

PERTINENCE DES SOINS

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

RAPPORT D'ÉLABORATION

Mai 2017

Haute Autorité de Santé

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

www.has-sante.fr

Sommaire

Liste des abréviations.....	6
1. Introduction.....	7
1.1. Objectifs et champ du projet.....	7
1.2. Méthode de travail.....	8
1.3. Analyse critique et synthèse de la littérature.....	8
2. L'infection à <i>H. pylori</i>.....	9
2.1. Une prévalence en diminution en France mais un rôle reconnu dans le développement des cancers gastriques et des ulcères gastro-duodénaux.....	9
2.1.1 Une prévalence en diminution en France.....	9
2.1.2 L'infection à <i>H. pylori</i> a un rôle établi dans le développement du cancer gastrique et de l'ulcère gastroduodéal.....	9
2.2. Un traitement évolutif en raison de l'apparition d'antibiorésistance.....	11
2.3. La juste prescription des antibiotiques : une priorité nationale.....	12
3. La problématique.....	13
3.1. Analyse de la pratique en France.....	13
3.2. Analyse des bases de données médico-administratives et privées.....	16
3.3. Conclusion.....	18
4. Indications de la recherche et du traitement de l'infection à <i>H. pylori</i>.....	19
4.1. Faut-il rechercher et traiter une infection à <i>H. pylori</i> en cas d'ulcère gastro-duodéal ?.....	19
4.2. Faut-il rechercher et traiter une infection à <i>H. pylori</i> en prévention des lésions induites par les AINS et l'aspirine ?.....	21
4.3. Faut-il rechercher et traiter une infection à <i>H. pylori</i> en cas de dyspepsie ?.....	24
4.4. Faut-il rechercher et traiter une infection à <i>H. pylori</i> en cas de traitement prolongé par IPP ?.....	26
4.5. Faut-il rechercher et traiter une infection à <i>H. pylori</i> en cas du lymphome gastrique du MALT ?.....	29
4.6. Faut-il rechercher et traiter une infection à <i>H. pylori</i> en prévention du cancer gastrique ?.....	31
4.7. Faut-il rechercher et traiter une infection à <i>H. pylori</i> en cas d'anémie ferriprive ?.....	40
4.8. Faut-il rechercher et traiter une infection à <i>H. pylori</i> en cas de purpura thrombopénique immunologique (PTI) ?.....	41
4.9. Faut-il rechercher et traiter une infection à <i>H. pylori</i> en cas de carence en vitamine B12 ?.....	42

4.10. Faut-il rechercher et traiter une infection à <i>H. pylori</i> dans d'autres situations ?	43
5. Diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i>	44
5.1. Indications et intérêt des techniques diagnostiques invasives	44
5.2. Indications et intérêt des techniques diagnostiques non invasives	55
6. Traitement de l'infection à <i>H. pylori</i>	59
6.1. Traitement orienté par l'étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques.....	60
6.2. Traitements probabilistes en 1 ^{re} ligne.....	63
6.3. Traitements probabilistes en 2 ^e ligne	83
6.4. Que faire en cas d'échec de deux lignes de traitement ?.....	91
6.5. Contrôle de l'efficacité du traitement d'éradication.....	92
6.6. Comment améliorer l'observance.....	92
7. Avis des parties prenantes.....	93
7.1. Fiche « Diagnostic et traitement chez un patient adulte infecté par <i>Helicobacter pylori</i> ».....	93
7.2. Fiche « Stratégie thérapeutique chez un patient adulte infecté par <i>Helicobacter pylori</i> ».....	109
Annexe 1 : Stratégie de recherche documentaire	128
Annexe 2 : Résistance de <i>H. pylori</i> aux antibiotiques dans les pays en voie de développement.....	133
Annexe 3 : Indications de la recherche et du traitement d'une infection à <i>H. pylori</i> – Synthèse des données de la littérature.....	134
Annexe 4 : Synthèse des résultats des méta-analyses concernant le traitement probabiliste de l'infection à <i>H. pylori</i>	140
Annexe 5 : Principaux événements indésirables liés aux traitements.....	153
Annexe 6 : Exemples de courriers entre médecins généralistes et gastroentérologues.....	159
Annexe 7. Méthode d'élaboration des recommandations de bonne pratique sur l'infection à <i>H. pylori</i> analysées	167
Annexe 8. Indications de la recherche et du traitement de l'infection à <i>H. pylori</i> - Revues systématiques, méta-analyses.....	171
Annexe 9. Diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> - Revues systématiques, méta-analyses.....	192

Annexe 10. Traitement de l'infection à <i>H. pylori</i> - Revues systématiques, méta-analyses.....	196
Références bibliographiques.....	234
Participants.....	244
Fiche descriptive.....	246

Liste des abréviations

Ag : antigène
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD : affection de longue durée
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANGH : Association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux
ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
CNP : Conseil national professionnel
CNP HGE : Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie
DCIR : Datamart de consommation inter-régimes
ECR : essai contrôlé randomisé
EGB : Echantillon généraliste de bénéficiaires
EPPM : Etude permanente de la prescription médicale
GEFH : Groupe d'Etudes Français des Helicobacter
HAS : Haute Autorité de Santé
HGE : hépatogastroentérologue
H. pylori : *Helicobacter pylori*
HNPCC : hereditary non-polyposis colorectal cancer
ICER : Incremental cost-effectiveness ratio
INCa : Institut national du cancer
IPP : inhibiteur de la pompe à protons
ITT : intention de traiter
MALT : mucosa associated lymphoid tissue
MG : médecin généraliste
NP : niveau de preuve
Ns : non significatif
PCR : polymerase chain reaction
PP : per-protocole
PTI : purpura thrombopénique immunologique
QBi : quadrithérapie avec bismuth
QCo : quadrithérapie concomitante
QSe : quadrithérapie séquentielle
SFED : Société française d'endoscopie digestive
SNIIRAM : Système national d'informations inter-régimes de l'Assurance maladie
TCI : trithérapie à base de clarithromycine
TLe : trithérapie à base de lévofloxacine
TRUM : test respiratoire à l'urée marquée

1. Introduction

Dans le cadre de la réflexion sur l'amélioration de la pertinence des soins, la HAS et le Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP HGE) ont décidé de mener un travail sur la pertinence des actes et prescriptions lors du repérage, du diagnostic et du traitement des patients infectés par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

En effet, les recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *H. pylori* sont insuffisamment connues et appliquées par les professionnels, pouvant entraîner une sur ou sous-utilisation des soins, voire une mauvaise utilisation aux différentes étapes du parcours du patient. Or, il s'agit d'une infection dont la prévalence est élevée en France et qui a un rôle dans la carcinogénèse gastrique (adénocarcinome et lymphome gastrique du MALT).

Le présent projet a été mené en partenariat par la HAS et le CNP HGE, avec la participation du Collège de la médecine générale.

1.1. Objectifs et champ du projet

Objectifs et enjeux du projet

L'objectif de ce projet est d'aider les professionnels dans leur prise de décision concernant les patients adultes infectés par *H. pylori* et d'améliorer la pertinence de la prescription des actes et des traitements médicamenteux pour ces patients. Il s'appuie sur les résultats des enquêtes de pratiques et de l'analyse des bases de données (médico-administratives et autres) qui mettent en évidence des écarts par rapport aux pratiques recommandées lors de l'initiation du projet (recommandations internationales Maastricht IV (1) et recommandations françaises du Groupe d'Etudes Français des Helicobacter (GEFH) de 2012 (2)). Ces constatations restent pour la plupart d'actualité en prenant en compte les principales études scientifiques publiées depuis, ainsi que les nouvelles recommandations internationales publiées en 2016 (notamment consensus international Maastricht V (3)).

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'amélioration de la pertinence des soins et notamment de la juste prescription des antibiotiques promue par le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 (4).

Les enjeux d'une « juste » prescription des actes et des traitements médicamenteux chez les patients infectés par *H. pylori* sont multiples :

- amélioration de la qualité de la prise en charge des patients infectés ;
- prévention du cancer gastrique et de l'ulcère gastro-duodéal ;
- préservation de l'écologie bactérienne, réduction de la pression de sélection et limitation du risque d'antibiorésistance ;
- optimisation des ressources en réduisant les actes/prescription inutiles.

Productions liées au projet

Deux fiches « pertinence » sont mises à disposition des professionnels de santé qui répondent aux divergences de pratiques identifiées et actualisent les recommandations au regard des évolutions récentes :

- une fiche sur le diagnostic de l'infection à *H. pylori* portant sur les indications de recherche et de traitement de l'infection ainsi que les indications des tests diagnostiques ;
- une fiche sur le traitement de l'infection à *H. pylori*.

Population concernée

Le projet porte sur les patients adultes atteints d'une infection à *H. pylori*. L'infection par *H. pylori* chez l'enfant n'est pas abordée.

Professionnels concernés

Les principaux professionnels concernés sont : gastro-entérologues, généralistes, oncologues, infectiologues, biologistes hospitaliers et libéraux, anatomo-pathologistes, chirurgiens digestifs, hématologues, cardiologues, rhumatologues.

1.2. Méthode de travail

Ce travail étant mené dans le cadre d'un partenariat avec le CNP d'hépatogastroentérologie, il a été conduit conjointement par un chef de projet de la HAS et un chef de projet désigné par le CNP HGE.

La méthode retenue pour l'élaboration des fiches « pertinence » est adaptée de la méthode HAS « Méthode d'élaboration des fiches mémo et des fiches pertinence » (HAS, 2016). L'existence de recommandations internationales et européennes récentes sur le thème et de nombreuses méta-analyses permet l'utilisation de cette méthode.

Préalablement, le groupe de cadrage (composé des deux chefs de projet, d'un expert gastro-entérologue et d'un expert médecin-généraliste) a analysé les données des enquêtes de pratique et des bases médico-administratives et privées concernant la prise en charge des patients infectés par *H. pylori* et identifié les sujets pour lesquels une problématique de pertinence se pose.

La méthode a ensuite comporté quatre phases :

- analyse de la littérature et élaboration de propositions de messages-clés par le groupe de cadrage ;
- rédaction d'une version initiale d'une fiche pertinence et d'une fiche mémo par un groupe de travail (appelé groupe de rédaction) ;
- demande d'avis des parties prenantes ;
- analyse des avis des parties prenantes par le groupe de rédaction et élaboration de la version finale retenant deux fiches pertinence, l'une pour le diagnostic, l'autre pour le traitement de l'infection à *H. pylori*.

La stratégie de recherche documentaire figure en annexe 1.

La composition des groupes de cadrage et de rédaction ainsi que la liste des parties prenantes consultées figurent au chapitre « Participants » à la fin du présent rapport d'élaboration.

1.3. Analyse critique et synthèse de la littérature

La littérature analysée a inclus principalement les recommandations de bonne pratique et les méta-analyses publiées depuis 2012 (année de publication des précédentes recommandations françaises du GEFH et internationales¹). Lorsque celles-ci n'ont pas permis de répondre à la question, l'analyse s'est élargie aux essais contrôlés randomisés, voire à des études de plus faible niveau de preuve (NP).

La méthode d'élaboration des recommandations figure dans le tableau 36 en annexe 7.

¹ Notamment consensus européen de Maastricht IV.

Le descriptif des méta-analyses et leurs résultats figurent dans les tableaux en annexe (tableaux 37 et 38 en annexe 8 pour les indications de recherche et de traitement de l'infection à *H. pylori*, tableaux 39 et 40 en annexe 9 pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*, tableaux 41 et 42 en annexe 10 pour le traitement de l'infection à *H. pylori*).

2. L'infection à *H. pylori*

2.1. Une prévalence en diminution en France mais un rôle reconnu dans le développement des cancers gastriques et des ulcères gastro-duodénaux

2.1.1 Une prévalence en diminution en France

H. pylori est un bacille gram négatif qui colonise exclusivement la muqueuse gastrique. La transmission est principalement inter-humaine, par voie féco-orale ou surtout oro-orale dans les pays développés. La contamination se fait dans l'enfance, essentiellement dans les cinq premières années de vie ; elle est très rare à l'âge adulte dans les pays développés. L'infection est favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène et un niveau de vie faible (5, 6).

L'infection à *H. pylori* est répandue dans le monde entier. Dans les pays en voie de développement, l'incidence est stable et la prévalence à environ 70-80 %. Dans les pays développés, une réduction progressive du taux d'infection dans la petite enfance a été observée dans les cohortes de naissance successives, se traduisant par une diminution de la prévalence globale de l'infection. En France, la prévalence est autour de 15 à 30 %, < 20 % chez les moins de 30 ans, et environ 50 % après l'âge de 50-60 ans. La prévalence est plus élevée dans les populations émigrées issues de pays en voie de développement (6, 7).

2.1.2 L'infection à *H. pylori* a un rôle établi dans le développement du cancer gastrique et de l'ulcère gastroduodéal

L'infection à *H. pylori* est le plus souvent asymptomatique. Elle entraîne une gastrite d'abord aiguë puis chronique.

Un rôle dans le développement du cancer de l'estomac

L'infection à *H. pylori* (carcinogène du groupe 1, « cancérogène pour l'homme » d'après l'OMS) a un rôle établi dans la carcinogénèse du cancer de l'estomac (adénocarcinome à plus de 90 %, lymphome gastrique du tissu lymphoïde associé aux muqueuses dit lymphome du MALT) (8). Environ 80 % des cancers de l'estomac sont en relation avec une infection à *H. pylori* qui colonise la muqueuse gastrique et y persiste toute la vie si elle n'est pas éradiquée (9) ; parmi les 20 % restants figurent les cancers du cardia associés au reflux gastro-oesophagien (5, 8).

En 2012, le nombre de nouveaux cas en France était estimé² à 6 556 (dont 66 % chez l'homme) et le nombre de décès lié au cancer de l'estomac à 4 411. L'incidence et la mortalité augmentaient avec l'âge (10) (tableau 1).

² Les données d'incidence et de mortalité proviennent des données collectées entre 1975 et 2009 par 21 registres des cancers du réseau Francim pour l'incidence et par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) pour les données de mortalité.

Tableau 1 – Taux d'incidence et de mortalité du cancer de l'estomac pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge et par sexe en France en 2012 (10)

Âge		[00;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
Incidence	Homme	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	1,3	3,0	5,9	10,1	16,3	26,2	38,0	54,2	70,1	85,5	97,1	103,1	105,0
	Femme	0,0	0,1	0,1	0,3	0,6	1,1	1,9	2,9	4,1	5,8	8,3	12,4	17,4	23,8	33,5	43,1	44,7	38,5
Mortalité	Homme	0,0	0,0	0,0	0,2	0,4	1,0	1,9	3,5	6,0	10,1	15,5	21,4	31,2	45,3	62,4	82,4	96,6	101,0
	Femme	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,7	1,1	1,7	2,5	3,3	4,6	6,8	10,3	15,8	23,9	34,9	46,9	50,2

Le cancer de l'estomac est un cancer grave : la survie nette à cinq ans est estimée à 23 % chez l'homme et 28 % chez la femme (11). Depuis 30 ans, l'incidence du cancer gastrique (notamment adénocarcinome de type intestinal) a fortement diminué en France du fait de la diminution de la prévalence de l'infection à *H. pylori* (notamment du fait de l'amélioration des conditions de vie et de l'hygiène et du recours accru aux antibiotiques) (8, 10).

On estime qu'un malade infecté par *H. pylori* sur 100 fera, après plusieurs décennies, un adénocarcinome gastrique (8). Un modèle, généralement accepté pour l'adénocarcinome gastrique, décrit une progression de la gastrite chronique à la gastrite chronique atrophique, puis à la métaplasie intestinale et à la dysplasie avant la transformation éventuelle en adénocarcinome (12). L'autre voie de cancérogenèse, pouvant également impliquer *H. pylori*, ne passe pas par l'atrophie et aboutit au cancer gastrique de type diffus (6).

L'éradication de *H. pylori* prévient l'adénocarcinome gastrique, même en cas de lésions pré-néoplasiques, avec une réduction du risque estimé à 35 % (13) ; le risque de cancer serait même complètement annulé si l'infection à *H. pylori* est éradiquée avant la survenue de l'atrophie et de la métaplasie intestinale (14, 15).

Le lymphome du MALT de bas grade représente environ 7 % de tous les lymphomes non hodgkiniens. Environ 2/3 des lymphomes gastriques du MALT sont liés à une infection à *H. pylori* (16). Des études prospectives ont montré que l'éradication de *H. pylori* permettait la régression du lymphome dans 60 à 90 % des cas (1, 2).

Un rôle dans le développement de l'ulcère gastroduodénal

Le rôle de *H. pylori* est aussi établi dans la pathogénèse de l'ulcère gastrique et duodénal. Environ 10 % des personnes infectées développeront un ulcère ; 95 % des ulcères duodénaux et 70 % des ulcères gastriques seraient associés à une infection à *H. pylori* (17). Chez les individus infectés par *H. pylori*, le risque relatif d'ulcère gastrique est de 3,2 (IC 95 % [1,6 ; 6,5]) et celui d'ulcère duodénal de 4,0 (IC 95 % [1,1 ; 14,2]) (18).

Les données épidémiologiques relatives aux ulcères gastriques et duodénaux sont rares en France. En 1998, une enquête de prévalence réalisée par la Société française d'endoscopie digestive auprès de 2 858 gastroentérologues français faisait état de 47 167 ulcères gastriques et 48 134 ulcères duodénaux avec ou sans complications (19). Une revue systématique a évalué l'incidence et la prévalence d'ulcère gastro-duodénal en population générale dans le monde. L'incidence annuelle estimée (à partir de données principalement européennes mais n'incluant aucune étude française) était comprise entre 0,10 et 0,19 %, la prévalence entre 0,12 à 1,50 %. La plupart des études rapportait une baisse de l'incidence et de la prévalence des ulcères peptiques au cours des années malgré l'augmentation de l'utilisation des AINS. Néanmoins, les hospitalisations liées à des complications d'ulcères restaient stables ou même augmentaient dans certaines études (20).

La majorité (60 %) des ulcères récidive. Les complications possibles mais peu fréquentes des ulcères gastriques ou duodénaux sont l'hémorragie, la perforation et la sténose. Les ulcères gastriques peuvent évoluer vers le cancer gastrique, mais cette évolution est rare ; les ulcères duodénaux n'évoluent jamais vers la cancérisation. En 2007, le taux brut de décès lié à l'ulcère gastrique ou duodéal en France était de 1,3 ‰ (21).

Des recommandations HAS sur le dépistage de l'infection à *H. pylori* en 2010

En avril 2010, la HAS a publié des recommandations sur le dépistage de l'infection à *H. pylori* (5). L'évaluation réalisée n'a pas conduit à recommander le dépistage systématique en population générale asymptomatique en France. En revanche, il a été conclu à l'intérêt du dépistage et du traitement de l'infection à *H. pylori* chez les sujets asymptomatiques présentant un antécédent familial au premier degré de cancer gastrique (risque accru de cancer gastrique) et chez les sujets asymptomatiques recevant un traitement par AINS au long cours (risque accru d'ulcère gastrique).

2.2. Un traitement évolutif en raison de l'apparition d'antibiorésistance

Les recommandations en matière de traitement d'éradication par antibiotiques ont évolué ces dernières années du fait de l'apparition d'antibiorésistances ; celles-ci constituent le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori* (22).

Les taux de résistance aux antibiotiques sont en train d'augmenter dans le monde entier (3) mais varient selon les régions (tableau 23 en annexe 2).

En Europe, une étude multicentrique (32 centres dans 18 pays européens) menée entre 2008 et 2009 (2 204 patients ambulatoires inclus) a montré chez l'adulte (n=1893) un taux de résistance à la clarithromycine de 17,5 % ; 0,7 % pour l'amoxicilline ; 34,9 % pour le métronidazole ; 0,9 % pour les tétracyclines ; 14,1 % pour la lévofloxacine ; 1,1 % pour la rifabutine. Les taux de résistance à la clarithromycine ont doublé en 10 ans (17,5 % pour la clarithro vs 9,8 % en 1998) alors que les taux de résistance au métronidazole ont peu évolué. La résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine était significativement plus élevée dans les pays d'Europe de l'Ouest qu'en Europe du Nord (22).

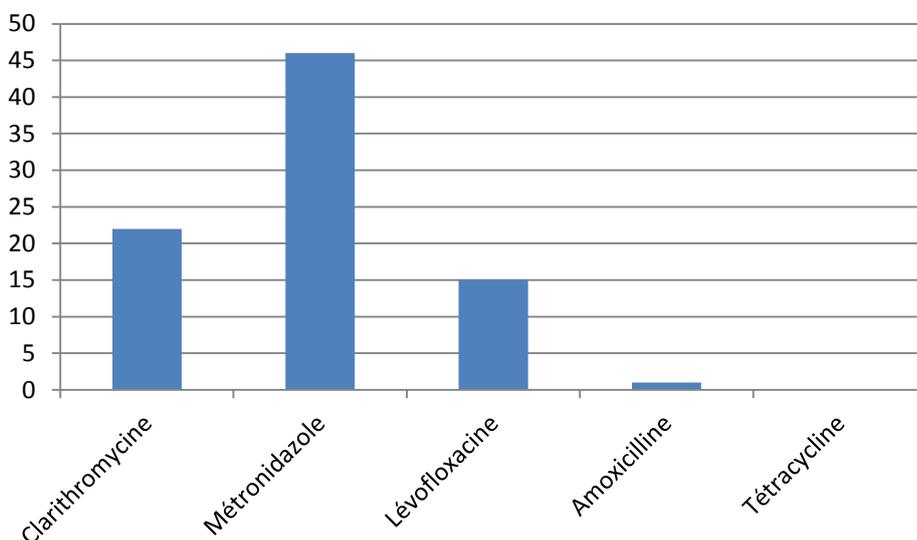
En France, l'analyse de 354 souches issues de cinq laboratoires répartis sur le territoire national qui participaient à l'étude multicentrique européenne en 2008-2009 a montré un taux de résistance à la clarithromycine de 22,5 % et à la lévofloxacine de 17 %³. La résistance combinée à la clarithromycine et au métronidazole concernait 15 % des souches (35) ; elle atteignait plus de 50 % des souches chez des sujets ayant déjà bénéficié d'un traitement anti-*H. pylori* (22, 23). La résistance à l'amoxicilline et à la tétracycline était exceptionnelle (22, 23). A noter que le taux de résistance à la clarithromycine était de 14,3 % en 1997 (24).

