24 heures après l'arrêt du traitement en raison de l'effet antabuse du métronidazole, expliqué dans le paragraphe précédent.
 - Les gélules seront toujours avalées avec un grand verre d'eau pour éviter l'œsophagite et lésions ulcérogènes de l'œsophage que peut provoquer la tétracycline. Il faudra éviter la prise de produits laitiers pendant les repas qui peuvent entraîner une diminution de l'absorption de la tétracycline.

- D'après le RCP, la tétracycline serait peu photosensibilisante comparée aux autres cyclines, mais par précaution le pharmacien conseille de ne pas s'exposer au soleil ou au moins d'appliquer une protection indice 50+.
- La lévofloxacine entraîne comme la plupart des médicaments des troubles digestifs. Le pharmacien s'assurera en délivrant le traitement que la personne ne s'exposera pas au soleil pendant la durée du traitement. En effet, les fluoroquinolones entraînent un risque important de photosensibilisation. Il préviendra également le patient qu'en cas de douleurs au niveau du tendon d'Achille, pouvant faire suspecter une rupture de ce tendon, le traitement est à interrompre immédiatement et qu'il faut contacter son médecin généraliste.
- La rifabutine entraîne des effets indésirables graves, bien qu'ils soient rares. On retrouve une toxicité médullaire avec des leucopénies et des toxicités oculaires (surtout si la rifabutine est associée à la clarithromycine). Plus fréquemment, on retrouve également des troubles digestifs, une coloration orangée des urines et des éruptions cutanées.
- L'oméprazole est de manière générale bien toléré et a peu d'effets indésirables spécifiques. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs et des céphalées.

C) Explications des règles hygiéno-diététiques

C.1) Explications des conseils alimentaires

- Fractionner l'alimentation en plusieurs petits repas (idéalement à 4 à 6), cela permet d'exercer un effet antalgique en augmentant le pH à l'intérieur de l'estomac. De plus, le jeûne augmente le risque de survenue des ulcérations
- Prendre son repas calmement, à heure fixe, en prenant le temps de bien mâcher les aliments
- Déconseiller les aliments qui entraînent une agression de la muqueuse digestive, surtout lors des poussées douloureuses :

- aliments acides (agrumes tels que citron, orange et pamplemousse, jus de fruits, tomate, vinaigre, vinaigrette...)
- aliments très sucrés ou très salés : par un effet hypertonique, ils entraînent une hypersécrétion acide de l'estomac
- aliments brûlants (ils entraînent une irritation de la paroi digestive) ou au contraire glacés (ils entraînent une contraction réflexe de l'estomac)
- aliments riches en matières grasses (charcuterie, viandes grasses, crème, pâtisseries, ...). Ils retardent la digestion donc augmentent la sécrétion des sucs gastriques
- thé, café
- boissons gazeuses
- Epices fortes (poivre, piment, moutarde...)
- Favoriser les aliments « doux », notamment en période de crise. La consommation de produits laitiers peut contrebalancer l'acidité de l'estomac.
- Déconseiller la prise d'alcool qui entraîne un retard de cicatrisation de l'ulcère gastroduodéal.

Bien que classiquement recommandés et encore présents dans tous les manuels, ces conseils ont en pratique perdu de leur importance depuis l'apparition sur le marché des IPP, très efficaces dans la diminution de l'acidité gastrique, et ne valent que pour les tous premiers jours. Le patient doit aussi adapter ces recommandations alimentaires en fonction de sa propre tolérance à ces aliments et maintenir une diversité alimentaire pour éviter les carences nutritionnelles.

Plus importantes sont les recommandations alimentaires à expliquer lors d'un traitement par le Pylera® :

- Limitation des produits laitiers, du fait du risque de diminution de l'absorption de la tétracycline contenue dans le médicament
- Pas de prise d'alcool du fait de l'effet antabuse dû au métronidazole

C.2) Arrêt du tabac

Le pharmacien doit déconseiller la prise de tabac. Si besoin, il peut proposer des substitutifs nicotiques tels que des patchs, des comprimés ou des gommes à mâcher. En effet, la nicotine contenue dans la cigarette augmente l'acidité gastrique.

C.3) Eviter l'automédication

Le patient doit éviter l'automédication et ne rien prendre à côté du traitement sans l'avis du médecin ou du pharmacien.

Le pharmacien doit rappeler au patient de ne pas prendre de son propre chef d'aspirine ou d'AINS qui augmentent le risque de complications d'ulcère gastroduodéal. En cas de douleurs, le pharmacien conseillera de préférer le paracétamol (en l'absence de contre-indications).

Aparté sur les ulcères gastroduodéaux et les AINS :

a) En prévention primaire, chez les personnes n'ayant jamais eu d'ulcère

Le risque d'ulcère chez un patient recevant des AINS augmente si le sujet est infecté par *Helicobacter pylori*. Son éradication avant l'introduction des AINS, permet de diminuer les complications gastroduodéales dues à ces médicaments. Cependant, chez un patient qui prend des AINS de manière chronique depuis plusieurs années, l'éradication seule reste insuffisante pour prévenir l'ulcère gastroduodéal (40)(58).

b) En prévention secondaire, chez un sujet ayant ou ayant déjà eu un ulcère

Les patients recevant des AINS ou de l'aspirine même à faible dose, doivent être traités pour l'éradication de la bactérie s'ils ont un ulcère gastroduodéal. L'éradication est recommandée avant de débiter le traitement par AINS ou aspirine. Cependant, l'éradication ne dispense pas d'un traitement par IPP s'il y a des facteurs de risques associés (âge supérieur ou égal à 65 ans). Le traitement par IPP est d'ailleurs supérieur à l'éradication de la bactérie chez les patients recevant des AINS (mais il n'y a pas de différences significatives s'il s'agit d'aspirine à faible dose) (40)(58) .

C.4) Autres

- Supprimer tous les facteurs de stress qui vous entoure
- Favoriser le repos et réduire les activités physiques et professionnelles trop intenses, surtout lors des poussées. En cas de stress important, conseiller des activités ou des sports relaxants comme le yoga
- Signaler aux différents professionnels de santé la pathologie et les médicaments pris
- Respecter les examens cliniques et biologiques définis par le médecin
- Contacter le plus rapidement possible le médecin en cas de signes de complications (perte de poids importante non expliquée, vomissements contenant du sang...)

D) Amélioration de l'observance

Le pharmacien étant un acteur de proximité, il doit montrer au patient par son attitude et son discours qu'il est disponible en cas de questions ultérieures sur son traitement. Il doit insister sur le fait de prendre correctement son traitement, c'est-à-dire prendre les bons médicaments comme il est indiqué par le protocole, à des heures régulières, sans oubli de prise, et ce jusqu'à la fin de la durée de traitement prévue.

Pour améliorer l'observance, le pharmacien peut aussi imprimer un plan de posologie sous forme de tableau pour faciliter la compréhension du patient ou proposer l'acquisition d'un pilulier. Pour les plus jeunes ou les plus connectés, des applications sur smartphone sont maintenant disponibles pour rappeler au patient qu'il est l'heure de prendre son médicament (Médi'rappel de Biogaran). Sans à avoir à télécharger d'application, le patient peut aussi programmer une alarme sur son téléphone portable.

« J'ai des difficultés à avaler les comprimés et les gélules » :

Lorsque c'est possible, le pharmacien peut adapter la forme galénique pour faciliter la prise du médicament par le patient, ce qui diminue le risque que le patient ne prenne pas son médicament, et donc améliore l'observance.

- Les gélules d'amoxicilline ne peuvent être ouvertes, mais l'amoxicilline existe également en comprimés dispersibles. Le patient peut alors avaler le comprimé tel

quel avec un verre d'eau mais peut également le dissoudre dans un demi-verre d'eau.

- La clarithromycine, le flagyl et l'amoxicilline existent également si besoin en suspension buvable.
- Concernant les IPP, le pantoprazole et le rabéprazole, sous forme de comprimés, ne peuvent pas être écrasés, croqués ou mâchés. Il en est de même pour les comprimés gastrorésistants d'ésoméprazole (Inexium®), mais si besoin ces derniers peuvent être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse jusqu'à un total délitement. Les gélules gastrorésistantes d'ésoméprazole (Esomeprazole®) seront ouvertes avant d'être dispersées de la même manière. Dans tous les cas, seule de l'eau plate peut être utilisée pour ne pas altérer l'enrobage du comprimé gastrorésistant. Le patient peut alors boire la solution contenant des granules (qui ne doivent pas être croqués), immédiatement ou dans les 30 minutes. Le patient doit remuer la solution obtenue avant de la boire, et doit ensuite rincer le fond du verre avec un peu d'eau avant de boire une dernière fois le contenu du verre. Le lansoprazole et l'oméprazole répondent à la même règle que l'ésoméprazole, mais peuvent également être mélangés à autre chose que de l'eau : jus de fruit, compote, yaourt... Le RCP de l'oméprazole précise également que les gélules peuvent être sucées pour libérer les granules en bouche, qui doivent là aussi être avalées sans être croquées. Le lansoprazole existe également en comprimé orodispersible.
- De par leur forme galénique complexe, les gélules de Pylera® ne peuvent pas être ouvertes.