Une étude plus récente menée en France en 2014 par le Centre national de référence des Campylobacters et des Hélicobacters a confirmé (par culture avec antibiogramme) un taux de résistance primaire à la clarithromycine de 22,2 % ; le taux de résistance primaire au métronidazole était de 45,9 %, à la lévofloxacine de 15,4 % et à l'amoxicilline de 0,7 % ; aucune résistance à la tétracycline n'a été observée (24)(figure 1). Cette étude multicentrique (75 gastro-entérologues dans diverses régions françaises), menée de février 2014 à février 2015, a inclus 984 patients adultes convoqués pour une gastroscopie et présentant une pathologie possiblement en lien avec *H. pylori* ; parmi eux 79,6 % (783/984) n'avaient jamais reçu de traitement d'éradication

3 Site internet du Centre national de référence des Campylobacters et Helicobacters, consulté le 24/2/2016 (<http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr/le-centre-national-de-reference-des-campylobacters-et-helicobacters/helicobacters/>).

et 39,2 % étaient *H. pylori*+ (386/984). Chez les 115 *H. pylori*+ qui avaient déjà été traités (dont 57 par Pylera®), le taux de résistance à la clarithromycine était de 73,9 % et au métronidazole de 78,3 % ; le taux de résistance à la tétracycline restait nul.

Figure 1 – Taux de résistance primaire de *H. pylori* aux antibiotiques en France (24)



Les taux d'éradication d'une trithérapie de 7 jours associant un IPP avec la clarithromycine et l'amoxicilline (résistance négligeable en France) n'excèdent pas 70 %. En revanche, l'impact de la résistance au métronidazole sur les taux d'éradication semble limité et compensé par l'augmentation des doses ou l'allongement de la durée du traitement (1, 2, 22, 25). Les experts soulignent le manque de fiabilité des méthodes permettant de détecter la résistance au métronidazole ; la reproductibilité intra et inter-centres de la détermination de la sensibilité au métronidazole par la méthode des disques est faible et il existe une discordance entre E-test et méthode de référence par dilution en gélose (inutilisable en routine). Par ailleurs, le support moléculaire de la résistance au métronidazole est complexe et discuté ; plusieurs mutations dans des gènes de réductase ont été identifiées mais leur rôle reste controversé (1, 2, 22).

2.3. La juste prescription des antibiotiques : une priorité nationale

Face au développement de l'antibiorésistance, les autorités ont mis en place, dès 2001, un plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, visant à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques. Le troisième Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 (4) a fait de la juste utilisation des antibiotiques une priorité : « si chacun a cette exigence à l'esprit, il en résultera à la fois une meilleure qualité de prise en charge des patients, une résorption des prescriptions et des consommations injustifiées, un allègement de la pression de sélection et un moindre développement des résistances bactériennes ». Dans le cadre de son axe stratégique 1 (Améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients), ce plan promeut la formation et la mise à disposition des professionnels de santé prescripteurs de recommandations/guides pratiques sur la pertinence et la durée des traitements. Il met l'accent également sur l'information des patients et leur adhésion.

La juste prescription des antibiotiques par les professionnels de santé est également une priorité de la feuille de route établie en novembre 2016 par le premier Comité interministériel pour la Santé consacré à l'antibiorésistance (26) et une des actions du Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015 (27).

3. La problématique

3.1. Analyse de la pratique en France

Plusieurs enquêtes ont été réalisées auprès des gastro-entérologues et des médecins généralistes pour apprécier leurs pratiques en matière de prise en charge des patients infectés par *H. pylori* dont trois enquêtes récentes :

- Une enquête a été menée en novembre 2014 auprès de 31 centres de l'Association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux (ANGH) (28) : l'enquête concernait tous les patients traités pour infection à *H. pylori* pendant une période de trois semaines dans ces 31 centres (n=285). Elle comportait une partie prospective (indication de recherche de *H. pylori*, modalités du diagnostic, traitement prescrit) et une partie rétrospective (analyse de l'histologie gastrique). Au total, 285 patients adultes ont été traités (sex ratio H/F : 0,81), nés principalement en France (55 %) ou en Afrique (26 %).

Les résultats de l'enquête prospective étaient les suivants :

- circonstances du diagnostic : le plus souvent réalisation de biopsies systématiques (31 %), exploration d'une dyspepsie (28 %) ou ulcère ou antécédent d'ulcère (21 %) ;
- modalités du diagnostic : principalement histologie (90,5 %) suivie par le test rapide uréase (4,5 %), la sérologie (2,5 %), ou le test respiratoire à l'urée marquée (2,5 %). La culture de *H. pylori* ou la PCR n'étaient disponibles que dans 46 % et 18 % des centres ;
- traitement d'éradication : probabiliste dans 99 % des cas. Les 1^{ères}, 2^{èmes} et 3^{èmes} lignes représentaient 88 %, 7 % et 5 % des prescriptions respectivement ;
 - en 1^{re} ligne : quadrithérapie séquentielle (57 %), Pylera® (42 %) ;
 - en 2^e ligne : Pylera® (80 %), quadrithérapie séquentielle (20 %) ;
 - en 3^e ligne : les traitements étaient orientés par la culture ou la PCR dans 60 % des cas ;
 - lévofloxacine (n=4) prescrite uniquement en 3^{ème} ligne, toujours après étude de la sensibilité bactérienne ; pas de recours à la rifabutine ;
- contrôle d'éradication : prescrit dans 92,5 % des cas, effectué par test respiratoire (91 %) ou endoscopie (9 %) ;
- la prise en charge du patient se fait en collaboration entre le gastro-entérologue et le médecin traitant : les résultats des biopsies étaient gérés par le médecin généraliste dans 58 % des cas (avec recommandation de traitement 42 % ou sans 16 %) ou par le spécialiste dans 42 % des cas. Après traitement, le patient était revu par le gastro-entérologue dans 49 % des cas ou le médecin généraliste dans 51 % des cas.

L'enquête rétrospective montrait par ailleurs que les biopsies gastriques n'étaient réalisées systématiquement que dans 51 % des cas et uniquement en cas d'anomalie endoscopique dans 19 % des cas. La prévalence des biopsies *H. pylori* + variait en fonction des centres (13 à 40 %). La découverte de lésions prénéoplasiques restait rare (< 7 %) dont atrophie sévère (2,6 %), métaplasie (13 %), dysplasie (1 %).

- Une enquête a été conduite fin 2013 par BVA pour l'INCa auprès de 300 gastro-entérologues⁴ : l'objectif était d'évaluer les pratiques sur la prévention des cancers gastriques et la détection de *H. pylori*. Cette enquête faisait suite à une première enquête menée en 2011, dans les suites de laquelle avaient été publiés plusieurs documents

⁴ Enquête non publiée.

d'information sur la prévention des cancers gastriques ciblés sur les professionnels de santé et les patients (29-32). Cette enquête déclarative montrait notamment :

- à la question « Quelles sont les personnes à haut risque de cancer gastrique pour lesquelles vous prescrivez un test ou examen de détection de l'infection par *H. pylori* » (question ouverte), les gastro-entérologues ont répondu : antécédents familiaux de cancer gastrique pour 73 % des répondants, patients avec une ou plusieurs lésions pour 46 % (ulcère 23 %, gastrite 15 %, atrophie 10 %, métaplasie/dysplasie 12 %, une ou plusieurs lésions préneoplasiques 3 %), syndrome de prédisposition aux cancers digestifs pour 21 % (+ 7 points par rapport à 2011), antécédent personnel de cancer gastrique pour 18 %, AINS au long cours pour 3 %, IPP au long cours pour 2 %.
- Modalités de diagnostic de *H. pylori* :
 - la gastroscopie avec biopsies était privilégiée par 97 % des gastro-entérologues en cas de signes cliniques orientant vers une pathologie gastrique et par 84 % des gastro-entérologues chez les plus de 45 ans sans signe clinique ;
 - le test respiratoire était proposé par 52 % des gastro-entérologues pour les patients de moins de 45 ans sans signe clinique (+ 8 points par rapport à 2011) vs 37 % pour l'endoscopie.
- Réalisation des biopsies :
 - 96 % des gastro-entérologues pratiquaient « systématiquement » (54 %) ou « souvent » (42 %) une biopsie lors d'une gastroscopie (+ 6 points par rapport à 2011). Les biopsies étaient motivées dans 94 % des cas par une recherche de *H. pylori* ;
 - 86 % des gastro-entérologues pratiquaient « systématiquement » (74 %) ou « souvent » (12 %) une biopsie en zone non tumorale en cas de découverte d'un cancer gastrique (+ 5 points par rapport à 2011), le plus souvent à la recherche de *H. pylori*.
- Traitement et contrôle de l'éradication en cas de test *H. pylori* positif :
 - 83 % des gastroentérologues vérifiaient ou faisaient vérifier de manière systématique l'efficacité de l'éradication (+ 15 points par rapport à 2011) ;
 - 53 % des gastroentérologues assuraient eux-mêmes systématiquement le traitement (+ 10 points par rapport à 2011), 50 % le contrôle de l'éradication (+ 12 points par rapport à 2011). Dans le cas contraire, 95 % faisaient un courrier au médecin traitant pour l'informer de l'infection à *H. pylori*, et 72 % donnaient les indications précises nécessaires (protocole thérapeutique et modalités de contrôle de l'éradication).
- Prise en charge de l'entourage d'un patient ayant un cancer gastrique :
 - seuls 67 % des gastroentérologues estimaient nécessaire de recommander une recherche de *H. pylori* à l'entourage d'un patient atteint de cancer gastrique. Parmi ceux-ci, 95 % estimaient que c'était à eux de prévenir le patient, 85 % que c'était aussi le rôle du médecin traitant, de l'oncologue (70 %) ou du chirurgien (56 %) ;
 - seulement un quart des gastroentérologues les plus favorables faisaient un courrier de manière systématique pour que leurs confrères prescrivent un test de dépistage *H. pylori* à l'entourage du patient. Dans ce cas, ils prescrivaient préférentiellement un test respiratoire à l'urée marquée pour

l'entourage de moins de 45 ans, une endoscopie pour ceux ayant plus de 45 ans.

- Une enquête a été menée en mai 2014 auprès de médecins généralistes abonnés au « Quotidien Du Médecin » (33) : l'objectif était d'apprécier les connaissances et pratiques des médecins généralistes sur *H. pylori* et les modes de collaboration médecins généralistes/gastro-entérologues. Au total, 411 médecins avaient répondu à l'enquête. Parmi ceux-ci, 97 % ont pris ou prennent en charge des patients infectés par *H. pylori*, 47 % plus d'une fois/mois et 16 % plus de trois fois/mois :
 - Etaient considérées comme des indications de recherche de *H. pylori* : ulcère gastroduodéal ancien ou actuel (97 %), antécédent familial de cancer gastrique (61 %), prise d'IPP au long cours (58 %), dyspepsie non ulcéreuse (50 %), prise d'AINS (24 %) ;
 - Modalités du diagnostic : sérologie parfois mal utilisée ou interprétée (par exemple en contrôle d'éradication dans 26 % des cas).
 - Traitements d'éradication :
 - en 1^{re} ligne : utilisation préférentielle de la quadrithérapie séquentielle (23 %) ou de la quadrithérapie avec bismuth (16 %). Mais trithérapie classique encore prescrite (22%) et observation de nombreuses autres modalités de traitements (antibiotiques isolés sans IPP par exemple).
 - en 2^e ligne : prescription d'une association non utilisée auparavant pour 73 % des répondants. Mais prescription dans 16 % des cas d'une 2^{ème} ligne identique éventuellement avec une durée plus longue ;
 - En cas d'échec de deux lignes de traitements : prescription d'une endoscopie pour étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques connu pour 89 % des répondants mais seulement 39 % des médecins généralistes disent adresser le patient au gastroentérologue.
 - Contrôle d'éradication par test respiratoire : réalisé systématiquement par 68 % des répondants, conditions de réalisation de ce test bien connues (68-75 %).
 - Modalités de collaboration médecins généralistes / gastroentérologues :
 - dans 38 % des cas, le médecin généraliste gère seul l'ensemble de la prise en charge (diagnostic, lignes 1 et 2 de traitement puis contrôle d'éradication) sans recours au gastroentérologue ;
 - dans 50 % des cas, le médecin généraliste adressait d'emblée le patient au gastroentérologue qui délègue le traitement au médecin généraliste ;
 - dans 38 % des cas, le patient était adressé par le gastroentérologue qui a fait le diagnostic au médecin généraliste pour réaliser traitement + contrôle éradication ;
 - dans 7 % des cas, le médecin généraliste adressait au gastroentérologue, qui gère seul la suite de la prise en charge ;
 - 39 % des médecins généralistes adressaient le patient au gastroentérologue après échec d'une 2^{ème} ligne de traitement.

3.2. Analyse des bases de données médico-administratives et privées

Une première analyse des données agrégées de la base SNIIRAM⁵ et une analyse de la base EPPM⁶ et Xpr-SO⁷ ont apporté des informations sur les volumes d'actes et de prescriptions (remboursés et dispensés) mobilisés dans le cadre de cette infection. Ce premier travail a été complété ultérieurement par l'analyse des données « chaînées » de la base SNIIRAM (analyse des données tout au long du parcours des patients infectés) et des données de la base privée LPD permettant d'avoir un état des lieux plus précis sur les pratiques et d'en mesurer l'évolution. L'ensemble des données figure dans le rapport « Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori* - Analyse des bases de données privées et médico-administratives » disponible sur le site de la HAS.

Profils de patients

Dans les différentes bases analysées (LPD, SNIIRAM-EGB), les patients *H. pylori* + étaient préférentiellement des femmes, âgées entre 40 et 69 ans. L'âge moyen des patients était environ 50 ans.

Actes diagnostiques

La base SNIIRAM (données 2015) a apporté des informations sur les actes diagnostics prescrits et la base Xpr-SO a permis d'apporter des informations sur la dispensation des tests respiratoires à l'urée marquée (TRUM) et leurs prescripteurs :

- En 2015, 99 694 sérodiagnostics ont été remboursés (SNIIRAM) ; les TRUM représentaient respectivement 310 804 actes de remboursement (SNIIRAM) et 278 492 dispensations pharmaceutiques (Xpr-SO).
- Quelle que soit l'origine des données, ces deux types de tests étaient prescrits, en grande majorité, par les médecins généralistes (sérodiagnostics : 80% dans le SNIIRAM ; TRUM : 72% et 65% dans les bases SNIIRAM et Xpr-SO respectivement) et, dans une moindre mesure, par les gastro-entérologues (sérodiagnostics : 12% dans le SNIIRAM ; TRUM : 22% et 12% dans les bases SNIIRAM et Xpr-SO respectivement).

Pratiques diagnostiques avant traitement médicamenteux

La plupart des sérologies et des gastroscopies était réalisée avant traitement (SNIIRAM) :

- pour les quadrithérapies sans bismuth pour lesquelles une sérologie avait été réalisée (soit 27 887 traitements), celle-ci l'avait été avant le traitement dans 87% des cas ;
- pour les quadrithérapies pour lesquelles une gastroscopie avait été réalisée (soit 132 567 traitements), celle-ci l'avait été avant le traitement dans 83% des cas.

5 Analyse des données agrégées (Datamarts et tableaux de bord) de la base SNIIRAM (Système national d'informations inter-régimes de l'Assurance maladie). Les données agrégées ne permettent pas de fournir des informations quant au parcours de soins du patient.

6 La base de données EPPM (Etude permanente de la prescription médicale) de la société IMS-Health repose sur un recueil des ordonnances de prescriptions effectué sur une durée de sept jours consécutifs, une fois par trimestre par un panel tournant de 1 190 médecins (790 spécialistes et 400 généralistes), exerçant en secteur libéral plus de 50 % de leur activité sur le territoire (Hors DOM-TOM). Pour chaque spécialité prescrite, le médecin participant doit saisir les diagnostics à l'origine de la prescription et de la consultation (à noter que le diagnostic de *H. pylori* n'existe que depuis 2012 dans la CIM-10), les durées de traitement, les renouvellements, les posologies et modalités de prise.

7 La base de données Xpr-SO de la société OpenHealth est le reflet des dispensations pharmaceutiques effectuées par les officines en temps réel. Elle repose sur le recueil des ventes effectuées auprès d'un panel constant d'officine (3 054 officines). Ces données concernent l'intégralité des spécialités dispensées en France métropolitaine (hors Corse). Par ailleurs, des informations complémentaires sur l'origine de la prescription, les caractéristiques du patient, la spécialité du médecin prescripteur, etc. sont collectées. Les critères de représentativité sont : la région, le chiffre d'affaire global, la structure de l'activité (structure du CA par tranche de TVA), la localisation (zone rural, centre-ville, etc.). La représentativité du panel permet de procéder à des extrapolations nationales (hors Corse).

En revanche, seul ¼ des TRUM était réalisée avant traitement. Pour les quadrithérapies pour lesquelles un TRUM avait été réalisé (soit 198 446 traitements), celui-ci l'avait été avant le traitement dans seulement 26% des cas (SNIIRAM).

Traitements médicamenteux

Les traitements les plus fréquemment prescrits étaient la quadrithérapie sans bismuth et la quadrithérapie avec bismuth

Les quadrithérapies avec ou sans bismuth étaient les traitements les souvent prescrits quelle que soit la base analysée :

- d'après la base SNIIRAM, le nombre de traitements par Pylera® remboursé en 2015 était de 121 250 ; le nombre de quadrithérapies sans bismuth associant IPP, amoxicilline, clarithromycine, métronidazole remboursé était de 149 272 ;
- d'après la base EPPM, les deux traitements les plus fréquemment prescrits étaient la quadrithérapie sans bismuth (43%) et la quadrithérapie avec bismuth associant IPP et Pylera® (26%) ;
- d'après LPD, les nouveaux patients étaient principalement traités par quadrithérapie avec ou sans bismuth, le Pylera® représentait respectivement 38% des nouveaux patients chez le médecin généraliste et 67% par les gastro-entérologues, la quadrithérapie représentait respectivement 25% des nouveaux patients chez le médecin généraliste et 21% par les gastro-entérologues ;
- les quadrithérapies avec ou sans bismuth étaient prescrites/remboursées à 60% par des médecins généralistes et environ 30% par les gastro-entérologues (SNIIRAM EPPM).

Les trithérapies en 1^{ère} ligne ne représentaient plus que 8 à 12% des prescriptions (EPPM, LPD/panel des médecins généralistes).

Les traitements à base de lévofloxacine (LPD) représentaient moins de 1% des patients traités.

Le « switch » Pylera®/quadrithérapie sans bismuth était réalisé...

Parmi les 121 250 traitements par Pylera®, 15% étaient précédés et 4% étaient suivis d'une quadrithérapie sans bismuth. A l'inverse, parmi les 149 272 quadrithérapies sans bismuth, 3% étaient précédés et 7% étaient suivis d'un traitement par Pylera (SNIIRAM).

Mais le même traitement était parfois renouvelé

L'analyse des remboursements de Pylera® et quadrithérapie sans bismuth (SNIIRAM) fait apparaître plusieurs remboursements pour le même traitement dans 28% des cas pour le Pylera® et 30% des cas pour la quadrithérapie sans bismuth. De même dans LPD, les nouveaux patients pouvaient avoir un renouvellement de la prescription du Pylera® (3% des cas chez le médecin généraliste et 1% chez le gastro-entérologue) ou de la quadrithérapie sans bismuth (4% des cas chez le médecin généraliste et 1% chez le gastro-entérologue).

Le pourcentage de patients sans 2^{ème} traitement d'éradication était supérieur à 80 % après une prise en charge par quadrithérapie

Quelle que soit la spécialité médicale, le suivi à 6 mois montre que le pourcentage de patients sans 2^{ème} traitement d'éradication était supérieur à 80 % après une prise en charge par quadrithérapie avec ou sans bismuth, en sachant que tous les patients n'ont pas été contrôlés (LPD, SNIIRAM).

Pratiques diagnostiques après traitement médicamenteux

La plupart des TRUM était réalisée après traitement :

- pour les quadrithérapies pour lesquelles un TRUM avait été réalisé (soit 198 446 traitements), celui-ci l'a été après le traitement dans 74% des cas. Néanmoins, si l'on s'intéresse à l'ensemble des quadrithérapies réalisées (121 250 Pylera® et 149 272

quadrithérapies sans bismuth), le TRUM a été réalisé dans 73% des cas après Pylera® et dans 39% seulement après quadrithérapie sans bismuth (SNIIRAM) ;

- la prescription des TRUM avaient eu lieu le jour même ou dans les 6 mois suivant la prescription du Pylera® pour 39% des patients suivi par le médecin généraliste et 61% des par les gastro-entérologues (LPD).

Seule une minorité des sérologies et des gastroscopies était réalisée après traitement (SNIIRAM) :

- pour les quadrithérapies pour lesquelles une sérologie a été réalisée (soit 27 887 traitements), celle-ci l'a été après le traitement dans 13% des cas ;
- pour les quadrithérapies pour lesquelles une gastroscopie a été réalisée (soit 132 567 traitements), celle-ci l'a été après le traitement dans 17% des cas.

3.3. Conclusion

L'analyse des enquêtes de pratique et des bases de données médico-administratives a fait apparaître plusieurs points à améliorer dans les pratiques de prescription des actes et médicaments :

- les indications de recherche et traitement d'une infection à *H. pylori*, parfois mal connues, hormis l'ulcère gastroduodéal ancien ou actuel ;
- le diagnostic de l'infection à *H. pylori*, en particulier les indications/non indications de la sérologie ;
- le traitement de l'infection à *H. pylori*, notamment :
 - la non-indication de la trithérapie probabiliste à base de clarithromycine en 1^{re} ligne ;
 - l'indication d'une 2^e ligne de traitement comportant des antibiotiques différents de ceux utilisés en 1^{re} ligne ;
 - l'indication d'une endoscopie avec étude de la sensibilité aux antibiotiques ;
 - l'indication systématique du contrôle d'éradication.

Les médecins généralistes et gastroentérologue collaborent étroitement concernant la prise en charge du patient infecté par *H. pylori*. Le traitement est géré par le médecin généraliste dans environ 50 % des cas. Les points à améliorer semblent être :

- la transmission d'une information par le gastroentérologue au médecin généraliste sur l'infection, son traitement et le contrôle d'éradication (élaboration de documents « types ») ;
- la traçabilité/le suivi des biopsies réalisées par le gastroentérologue (transmission des résultats au médecin généraliste).

Plusieurs exemples de courriers entre médecin généraliste et gastroentérologue ont été produits dans le cadre de ce travail pour favoriser la coordination de la prise en charge d'un patient infecté par *H. pylori* (voir en annexe 6). Ceux-ci s'appuient sur le contenu des deux fiches pertinence et envisagent diverses situations :

- courrier du médecin généraliste au gastroentérologue demandant une gastroscopie :
 - en cas de sérologie *H. pylori* positive ;
 - en cas de suspicion d'une infection à *H. pylori* avec indication de gastroscopie ;
- courrier du gastroentérologue au médecin généraliste :
 - après réalisation de la gastroscopie, informant le médecin généraliste de la réalisation de biopsies, de leur envoi au laboratoire d'anatomopathologie +/- au laboratoire d'analyses médicales pour réalisation d'un antibiogramme dont les résultats sont à venir ;
 - après réception des résultats de l'examen anatomopathologique, en l'absence de réalisation d'un antibiogramme, pour initier un traitement probabiliste ;
 - après réception des résultats de l'antibiogramme, pour initier un traitement guidé.