3) Cas du patient venant chercher son test respiratoire pour le diagnostic in vivo de l'infection à *Helicobacter pylori* ou pour le contrôle de son éradication :

Le pharmacien peut aussi être confronté au patient qui se présente avec une ordonnance pour venir chercher son test Helikit® ou son test INFAI®, en vue de diagnostiquer s'il est infecté ou non par la bactérie ou de faire son contrôle d'éradication. Le pharmacien doit rassurer le patient vis-à-vis de cet examen : il est totalement indolore et non invasif. Il expliquera brièvement que le but de cet examen est de vérifier que la bactérie *Helicobacter pylori* a bien été éliminée de son organisme, en mesurant le taux de dioxyde de carbone dans l'air qu'il va expirer à l'aide d'une paille dans des tubes à essais, avant l'ingestion d'une solution d'urée et 30 minutes après. Selon le taux de dioxyde de carbone mesuré à la fin de l'expérience, le biologiste peut conclure à la présence ou à l'absence de la bactérie dans l'organisme.



Figure 25 : Photo de l'Helikit®(59) à gauche et de l'Helicobacter test INFAI®(60) à droite

Il est important que le pharmacien donne les informations suivantes au patient : ce dernier doit être à jeun depuis la veille au soir. Il doit prendre son rendez-vous au laboratoire d'analyse pour faire l'examen de contrôle après avoir arrêté depuis au moins 4 semaines tout antibiotique, 2 semaines tout IPP et 24 heures tout pansement gastro-intestinal.

Le kit ne se conserve pas au réfrigérateur. Il doit être gardé à une température ambiante (ne dépassant pas 30°C), à l'abri de l'humidité et être ramené tel quel le jour de l'examen. Il est remboursé à 65% par la sécurité sociale.

Des fiches ont été élaborées par le laboratoire Mayoly Spindler, permettant aux professionnels de santé de les distribuer aux patients devant se soumettre au test Helikit®.

PROTOCOLE DE PRELEVEMENT au laboratoire d'analyses

1^{er} prélèvement



• Le sachet d'acide citrique est dissout dans 200 ml d'eau.

• Le patient boit 100 ml (goût jus de citron) de cette solution et **le reste est conservé.**



Recueil de l'air expiré dans 2 tubes identifiés T0 :

- Le patient souffle dans le tube T0 à l'aide d'une paille pendant **15 secondes** jusqu'à ce qu'une condensation apparaisse au fond du tube.
- La paille est retirée pendant que le patient continue de souffler.
- Le tube est rebouché.
- L'opération est renouvelée dans le 2^e tube T0.



L'urée est dissoute dans les 100 ml de solution d'acide citrique restante, qui seront bus en totalité.



Le patient attend 30 minutes en salle d'attente.



Recueil de l'air expiré dans 2 tubes identifiés T30 :

L'air expiré est de nouveau recueilli dans 2 tubes identifiés T30 selon **le même protocole qu'à T0.**

2^e prélèvement

Vous devez effectuer un test respiratoire

Pourquoi ?

Ce test respiratoire permet de vérifier l'absence ou la présence d'une bactérie fréquemment retrouvée au niveau de l'estomac : *Helicobacter pylori*. Cette bactérie peut parfois être responsable de troubles digestifs (ulcères, gastrite). Votre médecin cherche à savoir si vous présentez une infection due à cette bactérie. Vous pouvez aussi avoir eu un traitement antibiotique pour traiter cette infection et votre médecin veut vérifier que le traitement a été efficace. En effet, dans 30 % des cas, le traitement de 1^{re} intention ne permet pas de supprimer l'infection à *Helicobacter pylori**.

Qu'est-ce que ce test ?

Il s'agit d'un test diagnostique très simple à réaliser, indolore et sans aucun risque. Après ingestion d'une poudre à base d'urée, diluée dans un verre d'eau, vous devrez souffler dans des tubes. L'air expiré sera analysé et permettra de dire si vous êtes infecté par *Helicobacter pylori* ou non.

Comment se déroule le test ?

Votre médecin vous a remis 2 ordonnances :

- Avec la première ordonnance, procurez-vous le test chez **votre pharmacien**.
- Avec la deuxième ordonnance, prenez rendez-vous dans un **laboratoire d'analyses médicales** pour réaliser le test.

Comment devez-vous vous préparer ?

Vous devez absolument :

- Etre à jeun** : c'est-à-dire ne pas avoir bu ou mangé ou fumé depuis la veille au soir.
- Avoir arrêté tout traitement antibiotique **depuis au moins 4 semaines**.
- Avoir arrêté tout traitement contre l'acidité gastrique depuis **au moins 2 semaines**.

Et ensuite ?

Quand vous recevrez les résultats de l'examen, vous saurez si *Helicobacter pylori* est présente ou non dans votre organisme. Si la bactérie est présente, un traitement antibiotique associé à un traitement diminuant l'acidité gastrique vous sera prescrit par votre médecin. Vous devrez alors suivre scrupuleusement ce traitement.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

* Prise en charge thérapeutique de l'éradication d'*Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. AFSSAPS 2005.

Figure 26 : Brochure recto-verso réalisée par le laboratoire Mayoly Spindler à visée des patients allant se soumettre à un test respiratoire par l'intermédiaire de la distribution par les professionnels de santé(61)

« Quels sont les risques de ce test ? Y'a-t-il des effets indésirables ? »

Le test respiratoire est un test sans danger, il n'est pas radioactif et n'est pas invasif. Aucun effet indésirable n'est connu. Après absorption par l'organisme, la quantité totale d'urée ingérée sera métabolisée comme l'urée endogène.

« Mon médecin m'a prescrit ce test il y a quelques temps. Je suis depuis peu enceinte/ J'allaite. Puis-je quand même le réaliser ? »

Etant donné que le test n'est pas radioactif, on peut penser que ce test n'est pas nocif pour la grossesse ou l'allaitement. Par précaution, en raison de l'absence de données et d'urgence à éradiquer la bactérie, le test n'est pas recommandé pendant la grossesse/l'allaitement.

« Je suis infecté par *Helicobacter pylori*. J'ai un traitement d'éradication en cours qui a été prescrit par mon médecin, puis j'aurai un contrôle par test respiratoire à faire pour voir si la bactérie est encore présente ou non. J'ai un fils de 4 ans, j'aimerais savoir s'il est infecté lui aussi. Puis-je demander à mon médecin de lui prescrire également ce test ? »

Deux tests sont disponibles sur le marché, il s'agit du test Helikit® et de l' *Helicobacter* test INFAI®. Le test le plus prescrit et par conséquent le plus retrouvé à l'officine est le test Helikit®. Cependant, celui-ci est réservé uniquement à l'adulte. Le test INFAI® existe à un dosage de 45mg, réservé aux enfants de 3 à 11 ans. Le test INFAI® dosé à 75 mg peut lui être utilisé chez les enfants à partir de 12 ans.

Conclusion

Au fil des années, les connaissances sur la physiopathologie de l'ulcère gastroduodéal ont évolué; on sait maintenant de manière bien définie que l'étiologie principale est due à une bactérie nommée : *Helicobacter pylori*.

Cette bactérie, transmise la plupart du temps par voie orale, dans l'enfance, infecte au niveau mondial une personne sur deux.

Le traitement combine donc cicatrisation de l'ulcère gastroduodéal et éradication de la bactérie, permettant de diminuer le risque de récurrence une fois guéri.

Les modalités de traitement ont également évolué avec le temps du fait de la résistance aux antibiotiques. Aujourd'hui, le taux d'échec de la trithérapie standard est supérieur à 30%, ce qui explique qu'elle ne doit plus être utilisée. C'est donc la quadrithérapie concomitante et la quadrithérapie bismuthée qui sont recommandées actuellement en première intention. Mais la résistance bactérienne ne cessant de croître, nous pouvons nous demander si ces protocoles seront encore d'actualité dans quelques années. Ceci amène les scientifiques à chercher d'autres moyens de lutter contre l'infection à *Helicobacter pylori*, et à développer des traitements ou des moyens de prévention de la maladie utilisables dans le futur. La vaccination possède sur ce point un avenir très prometteur.

Les symptômes que peuvent entraîner la maladie, mais aussi les complications (hémorragie digestive, perforation, sténose, et la plus redoutable de toutes : cancer de l'estomac) expliquent que la pathologie doit toujours être prise en charge et soignée. Pour cela, la coopération entre gastroentérologue et médecin généraliste est essentielle.