4. Indications de la recherche et du traitement de l'infection à *H. pylori*

Les principales recommandations analysées sont :

- le consensus international de Maastricht V (3) ;
- les recommandations italiennes de 2015 sur la prise en charge de l'infection à *H. pylori* (36) ;
- le consensus international de Kyoto de 2015 sur la gastrite à *H. pylori* (37) ;
- le consensus sud-américain de 2014 sur la prise en charge de l'infection à *H. pylori* (38) ;
- les recommandations espagnoles de 2013 sur la prise en charge de l'infection à *H. pylori* (39) ;
- le consensus international de Maastricht IV (1) ;
- les recommandations françaises du GEFH de 2012 sur la prise en charge de l'infection à *H. pylori* (2).

D'autres recommandations ont été identifiées en fonction de questions spécifiques. La synthèse des recommandations et des méta-analyses figure dans le tableau 24 en annexe 3.

Les indications retenues par le groupe de rédaction représentent les principales indications de la recherche et de l'éradication de *H. pylori* en pratique courante et ne sont pas exhaustives.

4.1. Faut-il rechercher et traiter une infection à *H. pylori* en cas d'ulcère gastro-duodéal ?

4.1.1 Recommandations de bonne pratique

Les recommandations s'accordent sur la recherche et le traitement d'une infection par *H. pylori* en cas d'ulcère gastro-duodéal, qui n'a pas été remise en cause dans les recommandations récentes (Maastricht V) (tableau 2).

Tableau 2 – Recherche et éradication de *H. pylori* en cas d'ulcère gastro-duodéal - Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht III, IV et V, Europe, 2007 (40), 2012 (1), 2016 (3)	Recommandation forte d'éradication de <i>H. pylori</i> en cas d'ulcère gastrique ou duodéal, actif ou non, y compris l'ulcère peptique compliqué (grade A, NP 1a).
Zagari <i>et al.</i> , Italie, 2015 (36)	Recommandation d'éradication de <i>H. pylori</i> en cas d'ulcère peptique confirmée (grade fort).
Gisbert <i>et al.</i> , Espagne, 2013 (39)	Chez les patients avec ulcère peptique et infectés par <i>H. pylori</i> , il est recommandé d'administrer un traitement d'éradication (grade fort, NP élevé).
Groupe d'Etudes Français des	Les ulcères duodénaux et gastriques sont des indications formelles de la recherche et de l'éradication de <i>H. pylori</i> (grade élevé).

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
<i>Helicobacter</i> , France, 2012 (2)	L'éradication de <i>H. pylori</i> favorise la cicatrisation et prévient la récurrence des ulcères gastroduodénaux hémorragiques ou non.

4.1.2 Données de l'ANSM

En 2007, l'Afssaps (désormais ANSM) a publié des recommandations sur les antiécritaires gastriques chez l'adulte qui abordent la question de l'ulcère associé à une infection à *H. pylori* (41). Ces recommandations stipulent que « L'éradication de *Helicobacter pylori* permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récurrences et des complications (Grade A) »... « Les IPP sont les antisécritaires recommandés en première intention dans l'éradication de *H. pylori* ... ».

« Le contrôle de l'éradication est réalisé par contrôle endoscopique en cas d'ulcère gastrique ou d'ulcère duodénal compliqué et par un test respiratoire dans les autres cas. Lorsque l'éradication n'a pas été obtenue, il est recommandé de prescrire un traitement continu par IPP (Grade A) ».

Dans l'argumentaire de ces recommandations, figurait un point sur la stratégie « test and treat » : « En cas de symptômes ulcéreux, la réalisation d'une endoscopie digestive haute doit être systématique. La stratégie du « test and treat » (« tester et traiter ») pratiquée dans d'autres pays, consistant devant tout symptôme d'ulcère à rechercher une infection à *Helicobacter pylori* par un test respiratoire ou sérologique, et à traiter en cas de test positif sans autre exploration complémentaire, n'est pas recommandée en France ... Cette stratégie n'a jamais été étudiée en France, et les données acquises à l'étranger ne sont pas extrapolables ; la prévalence basse et décroissante de l'infection à *Helicobacter pylori* en France rend cette stratégie probablement peu efficace ».

4.1.3 Revues systématiques, méta-analyses

Deux méta-analyses publiées après 2012 ont confirmé l'impact de l'éradication de *H. pylori* sur l'évolution de la maladie ulcéreuse gastroduodénale.

Une méta-analyse récente d'essais randomisés (revue Cochrane) (17) a montré :

- pour l'ulcère duodénal :
 - traitement anti-*H. pylori* vs absence de traitement : différence significative en faveur du traitement anti-*H. pylori* sur la cicatrisation de l'ulcère (RR=0,37, IC95 % 0,26-0,53) et la prévention des récurrences (RR=0,20, IC95 % 0,15-0,26) ;
 - traitement anti-*H. pylori* + traitement anti-ulcéreux vs traitement anti-ulcéreux : différence significative en faveur du traitement anti-*H. pylori* sur la cicatrisation de l'ulcère (RR=0,66, IC95 % 0,58-0,76) mais pas sur la prévention des récurrences ;
- pour l'ulcère gastrique :
 - traitement anti-*H. pylori* vs absence de traitement : différence significative en faveur du traitement anti-*H. pylori* sur la prévention des récurrences (RR=0,31, IC95 % 0,22-0,45) ;
 - traitement anti-*H. pylori* + traitement anti-ulcéreux vs traitement anti-ulcéreux : pas de différence significative sur la cicatrisation de l'ulcère.

La méta-analyse d'essais randomisés de Wong a comparé les taux de récurrence d'ulcères à un an après suture simple d'un ulcère duodénal perforé chez des patients *H. pylori* + traités par traitement anti-*H. pylori* vs patients *H. pylori* + non traités par traitement anti-*H. pylori* (IPP ou ranitidine ou pas de traitement) (42). La prévalence moyenne d'infection à *H. pylori* lors de la perforation était de 73,9 %. Le taux de récurrence d'ulcère à un an était significativement plus faible chez les patients traités par traitement anti-*H. pylori* que chez les patients non traités par traitement anti-*H. pylori* (5 et 35 %, RR=0,16, IC95 % 0,006-0,44) y compris les récurrences symptomatiques (3 et 20 %, RR=0,13 (IC 95 % 0,03-0,57)).

Depuis 2012, aucune nouvelle méta-analyse concernant l'effet du traitement anti-*H. pylori* en cas d'ulcère hémorragique n'a été identifiée.

4.1.4 Synthèse des données de la littérature

La recherche et l'éradication de *H. pylori* sont recommandées en cas d'ulcère duodénal, évolutif ou non, compliqué ou non (grade des recommandations élevé).

Des méta-analyses d'essais randomisés ont montré l'efficacité du traitement d'éradication anti-*H. pylori* sur la cicatrisation de l'ulcère duodénal et sur la prévention des récurrences ulcéreuses gastriques et duodénales y compris en cas d'ulcère perforé. L'efficacité du traitement anti-*H. pylori* ne diffère pas significativement du traitement anti-ulcéreux d'entretien sur la prévention des récurrences d'ulcère duodénal.

4.1.5 Avis du groupe de rédaction

Accord du groupe de rédaction sur l'indication d'une recherche et d'un traitement d'éradication de *H. pylori* en cas d'ulcère compliqué ou non, actif ou non.

4.2. Faut-il rechercher et traiter une infection à *H. pylori* en prévention des lésions induites par les AINS et l'aspirine ?

4.2.1 Recommandations de bonne pratique

Les points saillants des recommandations sont les suivants (tableau 3) :

- L'utilisation d'AINS et d'aspirine augmente le risque d'ulcère chez les patients infectés par *H. pylori*.
- La recherche d'une infection à *H. pylori* devrait être réalisée chez les utilisateurs d'aspirine et d'AINS avec un antécédent d'ulcère peptique. Le bénéfice du traitement d'éradication existe avant de démarrer un traitement continu par AINS ou aspirine ou chez les patients prenant de l'aspirine au long cours. Il est moins net chez les patients prenant des AINS au long cours.
- La recherche d'une infection à *H. pylori* chez les patients sans antécédent d'ulcère n'est pas préconisée dans les recommandations internationales les plus récentes.

Tableau 3 – Indications de recherche et d'éradication de *H. pylori* en prévention des lésions induites par les AINS et l'aspirine – Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht V,	L'utilisation d'AINS et d'aspirine augmente le risque d'ulcère chez les patients infectés par

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
international, 2016 (3)	<p><i>H. pylori</i> (grade fort, NP élevé).</p> <p>La recherche d'une infection à <i>H. pylori</i> devrait être réalisée chez les utilisateurs d'aspirine et d'AINS avec un antécédent d'ulcère peptique (grade fort, NP modéré).</p>
Zagari <i>et al.</i> , Italie, 2015 (36)	<p>L'éradication de <i>H. pylori</i> réduit le risque d'ulcère compliqué ou non compliqué associé à l'usage d'AINS ou d'aspirine à faible dose. L'éradication est plus efficace si elle est démarrée avant le traitement par AINS (grade A, NP 1b).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i> est « obligatoire » chez les utilisateurs chroniques d'aspirine et d'AINS avec des antécédents d'ulcère peptique (grade B, NP 2b).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i> peut être envisagée chez les utilisateurs chroniques d'aspirine et d'AINS avec de multiples facteurs de risque de saignement digestif haut (utilisation d'aspirine et AINS et concomitamment d'anticoagulant, de clopidogrel ou de corticoïde) (grade D, NP 5).</p>
Gisbert <i>et al.</i> , Espagne, 2013 (39)	<p>Chez les patients à qui on va administrer des AINS ou de l'aspirine de manière continue, il n'est pas recommandé de systématiquement rechercher et de traiter une infection par <i>H. pylori</i> (grade faible, NP bas).</p> <p>Chez les patients avec des antécédents d'ulcère à qui on va administrer des AINS ou de l'aspirine de manière continue, il est recommandé de rechercher et de traiter une infection par <i>H. pylori</i> (grade fort, NP bas).</p>
Maastricht IV, international, 2012 (1)	<p>L'infection à <i>H. pylori</i> est associée avec un risque plus élevé d'ulcère gastroduodéal compliqué et non compliqué chez les utilisateurs d'AINS et d'aspirine à faible dose (grade B, NP 2a).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i> réduit le risque d'ulcère gastroduodéal compliqué et non compliqué chez les utilisateurs d'AINS et d'aspirine à faible dose (grade A, NP 1b).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i> est bénéfique avant de commencer un traitement par AINS. Elle est obligatoire chez les patients avec un antécédent d'ulcère peptique (grade A, NP 1b).</p> <p>Néanmoins, l'éradication de <i>H. pylori</i> seule ne réduit pas l'incidence d'ulcère gastroduodéal chez les patients qui prenaient déjà des AINS au long cours. Ils requièrent un traitement continu par IPP et un traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> (grade A, NP 1b).</p> <p>La recherche de <i>H. pylori</i> devrait être réalisée en cas d'utilisation d'aspirine avec un antécédent d'ulcère gastroduodéal. L'incidence à long terme d'ulcère peptique hémorragique est faible chez les patients chez qui l'infection a été éradiquée même en l'absence de traitement gastroprotecteur (grade B, NP 2b).</p>
Groupe d'Etudes Français des <i>Helicobacter</i> , France, 2012 (2)	<p>La recherche et l'éradication de <i>H. pylori</i> sont recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas de prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose chez des patients ayant eu un ulcère compliqué ou non (grade élevé) ; - chez les patients recevant un traitement au long cours par aspirine et ayant eu un ulcère gastroduodéal hémorragique (grade élevé). Chez les patients prenant des AINS au long cours et ayant un ulcère gastroduodéal, le traitement par IPP est supérieur à l'éradication de <i>H. pylori</i> dans la prévention de la récurrence ; - avant de démarrer un traitement par AINS, particulièrement en cas de traitement prolongé, chez des patients sans antécédent d'ulcère et non précédemment traités par AINS (grade

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
	élevé). Chez les patients n'ayant jamais été traités par les AINS, l'éradication de <i>H. pylori</i> diminue le risque d'ulcère gastroduodéal sous traitement par AINS.

4.2.2 Autres données de la littérature

Données de la HAS

En avril 2010, la HAS a publié des recommandations sur le dépistage de l'infection à *H. pylori* (5). L'évaluation réalisée n'a pas conduit à recommander le dépistage systématique en population générale asymptomatique en France. En revanche, la HAS, en conformité avec le consensus européen Maastricht III, a conclu à l'intérêt du dépistage et du traitement de l'infection à *H. pylori* chez les sujets asymptomatiques présentant un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer gastrique (risque accru de cancer gastrique) et chez les sujets asymptomatiques recevant un traitement par AINS au long cours (risque accru d'ulcère gastrique).

Méta-analyses

La méta-analyse de Tang a montré que la présence d'une infection à *H. pylori* augmentait le risque de développer un ulcère gastroduodéal (diagnostic endoscopique) chez les utilisateurs d'AINS sans antécédent d'ulcère (incidence d'ulcère chez les patients *H. pylori* + vs *H. pylori* - : OR=3,08, IC 95 % 1,26-7,55). L'éradication de *H. pylori* réduisait le risque d'ulcère (diagnostic endoscopique) par rapport à l'absence d'éradication (existence ou non d'un antécédent d'ulcère chez les patients inclus non renseigné) : OR=0,50, IC 95 % 0,36-0,74. L'analyse en sous-groupe a montré que la réduction du risque de développer un ulcère n'était significative que chez les patients n'ayant jamais pris d'AINS (OR=0,26, IC 95 % 0,14-0,49) (pas les utilisateurs d'AINS au long cours) et chez les utilisateurs d'AINS asiatiques. Néanmoins, la qualité des études incluses était variable (43).

4.2.3 Synthèse des données de la littérature

Les recommandations s'accordent sur l'intérêt de la recherche d'une infection à *H. pylori* chez les utilisateurs d'aspirine et d'AINS avec un antécédent d'ulcère peptique. En revanche, chez les sujets sans antécédent d'ulcère, la recherche d'une infection à *H. pylori* n'est pas recommandée dans les recommandations internationales les plus récentes.

Une méta-analyse d'essais randomisés et d'études observationnelles, publiée en 2012, a montré que la présence d'une infection à *H. pylori* augmentait le risque de développer un ulcère gastroduodéal chez les utilisateurs d'AINS et que l'éradication de *H. pylori* réduisait le risque de lésions ulcéreuses endoscopiques par rapport à l'absence d'éradication chez les patients n'ayant pas pris d'AINS antérieurement.

4.2.4 Avis du groupe de rédaction

En cas d'ulcère ou d'antécédent d'ulcère, les membres du groupe, en accord avec la littérature, jugent nécessaires la recherche et l'éradication d'une infection à *H. pylori* pour prévenir les récurrences ulcéreuses en cas de traitement par AINS ou aspirine à faible dose ; le bénéfice semble moindre chez les patients prenant des AINS au long cours. En revanche, avant traitement par AINS ou aspirine à faible dose chez un patient sans antécédent d'ulcère, le groupe, de manière consensuelle, ne recommande pas le traitement d'éradication systématique mais la discussion au cas par cas, en accord avec les recommandations internationales récentes et les données de la littérature indiquant un

bénéfice modéré, uniquement sur la prévention des lésions ulcéreuses endoscopiques. De plus, l'application en pratique quotidienne paraît difficile en raison des délais liés au diagnostic et au traitement de l'infection.

4.3. Faut-il rechercher et traiter une infection à *H. pylori* en cas de dyspepsie ?

4.3.1 Recommandations de bonne pratique

Les recommandations répondent à plusieurs questions (tableau 4) :

- faut-il rechercher et éradiquer une infection à *H. pylori* en cas de dyspepsie explorée par endoscopie ?
 - Les recommandations françaises du GEFH (2) et américaines (44) préconisent de rechercher sur les biopsies gastriques et d'éradiquer une infection à *H. pylori* chez les patients ayant une endoscopie pour dyspepsie, même en l'absence de lésion visible (2, 44).
 - Le bénéfice symptomatique de l'éradication chez les patients dyspeptiques sans lésion endoscopique est faible mais significatif par rapport au placebo (2).
- faut-il rechercher et éradiquer une infection à *H. pylori* en cas de dyspepsie non explorée par endoscopie ?
 - Maastricht V recommande la stratégie « test and treat » (diagnostic par méthode non invasive suivi du traitement d'éradication) en cas de dyspepsie non explorée par endoscopie, chez des patients jeunes (âge non précisé) et sans symptôme d'alarme, en fonction de la prévalence de *H. pylori* et du rapport coût/bénéfice localement (3). Cette stratégie « test and treat » est recommandée en 1^{re} intention en Italie (36) (où la prévalence de *H. pylori* est > 20 %) et en Espagne (39) ; la limite d'âge est < 50 ans en Italie et < 55 ans en Espagne. Les recommandations françaises du GEFH de 2012 ne sont pas en faveur de cette stratégie considérant qu'elle n'apporterait aucun bénéfice par rapport à un traitement symptomatique par IPP et considérant les taux de résistance observés en France (2).

Tableau 4 – Indications de recherche et d'éradication de *H. pylori* en cas de dyspepsie – Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht V, international, 2016 (3)	<p>Une stratégie « test and treat » est appropriée en cas de dyspepsie non investiguée. Cette approche doit prendre en compte des considérations locales de prévalence de <i>H. pylori</i> et de rapport coût/bénéfice et n'est pas applicable pour des patients avec des symptômes d'alarme ou chez des patients âgés (grade fort, NP élevé).</p> <p>Une stratégie basée sur l'endoscopie devrait être considérée chez les patients avec des symptômes dyspeptiques, en particulier dans les pays avec une faible prévalence de <i>H. pylori</i> (grade faible, NP très bas).</p> <p>La gastrite à <i>H. pylori</i> est une entité distincte et peut entraîner des symptômes dyspeptiques chez certains patients. L'éradication de <i>H. pylori</i> produit une amélioration des symptômes à long terme chez environ 10 % des patients par rapport au placebo ou au traitement anti-sécrétoire gastrique (grade fort, NP modéré).</p> <p>Une gastrite à <i>H. pylori</i> doit être exclue avant de pouvoir poser le diagnostic de dyspepsie</p>

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
	fonctionnelle (grade fort, NP élevé).
Zagari <i>et al.</i> , Italie, 2015 (36)	La stratégie « test and treat » est appropriée pour la prise en charge initiale d'une dyspepsie non investiguée en raison de la prévalence de <i>H. pylori</i> > 20 % en Italie. Cette approche est applicable pour les patients de moins de 50 ans sans symptômes d'alarme (grade A, NP 1a).
Gisbert <i>et al.</i> , Espagne, 2013 (39)	<p>Chez les patients avec une dyspepsie non investiguée âgés de moins de 55 ans et sans symptôme ni signe d'alarme, la stratégie « test and treat » est recommandée en 1^{re} intention, avant le traitement anti-sécrétoire probabiliste ou l'endoscopie (grade fort, NP élevé).</p> <p>Chez les patients avec dyspepsie fonctionnelle et infectés par <i>H. pylori</i>, il est recommandé d'administrer un traitement d'éradication (grade fort, NP élevé).</p>
Maastricht IV, international, 2012 (1)	<p>Une stratégie « test and treat » est appropriée en cas de dyspepsie non investiguée dans des populations avec une prévalence de <i>H. pylori</i> ≥ 20 %. Cette approche doit prendre des considérations locales de rapport coût/bénéfice et n'est pas applicable pour des patients avec des symptômes d'alarme ou chez des patients âgés (grade A, EL 1a).</p> <p>Dans cette stratégie test and treat, les tests diagnostiques pouvant être utilisés sont principalement le TRUM et la recherche d'Ag dans les selles. Certains tests sérologiques validés peuvent être également utilisés (grade B, EL 2a).</p> <p>Le traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> entraîne un soulagement des symptômes de dyspepsie chez 1/12 patients avec une dyspepsie fonctionnelle et une infection ; ceci est meilleur que tout autre traitement (grade A, EL 1a)</p> <p>L'infection à <i>H. pylori</i> peut augmenter ou diminuer la sécrétion acide selon la distribution intragastrique de l'inflammation (grade B, EL 2b).</p>
Groupe d'Etudes Français des Helicobacter, France, 2012 (2)	<p>Dyspepsie explorée par endoscopie : la recherche et l'éradication de <i>H. pylori</i> sont justifiées chez les patients ayant une endoscopie pour dyspepsie même en l'absence de lésion visible (grade élevé). Le bénéfice symptomatique de l'éradication chez les patients dyspeptiques sans lésion endoscopique est faible mais significatif. Le nombre de patients à traiter pour guérir un cas de dyspepsie est estimé à 15 (IC95 % 10-28).</p> <p>Dyspepsie non explorée par endoscopie : la stratégie qui consiste à rechercher la présence de <i>H. pylori</i> par une méthode non invasive puis à éradiquer la bactérie en l'absence de signe d'alarme chez un patient de moins de 50 ans n'apporte aucun bénéfice par rapport à un traitement symptomatique par IPP dans une population ayant une faible prévalence de l'infection.</p>

En 2015, le consensus de Kyoto (37) a reconnu la gastrite à *H. pylori* comme une cause de dyspepsie dans une sous-population de patients, si le traitement d'éradication est efficace et suivi d'une rémission soutenue des symptômes (après 6 à 12 mois) (grade fort, NP élevé). Il a considéré la dyspepsie liée à *H. pylori* comme distincte de la dyspepsie fonctionnelle (dyspepsie avec gastroscopie normale), ce qu'a confirmé Maastricht V (3). L'éradication de *H. pylori* est une 1^{ère} ligne de traitement plus efficace que le placebo pour améliorer les symptômes dyspeptiques (grade fort, NP élevé). Les patients qui demeurent symptomatiques après une éradication efficace devraient être considérés comme ayant une dyspepsie fonctionnelle (grade faible, NP modéré).

4.3.2 Autres données de la littérature

Une méta-analyse d'essais randomisés a comparé le traitement d'éradication de *H. pylori* (trithérapie) vs placebo ou autre traitement (antisécrétoire seul, agent prokinétique seul, IPP+placebo) chez des patients *H. pylori* + atteints de dyspepsie fonctionnelle. L'amélioration des symptômes de dyspepsie à long terme (à 12 mois) était plus fréquente après traitement d'éradication de *H. pylori* (OR=1,38 (IC 95 % 1,18 – 1,62, p< 0,0001). Le nombre de patients à traiter pour améliorer à 12 mois un cas de dyspepsie était estimé à 15. L'amélioration était significative quelle que soit la zone géographique (y compris en Europe) (45).