A la fin de son traitement, le patient sera amené à faire à distance un contrôle systématique par test respiratoire, pour vérifier la bonne éradication d'*Helicobacter pylori*.

L'observance du patient vis-à-vis de son traitement conditionne l'efficacité de celui-ci. Il est par conséquent très important que ce dernier respecte les prises de ses médicaments, sans oubli et ce jusqu'à la fin de la durée prévue du traitement. Le pharmacien qui dispense le traitement et accompagne le patient en cas d'éventuelles questions, a également un rôle non négligeable à jouer dans l'observance.

Bibliographie :

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet Lond Engl.* 4 juin 1983;1(8336):1273-5.
2. Press Release: The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine to Barry J. Marshall and J. Robin Warren [Internet]. [cité 27 juill 2015]. Disponible sur: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/press.html
3. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 2010;20(3):299-304.
4. Bommelaer G, Stef A. Gastroduodenal ulcer before and after *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie Clin Biol.* sept 2009;33(8-9):626-34.
5. Bardou M, Cohen R, Delchier JC, De Korwin JD, Dumarcet N, Fornacciari R, et al. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. *Afssaps;* 2005.
6. Delchier JC, De Korwin JD, Mégraud F, Bessède E, Lehours P, Lamarque D, et al. Infection à *H. pylori* et cancers gastriques. *Rev Prat.* février 2014;(tome 64 , n°2):p187-214.
7. Mégraud F. When and how does *Helicobacter pylori* infection occur? *Gastroentérologie Clin Biol.* mars 2003;27(3 Pt 2):374-9.
8. Denis F, Ploy MC, Martin C, Bingen E, Quentin R. *Bactériologie médicale, Techniques usuelles.* elsevier masson; 2011. 434 p.
9. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet Lond Engl.* 16 juin 1984;1(8390):1311-5.
10. Delchier JC. HepatoGastro&oncologie digestive, cancer gastrique et *Helicobacter pylori*. *janv* 2013;20, supplément 1:7.
11. Boudinet M, Gallaud J. Facteurs de virulence de *Helicobacter pylori*. 2008.
12. Contreras M, Labigne A. Virulence factors of *Helicobacter pylori*: what are they? *Gastroentérologie Clin Biol.* mars 2003;27(3 Pt 2):401-8.
13. Schéma de l'estomac [Internet]. [cité 27 sept 2015]. Disponible sur: http://s3.e-monsite.com/2010/11/11/02/resize_550_550//physioestomac1.jpg
14. Bouarioua N., Merrouche M., Pospai D., Mignon M. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« *Helicobacter pylori* ». EMC Elsevier Masson SAS Paris. 2007;
15. Lamarque D, Tran Van Nhieu J, Bréban M, Delchier J-C. La réponse inflammatoire gastrique dans l'infection par *Helicobacter pylori*. Elsevier Masson. février 2002;26(2):162-70.
16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 1 mai 2012;61(5):646-64.
17. Comité des référentiels de la SPILF. Management of *Helicobacter pylori* infection : 2012. 2013 mai.