Une autre méta-analyse d'essais randomisés (25 ECR, 5555 patients) publiée en 2016 a confirmé la meilleure efficacité du traitement d'éradication par rapport à un groupe contrôle (placébo ou autre traitement) chez des patients *H. pylori* + atteints de dyspepsie fonctionnelle sur l'amélioration des symptômes de dyspepsie au-delà de 12 mois (RR=1,24 (IC95 % 1,12-1,37, p<0,0001), sur la prévention des ulcères peptiques (RR=0,35, IC95 % 0,18-0,68, p<0,002) et sur la résolution de la gastrite chronique (RR=7,13, IC95 % 3,68-13,81, p<0,00001). En revanche, la fréquence d'événements indésirables était plus élevée (RR=2,02, IC95 % 1,12-3,65, p=0,02) (46).

4.3.3 Synthèse des données de la littérature

La recherche et l'éradication de *H. pylori* sont recommandées en cas de dyspepsie chronique explorée par endoscopie, même en l'absence de lésion visible (grade des recommandations élevé). En cas de dyspepsie non explorée par endoscopie, la stratégie « test and treat » n'est pas recommandée dans les pays avec une prévalence faible de *H. pylori* comme c'est le cas en France (notamment au regard du risque de développement de résistances et du coût).

Deux revues systématiques ont montré une amélioration des symptômes de dyspepsie fonctionnelle à long terme (à 12 mois) plus fréquente après traitement anti-*H. pylori* qu'après un autre traitement (antisécrétoire seul, agent prokinétique seul, IPP+placebo). Néanmoins, la fréquence d'événements indésirables liés au traitement anti-*H. pylori* était plus élevée.

4.3.4 Avis du groupe de rédaction

Accord du groupe de rédaction sur l'indication d'une recherche et d'un traitement d'éradication de *H. pylori* en cas de dyspepsie chronique avec endoscopie normale. Du fait de l'absence de données cliniques et médico-économiques françaises montrant le bénéfice d'une stratégie « test-and-treat », de la faible prévalence de l'infection à *H. pylori* dans la population jeune française (moins de 40-45 ans) et au regard du risque de développement de résistance bactérienne en France, le groupe n'est pas favorable à l'indication d'une recherche et d'un traitement d'éradication de *H. pylori*, en cas de dyspepsie non explorée par endoscopie.

4.4. Faut-il rechercher et traiter une infection à *H. pylori* en cas de traitement prolongé par IPP ?

4.4.1 Recommandations de bonne pratique

En cas de traitement prolongé par IPP, les recommandations concernant la recherche et l'éradication de *H. pylori* sont discordantes : pas de recommandation formelle pour Maastricht V (3) et les recommandations espagnoles de 2013 (39) ; en revanche, les recommandations françaises du GEFH (2) et italiennes de 2015 (36) s'accordent sur la recherche et le traitement d'une infection à *H. pylori*, chez des sujets ayant un traitement au long cours par IPP, de 6 mois ou 1 an (tableau 5).

La prise d'IPP accélère la progression vers l'atrophie gastrique. L'éradication de *H. pylori*, chez des patients recevant un traitement par IPP à long terme, guérit la gastrite (3) ou stoppe sa progression (2). Néanmoins, il n'y a pas de preuve que cela réduise le risque de cancer gastrique (1).

Tableau 5 – Indications de recherche et d'éradication de *H. pylori* en cas de traitement par IPP – Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht V, international, 2016 (3)	Un traitement à long terme par IPP altère la topographie de la gastrite à <i>H. pylori</i> . L'éradication de <i>H. pylori</i> guérit la gastrite en cas d'utilisation prolongée d'IPP (grade fort, NP faible).
Zagari <i>et al.</i> , Italie, 2015 (36)	La recherche et l'éradication de <i>H. pylori</i> pour prévenir le cancer gastrique devraient être envisagées chez les patients avec une inhibition chronique de la sécrétion acide gastrique depuis plus d'un an.
Gisbert <i>et al.</i> , Espagne, 2013 (39)	Chez les patients à qui on va administrer des IPP de manière continue, il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement une infection par <i>H. pylori</i> (grade faible, NP modéré).
Maastricht IV, international, 2012 (1)	<p>Un traitement à long terme par IPP chez des patients infectés par <i>H. pylori</i> est associé avec le développement d'une gastrite prédominant sur le corps de l'estomac. Cela accélère le processus de perte de glandes spécialisées, aboutissant à une gastrite atrophique (grade A, NP 1c).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i>, chez des patients recevant un traitement par IPP à long terme, guérit la gastrite et prévient la progression vers la gastrite atrophique. Néanmoins, il n'y a pas de preuve que cela réduise le risque de cancer gastrique (grade A, NP 1b).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i> pour prévenir le cancer gastrique devrait être envisagée chez les patients avec une inhibition chronique de la sécrétion acide gastrique depuis plus d'un an (NP 2c).</p>
Groupe d'Etudes Français des <i>Helicobacter</i> , France, 2012 (2)	<p>En prévention du cancer gastrique, l'infection par <i>H. pylori</i> doit être recherchée et traitée chez les patients ayant un traitement au long cours par antisécrétoires gastriques (IPP).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i> stoppe la progression des lésions préneoplasiques de la muqueuse gastrique lors de la prise prolongée d'IPP.</p>

4.4.2 Autres données de la littérature

Données de l'INCa

D'après l'INCa (30), les patients traités par IPP depuis plus d'un an constituent une population à risque de cancer gastrique chez lesquelles il est indiqué de rechercher et traiter une infection à *H. pylori*.

Méta-analyses

Une méta-analyse publiée en 2015 (47) a évalué les effets d'un traitement par IPP ≥ 3 ans sur les concentrations sériques de gastrine et sur l'histologie gastrique de patients adultes atteints de

RGO ou d'ulcère peptique et prenant des IPP depuis au moins trois ans. Cette méta-analyse incluait des études interventionnelles et observationnelles fournissant des données sur ces deux critères. Au total, 16 études ont été incluses (1920 patients, suivi 3,5 à 15 ans). Tous patients confondus, les concentrations moyennes de gastrine ont augmenté dans toutes les études jusqu'à plus de trois fois ainsi que la prévalence d'hyperplasie des cellules entérochromaffines⁸ (augmentation de +7,8 à +52,0 %). Chez les patients *H. pylori*+, le risque d'atrophie du corps gastrique était significativement plus élevé que chez les patients *H. pylori*- (OR=11,45, IC 95 % 6,25-20,99, p<0,00001) ; l'étude de Brunner (2012), étude non contrôlée, incluse dans la méta-analyse a suivi un groupe de 142 patients traités par IPP pendant plus de dix ans et a montré que le pic d'atrophie du corps gastrique était obtenu au bout de trois ou quatre ans. Le risque d'hyperplasie des cellules entérochromaffines était également plus élevé chez les patients *H. pylori*+ que chez les patients *H. pylori*- (OR=2,45, IC 95 % 1,47-4,10, p=0,0006). Aucune tumeur neuroendocrine ou adénocarcinome gastrique n'a été retrouvée.

Une méta-analyse de la Cochrane plus ancienne (48) a comparé le développement ou la progression de lésions prénéoplasiques chez des patients sous IPP au long cours (≥ 6 mois) vs des patients contrôlés (pas de traitement ou placebo, traitement par anti-H2, traitement anti-reflux endoscopique ou chirurgical). Au total, sept essais randomisés multicentriques de faible qualité méthodologique ont été inclus. La méta-analyse réalisée n'a pas mis en évidence de différence significative des scores d'atrophie gastrique (OR=1,50, IC 95 % 0,59-3,50, ns) et de métaplasie intestinale (OR=1,46, IC 95 % 0,43-5,03, ns) entre patients sous IPP et groupe contrôle. En revanche, le traitement au long cours par IPP était associé avec le développement d'une hyperplasie des cellules entérochromaffines : hyperplasie diffuse (OR=5,01, IC 95 % 1,54-16,26, p=0,007) ou focale (OR=3,98, IC 95 % 1,31-12,16, p=0,02). L'analyse en sous-groupe chez des patients *H. pylori* + n'a pas pu être réalisée faute d'études suffisantes. La différence de résultats avec la méta-analyse de Lundell concernant l'atrophie pourrait s'expliquer par une plus courte durée de traitement dans les critères d'inclusion (au moins six mois d'IPP, 5/7 études ayant une durée de traitement de six à douze mois) alors le pic d'atrophie serait atteint après trois à quatre ans de traitement par IPP.

4.4.3 Synthèse des données de la littérature

Les recommandations de Maastricht V sont plus prudentes que Maastricht IV et ne recommandent plus l'éradication de *H. pylori*, en cas de prise d'IPP. Selon les recommandations espagnoles de 2013, il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement une infection par *H. pylori* avant prescription d'IPP (grade des recommandations faible).

Une méta-analyse d'essais randomisés et d'études observationnelles publiée en 2015 a montré que le risque d'atrophie du corps gastrique était significativement plus élevé chez les patients *H. pylori* + que chez les patients *H. pylori* - sous IPP depuis au moins trois ans. En revanche, une méta-analyse de la Cochrane de 2014 n'a pas mis en évidence de différence significative des scores d'atrophie gastrique entre patients sous IPP depuis au moins six mois et groupe contrôle.

4.4.4 Avis du groupe de rédaction

Compte tenu du faible niveau de preuve des données et des incertitudes, de l'absence de risque démontré de cancer et de l'application difficile en pratique quotidienne, cette indication, de manière consensuelle, n'a pas été retenue par le groupe. La discussion doit se faire au cas par cas.

⁸ La signification clinique de l'hyperplasie des cellules entérochromaffines est incertaine, peut-être associée au développement de tumeurs carcinoïdes.

4.5. Faut-il rechercher et traiter une infection à *H. pylori* en cas du lymphome gastrique du MALT ?

4.5.1 Recommandations de bonne pratique

Les recommandations s'accordent sur la recherche et le traitement d'une infection par *H. pylori* en 1^{re} intention en cas de lymphome gastrique du MALT. L'éradication de *H. pylori* peut suffire à obtenir une rémission durable du lymphome gastrique du MALT, particulièrement en cas de lésion localisée (stade I de la classification de Ann Arbor, absence d'adénopathies péri-gastriques à l'endoscopie) et d'absence de translocation t(11 ;18) (2) (tableau 6). La société européenne d'oncologie médicale recommande le traitement d'une infection par *H. pylori*, en cas de lymphome du MALT quel que soit son grade chez les patients *H. pylori* + ; le traitement d'éradication peut être également bénéfique chez les patients *H. pylori* - (16).

Tableau 6 – Recherche et éradication de *H. pylori* en cas de lymphome du MALT – Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht V, international, 2016 (3)	L'éradication de <i>H. pylori</i> est la première ligne de traitement pour les lymphomes du MALT localisés (grade fort, NP modéré).
Zagari, Italie, 2015 (36)	Recommandation d'éradication de <i>H. pylori</i> P en cas de lymphome du MALT (grade fort).
Gisbert <i>et al.</i> , Espagne, 2013 (39)	Chez les patients avec un lymphome gastrique du MALT de bas grade, il est recommandé de rechercher et de traiter une infection par <i>H. pylori</i> en 1 ^{re} intention (grade fort, NP élevé).
ESMO, Europe, 2013 (16)	Un traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> est recommandé quel que soit le grade du lymphome (grade NR). En cas de lymphome du MALT localisé chez un patient <i>H. pylori</i> +, le traitement d'éradication devrait être le seul traitement au début ; il peut induire une régression du lymphome et un contrôle de la maladie chez la plupart des patients (grade A, NP II). Chez les patients <i>H. pylori</i> -, la régression du lymphome après le seul traitement antibiotique est peu probable et un traitement oncologique devrait être envisagé ; l'administration d'un traitement d'éradication anti- <i>H. pylori</i> peut être néanmoins bénéfique dans certains cas (test diagnostique de <i>H. pylori</i> faussement négatif, infection par une autre espèce d' <i>Helicobacter</i>) (grade NR).
Maastricht IV, international, 2012 (1)	L'éradication de <i>H. pylori</i> est la première ligne de traitement pour les lymphomes du MALT (grade A, NP 1a).
Groupe d'Etudes Français des Helicobacter, France, 2012 (2)	L'éradication de <i>H. pylori</i> fait partie de la prise en charge initiale de tous les lymphomes gastriques du MALT (grade élevé). L'éradication de <i>H. pylori</i> peut suffire à obtenir une rémission durable du lymphome gastrique du MALT, particulièrement en cas de lésion localisée (stade I de la classification de Ann Arbor, absence d'adénopathies péri-gastriques à l'endoscopie) et d'absence de translocation t (11 ; 18).

4.5.2 Autres données de la littérature

Une revue systématique publiée en 2010 (32 études, 1436 patients) a montré un taux de rémission complète à l'issue du suivi⁹ de 77,5 % (IC95 % 75,3-79,7 %) chez des patients *H. pylori* positifs avec un lymphome gastrique du MALT dont l'infection avait été éradiquée (49). Le taux de rémission complète était significativement plus élevé :

- en cas de lymphome de grade I qu'en cas de lymphome de grade II (respectivement 78,4 et 55,6 %, $p=0,0003$) ;
- en cas de lymphome limité à la sous-muqueuse qu'en cas de lymphome plus invasif (respectivement 82,2 et 54,5 %, $p=0,0001$) ;
- en cas de lymphome localisé à l'estomac distal qu'en cas de lymphome au niveau de l'estomac proximal (respectivement 91,8 et 75,7 %, $p=0,0037$) ;
- en l'absence de translocation API12-MALT1 qu'en présence de la translocation (respectivement 78 et 22,2 %, $p=0,0001$).

Dans quatre études (994 patients), après un suivi médian de 28 mois (extrêmes 10 à 75 mois), une rechute de lymphome a été observée chez 7,2 % des patients (IC95 % 5,6-8,8 %) (2,2 %/an). Les rechutes étaient observées avec (12/72) ou sans nouvelle infection par *H. pylori*. Un nouveau traitement d'éradication chez neuf des douze patients avec une nouvelle infection¹⁰ a conduit à une éradication de *H. pylori* et une disparition du lymphome.

Chez les patients atteints de lymphome du MALT de bas grade mais *H. pylori* négatifs¹¹, une méta-analyse des données publiées jusqu'en 2012 incluant 110 patients ayant été traités par une antibiothérapie anti-*H. pylori* (données de faible niveau de preuve) a montré un taux de rémission complète de 15,5 % (IC 95 % 8,7-22,2) (50). Les auteurs expliquent ces résultats de deux façons : tests *H. pylori* faussement négatifs ou efficacité de l'antibiothérapie contre d'autres bactéries impliquées dans la pathogénèse du lymphome gastrique du MALT.

4.5.3 Synthèse des données de la littérature

La recherche et l'éradication de *H. pylori* sont recommandées en 1^{re} intention en cas de lymphome gastrique du MALT chez des patients *H. pylori* + (grade des recommandations élevé) ou *H. pylori* - (grade des recommandations NR), quel que soit le grade du lymphome (grade des recommandations NR). En cas de lymphome du MALT localisé chez un patient *H. pylori* +, le traitement anti-*H. pylori* peut suffire à induire une régression du lymphome et un contrôle de la maladie chez la plupart des patients.

Chez des patients *H. pylori* +, une revue systématique a confirmé l'efficacité du traitement anti-*H. pylori* avec un taux de rémission de 77,5 %. Chez des patients *H. pylori* -, la méta-analyse de données publiées jusqu'en 2012 a montré l'efficacité du traitement anti-*H. pylori* chez un nombre limité de patients. Ces données soulignent l'intérêt de combiner les tests de diagnostic de *H. pylori* en cas de négativité.

4.5.4 Avis du groupe de rédaction

Accord du groupe de rédaction sur l'indication d'une recherche et d'un traitement d'éradication de *H. pylori* en cas de lymphome gastrique du MALT.

⁹ Suivi moyen de 10 à 75 mois selon les études.

¹⁰ Récidive de *H. pylori* définie comme une réapparition de la bactérie après une éradication confirmée un mois après la fin du traitement.

¹¹ Négativité de *H. pylori* fondée sur une combinaison variable de trois à cinq tests incluant l'histologie dans tous les cas.

4.6. Faut-il rechercher et traiter une infection à *H. pylori* en prévention du cancer gastrique ?

4.6.1 Effet de l'éradication de *H. pylori* sur le risque de cancer gastrique

- Recommandations de bonne pratique

Les recommandations s'accordent sur le fait que (tableau 7) :

- l'infection à *H. pylori* est le principal facteur de risque du cancer gastrique (cancer de type intestinal ou diffus) ;
- l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de cancer gastrique ;
- le risque de cancer gastrique peut être réduit plus efficacement si le traitement d'éradication est prescrit avant le développement de lésions préneoplasiques.

Tableau 7 – Effet de l'éradication de *H. pylori* sur le risque de cancer gastrique – Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht V, international, 2016 (3)	<p>L'infection à <i>H. pylori</i> est le facteur de risque le plus consistant de cancer gastrique (grade A, NP 1a). C'est également un facteur de risque de cancer gastrique proximal après exclusion d'un adénocarcinome oesophagien ou jonctionnel (grade B, NP 2c).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i> réduit le risque de développer un cancer gastrique (grade modéré, NP bas).</p> <p>Un traitement d'éradication précoce prévient la progression vers des lésions préneoplasiques (grade B, NP 1b).</p> <p>Le traitement d'éradication anti-<i>H. pylori</i> améliore significativement la gastrite et l'atrophie gastrique mais pas la métaplasie intestinale (grade fort, NP modéré).</p> <p>Le risque de développer un cancer gastrique peut être réduit plus efficacement par un traitement d'éradication anti-<i>H. pylori</i> avant le développement de l'atrophie et de la métaplasie intestinale (grade B, NP 2b).</p>
Sugano <i>et al.</i> , international, 2015 (37)	<p>Le traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> réduit le risque de cancer gastrique. Le degré de réduction du risque dépend de la présence, de la sévérité et de l'étendue de l'atrophie au moment de l'éradication (grade fort, NP élevé).</p> <p>Selon le contexte épidémiologique, il est approprié de détecter et traiter une infection à <i>H. pylori</i> avant le développement de la gastrite atrophique et de la métaplasie intestinale (grade fort, NP modéré).</p>
Zagari <i>et al.</i> , Italie, 2015 (36)	<p>L'infection à <i>H. pylori</i> est le facteur de risque le plus consistant de cancer gastrique (grade A, NP 1a).</p> <p>Le risque de cancer gastrique est associé avec une gastrite prolongée et la sévérité de l'atrophie gastrique ou de la métaplasie intestinale (grade A, NP 1c).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i> est la stratégie la plus prometteuse pour réduire l'incidence de cancer gastrique, notamment dans les pays de forte incidence. Néanmoins, la valeur préventive de cette stratégie doit être évaluée dans les pays occidentaux (grade A, NP 1a).</p>
Rollan <i>et al.</i> , Amérique	Le bénéfice potentiel de l'éradication de <i>H. pylori</i> en prévention primaire du cancer gastrique

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
du Sud, 2014 (38)	est hautement suggéré. Néanmoins, il n'y a pas de preuve suffisante pour justifier une mise en œuvre en population générale en Amérique Latine (grade C, NP I).
Maastricht IV, international, 2012 (1)	<p>L'infection à <i>H. pylori</i> est le facteur de risque le plus consistant de cancer gastrique. Son élimination est en conséquence la stratégie la plus prometteuse pour réduire l'incidence de cancer gastrique (grade A, NP 1a).</p> <p>Le cancer gastrique est rare en l'absence de gastrite chronique active ; l'étendue et la sévérité de la gastrite et l'association à une atrophie et une métaplasie intestinale sont associés avec le développement d'un cancer (grade A, NP 2b).</p> <p>Il y a de fortes preuves qui indiquent que l'éradication de <i>H. pylori</i> réduit le risque de développement d'un cancer gastrique (grade A, NP 1c).</p> <p>Le risque de cancer gastrique peut être réduit plus efficacement en utilisant un traitement d'éradication avant le développement de lésions préneoplasiques (grade A, NP 1a).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i> pour prévenir le cancer gastrique est coût-efficace dans certaines communautés avec un risque élevé de cancer gastrique (grade B, NP 3).</p>
Groupe d'Etudes Français des <i>Helicobacter</i> , France, 2012 (2)	<p>L'infection par <i>H. pylori</i> est le facteur de risque principal du cancer gastrique de type intestinal ou diffus.</p> <p>L'infection par <i>H. pylori</i> et le RGO sont deux facteurs de risque indépendants du cancer du cardia.</p>

- Travaux de l'INCa

En 2013, l'INCa a publié plusieurs brochures d'information sur la prévention du cancer de l'estomac à destination des professionnels de santé et des patients (29-32).

Ces brochures ont été élaborées en se basant sur le Consensus international de Maastricht IV (Florence – 2012) et en lien avec la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE), la Société française d'endoscopie digestive (SFED), l'Association nationale des hépatogastroentérologues des hôpitaux généraux (ANGH), le Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie (CREGG), la Fédération francophone de la cancérologie digestive (FFCD), le GEFH ainsi que le Centre national de référence des Campylobacters et Hélicobacters (CNRCH) et avec la participation du collège de médecine générale (CMG).

Dans ces brochures, l'INCa rappelle que :

- 80 % des cancers de l'estomac sont dus à la bactérie *H. pylori* (la plupart des 20 % restants sont des cancers du cardia associés au reflux gastrooesophagien) (29) ;
- l'infection à *H. pylori* n'induit que rarement le développement d'un cancer de l'estomac (dans environ 1 % des cas). En revanche, certaines populations infectées par *H. pylori* ont un risque de cancer de l'estomac plus important que d'autres comme les apparentés au 1^{er} degré (parents, frères/sœurs, enfants) d'un patient ayant eu un cancer de l'estomac (29) ;
- la recherche puis l'éradication de *H. pylori* constituent une méthode de prévention efficace contre le cancer gastrique, surtout lorsqu'elles sont mises en œuvre tôt, c'est-à-dire avant l'apparition d'une lésion gastrique précancéreuse (29, 31).

- Revues systématiques, méta-analyses

Depuis 2012, plusieurs méta-analyses récentes ont montré l'efficacité du traitement d'éradication sur la prévention des adénocarcinomes gastriques (Doorakkers *et al.* (8 études de cohorte, 31 553 patients) (51), Chen *et al.* (8 ECR, 7 953 patients) (52), Lee *et al.* (14 ECR et études de cohorte, 42 123 patients) (53), Ford *et al.* (54) (6 études, 6 497 patients).

La méta-analyse de Ford a confirmé l'efficacité du traitement d'éradication pour réduire la survenue des adénocarcinomes gastriques chez des sujets asymptomatiques ; le nombre de patients à traiter pour éviter un cancer était estimé à 124 en moyenne, à 15 pour un homme chinois ou japonais, 95 pour un homme au Royaume-Uni, 163 pour un homme aux Etats-Unis et 250 pour une femme ; le traitement d'éradication n'avait pas d'effet significatif sur la mortalité par cancer ou de toute cause. Les événements indésirables après traitement d'éradication n'étaient rapportés que dans une étude et concernaient essentiellement des rashes cutanés (54).

Dans la méta-analyse de Lee *et al.*, l'effet du traitement d'éradication sur l'incidence de cancer gastrique était d'autant plus important que les populations incluses dans les études avaient une incidence de cancer gastrique « de base » élevée (53).

A noter que la quasi-totalité des études incluses avait été réalisée dans des populations asiatiques. La méta-analyse de Leontiadis reprenait la méta-analyse de Ford (55) et arrivait aux mêmes conclusions.

Areia *et al.* (56) ont réalisé une revue systématique du rapport coût-efficacité des stratégies de dépistage et de traitement de l'infection à *H. pylori*. La revue incluait 23 études réalisées principalement en Asie (11/23), en Amérique du Nord (7/23) et en Europe (5/23) ; aucune étude française n'était incluse. Les conclusions de la revue étaient que le dépistage de *H. pylori* par sérologie était coût-efficace globalement (ICER < 50 000 \$), dans les pays de forte prévalence (Asie) comme de faible prévalence (Etats-Unis, Europe) ; le rapport coût-efficacité était meilleur si le dépistage avait lieu après 50 ans.

4.6.2 Populations à risque de cancer gastrique chez lesquelles la recherche et l'éradication de *H. pylori* sont indiquées

- Recommandations de bonne pratique

D'après les recommandations retenues, les populations à risque de cancer gastrique chez lesquelles la recherche et l'éradication de *H. pylori* sont indiquées sont principalement (tableau 8) :

- les personnes apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) ;
- les patients ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer (ou un traitement par endoscopie de lésions cancéreuses gastriques) ;
- les patients avec une lésion préneoplasique gastrique (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale étendues) ;
- les patients traités par IPP (Inhibiteur de pompe à protons) depuis plus d'un an ;
- les personnes ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch).

Tableau 8 – Populations à risque de cancer gastrique chez lesquelles la recherche et l'éradication de *H. pylori* sont indiquées – Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht IV, international, 2012 (1)	L'éradication de <i>H. pylori</i> pour prévenir le cancer gastrique devrait être envisagée dans les situations suivantes (grade A, NP 1a à 4) : <ul style="list-style-type: none"> - patients avec antécédent de néoplasie gastrique déjà traitée par endoscopie ou gastrectomie partielle ;

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
	<ul style="list-style-type: none"> - apparentés au 1^{er} degré de patients présentant un cancer gastrique ; - patients avec une inhibition chronique de la sécrétion acide gastrique depuis plus d'un an ; - patients avec des facteurs de risque environnementaux de cancer gastrique (gros fumeur, exposition importante à la poussière, au charbon, au ciment, au quartz).
Zagari <i>et al.</i> , Italie, 2015 (36)	<p>L'éradication de <i>H. pylori</i> pour prévenir le cancer gastrique devrait être envisagée dans les situations suivantes (grade A, NP 1a à 4) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients avec antécédent de néoplasie gastrique déjà traitée par endoscopie ou gastrectomie partielle ; - apparentés au 1^{er} degré de patients présentant un cancer gastrique ; - patients avec une inhibition chronique de la sécrétion acide gastrique depuis plus d'un an ; - patients avec des facteurs de risque environnementaux de cancer gastrique (gros fumeur, exposition importante à la poussière, au charbon, au ciment, au quartz).
Rollan <i>et al.</i> , Amérique du Sud, 2014 (38)	<p>L'éradication de <i>H. pylori</i> est recommandée pour prévenir la récurrence chez les patients ayant eu un cancer gastrique et une gastrectomie chirurgicale subtotal ou une résection endoscopique (grade A, NP I).</p>
Gisbert <i>et al.</i> , Espagne, 2013 (39)	<p>En prévention du cancer gastrique, il est recommandé de rechercher et de traiter une infection par <i>H. pylori</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients ayant eu une résection chirurgicale ou endoscopique d'un cancer gastrique en prévention d'une récurrence (grade fort, NP élevé) ; - chez les apparentés au 1^{er} degré des patients avec cancer gastrique (grade fort, NP très bas) ; - chez les patients avec une atrophie muqueuse gastrique ou une métaplasie intestinale associée à une infection à <i>H. pylori</i> (grade fort, NP modéré). <p>Il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement une infection par <i>H. pylori</i> chez les patients à qui on va administrer des IPP de manière continue (grade faible, NP modéré).</p>
Groupe d'Etudes Français des <i>Helicobacter</i> , France, 2012 (2)	<p>L'infection par <i>H. pylori</i> doit être recherchée et traitée chez les patients ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré (grade moyen) ; - une mutation des gènes de réparation de l'ADN (HNPCC) (grade moyen) ; - des lésions préneoplasiques : atrophie avec ou sans métaplasie intestinale (grade moyen) ; - des antécédents de résection localisée d'un cancer gastrique (grade moyen) ; - un traitement au long cours par antisécrétoires gastriques (IPP) (grade élevé).

- Travaux de l'INCa

D'après l'INCa (30), il est recommandé de rechercher et traiter une infection à *H. pylori* chez les personnes à risque de cancer gastrique incluent :

- les personnes apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants)¹² ;
 - les patients ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer (ou un traitement par endoscopie de lésions cancéreuses gastriques) ;
 - les patients avec une lésion préneoplasique gastrique (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale étendues, dysplasie, maladie de Biermer, maladie de Ménétrier) ;
 - les patients traités par IPP depuis plus d'un an ;
 - les personnes ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch)¹³.
- Travaux de la HAS

En avril 2010, la HAS a conclu à l'intérêt du dépistage et du traitement de l'infection à *H. pylori*, chez les sujets asymptomatiques présentant un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer gastrique (5).

Dans le guide ALD sur le cancer de l'estomac publié par la HAS et l'INCa en 2011 (12), il est mentionné les éléments suivants :

- les principaux facteurs de risque de cancer gastrique sont la gastrite chronique (principalement secondaire à l'infection par *H. pylori*), le tabagisme, une alimentation salée et fumée, un antécédent familial de cancer gastrique, le syndrome de Lynch et le cancer gastrique diffus héréditaire ;
 - une endoscopie œsogastrique avec biopsies et une recherche systématique de *H. pylori* sur les biopsies sont recommandés pour toute suspicion diagnostiquée de cancer de l'estomac ;
 - après gastrectomie partielle, la persistance du risque de cancer sur la partie restante de l'estomac rend nécessaire de vérifier que la recherche et l'éradication d'une infection par *H. pylori* ont bien été effectuées, pour le patient ayant subi une gastrectomie partielle et pour ses apparentés au 1^{er} degré.
- Revues systématiques, méta-analyses

Efficacité du traitement d'éradication sur la survenue de lésions métachrones

L'incidence de lésions métachrones 3 à 5 ans après résection endoscopique est comprise entre 2,7 et 14 % (57). Trois méta-analyses récentes ont montré une efficacité du traitement d'éradication anti-*H. pylori* pour prévenir la survenue de lésions métachrones après résection (chirurgicale/endoscopique) d'un cancer gastrique (52, 53, 57). A noter que ces trois méta-analyses incluaient des études principalement ou exclusivement réalisées en Asie avec des taux de prévalence de l'infection à *H. pylori* élevés.

4.6.3 Effet de l'éradication de *H. pylori* en cas de lésions préneoplasiques

- Recommandations de bonne pratique

Les points saillants de ces recommandations sont (tableau 9) :

- l'éradication de *H. pylori* prévient la progression de l'atrophie ; les données sont moins claires concernant le bénéfice de l'éradication sur la progression de la métaplasie intestinale ;
- le risque de cancer gastrique peut être réduit plus efficacement en utilisant un traitement d'éradication avant le développement de lésions préneoplasiques.

12 Les apparentés au 1^{er} degré (enfants, frères/sœurs, parents) des personnes ayant un cancer de l'estomac, ont un risque de cancer de l'estomac doublé voire triplé par rapport au risque de la population générale (31).

13 Avis d'expert.

Tableau 9 – Effet de l'éradication de *H. pylori* en cas de lésions préneoplasiques – Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht V, international, 2016 (3)	<p>Le traitement d'éradication anti-<i>H. pylori</i> améliore significativement la gastrite et l'atrophie gastrique mais pas la métaplasie intestinale (grade fort, NP modéré).</p> <p>Le risque de développer un cancer gastrique peut être réduit plus efficacement par un traitement d'éradication anti-<i>H. pylori</i> avant le développement de l'atrophie et de la métaplasie intestinale (grade B, NP 2b).</p>
Sugano <i>et al.</i> , international, 2015 (37)	Selon le contexte épidémiologique, il est approprié de détecter et traiter une infection à <i>H. pylori</i> avant le développement de la gastrite atrophique et de la métaplasie intestinale (grade fort, NP modéré).
Rollan <i>et al.</i> , Amérique du Sud, 2014 (38)	Chez les patients avec des lésions préneoplasiques, l'éradication de <i>H. pylori</i> stoppe la progression de la gastrite chronique atrophique (grade B, NP I) et probablement celle de la métaplasie (grade B, NP II-1). Bien que les preuves soient limitées, les données sont en faveur de l'éradication de <i>H. pylori</i> chez ces patients.
Gisbert <i>et al.</i> , Espagne, 2013 (39)	Chez les patients avec une atrophie muqueuse gastrique ou une métaplasie intestinale associée à une infection à <i>H. pylori</i> , il est recommandé d'administrer un traitement d'éradication (grade fort, NP modéré).
Maastricht IV, international, 2012 (1)	<p>Il y a des preuves qu'après éradication de <i>H. pylori</i>, la fonction du corpus peut s'améliorer. Néanmoins, l'association avec une régression de la gastrite atrophique reste équivoque (grade B, NP 2a).</p> <p>Il n'y a pas de preuve que l'éradication de <i>H. pylori</i> entraîne une régression de la métaplasie intestinale (grade B, NP 2a).</p> <p>Le risque de cancer gastrique peut être réduit plus efficacement en utilisant un traitement d'éradication avant le développement de lésions préneoplasiques (grade A, NP 1a).</p>
Groupe d'étude français des Helicobacters, France, 2012 (2)	L'éradication de <i>H. pylori</i> prévient la progression des lésions préneoplasiques de la muqueuse gastrique (l'atrophie plus que la métaplasie intestinale). L'éradication de <i>H. pylori</i> prévient la progression des lésions préneoplasiques de la muqueuse gastrique lors de la prise prolongée d'antisécrotoires.
Heresbach, Europe, 2012 (58)	<p>En cas d'infection par <i>H. pylori</i>, son éradication est nécessaire pour cicatriser la gastrite chronique non atrophique et peut partiellement faire régresser la gastrite atrophique (grade B, NP 1+).</p> <p>En cas de métaplasie intestinale, l'éradication de l'infection par <i>H. pylori</i> ne fait pas régresser la métaplasie intestinale mais peut ralentir la progression vers une néoplasie : son éradication est recommandée pour éviter une évolution vers une dysplasie de haut grade ou un carcinome gastrique (grade B, NP 1+).</p>

- Travaux de l'INCa

D'après l'INCa, la recherche puis l'éradication de *H. pylori* constituent une méthode de prévention efficace contre le cancer gastrique, surtout lorsqu'elles sont mises en œuvre tôt, c'est-à-dire avant l'apparition d'une lésion gastrique précancéreuse (29, 31).

- Revues systématiques, méta-analyses

Une méta-analyse d'essais randomisés publiée en 2016 a confirmé l'efficacité du traitement d'éradication sur la progression des lésions et la prévention de risque de cancer gastrique au stade de gastrite (atrophique ou non atrophique) mais pas au stade de métaplasie intestinale. Au stade de gastrite, chez les patients *H. pylori* + traités vs *H. pylori* + non traités, le RR de progression des lésions histologiques était de 0,82 (IC95 % 0,68-0,99), le RR de cancer gastrique était de 0,25 (IC95 % 0,08-0,81) (52).

4.6.4 Syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (syndrome de Lynch ou HNPCC)

Le syndrome de Lynch, ou cancer colorectal héréditaire sans polypose ou HNPCC (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*), est la forme la plus fréquente de cancer colorectal héréditaire. Dans les familles recensées selon ces critères, les sujets atteints développent principalement des cancers colorectaux et de l'endomètre. Les gènes dont l'altération est associée à l'existence d'un syndrome HNPCC appartiennent à la famille des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (*DNA mismatch repair* ou MMR), principalement¹⁴.

Le risque de développer un cancer gastrique en cas de syndrome de Lynch est approximativement de 5 à 8 % (2, 59) ; 1 à 3 % des cancers gastriques surviennent chez des patients atteints d'un syndrome de prédisposition héréditaire : syndrome de Lynch-HNPCC ou syndrome de Peutz-Jeghers. L'influence de l'infection à *H. pylori* reste, dans ces cas, putative (2).

- Recommandations de bonne pratique

Les recommandations françaises du GEFH de 2012 sur la prise en charge de l'infection à *H. pylori* (2) préconisent la recherche et le traitement d'une infection à *H. pylori*, en cas de syndrome de Lynch.

D'après les recommandations européennes sur la prise en charge clinique du syndrome de Lynch, la recherche d'une infection à *H. pylori* est recommandée chez les personnes de plus de 25 ans porteurs d'une mutation spécifique du syndrome de Lynch ; l'intérêt d'une surveillance endoscopique chez ces personnes n'est cependant pas démontré (59).

- Travaux de la HAS

Dans le guide ALD sur le cancer de l'estomac publié par la HAS et l'INCa en 2011 (12), le syndrome de Lynch figure parmi les principaux facteurs de risque de cancer gastrique. Une gastroscopie avec biopsies et une recherche systématique de *H. pylori* sur les biopsies sont recommandées. Le guide ALD sur le cancer colorectal (60) préconise également de réaliser une gastroscopie avec biopsies et recherche de *H. pylori* chez les patients opérés d'un cancer colorectal de stade II et III présentant un syndrome de Lynch.

¹⁴ Orphanet, consulté le 13/06/2016 [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3245&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=lynch&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)%20concerned=Colon-cancer-familial-nonpolyposis--Lynch-syndrome-&title=Colon-cancer-familial-nonpolyposis--Lynch-syndrome-&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3245&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=lynch&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)%20concerned=Colon-cancer-familial-nonpolyposis--Lynch-syndrome-&title=Colon-cancer-familial-nonpolyposis--Lynch-syndrome-&search=Disease_Search_Simple)

- Travaux de l'INCa

D'après l'INCa (30), il est recommandé de rechercher et traiter une infection à *H. pylori* chez les personnes à risque de cancer gastrique, parmi lesquelles les personnes ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch)¹⁵.

4.6.5 Eradication de *H. pylori* en cas de chirurgie bariatrique

- Recommandations de bonne pratique

Seules les recommandations françaises du GEFH de 2012 abordent la question de la chirurgie bariatrique (2).

Il est mentionné que la prévention du cancer gastrique justifie la recherche et le traitement de l'infection à *H. pylori* par une endoscopie digestive avant une chirurgie bariatrique par bypass gastrique (grade faible). La présence de lésions préneoplasiques gastriques sévères ou diffuses doit faire préférer un montage chirurgical n'isolant pas la cavité gastrique. Le bypass gastrique isole une grande part de l'estomac du circuit digestif et ne permet plus la surveillance de la muqueuse gastrique chez des patients ayant été infectés par *H. pylori* ou ayant des lésions préneoplasiques gastriques.

- Travaux de l'INCa

D'après l'INCa, il est recommandé de rechercher et traiter une infection à *H. pylori* chez les personnes devant avoir une chirurgie bariatrique par bypass. Le bypass n'est pas associé à une augmentation du risque de cancer gastrique, mais rend une partie de l'estomac inaccessible à de futurs examens (30).

- Travaux de la HAS

Dans les recommandations sur la chirurgie bariatrique publiées par la HAS en 2009 (61), la réalisation d'une endoscopie avec biopsies systématiques est recommandée avant toute chirurgie excluant l'estomac à la recherche de lésions préneoplasiques, quelle qu'en soit l'étiologie (infection à *H. pylori* ou autre) (accord professionnel). La constatation d'une infection à *H. pylori* nécessite son traitement et le contrôle de son éradication avant chirurgie (accord professionnel).

4.6.6 Synthèse des données de la littérature

Les recommandations s'accordent sur le fait que l'infection à *H. pylori* est le principal facteur de risque du cancer gastrique (cancer de type intestinal ou diffus) et que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de cancer gastrique. Le risque de cancer gastrique peut être réduit plus efficacement si le traitement d'éradication est prescrit avant le développement de lésions préneoplasiques (grade des recommandations élevé).

Plusieurs méta-analyses ont confirmé l'efficacité du traitement d'éradication sur la prévention des adénocarcinomes gastriques. Chez des sujets asymptomatiques, le nombre de patients à traiter pour éviter un cancer était estimé à 124 en moyenne. Le traitement d'éradication n'avait pas d'effet significatif sur la mortalité par cancer ou de toute cause.

Les recommandations considèrent comme populations à risque de cancer gastrique chez lesquelles la recherche et l'éradication de *H. pylori* sont indiquées (grade des recommandations élevé) :

¹⁵ Avis d'expert.

- les personnes apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) ;
- les patients ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer (ou un traitement par endoscopie de lésions cancéreuses gastriques) ;
- les patients avec une lésion préneoplasique gastrique (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale étendues) ;
- les patients traités par IPP (Inhibiteur de pompe à protons) depuis plus d'un an ;
- les personnes ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch).

Les recommandations s'accordent sur le fait que l'éradication de *H. pylori* prévient la progression de l'atrophie et est recommandée dans cette indication ; les données sont moins claires concernant le bénéfice de l'éradication sur la progression de la métaplasie intestinale (grade des recommandations moyen). Le risque de cancer gastrique peut être réduit plus efficacement en utilisant un traitement d'éradication avant le développement de lésions préneoplasiques (grade des recommandations élevé). Une méta-analyse d'essais randomisés a confirmé l'efficacité du traitement d'éradication sur la progression des lésions et la prévention du risque de cancer gastrique au stade de gastrite (atrophique ou non atrophique) mais pas au stade de métaplasie intestinale.

La recherche et le traitement d'une infection à *H. pylori* sont recommandés (recommandations françaises et européennes) chez les porteurs d'une mutation spécifique du syndrome de Lynch (grade des recommandations non renseigné).

La recherche et le traitement d'une infection à *H. pylori* sont recommandés avant une chirurgie bariatrique par by-pass. Le bypass rend une partie de l'estomac inaccessible à de futurs examens (accord professionnel).

4.6.7 Avis du groupe de rédaction

Accord du groupe de rédaction sur l'indication d'une recherche et d'un traitement d'éradication de *H. pylori* en prévention du cancer gastrique chez les personnes à risque :

- les personnes apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) ;
- les patients ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer (ou un traitement par endoscopie de lésions cancéreuses gastriques) ;
- les patients avec une lésion préneoplasique gastrique (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale étendues) ;
- les personnes ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch).

Accord du groupe de rédaction sur l'indication d'une recherche et d'un traitement d'éradication de *H. pylori* en prévention du cancer gastrique chez les personnes ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch).

Accord du groupe de rédaction sur l'indication d'une recherche et d'un traitement d'éradication de *H. pylori* avant chirurgie bariatrique, notamment bypass gastrique car l'intervention isole une partie de l'estomac qui devient inaccessible.

4.7. Faut-il rechercher et traiter une infection à *H. pylori* en cas d'anémie ferriprive ?

4.7.1 Recommandations de bonne pratique

Les recommandations s'accordent sur la recherche et le traitement d'une infection par *H. pylori* en cas d'anémie par carence en fer sans cause retrouvée (tableau 10).

Tableau 10 – Infection à *H. pylori* et anémie ferriprive – Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht V, international, 2016 (3)	Il y a des éléments de preuve qui relient l'infection à <i>H. pylori</i> à l'étiologie de certaines anémies par carence en fer inexplicées. Dans ces pathologies, <i>H. pylori</i> doit être recherché et traité (grade faible, NP très bas).
Zagari <i>et al.</i> , Italie, 2015 (36)	Il y a des preuves substantielles en faveur d'une association entre infection à <i>H. pylori</i> et anémie par carence en fer inexplicée (grade A, NP 1a). En conséquence, dans ces indications, <i>H. pylori</i> devrait être recherché et traité.
Gisbert <i>et al.</i> , Espagne, 2013 (39)	Chez les patients avec une anémie ferriprive de cause inconnue, il est recommandé de rechercher et de traiter une infection par <i>H. pylori</i> (grade fort, NP élevé).
Maastricht IV, international, 2012 (1)	Il y a des éléments de preuve qui relient l'infection à <i>H. pylori</i> à l'étiologie de certaines anémies par carence en fer inexplicées (grade A, NP1a). Dans ces pathologies, <i>H. pylori</i> doit être recherché et traité.
Groupe d'Etudes Français des <i>Helicobacter</i> , France, 2012 (2)	Une infection à <i>H. pylori</i> doit être cherchée et traitée chez les patients ayant une anémie par carence en fer sans cause retrouvée (grade moyen).

4.7.2 Autres données de la littérature

Une méta-analyse récente incluant 14 essais randomisés et 50 études observationnelles de bonne qualité a retrouvé un taux plus élevé d'anémie ferriprive (OR=1,72, IC95 % 1,23-2,42) et de carence en fer (OR=1,33, IC95 % 1,15-1,54) chez des patients *H. pylori* + vs *H. pylori* - (62). Par ailleurs, la méta-analyse a comparé la progression des taux d'hémoglobine et de ferritine chez des sujets *H. pylori* + traités par supplémentation en fer + traitement d'éradication anti-*H. pylori* vs supplémentation en fer seule. Les résultats ont montré une différence moyenne standardisée de ferritinémie en faveur du traitement d'éradication (0,53, IC95 % 0,21-0,85) ; la différence n'était pas significative pour les taux d'hémoglobine.

4.7.3 Synthèse des données de la littérature

Les recommandations s'accordent sur la recherche et le traitement d'une infection par *H. pylori* en cas d'anémie par carence en fer sans cause retrouvée (grade des recommandations faible à fort).

Une méta-analyse a retrouvé un taux plus élevé d'anémie ferriprive et de carence en fer chez des patients *H. pylori* + vs *H. pylori* - ; d'autre part, l'amélioration de la ferritinémie était plus élevée

chez des sujets *H. pylori* + traités par supplémentation en fer + traitement d'éradication anti-*H. pylori* vs supplémentation en fer seule.