18. Biomnis - précis de biopathologie analyses médicales spécialisées , *Helicobacter pylori*. 2012.
19. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol WJG*. 14 févr 2014;20(6):1438-49.
20. Collégiale des universitaires en hépato-gastroentérologie. Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite, Chapitre 30 ,item 290. *In: hépato-gastro-entérologie*. Elsevier Masson; 2009. p. 294-307.
21. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, De Korwin JD, Delchier C, Fauchère JL, et al. Hépato-gastro et oncologie digestive, Révisions des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. sept 2012;19(7).
22. Courillon-Mallet A, Lamarque D. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, Infection à *Helicobacter pylori* de l'adulte, conseil de pratique. 2012.
23. William Berrebi. Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite. *In: Hépatologie Gastro-entérologie*. estem. 2006. p. 267-83.
24. Ferec M., Bronstein J.-A., Massoure M.-P., Richecoeur M., Lipovac A.-S. Clinique et endoscopie des ulcères gastroduodénaux. *In: Gastro-entérologie*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 2008. p. 1-11.
25. Ko JK, Cho CH. Alcohol drinking and cigarette smoking: a « partner » for gastric ulceration. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi Chin Med J Free China Ed*. déc 2000;63(12):845-54.
26. HAS. Recommandations en santé public, Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* Pertinence et populations concernées. 2010.
27. Goodwin RD, Stein MB. Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States. *Psychosom Med*. déc 2002;64(6):862-6.
28. CDU-HGE. Endoscopie digestive. *In: les fondamentaux de la pathologie digestive*. Elsevier-Masson. 2014.
29. Ulcère gastro-duodéal : les complications [Internet]. [cité 24 sept 2015]. Disponible sur: http://hepatoweb.com/ulcere_complications.php
30. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin J-D, Delchier J-C, Fauchère J, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro* 2012. 19:475-502.
31. Grima M. Les médicaments des pathologies digestives : les inhibiteurs de la pompe à protons. Faculté de Médecine de Strasbourg, module pharmacologie. 2005.
32. Schéma mode d'action des IPP [Internet]. [cité 15 juill 2016]. Disponible sur: http://www.jim.fr/e-docs/00/01/8C/B1/media_IPPfigure1.jpg
33. Afssaps. Recommandations de bonne pratique : les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. 2007.
34. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut*. 1 sept 2006;55(9):1217-21.
35. De Korwin J-D. *Helicobacter pylori* 30 ans après : quoi de neuf ? *Rev Médecine Interne*. 2014;35(9):561-4.

36. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Past, present and future. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):392.
37. Consensus development conference on *Helicobacter pylori*. Revised conclusions and recommendations of the Working group (1999). *Gastroentérologie Clin Biol.* oct 1999;23(10 Pt 2):C95-104.
38. Courillon-Mallet A, Lamarque D. Infection à *Helicobacter pylori* de l'adulte, conseil de pratique de la snfge. 2012.
39. Heluwaert, Croze. Prise en charge thérapeutique de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte, GEFH [Internet]. 2014 [cité 10 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/images/fiche%20seq-pylera%20v4.pdf>
40. De Korwin J-D. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Presse Médicale.* mars 2013;42(3):309-17.
41. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 5 oct 2016;gutjnl - 2016-312288.
42. Mégraud F. *Helicobacter pylori* & antibiotiques, comprendre pour mieux traiter, GEFH. ALN. 2013.
43. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev.* avr 2007;20(2):280-322.
44. Kim BJ, Kim JG. Substitutions in Penicillin-Binding Protein 1 in Amoxicillin-Resistant *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Korean Patients. *Gut Liver.* 15 nov 2013;7(6):655-60.
45. Wang B, Wang Y-H, Lv Z-F, Xiong H-F, Wang H, Yang Y, et al. Review: Efficacy and Safety of Hybrid Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Helicobacter.* avr 2015;20(2):79-88.
46. Aptalis. Pylera : avis de la commission de transparence de la HAS. 2012.
47. Aptalis. Pylera 140mg/125mg/125mg gélule. 14/01/63941426/PM/001.
48. Fiches de recommandations thérapeutiques mises à la disposition des gastroentérologues et généralistes pour la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori* [Internet]. [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/images/Fiche2016.pdf>
49. Ordonnance type traitement par pylera.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/images/ordonnance%20type%20traitement%20pylera.pdf>
50. Elliott SN, Buret A, McKnight W, Miller MJS, Wallace JL. Bacteria rapidly colonize and modulate healing of gastric ulcers in rats. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 1 sept 1998;275(3):G425-32.
51. Wang Z-H, Gao Q-Y, Fang J-Y. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing Probiotic Compound Preparation in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: *J Clin Gastroenterol.* janv 2013;47(1):25-32.
52. Khoder G, Al-Menhali A, Al-Yassir F, Karam S. Potential role of probiotics in the management of gastric ulcer (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 26 avr 2016 [cité 11 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2016.3293>

53. Wilhelm SM, Johnson JL, Kale-Pradhan PB. Treating Bugs with Bugs: The Role of Probiotics as Adjunctive Therapy for *Helicobacter pylori*. Ann Pharmacother. 1 juill 2011;45(7-8):960-6.
54. Zeng M, Mao X-H, Li J-X, Tong W-D, Wang B, Zhang Y-J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. oct 2015;386(10002):1457-64.
55. Safavi M. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. World J Clin Cases. 2016;4(1):5.
56. Lembo AJ, Ganz RA, Sheth S, Cave D, Kelly C, Levin P, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection with intra-gastric violet light phototherapy: A pilot clinical trial. Lasers Surg Med. juill 2009;41(5):337-44.
57. Safavi M, Shams-Ardakani M, Foroumadi A. Medicinal plants in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. Pharm Biol. 3 juill 2015;53(7):939-60.
58. Bommelaer G, Stef A. Ulcère gastroduodéal : avant et après *Helicobacter pylori*. Gastroentérologie Clin Biol. août 2009;33(8-9):626-34.
59. Test Helikit [Internet]. [cité 29 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.mayoly-spindler.fr/>
60. Test INFAL [Internet]. [cité 29 oct 2016]. Disponible sur: http://www.infai.com/products/helicobacter_fr.php
61. Mayoly spindler. Fiche « vous devez effectuer un test respiratoire ». 14/04/69494455/PM/004. juill 2015;