4.7.4 Avis du groupe de rédaction

Accord du groupe de rédaction sur l'indication d'une recherche et d'un traitement d'éradication de *H. pylori* en cas d'anémie ferriprive sans cause trouvée ou résistante à un traitement oral par fer. Néanmoins, le groupe juge que les preuves d'un effet du traitement d'éradication sur les stocks de fer sont faibles. La recherche et l'éradication ont leur place lors du bilan gastroscopique à la recherche d'un saignement digestif, après élimination d'une autre cause, notamment gynécologique chez la femme.

4.8. Faut-il rechercher et traiter une infection à *H. pylori* en cas de purpura thrombopénique immunologique (PTI) ?

4.8.1 Recommandations de bonne pratique

Les recommandations s'accordent sur la recherche et le traitement d'une infection à *H. pylori* en cas de PTI (tableau 11).

Tableau 11 – Infection à *H. pylori* et purpura thrombocytopénique idiopathique – Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht V, international, 2016 (3)	Il y a des éléments de preuve qui relient l'infection à <i>H. pylori</i> à l'étiologie de certains PTI. Dans ces pathologies, <i>H. pylori</i> doit être recherché et traité (grade faible, NP très bas).
Zagari <i>et al.</i> , Italie, 2015 (36)	Il y a des preuves substantielles en faveur d'une association entre infection à <i>H. pylori</i> et PTI (grade A, NP 1b). En conséquence, dans ces indications, <i>H. pylori</i> devrait être recherché et traité.
Gisbert <i>et al.</i> , Espagne, 2013 (39)	Chez les patients avec un PTI, il est recommandé de rechercher et de traiter une infection par <i>H. pylori</i> (grade fort, NP modéré).
Maastricht IV, international, 2012 (1)	Il y a des éléments de preuve qui relient l'infection à <i>H. pylori</i> à l'étiologie du PTI (grade A, NP 1b). Dans ces pathologies, <i>H. pylori</i> doit être recherché et traité.
Groupe d'Etudes Français des <i>Helicobacter</i> , France, 2012 (2)	Une infection à <i>H. pylori</i> doit être cherchée et traitée chez les patients ayant un PTI (grade moyen).

4.8.2 Autres données de la littérature

Données de la HAS

Dans le guide ALD sur le purpura thrombopénique immunologique publié par la HAS en 2009, la recherche et le traitement de *H. pylori* étaient préconisés chez l'adulte atteint de PTI (63) :

« Concernant la recherche d'une infection par *H. pylori*, il a été suggéré que l'éradication de *H. pylori* permettrait de guérir la thrombopénie du PTI chez les patients infectés. Dans l'attente d'une confirmation de ces données, il est proposé de rechercher une infection par *H. pylori* et de prescrire un traitement éradicateur, eu égard à la simplicité, au faible coût et à la faible toxicité de ce traitement ».

Méta-analyses

Aucune méta-analyse récente publiée depuis 2012 n'a été identifiée. Deux autres méta-analyses datant de 2011 et 2009 ont été retenues :

- l'une a évalué d'une part la relation entre infection à *H. pylori* et survenue du PTI, d'autre part l'évolution du taux de plaquettes chez des patients atteints de PTI infectés par *H. pylori* et traités efficacement par traitement anti-*H. pylori* vs des patients atteints de PTI infectés ou non infectés, non traités ou traités non efficacement par traitement anti-*H. pylori* (64) ;
- l'autre a comparé l'effet du traitement d'éradication de *H. pylori* sur le taux de plaquettes chez des patients atteints de PTI infectés (sans tenir compte de l'efficacité de l'éradication) vs non infectés (65).

La méta-analyse de Yu a montré une association positive entre l'infection à *H. pylori* et le PTI (OR=1,73, IC 95 % 1,12-2,67) (64). Une des explications serait que les anticorps anti-*H. pylori* présentent des réactions croisées avec les Ag plaquettaires (65).

Les deux-méta-analyses qui incluaient des études non randomisées de qualité variable semblent confirmer l'effet positif du traitement d'éradication anti-*H. pylori* sur le taux de plaquettes chez les patients infectés par *H. pylori* (64, 65) ; cet effet du traitement d'éradication était significativement plus élevé chez les patients infectés par *H. pylori* que chez des patients non infectés (65). Le mécanisme d'action du traitement d'éradication anti-*H. pylori* sur la thrombocytopénie est obscure : éradication de *H. pylori*, effet anti-inflammatoire des macrolides ou action des macrolides sur des bactéries commensales impliquées dans des phénomènes d'auto-immunité (65). A noter que les études incluses ont été principalement réalisées au Japon.

4.8.3 Synthèse des données de la littérature

Les recommandations s'accordent sur la recherche et le traitement d'une infection par *H. pylori* en cas de PTI (grade des recommandations faible à fort).

Une méta-analyse d'études cas-témoin a montré une association positive entre l'infection à *H. pylori* et le PTI. Deux méta-analyses incluant des études cas-témoins et cohortes prospectives ont semblé confirmer l'effet positif du traitement d'éradication anti-*H. pylori* sur le taux de plaquettes chez les patients infectés par *H. pylori*.

4.8.4 Avis du groupe de rédaction

Accord du groupe de rédaction sur l'indication d'une recherche et d'un traitement d'éradication de *H. pylori* en cas de purpura thrombopénique immunologique de l'adulte.

4.9. Faut-il rechercher et traiter une infection à *H. pylori* en cas de carence en vitamine B12 ?

4.9.1 Recommandations de bonne pratique

Tous recommandent de rechercher et traiter une infection par *H. pylori* en cas de déficit en vitamine B12 (tableau 12). Cette recommandation s'appuie sur l'existence d'une possible

association entre infection à *H. pylori* et carence en vit B12. L'inflammation de la muqueuse du corps gastrique et l'éventuelle progression de la gastrite vers l'atrophie favoriseraient un déficit d'absorption de la vitamine B12.

Tableau 12 – Infection à *H. pylori* et carence en vitamine B12 – Recommandations retenues

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication, référence	Recommandations
Maastricht V, international, 2016 (3)	Il y a des éléments de preuve qui relient l'infection à <i>H. pylori</i> à l'étiologie de certaines carences en vitamine B12. Dans ces pathologies, <i>H. pylori</i> doit être recherché et traité (grade faible, NP très bas).
Zagari <i>et al.</i> , Italie, 2015 (36)	Il y a des preuves substantielles en faveur d'une association entre infection à <i>H. pylori</i> et carence en vitamine B12 (grade A, NP 1b). En conséquence, dans ces indications, <i>H. pylori</i> devrait être recherché et traité.
Gisbert <i>et al.</i> , Espagne, 2013 (39)	Chez les patients avec une carence en vitamine B12 non expliqué par une autre cause, il est recommandé de rechercher et de traiter une infection par <i>H. pylori</i> (grade fort, NP modéré).
Maastricht IV, international, 2012 (1)	Il y a des éléments de preuve qui relient l'infection à <i>H. pylori</i> à l'étiologie d'une carence en vit B12 (grade B, EL 3b). Dans ces pathologies, <i>H. pylori</i> doit être recherché et traité.
Groupe d'Etudes Français des <i>Helicobacter</i> , France, 2012 (2)	Une infection à <i>H. pylori</i> doit être cherchée et traitée chez les patients ayant une carence en vitamine B12 (grade moyen). L'inflammation de la muqueuse du corps gastrique et l'éventuelle progression de la gastrite vers l'atrophie favorisent un déficit d'absorption de la vitamine B12.

4.9.2 Autres données de la littérature

Aucune méta-analyse n'a été identifiée depuis 2012.

4.9.3 Synthèse des données de la littérature

Les recommandations s'accordent sur la recherche et le traitement d'une infection par *H. pylori* en cas de carence en vitamine B12 (grade des recommandations faible à fort).

4.9.4 Avis du groupe de rédaction

Accord du groupe de rédaction sur l'indication d'une recherche et d'un traitement d'éradication de *H. pylori* en cas de carence en vitamine B12 sans cause trouvée. La recherche et l'éradication ont leur place lors du bilan gastroscopique évaluant l'atrophie gastrique en lien possible avec une infection à *H. pylori* et/ou une maladie de Biermer.

4.10. Faut-il rechercher et traiter une infection à *H. pylori* dans d'autres situations ?

Il n'y a pas actuellement de recommandations de recherche et traitement d'éradication de *H. pylori* dans d'autres situations.

5. Diagnostic de l'infection à *H. pylori*

Plusieurs techniques sont disponibles en France pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* ou le contrôle d'éradication. Ces techniques diffèrent par leurs indications, leurs performances, leurs conditions d'utilisation et leur remboursement. Certaines sont invasives, réalisées au décours d'une gastroscopie avec biopsies (étude anatomopathologique, test rapide à l'uréase, culture avec antibiogramme, amplification génique). D'autres sont des techniques non invasives (test respiratoire à l'urée marquée ¹³C, tests sérologiques, recherche d'antigène dans les selles).

Il n'existe pas de « méthode de référence », la meilleure référence utilisable étant une combinaison de tests (culture positive ou en cas de culture négative histologie positive + test respiratoire ou test rapide à l'uréase positif) (2, 66).

La stratégie diagnostique est peu abordée dans les recommandations internationales.

5.1. Indications et intérêt des techniques diagnostiques invasives

5.1.1 Indications de la gastroscopie avec biopsies en cas de suspicion d'une infection à *H. pylori*

Maastricht V n'a pas fait de recommandations spécifiques sur les indications des techniques invasives de diagnostic mais préconise d'étudier la sensibilité bactérienne à la clarithromycine à partir de biopsies gastriques avant traitement par clarithromycine dans les pays avec une forte résistance à la clarithromycine (> 15%) (3). De même, les recommandations françaises du GEFH de 2017 encouragent en 1^{ère} intention le traitement orienté par la détermination des résistances bactériennes aux antibiotiques à partir des biopsies (35). Les recommandations canadiennes d'Alberta sur le diagnostic et le traitement de l'infection à *H. pylori* recommandent de réaliser une gastroscopie en cas de dyspepsie persistante chez les patients de plus de 50 ans, en cas de dyspepsie avec signes d'alarme (vomissements, saignements ou anémie, masse abdominale ou perte de poids inexpliquée, dysphagie) ou en l'absence de réponse à un traitement anti-sécrétoire (67).

En France, en 2013, l'INCa a recommandé la réalisation d'une gastroscopie avec biopsies pour la recherche d'une infection à *H. pylori*, chez les personnes asymptomatiques de plus de 40-45 ans apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac et pour les autres patients à risque de cancer gastrique ; une sérologie ou un test respiratoire à l'urée marquée étaient recommandés chez les personnes asymptomatiques de moins de 40-45 ans apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (29, 30).

En 2009, la HAS a recommandé la réalisation d'une gastroscopie systématique dans le bilan préopératoire des patients candidats à la chirurgie bariatrique et la réalisation d'une gastroscopie avec biopsies avant toute chirurgie excluant l'estomac (61).

En 2001, l'Anaes 2001 a recommandé la réalisation d'une gastroscopie à visée diagnostique chez l'adulte dans les indications suivantes (68) :

- nausées ou vomissements persistants et isolés : persistants au-delà de 48 heures, après avoir éliminé une origine extradigestive et une occlusion intestinale aiguë ;
- dyspepsie :
 - chez un sujet âgé de plus de 45 ans et/ou en cas de symptôme(s) d'alarme tels qu'une anémie, une dysphagie, un amaigrissement ou tout autre symptôme d'alarme ;

- chez un sujet âgé de moins de 45 ans sans symptôme d'alarme, en cas de positivité d'un test diagnostique de *H. pylori*, ou d'échec d'un traitement symptomatique ou d'une récurrence à l'arrêt de ce traitement ;
- anémie chronique et/ou carence martiale : après avoir éliminé une origine extra-digestive,
 - en première intention : lorsque le contexte clinique oriente vers le tractus digestif supérieur ou chez un patient en mauvais état général (grand âge, comorbidités) ;
 - dans tous les autres cas, après une coloscopie non concluante, et si possible dans le même temps anesthésique ;
- saignement digestif aigu d'origine présumée haute (hématémèse ou méléna) ;
- maladie ulcéreuse gastro-duodénale :
 - chez tout patient âgé de plus de 45 ans ayant un syndrome ulcéreux typique ou atypique ;
 - chez un patient âgé de moins de 45 ans présentant des symptômes d'alarme tels qu'une anémie ou un amaigrissement, en cas de positivité d'un test diagnostique de *H. pylori*, en cas d'échec du traitement symptomatique chez un patient âgé de moins de 45 ans ;
- dysphagie isolée ou odynophagie (recherche d'une cause oesophagienne ou pré-oesophagienne) ;
- reflux gastro-oesophagien (RGO) : en cas de symptomatologie de RGO associée à des signes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie, anémie), ou si l'âge est supérieur à 50 ans, ou en cas de récurrence dès l'arrêt du traitement ou en cas de résistance au traitement médical ;
- endobrachyoesophage ;
- hypertension portale.

En 2009, les indications des biopsies ont été précisées par la SFED (69) :

- lésion identifiée par l'endoscopie : notamment lésion tumorale de la muqueuse gastrique, ulcère gastrique ;
- recherche de *H. pylori* (en cas d'ulcère gastrique ou duodéal, prévention des lésions dues aux AINS, traitement prolongé par IPP) ;
- recherche +/- surveillance de lésions préneoplasiques de l'estomac ;
- dyspepsie et gastropathie ;
- culture de *H. pylori* et méthodes d'amplification génique ;
- bilan étiologique d'une colite chronique ou d'une maladie coeliaque ;
- anémie : recherche d'une gastrite atrophique, anémie de Biermer.

5.1.2 Diagnostic d'infection à *H. pylori* et recherche de lésions préneoplasiques

La réalisation d'une gastroscopie avec biopsies gastriques permet de réaliser le diagnostic de *H. pylori* au cours d'un examen anatomopathologique, d'un examen bactériologique ou directement en salle d'endoscopie.

- L'examen anatomopathologique permet de faire le diagnostic de l'infection, d'évaluer les lésions de la muqueuse et rechercher des lésions préneoplasiques.

Les biopsies doivent porter sur les territoires de muqueuse apparemment normale au niveau de l'antrum et du fundus sur la petite et la grande courbure. La pratique d'au moins deux biopsies antrales, deux biopsies fundiques et une biopsie à l'angle de la petite courbure permet à la fois la

recherche de l'infection à *H. pylori* et l'évaluation de l'atrophie et de la métaplasie intestinale (2, 3, 69).

Une étude française multicentrique a comparé les performances de différentes techniques invasives (histologie, test rapide à l'uréase, culture, PCR) et non invasives (sérologie, immunoblot, TRUM, recherche d'antigène dans les selles). Ont été analysés les échantillons de 104 patients consécutifs adressés pour gastroscopie en raison d'une dyspepsie et n'ayant jamais eu de traitement d'éradication anti-*H. pylori*. Le gold standard reposait sur une combinaison de tests (patient *H. pylori* + si culture positive ou en cas de culture négative histologie positive + test rapide à l'uréase positif ; patient *H. pylori* – si culture, histologie et test rapide à l'uréase négatifs). La sensibilité de l'histologie était de 95,6 % et la spécificité de 100 %. L'auteur soulignait néanmoins des performances dépendantes de l'expérience du pathologiste (70) (tableau 13).

L'immunohistochimie permet d'améliorer la reproductibilité interobservateurs. Elle est plus sensible que les colorations pour la recherche de *H. pylori* ; plusieurs études ont également montré que l'immunohistochimie était plus spécifique que la coloration de Giemsa ou de Warthin-Starry (71-76). L'étude immunohistochimique permet par ailleurs l'étude de la métaplasie intestinale, de l'activité inflammatoire et de l'atrophie (avis d'expert). Elle est utile en cas de gastrite chronique faisant suspecter une gastrite à *H. pylori* sans que des germes typiques soient évidents aux colorations usuelles (72, 77-79) ou en cas de contexte ou suspicion de lymphome du MALT (80). D'après les experts, sa réalisation est également utile dans la population jeune (essentiellement d'origine maghrébine) où les signes de gastrite sont peu marqués ou absents ou pour éliminer la responsabilité de *H. pylori* dans le cadre de gastrites parfois marquées.

Tableau 13 – Performances des techniques invasives et non invasives dans l'étude de Monteiro *et al.* (70)

	Sensibilité % (IC 95%)	Spécificité % (IC 95%)	Valeur prédictive positive% (IC 95%)	Valeur prédictive négative% (IC 95%)
Culture	100 (96,3-100)	100 (96,3-100)	100	100
Histologie	95,6 (91,5-99,6)	100 (96,3-100)	100	96,4
Test rapide à l'uréase	88,6 (82,4-94,9)	100 (96,3-100)	100	91,5
PCR	93,2 (88,1-98,2)	96,2 (92,3-100)	95,3	94,3
TRUM	93,3 (88,4-98,2)	98,1 (95,5-100)	97,7	94,6
Sérologie (Elisa)	95,6 (91,5-99,6)	92,6 (87,4-97,8)	91,5	96,2
Antigène fécal	88,9 (82,7-95,1)	94,4 (84,6-98,8)	90,9	90,7

La description des lésions microscopiques observées en utilisant le système OLGA (81) ou OLGIM (82) est recommandée par le consensus international de Kyoto de 2015 (37) et la SFED (9) car utile pour la stratification du risque de cancer gastrique. Le consensus international de Kyoto de 2015 sur la gastrite à *H. pylori* a classé la gastrite à *H. pylori* dans les gastrites d'origine infectieuse. Ce consensus recommande de classer la gastrite en fonction :

- du site gastrique atteint car la distribution de la gastrite impacte le risque de cancer gastrique et d'ulcère peptique (grade fort, NP élevé) : les patients avec une gastrite atrophique sévère (avec ou sans métaplasie intestinale) du corps de l'estomac sont

- ceux avec le plus haut risque de progression vers un cancer gastrique de type intestinal ;
 - de l'histologie car le risque de cancer gastrique varie selon l'étendue et la sévérité de l'inflammation et de l'atrophie (grade fort, NP élevé) ; les systèmes de classification histologique comme OLGA ou OLGIM sont utiles pour la stratification du risque (grade fort, NP bas). Ces scores étaient également recommandés par la SFED en 2009.
- L'examen bactériologique permet de faire le diagnostic de l'infection et d'évaluer la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques.

La culture est la technique de référence pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*. La culture avec antibiogramme est la seule méthode permettant d'étudier la sensibilité de *H. pylori* à tous les antibiotiques. Deux biopsies sont nécessaires (au niveau de l'antrum et du fundus) à réaliser avec la même pince avant les biopsies pour l'histologie. Elle nécessite l'acheminement rapide des échantillons dans un milieu de transport spécifique (voir la fiche technique du diagnostic bactériologique de *H. pylori* sur le site du GEFH. En atmosphère microaérobie, « les colonies apparaissent en général après trois jours en primoculture, mais il est nécessaire d'attendre dix jours avant de conduire à une culture négative » (66) (<http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie>).

L'amplification génique (par PCR standard ou en temps réel) a une excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*. Dans l'étude multicentrique française de Monteiro *et al.* (tableau 13), la sensibilité de la PCR était de 93,2 % et la spécificité de 96,2 % (70). Elle permet de faire en quelques heures le diagnostic d'infection à *H. pylori* et de détecter les principales mutations impliquées dans la résistance principalement à la clarithromycine (2, 66, 83, 84). L'amplification génique n'est pas remboursée (demande d'inscription à la nomenclature en cours).

La culture avec antibiogramme et l'amplification génique permettent de déterminer la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques (voir chapitre 5.1.4).

- Le test rapide à l'uréase est réalisé en salle d'endoscopie à partir de biopsies gastriques. Simple à réaliser et spécifique, mais moins sensible que les autres tests, sa négativité ne permet pas d'exclure une infection ; il n'est pas utilisable en contrôle d'éradication (2, 3, 66). Dans l'étude multicentrique française de Monteiro *et al.* (tableau 13), en diagnostic initial, sa sensibilité de 88,6 % était la plus faible de toutes les techniques comparées mais sa spécificité était de 100 % (70). Ce test n'est pas remboursé.

A noter la nécessité pour toutes les techniques invasives de diagnostic de *H. pylori* d'arrêter les IPP deux semaines avant (grade fort, NP élevé) et les antibiotiques quatre semaines avant (3, 39) (grade fort, NP bas).

Le contrôle d'éradication par gastroscopie est réservé à certaines situations cliniques (ulcère gastrique ou d'ulcère duodéal compliqué, lymphome du MALT...) (2).

La réalisation d'une gastroscopie avec biopsies gastriques permet de faire le diagnostic de *H. pylori* y compris en l'absence de lésion visible à l'endoscopie.

Les recommandations françaises du GEFH de 2012 préconisent de rechercher et d'éradiquer une infection à *H. pylori* chez les patients ayant une gastroscopie pour dyspepsie même en l'absence de lésion visible. Le bénéfice symptomatique de l'éradication chez les patients dyspeptiques sans lésion endoscopique est faible mais significatif par rapport au placebo ; le nombre de patients à traiter, pour améliorer à 12 mois un cas de dyspepsie, est estimé à 15 (2).

En 2015, l'*American gastroenterological Institute* a publié des recommandations concernant la réalisation de biopsies sur une muqueuse d'apparence normale en cas de dyspepsie fonctionnelle chez l'adulte (44). La biopsie est associée à un risque très faible de complications mais elle représente un cout lié à l'allongement de la durée de l'examen, au matériel et la lecture des prélèvements. L'*American gastroenterological Institute* recommande de réaliser systématiquement des biopsies sur une muqueuse d'apparence normale dans l'antra et le corps de l'estomac à la recherche d'une infection à *H. pylori*, si le statut *H. pylori* est inconnu (grade fort, NP modéré). Il est recommandé de pratiquer les biopsies gastriques selon le protocole de Sydney¹⁶ (grade conditionnel, NP modéré) (44). Ces recommandations s'appuient sur une revue systématique ayant retrouvé les points suivants (85) :

- En cas de dyspepsie, les biopsies de muqueuse normale peuvent détecter une infection à *H. pylori* qui aurait été « manquée » si les biopsies n'avaient pas été obtenues (NP très bas).
- Chez des patients dyspeptiques dont l'infection à *H. pylori* a été diagnostiquée par des biopsies, l'éradication vs la non-éradication est associée avec une amélioration des symptômes de dyspepsie et une réduction du risque de cancer gastrique (NP modéré à bas).

5.1.3 Avantages et inconvénients des techniques diagnostiques invasives

Ils sont synthétisés dans le tableau 14.