Annexes :

Annexe 1 : Document d'information donné au patient avant la réalisation d'une gastroscopie



INFORMATIONS MÉDICALES AVANT RÉALISATION D'UNE GASTROSCOPIE DIAGNOSTIQUE

Madame, Monsieur,

La gastroscopie est une exploration visuelle, qui sert à mettre en évidence des lésions de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum. Elle est utile à votre médecin, pour déterminer l'origine de vos symptômes.

Afin que vous soyez clairement informé(e) du déroulement de cet acte médical, nous vous demandons de lire attentivement ce document d'information. Le médecin est à votre disposition pour vous exposer en complément, toute autre précision que vous souhaiteriez.

POURQUOI CHOISIR LA GASTROSCOPIE ?

C'est actuellement l'examen de référence pour explorer l'œsophage, l'estomac et le duodénum. Elle permet de mettre en évidence d'éventuelles lésions et de faire des biopsies (prélèvement d'un fragment de tissu pour l'étudier au microscope).

COMMENT SE PRÉPARER POUR LA GASTROSCOPIE ?

Il faut être à jeun strict (sans boire, ni manger, ni fumer) durant les 6 heures précédant l'examen.

COMMENT VA SE DÉROULER VOTRE GASTROSCOPIE ?

L'examen utilise un appareil souple appelé endoscope qui est introduit par la bouche ou par le nez, après, dans certains cas, une anesthésie locale. Le plus souvent, vous êtes installé(e), couché(e) sur le côté gauche. L'examen n'est pas douloureux. Vous n'êtes pas gêné(e) pour respirer car l'endoscope ne va pas dans les poumons. En revanche, il faut maintenir une respiration bien régulière durant toute la durée de l'examen afin d'éviter d'éventuelles nausées. Par ailleurs, vous devez éviter d'avaler votre salive, en la laissant s'écouler à l'extérieur de votre bouche sur une protection. Pendant l'examen, de l'air est insufflé pour déplier les parois et peut vous occasionner de petits renvois d'air. D'éventuels prélèvements sont réalisés en cours d'examen si votre médecin le juge nécessaire. Pour améliorer la tolérance de l'examen une anesthésie générale peut être programmée. Il est alors de la compétence du médecin anesthésiste-réanimateur de répondre à vos questions relatives à sa spécialité.

Entre chaque patient et suivant la réglementation en vigueur, l'endoscope est désinfecté et l'ensemble des accessoires utilisés (pincettes à biopsies, ...) est stérilisé ou jeté (matériel à usage unique). Ces procédures font référence pour prévenir d'éventuelles transmissions d'infections.

QUELLES COMPLICATIONS PEUVENT SURVENIR PENDANT L'EXAMEN ?

Tout acte médical, exploration, intervention sur le corps humain, même conduit dans des conditions de compétence et de sécurité conformes aux données actuelles de la science et de la réglementation en vigueur, recèle un risque de complication.

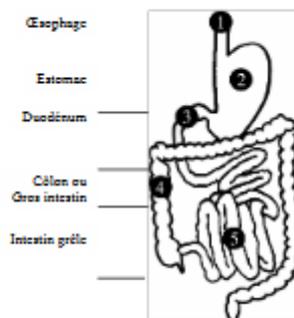
Les complications de la gastroscopie sont très exceptionnelles. Ce sont en particulier : la perforation, l'hémorragie, les troubles cardio-vasculaires et respiratoires et l'infection.

Elles peuvent nécessiter une hospitalisation. Elles peuvent être favorisées par vos antécédents médico-chirurgicaux ou par la prise de certains traitements.

Toutes ces complications apparaissent le plus souvent lors de l'endoscopie, mais peuvent également se relever quelques jours après l'examen (douleurs abdominales et du thorax, vomissements de sang rouge ou noir, toux, fièvre, frissons, ...).

Il est alors très important de contacter immédiatement le médecin et/ou l'anesthésiste qui se sont occupés de vous au numéro de téléphone suivant :

En cas d'impossibilité de prendre contact avec eux, il est très important de prendre contact très rapidement avec votre médecin traitant.



Annexe 2 : Check-list « sécurité du patient en endoscopie digestive » proposée par la HAS

Identification du patient
 Etiquette du patient ou
 Nom, prénom, date de naissance

CHECK-LIST
 « SÉCURITÉ DU PATIENT
 EN ENDOSCOPIE DIGESTIVE »

Établissement :
 Date endoscopie : Heure (début) :
 Gastro-entérologue :
 Anesthésiste / IADE :
 Coordonnateur check-list :

Le coordonnateur check-list est celui qui en vérifie les items - le plus souvent, un personnel infirmier en coordination avec le gastro-entérologue et l'anesthésiste responsables de l'intervention.

AVANT L'ENDOSCOPIE (avec ou sans anesthésie)		APRÈS L'ENDOSCOPIE	
<p>1 Identité du patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> le patient a décliné son nom, sinon, <i>par défaut</i>, autre moyen de vérification de son identité <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <p>2 Le type de l'endoscopie est confirmé par le patient et dans tous les cas par le dossier <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>3 Le matériel nécessaire pour l'intervention est opérationnel :</p> <ul style="list-style-type: none"> pour la partie endoscopique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non pour la partie anesthésique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N/A <p>4 Vérification croisée par l'équipe de points critiques et des mesures adéquates à prendre :</p> <ul style="list-style-type: none"> allergie du patient <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non risque d'inhalation, de difficulté d'intubation ou de ventilation au masque <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non risque de saignement important <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non 	<p>5 Patient à jeun <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>6 La préparation adéquate (coloscopie, gastrostomie) a été mise en œuvre <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA</p> <p>7 Vérification croisée de situations spécifiques entre les membres de l'équipe médico-soignante concernant notamment la gestion des antiagrégants plaquettaires et/ou des anticoagulants <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA</p> <p>8 Antibio prophylaxie effectuée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>9 Confirmation orale par le personnel auprès de l'équipe de l'étiquetage des prélèvements, pièces opératoires, etc. <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N/A</p> <p>10 Les prescriptions pour les suites immédiates de l'endoscopie sont faites de manière conjointe <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	
		<p>En cas d'écart avec la check-list, préciser la décision choisie</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	



La check-list a pour but de vérifier que les différents points critiques ont été pris en compte et que les mesures adéquates ont été prises.
 La réponse « Oui » à un item valide sa vérification croisée au sein de l'équipe. Si cette vérification, n'a pu être réalisée, la réponse « Non » doit être cochée.
 L'item « NA » correspond aux situations où le critère n'est pas applicable.





Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DAVION Juliette

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 09 / 02 / 2017 à 18.h.15. Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : SINGER

Prénom : Elsabeth

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 1er Décembre 2016

Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 30/11/16

Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen
[Signature]
D. CUNY
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2016/2017

Nom : Davion

Prénom : Juliette

Titre de la thèse : Prise en charge à l'officine de l'ulcère gastroduodéal à *Helicobacter pylori*: Quelles stratégies thérapeutiques ?

Mots-clés :

Ulcère gastroduodéal – *Helicobacter pylori* – recommandations thérapeutiques

Résumé :

L'ulcère gastroduodéal se définit comme une perte de substance, formant une plaie creusante, au niveau de la paroi interne de l'estomac ou du duodénum. Il résulte du déséquilibre entre des facteurs agresseurs et des facteurs protecteurs.

Il a pour cause principale une bactérie nommée *Helicobacter pylori*. Son implication dans la pathologie a été découverte en 1982 par deux chercheurs, Robin Warren et Barry Marshall. Retrouvée chez presque 50% de la population mondiale, elle en fait l'infection bactérienne la plus fréquente.

Nous détaillerons dans cette thèse, l'évolution des thérapies avec l'émergence des résistances et verrons les modalités actuelles de traitement. Nous évoquerons également les traitements qui seront peut-être ceux de demain.

Membres du jury :

Président : Dine Thierry, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie

Assesseur : Singer Elisabeth, Maître de Conférences en Bactériologie, Faculté de Pharmacie

Membre extérieur : Desbonnet Florence, Docteur en Pharmacie, La Bassée