Tableau 14 – Avantages et inconvénients des techniques diagnostiques invasives

	Anatomo-pathologie	Culture	Test rapide à l'uréase	PCR
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Sensible et spécifique. - Permet d'évaluer la présence d'une gastrite active (marqueur de <i>H. pylori</i>). - Permet d'évaluer les lésions de muqueuse gastrique et le risque de cancer gastrique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Test de référence. - Sensible et spécifique. - Permet de réaliser un antibiogramme et d'évaluer la sensibilité à tous les antibiotiques. - Possibilité de conserver les souches congelées. 	<ul style="list-style-type: none"> - Spécifique pour le diagnostic préthérapeutique. - Simple, rapide, réalisable lors de la gastroscopie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensible et spécifique pour le diagnostic préthérapeutique. - Conditions de transport moins contraignantes que la culture. - Rapide (quelques heures). - Permet la détection des mutations impliquées dans la résistance à la clarithromycine.
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Résultat dépendant de la densité bactérienne et de l'expérience du pathologiste. - Nécessité d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Importance du délai et des conditions de transport. - Délai de rendu des résultats (12 j). - Nécessité d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Moins sensible que les autres tests. - Non utilisable pour le contrôle d'éradication. - Nécessité d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant.
Remboursement	Oui.	Oui.	Non.	Non.

¹⁶ Biopsies en 5 sites : petite courbure antrale, grande courbure antrale, angulus, petite courbure du corps et grande courbure du corps.

5.1.4 Etude de la sensibilité de *H. pylori* aux antibiotiques

Outre la recherche de *H. pylori*, la réalisation de biopsies permet également d'étudier la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques et de mettre en route un traitement adapté. L'étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques est recommandée par les recommandations françaises du GEFH de 2017 (35). L'étude de la sensibilité bactérienne à la clarithromycine est recommandée par Maastricht V en 1^{re} ligne dans les pays avec une forte résistance à la clarithromycine (3).

La détermination de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques peut être réalisée par culture avec antibiogramme. Le principal avantage de cette technique est de pouvoir tester l'efficacité de tous les antibiotiques. Les inconvénients sont la durée d'obtention des résultats (7 à 12 jours) et les conditions pré-analytiques contraignantes (nécessité d'un transport rapide des échantillons dans un milieu spécial). Les recommandations 2016 SFM-EUCAST précisent les modalités de réalisation et de lecture de l'antibiogramme y compris pour *H. pylori* (http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM2016_V1_0_FEVRIER.pdf). La culture avec antibiogramme est inscrite à la Nomenclature des actes de biologie médicale.

Les recommandations françaises du GEFH et les recommandations internationales s'accordent sur la possibilité de rechercher également la résistance à la clarithromycine ou à la lévofloxacine (sensibilité inférieure) par des techniques d'amplification génique (3, 35, 36). Plusieurs techniques d'amplification génique sont commercialisées en France mais aucune n'est remboursée.

Les techniques d'amplification génique sont particulièrement performantes pour la détection des mutations associées à la résistance à la clarithromycine, situées au niveau du gène 23S RNA, en général A2143G, A2142G et A2142C. Ces trois mutations sont les plus fréquentes en Europe même si la mutation A2142C représente moins de 7 % des mutations (86-88).

Les techniques d'amplification génique permettent d'obtenir rapidement de multiples copies d'un fragment d'ADN bactérien cible. Différentes techniques permettent la détection des mutations de résistance à la clarithromycine parmi lesquelles :

- PCR multiplex en temps réel utilisant des sondes couplées à un fluorophore : plusieurs techniques sont disponibles comme celles utilisant des sondes FRET ou des amorces Scorpion (89). Les avantages de ces techniques par rapport aux techniques conventionnelles sont d'être plus rapides (résultats en deux à quatre heures), simples à réaliser, avec moins de risque de contamination et la possibilité de quantifier les produits d'amplification (88) ;
- PCR avec hybridation sur bandelette (technique DNA-STRIP®) qui permet la détection à la fois de la résistance à la clarithromycine et aux fluoroquinolones (90) ;
- PCR couplée à la RFLP, nichée ou semi-nichée (Restriction fragment Length Polymorphism) incluant une étape d'électrophorèse (88) ;
- DPO-PCR (Dual Priming Oligonucleotide PCR) qui bloque les sites de liaison non spécifiques (87, 91) ;
- PCR avec séquençage : technique performante mais longue et fastidieuse (88) ;
- Autres techniques : PCR - DNA chips, PCR-Line Probe Assay (88).

Les techniques d'amplification génique sont réalisables directement sur des biopsies gastriques (des techniques d'amplification génique sur selles fraîches sont en cours d'évaluation) (92, 93). Outre les bonnes performances de ces examens, leurs principaux avantages sont la durée d'obtention des résultats en quelques heures, les conditions pré-analytiques moins contraignantes que pour la culture avec antibiogramme, l'automatisation possible (2, 86, 94). Leurs inconvénients sont de ne pouvoir pour l'instant détecter que des mutations associées à la résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine. De plus, en France, elles ne sont réalisées que dans une dizaine de laboratoires.

Les techniques d'amplification génique sont capables de détecter des traces même minimes de souches génétiquement résistantes ainsi que des doubles populations avec coexistence au sein d'une même biopsie de clones sensibles et de clones résistants à la clarithromycine (notion d'hétérorésistance) (24, 86, 92, 93, 95, 96). Néanmoins, l'impact phénotypique de ces doubles populations est mal connu ; elles sont parfois associées à une résistance phénotypique, parfois à une sensibilité. Ainsi, dans l'étude de Monno *et al.* (95), une résistance à la clarithromycine a été retrouvée en Etest dans seulement 10 des 18 biopsies présentant une double population en PCR (95). Les experts estiment qu'en présence d'une double population en PCR, la bactérie doit être considérée comme résistante.

Les différentes techniques d'amplification génique ont montré une bonne concordance avec les tests phénotypiques pour la recherche de résistance à la clarithromycine (Etest, techniques de dilution en agar ou diffusion en gélose). Les taux de concordance observés étaient $\geq 89\%$ dans toutes les études, quelle que soit la technique de PCR. Dans les études réalisées en France, les taux de concordance observés variaient de 92 à 100 %, la sensibilité et spécificité étaient $\geq 93\%$ (24, 89-91, 97) (tableau 15). Les études réalisées sur biopsies incluses en paraffine ont été exclues de l'analyse.

Pour la détermination de la sensibilité à la lévofloxacine, les techniques détectent diverses mutations au niveau du gène *gyrA* (codons 87 et 91) associées à la résistance à la lévofloxacine. Une étude française réalisée sur 197 échantillons par technique de PCR avec hybridation sur bandelette a retrouvé une sensibilité de 87 % et une spécificité de 98,5 %, le taux de concordance observé avec les techniques phénotypiques (E-test) était de 94 % (90).

5.1.5 Synthèse des données de la littérature

La stratégie diagnostique est peu abordée dans les recommandations internationales, en particulier le choix d'une technique invasive (réalisée au décours d'une gastroscopie avec biopsie comme l'étude anatomopathologique, le test rapide à l'uréase, la culture avec antibiogramme, l'amplification génique) ou non invasive. Les indications de la gastroscopie ont été précisées par l'Anaes en 2001 et incluaient notamment l'existence d'un syndrome ulcéreux, des nausées ou vomissements persistants ou isolés, une dyspepsie chez un sujet de plus de 45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme (dont anémie, dysphagie, amaigrissement), un saignement digestif aigu d'origine haute présumé, une anémie et/ou une carence martiale après avoir éliminé une cause extra-digestive). L'INCa a recommandé la réalisation d'une gastroscopie avec biopsies pour la recherche d'une infection à *H. pylori* chez les personnes asymptomatiques de plus de 40-45 ans apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac et pour les autres patients à risque de cancer gastrique. La HAS a recommandé la réalisation d'une gastroscopie systématique dans le bilan préopératoire des patients candidats à la chirurgie bariatrique.

Maastricht V a par ailleurs préconisé d'étudier la sensibilité bactérienne à la clarithromycine à partir de biopsies gastriques avant traitement par clarithromycine dans les pays avec une forte résistance à la clarithromycine ($> 15\%$) comme c'est le cas en France.

Les différentes techniques invasives à l'exception du test rapide à l'uréase (moins sensible) sont sensibles et spécifiques pour détecter une infection à *H. pylori* en diagnostic initial ou après traitement, y compris en l'absence de lésion visible à l'endoscopie. L'examen anatomopathologique permet en outre d'évaluer la présence d'une gastrite active, les lésions de la muqueuse et rechercher des lésions préneoplasiques. La culture et l'amplification génique permettent d'évaluer la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques (concordance observée entre culture avec antibiogramme et PCR $> 90\%$).

5.1.6 Avis du groupe de rédaction

Lorsqu'une infection à *H. pylori* est suspectée, le groupe a jugé qu'une méthode invasive était justifiée dans les situations pour lesquelles la réalisation d'une gastroscopie est recommandée :

- patients avec symptômes orientant vers une pathologie digestive haute notamment :
 - syndrome ulcéreux ;
 - dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme (dont dysphagie, amaigrissement, anémie) ;
 - en cas d'anémie chronique ferriprive ou par carence en vitamine B12 sans cause retrouvée ;
- patients avec facteurs de risque de cancer gastrique ;
 - personnes > 40-45 ans apparentées à un patient ayant eu un cancer gastrique ;
 - patients avec autres facteurs de risque de cancer gastrique ;
- lymphome gastrique du MALT ;
- lorsqu'une intervention de chirurgie bariatrique est prévue.

Le groupe de rédaction a souligné l'importance de la réalisation de biopsies en l'absence de contre-indications pour réaliser la recherche d'une infection (examen anatomopathologique, culture ou PCR), évaluer les lésions de la muqueuse et rechercher des lésions préneoplasiques (examen anatomopathologique) et évaluer la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques lorsque celle-ci est réalisable. L'évaluation préalable de la sensibilité aux antibiotiques permet d'orienter le traitement, d'éviter la sélection de bactéries résistantes et préserver l'efficacité des antibiotiques dans un contexte d'accroissement des résistances, notamment à la clarithromycine. Or, les enquêtes de pratique ont montré que les biopsies n'étaient pas toujours réalisées de manière systématique au cours de la gastroscopie.

L'étude de la sensibilité à la clarithromycine peut être réalisée par culture avec antibiogramme (étude de tous les antibiotiques) ou par PCR (étude des mutations associées à la résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine). Les deux techniques sont performantes mais la PCR n'est pas remboursée (pour le diagnostic de *H. pylori* et la recherche des mutations de résistance). Le groupe a par ailleurs émis des réserves sur la détection par PCR des mutations de résistance à la lévofloxacine (notamment du fait que le test ne détecte que 4 des 11 mutations qui confèrent la résistance aux fluoroquinolones).

Le groupe souligne néanmoins l'importance de prendre en compte :

- les difficultés d'accès à la gastroscopie dans certains endroits, les contre-indications ou les risques de complications de la gastroscopie¹⁷, les contre-

¹⁷ Les complications de la gastroscopie à visée diagnostique sont peu fréquentes et varient de 1/200 à 1/10 000 et la mortalité de 0 à 1/2000. Ces chiffres varient selon la définition, la méthode de recueil, la population, la durée de suivi. Les complications peuvent être cardiorespiratoires liées à la sédation (troubles du rythme cardiaque transitoires et spontanément régressifs le plus souvent), complications infectieuses, perforations, saignements (98, 99).

¹⁸ Les contre-indications des biopsies gastriques incluent les lésions vasculaires, la biopsie de la lésion hémorragique en cas d'hémorragie digestive active (mais des biopsies à distance de la lésion peuvent être réalisées). Les troubles acquis

- indications ou les risques de complications des biopsies¹⁸, le refus possible du patient de réaliser une gastroscopie ;**
- **le nombre encore restreint à ce jour de laboratoires réalisant la culture avec antibiogramme *H. pylori* en France (une quinzaine actuellement mais sa réalisation ne nécessite pas de compétences ou matériel particuliers et les laboratoires pourront se former) ;**
 - **les contraintes liées au transport des biopsies (acheminement au laboratoire dans un délai de 24 à 48h en milieu de transport spécifique).**

En conséquence, si la gastroscopie et/ou si l'étude de la sensibilité aux antibiotiques ne sont pas réalisables, le traitement ne pourra être que probabiliste.

de la coagulation ou la prise d'anti-thrombotiques ne contre-indiquent pas les biopsies (sauf macrobiopsie à l'anse et nasofibroscopie) (69).

Tableau 15 – Concordance techniques d'amplification génique et méthodes phénotypiques pour la recherche de résistance à la clarithromycine (mutations du gène 23S rRNA)

Etude	Pays	Mutations recherchées	Test phénotypique	N échantillons testés	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Taux de concordance observé
PCR temps réel									
Ducournau <i>et al.</i> , 2016 (24)	France	A2143G, A2142G, A2142C, A2142T	E-test	416	-	-	-	-	97 %
Agudo <i>et al.</i> , 2010 (100)	Espagne	A2143G, A2142G, A2142C	E-test	106	91 %	96 %	97 %	88 %	93 %
Burucoa <i>et al.</i> , 2008 (89)	France	A2143G, A2142G, A2142C	E-test + diffusion en gélose	259	98 %	93 %	-	-	92 %
PCR-DNA-STRIP® (hybridation sur bandelette)									
Cambau <i>et al.</i> , 2009 (90)	France	A2143G, A2142G, A2142C	E-test	197 (92 isolats et 105 biopsies)	94 %	100 %	100%	94 %	96 %
DPO-PCR									
Lehours <i>et al.</i> , 2011 (91)	France	A2143G, A2142G	E-test	60	-	-	-	-	95 %
Woo <i>et al.</i> , 2009 (101)	Corée	A2143G, A2142G	E-test + diffusion sur gélose	34	-	-	-	-	94 %

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Etude	Pays	Mutations recherchées	Test phénotypique	N échantillons testés	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Taux de concordance observé
PCR-RFLP									
Ciftci, 2014 (94)	Turquie	A2143G, A2142G	Méthode de dilution en agar	100	86 %	89 %			89 %
Raymond <i>et al.</i> , 2007 (97)	France	A2143G, A2142G	E-test + diffusion en gélose	217	-	-	-	-	100 %
PCR-Séquençage									
Dong <i>et al.</i> , 2015 (102)	Chine	A2143G	E-test	45	-	-	-	-	89 %
		T261A/G			-	-	-	-	100 %
Cerqueira <i>et al.</i> , 2013 (103)	Portugal	-	E-test	51	-	-	-	-	90 %
Liou <i>et al.</i> , 2011 (104)	Taiwan	A2143G, A2142G	Méthode de dilution en agar	308	-	-	-	-	-

5.2. Indications et intérêt des techniques diagnostiques non invasives

5.2.1 Sérologie anti-*H. pylori* (IgG)

La sérologie est recommandée pour la recherche de *H. pylori* avant traitement.

- D'après Maastricht V, les tests sérologiques ayant de bonnes performances et validés localement peuvent être utilisés pour le diagnostic initial non invasif de l'infection à *H. pylori* (3). Les recommandations françaises du GEFH et italiennes s'accordent sur le fait que la sérologie ne permet pas à elle seule de faire le diagnostic d'une infection active compte tenu de la persistance des anticorps des mois, voire des années après éradication de la bactérie ; la positivité de ces tests signe un « contact » avec *H. pylori*, sans préjuger de la persistance de l'infection (2, 36). En revanche, sa négativité permet d'exclure une infection avec une forte probabilité compte tenu de sa valeur prédictive négative élevée. Elle n'est pas recommandée pour le diagnostic de l'infection en Espagne et en Amérique du Sud (38, 39), en raison des performances variables de certains tests sérologiques.
- La sérologie permet de confirmer la négativité des autres tests (invasifs ou non) lorsque ceux-ci sont mis en défaut du fait d'un saignement (ulcère hémorragique) ou d'une faible densité bactérienne (atrophie gastrique étendue, lymphome du MALT, utilisation récente d'antibiotique ou d'IPP) (grade des recommandations modéré) (2, 3, 39).
- La sérologie est recommandée pour identifier les sujets asymptomatiques à risque de cancer gastrique (1, 37, 38). En France, d'après l'INCa, la sérologie peut être utilisée pour rechercher une infection à *H. pylori* chez les personnes asymptomatiques apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) âgés de moins de 40/45 ans (30).

La sérologie n'est pas recommandée pour le contrôle d'éradication (2, 36, 38, 39), compte tenu de la persistance des anticorps des mois ou des années après l'éradication de la bactérie.

Dans l'étude française multicentrique de Monteiro *et al.* (voir chapitre 5.1.2), la sensibilité des différents tests non invasifs variait de 88,9 à 95,6 % et la spécificité de 92,6 à 98,1 % (tableau 13). Les performances de la sérologie (Elisa) ne différaient pas significativement de celles des autres tests non invasifs (70).

Dans le cadre de ses missions de contrôle du marché des produits de santé, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (futur ANSM) a réalisé en 2008 une évaluation comparative de 29 Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro permettant le diagnostic sérologique IgG de l'infection à *H. pylori* (17 tests ELISA, 12 tests de diagnostic rapide) (105-108). Un panel de 93 sérums provenant de patients infectés (n=44) ou non infectés (n=49) a été utilisé. Un patient était considéré comme infecté si la culture était positive ; si la culture était négative, un patient était infecté si l'histologie et le test rapide à l'uréase ou le test respiratoire étaient positifs. Un patient était considéré comme non infecté si tous les tests étaient négatifs avec absence de gastrite active à l'examen histologique. **Des performances plutôt homogènes pour les tests Elisa ont été retrouvées, notamment en matière de sensibilité diagnostique alors que les résultats obtenus pour les tests de diagnostic rapides étaient très hétérogènes :**

- Pour les tests ELISA, les résultats ont montré une sensibilité diagnostique, un test mis à part (57,8 %), allant de 86,7 à 100 %, une spécificité diagnostique de 57,4 à 97,9 % et un index de performance (pourcentage de sérums bien classés) allant de 73,9 à 97,8 %. La valeur prédictive négative était en général excellente s'échelonnant, sauf pour un test, de

93,2 à 100 %. Quatre trousseaux présentaient une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 %.

- Pour les tests de diagnostic rapide, les résultats ont montré une performance moindre et une grande hétérogénéité dans les résultats avec une sensibilité diagnostique allant de 46,7 à 97,8 %, une spécificité diagnostique de 70,2 à 100 %, un index de performance de 66,7 à 87,9 % et une valeur prédictive négative de 67,1 à 97,5 %.

5.2.2 Test respiratoire à l'urée marquée

Les recommandations s'accordent sur les bonnes performances et la facilité d'utilisation du TRUM chez l'adulte pour identifier une infection active et pour le contrôle d'éradication, à condition de respecter les conditions de réalisation du test (arrêt des antibiotiques depuis quatre semaines et des IPP depuis deux semaines) (2, 3, 36, 38, 39). En France, d'après l'INCa, le test respiratoire à l'urée marquée peut être utilisé pour rechercher une infection à *H. pylori* chez les personnes asymptomatiques apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) âgés de moins de 40/45 ans (30).

Deux tests sont commercialisés en France et ont l'AMM pour le diagnostic initial et le contrôle d'éradication : Helikit® et Infaï®. Les performances de ces tests sont :

- pour Helikit® : sensibilité de 93,3 à 100 (médiane 98 %), spécificité de 97 à 100 % (médiane : 98,5 %) (109) ;
- pour Infaï® : sensibilité de 96,5 % à 97,9 % (IC95 % = 94,05 %-99,72 %), spécificité de 96,7 % à 100 % (IC95 % = 94,17 %-103,63 %), valeur prédictive positive (VPP) de 87 % à 100 % et valeur prédictive négative de 96 à 99 % (110).

Une méta-analyse récente a évalué les performances du test respiratoire à l'urée marquée (C13 ou C14) pour le diagnostic initial de *H. pylori* en s'appuyant sur les études transversales réalisées chez des patients atteints de dyspepsie, publiées depuis 1990 (111). Les résultats ont montré une excellente performance du TRUM : sensibilité=95 %, spécificité=93 %, likelihood ratio (LR)+ = 12 et LR- = 0,05. L'analyse en sous-groupe n'a pas retrouvé de différence significative entre C13 et C14, ni entre techniques de mesure (spectromètre de masse vs infrarouge).

5.2.3 Recherche d'antigène fécal

D'après les recommandations françaises du GEFH et les recommandations internationales, la recherche d'antigène fécal peut être utilisée comme alternative au test respiratoire en diagnostic initial ou lors du contrôle d'éradication (2, 3, 36, 38). Il est nécessaire d'utiliser un antigène monoclonal et de respecter les conditions de réalisation du test (arrêt des antibiotiques depuis quatre semaines et des IPP depuis deux semaines) (2, 38, 39).

Un rapport d'évaluation technologique canadien a évalué les performances cliniques de la recherche d'antigène dans les selles chez l'adulte. Le test de référence était variable pour le diagnostic initial (tout type de test invasif ou non invasif, combinaisons de tests), histologie ou TRUM pour le contrôle d'éradication. Les résultats de cette évaluation sont synthétisés dans le tableau 16. Les meilleures performances ont été observées avec les tests Elisa monoclonaux aussi bien pour le diagnostic initial que pour le contrôle d'éradication (112).

Tableau 16 – Performances de la recherche d'antigène fécal d'après le rapport de la *Canadian agency for drugs and technologies in health* (112)

	Diagnostic initial		Contrôle d'éradication	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
Tests Elisa monoclonaux	90,0 à 92,4 %	91,0 à 100 %	91,6 à 100 %*	93,6 à 98,4 %
Tests Elisa polyclonaux	72,2 à 93,1 %	NR à 94,6 %	42,8 à 87,0 %	93,3 à 97,5 %
Tests immunochromatographiques monoclonaux	68,9 à 96,0 %	83,0 à 100 %	90 à 100 %	93,6 à 94,9 %
Tests immunochromatographiques polyclonaux	81,0 à 86,7 %	88,9 à 92,0 %	-	-

* La concordance avec le TRUM varie de 91,2 à 95,4 %.

5.2.4 Avantages et inconvénients des techniques diagnostiques non invasives

Ils sont synthétisés dans le tableau 17.

Tableau 17 – Avantages et inconvénients des tests non invasifs

	Sérologie	Test respiratoire à l'urée marquée	Recherche d'antigène dans les selles
Performances	<ul style="list-style-type: none"> - Bonnes pour le diagnostic préthérapeutique (mais variables selon les trousse, sensibilité, spécificité > 90 % pour certains tests Elisa). - Non adapté pour le contrôle d'éradication. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bonnes pour le diagnostic préthérapeutique et le contrôle d'éradication (sensibilité, spécificité > 90 %). 	<ul style="list-style-type: none"> - Bonnes pour le diagnostic préthérapeutique et le contrôle d'éradication (sensibilité, spécificité > 90 % pour les tests Elisa monoclonaux).
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Seul test à ne pas se négativer sous IPP ou d'ATB. - Non influencé par la charge bactérienne. - Faible coût, large disponibilité, facile à réaliser. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiabilité du transport des échantillons d'air expiré en tubes bouchés. - Facile à réaliser. - Mesure objective du résultat, reproductibilité. 	<ul style="list-style-type: none"> - Test réalisable en laboratoire non spécialisé.
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Variabilité de performance des trousse (parfois insuffisantes pour certains tests rapides). 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant. - Nécessité d'être à jeun. - Sensibilité diminuée en cas d'ulcère 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant. - Nécessité d'avoir un transit normal. - Nécessité de recueillir et

	Sérologie	Test respiratoire à l'urée marquée	Recherche d'antigène dans les selles
		hémorragique, de gastrite atrophique et de tumeurs gastriques.	manipuler des selles puis de conserver le prélèvement au frais jusqu'à son analyse. - Sensibilité diminuée en cas d'ulcère hémorragique, de gastrite atrophique et de tumeurs gastriques.
Remboursement	Oui.	Non pour le diagnostic initial, oui pour le contrôle d'éradication.	Non.

5.2.5 Synthèse des données de la littérature

Les recommandations de l'INCa et de Maastricht V s'accordent sur l'intérêt des techniques non invasives pour rechercher une infection à *H. pylori* en diagnostic initial chez les personnes asymptomatiques apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) âgés de moins de 40/45 ans. Les performances des différentes techniques (sérologie, test respiratoire à l'urée marquée et recherche d'antigène fécal) sont bonnes.

En diagnostic initial, les recommandations s'accordent sur l'intérêt de la sérologie à condition d'être réalisée à l'aide de test ayant de bonnes performances pour :

- identifier les sujets asymptomatiques apparentés au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants), âgés de moins de 40/45 ans (recommandation de l'INCa) ;
- confirmer la négativité des autres tests (invasifs ou non) lorsque ceux-ci peuvent être mis en défaut du fait d'un saignement (ulcère hémorragique) ou d'une faible densité bactérienne (atrophie gastrique étendue, lymphome du MALT, utilisation récente d'antibiotique ou d'inhibiteur de pompe à protons).

En France, les meilleures performances sont observées avec les tests Elisa. Lors de l'évaluation réalisée en 2008-2009 par l'ASNM, la sensibilité diagnostique, variait de 86,7 à 100 %, la spécificité de 57,4 à 97,9 % ; quatre troussees présentaient une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 %. La valeur prédictive négative était en général excellente s'échelonnant, sauf pour un test, de 93,2 à 100 %. Les avantages de la sérologie sont sa large disponibilité, sa facilité de réalisation et son faible coût.

Le test respiratoire à l'urée marquée et la recherche d'antigène fécal sont également sensibles et spécifiques (sensibilité et spécificité > 90 %) pour le diagnostic initial de l'infection mais ils ne sont pas remboursés dans cette indication.

Pour le contrôle d'éradication, les recommandations s'accordent sur les bonnes performances du TRUM chez l'adulte, à condition de respecter les conditions de réalisation du test (arrêt des antibiotiques depuis quatre semaines et des IPP depuis deux semaines) ; la recherche d'antigène fécal représente une bonne alternative mais elle n'est pas remboursée en France. La sérologie n'est pas recommandée pour le contrôle d'éradication compte tenu de la persistance des anticorps des mois ou des années après l'éradication de la bactérie.

5.2.6 Avis du groupe de rédaction

Les enquêtes de pratique ont montré que la sérologie, très utilisée en France (99 694 tests prescrits chez l'adulte en 2015 d'après le SNIIRAM), était parfois mal utilisée (par exemple : utilisation en contrôle d'éradication).

Le groupe de rédaction a souligné l'intérêt de la sérologie en diagnostic initial pour exclure une infection à *H. pylori* chez des patients sans symptômes digestifs, sans indication de gastroscopie (sujets asymptomatiques apparentées au 1^{er} degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac âgés de moins de 40/45 ans, antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* ou purpura thrombopénique immunologique).

Le groupe a insisté sur les performances hétérogènes des trousse de sérologie, insuffisantes pour les tests immunochromatographiques et sur l'importance pour le biologiste de choisir la bonne trousse (avec sensibilité et spécificité > 90 %). Par rapport aux autres tests non invasifs, la sérologie a pour avantages d'être accessible dans la plupart des laboratoires, facile à réaliser, peu coûteuse et remboursée pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*. En cas de négativité, elle permet d'exclure une infection à *H. Pylori*. En cas de sérologie positive ou douteuse, le groupe ne juge pas nécessaire de contrôler le test par un autre test non invasif qui n'apporte pas de gain de performance. En revanche, le groupe recommande de réaliser une gastroscopie avec biopsies pour l'examen anatomo-pathologique et, si réalisable, l'étude de la sensibilité aux antibiotiques pour orienter le traitement, afin d'éviter la sélection de bactéries résistantes et préserver l'efficacité des antibiotiques.

Le groupe signale que la répétition de la sérologie, prévue par la nomenclature des actes de biologie médicale, est inutile compte tenu de la persistance des anticorps.

Le groupe a également confirmé l'intérêt de la sérologie quand les autres tests sont mis en défaut (ulcère hémorragique, atrophie gastrique étendue, lymphome du MALT, utilisation récente d'antibiotique ou d'IPP). Il a confirmé la non-indication de la sérologie en contrôle d'éradication du fait de la persistance des anticorps.

6. Traitement de l'infection à *H. pylori*

La littérature concernant le traitement d'éradication de l'infection à *H. pylori* est abondante. Les recommandations évoluent régulièrement du fait de l'évolution des résistances, notamment à la clarithromycine (cf. chapitre 2.2).

De nombreuses méta-analyses d'essais randomisés ont été publiées concernant le traitement probabiliste de 1^{re} ligne. Néanmoins, elles présentent plusieurs insuffisances qui doivent faire interpréter leurs résultats avec précaution et limitent leur applicabilité en France. Parmi celles-ci, on notera :

- la qualité méthodologique modérée des études incluses (absence fréquente d'aveugle) ;
- une hétérogénéité parfois importante liée à l'ancienneté variable des études incluses, à la variété des populations incluses (pays, existence ou non d'un ulcère gastrique ou duodénal, comorbidités) et des traitements évalués (types d'IPP ou d'antibiotique, doses et fréquence d'administration, durée du traitement, etc.) ;
- la rareté des études françaises et la réalisation des études dans des pays avec une prévalence de l'infection à *H. pylori* et des profils de résistance aux antibiotiques inconnus ou non comparables à ceux de la France (études majoritairement asiatiques).

Le critère d'évaluation principal était généralement le taux d'éradication de la bactérie (éradication contrôlée le plus souvent par test respiratoire à l'urée marquée).

6.1. Traitement orienté par l'étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques

6.1.1 Recommandations de bonne pratique

En 1^{re} ligne, d'après Maastricht V, l'étude de la sensibilité bactérienne à la clarithromycine est recommandée dans les pays avec une forte résistance à la clarithromycine (> 15 %) quand un traitement standard par clarithromycine est envisagé (grade des recommandations faible) (3). Celle-ci peut être réalisée sur biopsies gastriques par culture avec antibiogramme (permettant une évaluation de la sensibilité/résistance à tous les antibiotiques) ou techniques moléculaires (recherche des mutations associées à la résistance à la clarithromycine ou aux fluoroquinolones) (2, 3, 36). En 2017, le GEFH, recommande en 1^{ère} intention le traitement orienté par la détermination des résistances bactériennes aux antibiotiques « *compte tenu du potentiel de H. pylori à acquérir des résistances, de la prévalence croissante des résistances bactériennes et de la dégradation des résultats des traitements empiriques préconisés depuis les années 90* ». Le traitement proposé est dans ce cas une trithérapie de 14 jours avec des antibiotiques adaptés aux données de l'antibiogramme. Le traitement probabiliste n'est recommandé qu'en l'absence d'évaluation de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques. (35).

L'étude de la sensibilité de la bactérie (par culture avec antibiogramme) est également recommandée par Maastricht V en 2^e ligne en cas d'échec du traitement de 1^{re} ligne, si une endoscopie est réalisée, compte tenu du risque encore plus élevé de résistance aux antibiotiques, sauf si une quadrithérapie avec bismuth est envisagée (résistance à la tétracycline exceptionnelle et pas d'impact clinique de la résistance au métronidazole) (3).

Les avantages des traitements orientés sont d'éviter de sélectionner des mutants résistants chez le patient, d'éviter l'administration d'antibiotiques inutiles ayant des effets indésirables, d'éviter une deuxième ligne de traitement en cas d'échec d'éradication et de nouveaux tests de contrôle d'éradication ainsi que de préserver l'équilibre de l'écologie bactérienne. Les inconvénients sont liés à la nécessité de faire une gastroscopie avec ses risques inhérents, voire des possibles difficultés d'accès, aux contraintes liées à la conservation et au transport des échantillons, au coût des techniques d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques (86). En France, la culture avec antibiogramme est inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale et est remboursée (pour la culture : code NABM 0214 pour la culture, code NABM 5278 pour la détermination de la CMI et code NABM 0269 pour l'antibiogramme). Les techniques de PCR ne sont pas inscrites à la nomenclature des actes de biologie médicale et ne sont pas remboursées.

6.1.2 Autres données de la littérature

Deux méta-analyses d'essais randomisés ont montré des résultats en faveur du traitement orienté par l'analyse de la sensibilité bactérienne en 1^{re} ligne par rapport au traitement probabiliste (trithérapie principalement).

- En 2015, Lopez-Gongora *et al.* ont comparé le traitement probabiliste vs un traitement orienté par l'analyse de la sensibilité bactérienne (méthode phénotypique principalement) en 1^{re}, 2^e et 3^e lignes de traitement (13 études, 2 413 patients). Le traitement probabiliste était principalement une trithérapie de 7 à 14 jours (quadrithérapie avec bismuth dans une étude) ; le traitement orienté était le plus souvent une trithérapie IPP + clarithromycine + amoxicilline ou nitroimidazolé si souche sensible à la clarithromycine, IPP + amoxicilline + nitroimidazolé si souche résistante à la clarithromycine ; la durée variait de 7 à 14 jours. En

1^{re} ligne, la méta-analyse a montré une meilleure efficacité du traitement orienté (RR=1,16, IC95 % 1,10-1,23), y compris si le traitement probabiliste était une quadrithérapie avec bismuth (analyse en sous-groupe). En 2^e ligne, aucune différence significative n'a été mise en évidence (RR=1,11, IC95% 0,82-1,51) (mais manque de puissance) et aucune étude n'a été identifiée en 3^e ligne (113).

- Une autre méta-analyse réalisée en 2016 (13 ECR, 3512 patients) a confirmé les résultats de Lopez-Gongora (meilleure efficacité du traitement orienté en 1^{ère} ligne (RR=1,17 (IC95 % 1,11-1,24)) mais pas en 2^e ligne) (114). Le traitement probabiliste était soit une trithérapie (10/13 études), soit une quadrithérapie (trois études) ; le traitement orienté était principalement une trithérapie de 7 à 14 jours. Aucune différence significative des taux d'éradication n'était retrouvée selon la méthode d'évaluation de la sensibilité (culture avec antibiogramme ou PCR).

En France, une étude randomisée multicentrique en ouvert (Helicostic), en cours, a comparé le taux d'éradication de *H. pylori* chez 530 patients infectés, selon qu'ils reçoivent en 1^{re} ou 2^e ligne un traitement probabiliste ou un traitement orienté par les résultats des tests moléculaires de détection de la résistance aux antibiotiques (clarithromycine et lévofloxacine) (<http://www.helicobacter.fr/index.php/etudes-en-cours/helicostic>). Le traitement probabiliste en 1^{re} ligne était une trithérapie associant IPP+amoxicilline+clarithromycine 7 jours ; le traitement orienté était une trithérapie associant IPP+amoxicilline+clarithromycine 7 jours pour les souches clarithroS, IPP+amoxicilline+lévofloxacine 10 jours pour les souches clarithroR et lévofloxacineS, IPP+amoxicilline+métronidazole 14 jours pour les souches clarithroR et lévofloxacineR. Les premiers résultats présentés aux Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD) 2012 ont montré un taux d'éradication plus faible dans le bras traitement probabiliste (72,5 et 85,6 %, RR = 0,52 IC95 % [0,35-0,79]) ; les taux de résistance à la clarithromycine étaient de 20 % et ceux de la lévofloxacine de 15 %. Dans le bras traitement orienté, les taux d'éradication étaient de 87 % pour les souches sensibles à la clarithromycine et 81 % pour les souches sensibles à la lévofloxacine.

Enfin, une autre étude randomisée, non incluse dans les méta-analyses, menée au Pays basque espagnol¹⁹ chez 111 patients *H. pylori* +, a comparé en 1^{re} ligne une trithérapie associant IPP+amoxicilline+clarithromycine 10 jours orientée par les résultats de l'antibiogramme (souches sensibles à la clarithromycine) vs une trithérapie IPP+amoxicilline+clarithromycine 10 jours probabiliste. Les taux d'éradication (en ITT) étaient significativement plus élevés dans le groupe trithérapie orientée que dans le groupe trithérapie probabiliste : respectivement 94 et 67 % (OR=1,30, IC95 % 1,10-1,60, p<0,05) ; le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement était de cinq (IC95 % 3-13) (115).

6.1.3 Synthèse de la littérature

Dans les recommandations analysées, quand elle est disponible, l'étude de la sensibilité de la bactérie à la clarithromycine (par culture avec antibiogramme ou PCR) est recommandée avant de prescrire un traitement de 1^{re} ligne dans les pays avec une forte résistance à la clarithromycine. L'étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques est également recommandée en cas d'échec de la 1^{re} ligne ou de la 2^e ligne de traitement.

Deux méta-analyses récentes ont montré une meilleure efficacité du traitement orientée (IPP + deux antibiotiques) par rapport au traitement probabiliste en 1^{ère} ligne (trithérapie à base de clarithromycine de 7 à 14 jours le plus souvent). Deux études randomisées françaises et

¹⁹ Taux de résistance primaire à la clarithromycine de l'ordre de 20%.

espagnoles ont retrouvé un taux d'éradication de la trithérapie orientée à base de clarithromycine variant de 87 % (pour un traitement de 7 jours) à 94 % (pour un traitement de 10 jours).

6.1.4 Avis du groupe de rédaction

L'avis du groupe était consensuel concernant l'importance d'une évaluation préalable de la sensibilité aux antibiotiques notamment à la clarithromycine (par culture et antibiogramme et/ou par amplification génique à partir de biopsies gastriques) et d'un traitement orienté pour éviter la sélection de bactéries résistantes chez le patient, éviter d'administrer des antibiotiques inutiles, et préserver l'efficacité des antibiotiques ; le gain d'efficacité a été démontré principalement par rapport à un traitement probabiliste par trithérapie. Il est rappelé que le traitement de l'infection par *H. pylori* n'est pas urgent.

Les membres du groupe ont néanmoins souligné le manque de données médico-économiques sur cette question, le faible nombre de laboratoires réalisant ces techniques (une quinzaine réalisent actuellement la culture avec antibiogramme mais la réalisation technique ne nécessite pas de compétences ou matériel particuliers et les laboratoires pourront se former), l'absence de remboursement de la PCR à ce jour, les difficultés d'accès à la fibroscopie dans certains endroits, les possibles contre-indications de la gastroscopie/des biopsies et les risques liés à ces techniques, le refus possible du patient de réaliser une gastroscopie. En conséquence, si la gastroscopie et/ou si l'étude de la sensibilité aux antibiotiques ne sont pas réalisables, le traitement ne pourra être que probabiliste.

Les techniques PCR pour la détection des mutations associées à la résistance à la clarithromycine, bien que performantes (taux de concordance observés avec la culture + antibiogramme > 90 %), n'ont pas été positionnées dans la stratégie compte tenu de leur absence d'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale.

Le groupe s'accorde sur le principe d'un traitement guidé basé sur une trithérapie associant un IPP + deux antibiotiques : IPP + amoxicilline + clarithromycine si souche sensible à la clarithromycine. Si souche résistante à la clarithromycine, plusieurs options sont possibles :

- IPP + amoxicilline + lévofloxacine, si souche sensible à la lévofloxacine ;
- en cas de résistance à la lévofloxacine, quadrithérapie avec bismuth ;
- IPP + amoxicilline + métronidazole, avec un risque de moindre efficacité (voir chapitre 6.2.2.2).

En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline :

- si souche sensible à la clarithromycine, IPP + clarithromycine + métronidazole ;
- si souche résistante à la clarithromycine, quadrithérapie avec bismuth.

Concernant la durée du traitement orienté, le groupe s'accorde sur une durée de dix jours. En effet, aucune étude concernant la durée des traitements orientés n'a été identifiée ; la méta-analyse de Yuan montrant une meilleure efficacité de la trithérapie IPP + amoxicilline + clarithromycine 14j vs 10j n'incluait que des études avec traitements probabilistes, réalisées dans des pays avec des niveaux variables de résistance à la clarithromycine. De plus, l'étude randomisée de Martos (2014), menée au Pays basque espagnol a retrouvé un taux d'éradication de 94 % pour la trithérapie orientée de dix jours.

6.2. Traitements probabilistes en 1^{re} ligne

En l'absence d'évaluation de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques, les traitements prescrits sont probabilistes.

La trithérapie classique associant IPP + amoxicilline + clarithromycine pendant sept jours n'est plus recommandée en traitement probabiliste de 1^{re} ligne dans les pays avec un taux élevé de résistance à la clarithromycine (comme la France) (1, 2). Les nouveaux traitements probabilistes proposés en France ou à l'international associent trois antibactériens (antibiotiques et/ou bismuth) et un IPP souvent sur des durées plus longues (10 à 14 jours) (tableau 18). A noter que les IPP ont l'AMM dans l'éradication de *H. pylori* en association à une antibiothérapie appropriée, en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale avec infection par *H. pylori* (116).

En France, l'ensemble du traitement médicamenteux est pris en charge par l'assurance maladie y compris la quadrithérapie avec bismuth (Pylera®). Quel que soit le traitement, aucun n'est efficace à 100 %, ce qui rend nécessaire de contrôler l'efficacité de l'éradication (2).

Tableau 18 – Traitements d'éradication probabilistes de 1^{ère} ligne proposés dans les pays à fort taux de résistance à la clarithromycine et analysés dans les recommandations internationales

	IPP	Amoxicilline	Clarithromycine	Métronidazole /tinidazole	Autre
Trithérapie 10 ou 14j	X 2/j	1g X 2/j	500 mg X 2/j		
ou	X 2/j	1g X 2/j		500 mg X 2/j	
ou	X 2/j		500 mg X 2/j	500 mg X 2/j	
ou	X 2/j	1g X 2/j			Lévofloxacine 500 mg /j
Quadrithérapie concomitante 10j ou 14j	X 2/j	1g X 2/j	500 mg X 2/j	500 mg X 2/j	
Quadrithérapie séquentielle 10j ou 14j					
- 5 à 7j	X 2/j	1g X 2/j			
- Puis 5 à 7j	X 2/j		500 mg X 2/j	500 mg X 2/j	
Quadrithérapie hybride 14j					
- 7j	X 2/j	1g X 2/j			
- Puis 7j	X 2/j	1g X 2/j	500 mg X 2/j	500 mg X 2/j	
Quadrithérapie avec bismuth 10j	Omeprazole 20 mg X 2/j				Pylera® 3 gélules X4 /jour

* Bismuth + tétracycline + métronidazole.

6.2.1 Recommandations générales concernant le traitement probabiliste

Le choix du traitement probabiliste doit prendre en compte :

- les profils de résistance locaux aux antibiotiques (37, 117, 118) et l'expérience locale sur l'efficacité des traitements (119) ;
- la disponibilité des traitements, leur balance bénéfique/risque, leur coût (37, 117) ;
- la prise d'antibiotique préalable par le patient (notamment de macrolide ou de quinolone) (119).

Une étude de cohorte rétrospective menée en Corée du Sud a montré une association entre la prise préalable de macrolides et la résistance à la trithérapie standard (120). Étaient inclus dans l'étude les patients, issus d'une base de données hospitalières, ≥ 20 ans, *H. pylori* +, dont le diagnostic d'infection à *H. pylori* a été fait entre 1998 et 2011 (diagnostic par endoscopie + test rapide à l'uréase et/ou histologie), ayant reçu un traitement de sept jours par trithérapie standard à base de clarithromycine en 1^{re} ligne et ayant eu un contrôle d'éradication par TRUM 4 à 12 semaines après traitement. Les potentiels facteurs de risque liés à l'échec de la trithérapie ont été analysés.

Au total, les données de 3 181 patients ont été incluses dans l'étude. Le taux d'échec du traitement était de 14,8 %. En analyse multivariée, l'administration préalable de clarithromycine (OR=4,44, IC 95 % 2,42-7,54, $p < 0,001$) et d'autres macrolides (OR=2,41, IC 95 % 1,47-3,93, $p < 0,001$) est apparue comme facteur de risque indépendants d'échec du traitement (résultat non significatif pour la prise de céphalosporine et de quinolone). Chez les patients ayant consommé des macrolides préalablement (pour une infection respiratoire dans deux tiers des cas), la durée moyenne de prescription était de 17 jours et le taux d'échec de la trithérapie de 33,8 %. Ce taux d'échec était significativement plus élevé en cas de traitement antérieur par macrolide $>$ deux semaines par rapport à un traitement \leq deux semaines (44,8 et 29,3 %, $p = 0,047$). Le taux d'échec avait tendance à diminuer (mais non significatif) quand le délai entre la prise de macrolide et la trithérapie augmentait (40,9 % entre zéro et deux ans, 32,0% entre deux et quatre ans, 30,8 % $>$ quatre ans).

Dans l'étude multicentrique européenne menée entre 2008 et 2009 (voir chapitre 2.2), une association significative a été retrouvée entre la consommation de quinolones et la résistance à la lévofloxacine ($p = 0,0013$) et entre la consommation de macrolides à longue durée d'action (azithromycine) et la résistance à la clarithromycine ($p = 0,036$) (22).

Enfin, d'après Maastricht V, chez un individu donné, la notion d'une prise antérieure d'un des antibiotiques « clé » (dont clarithromycine et lévofloxacine) peut permettre de prévoir une résistance aux antibiotiques (3).

Les recommandations françaises du GEFH de 2017 préconisent de s'enquérir systématiquement auprès du patient d'un traitement antérieur par macrolide ou métronidazole, quelle qu'en soit l'indication, avant de prescrire un traitement d'éradication (35).

Les principales recommandations concernant le traitement probabiliste de 1^{re} ligne sont résumées dans le tableau 19.

Tableau 19 – Traitements probabilistes de l'infection à *H. pylori* en 1^{re} ligne – Synthèse des recommandations

	Recos GEFH, 2012	Recos Amérique du Sud, 2014	Recos Italie, 2015	Recos Canada, 2016	Recos Espagne, 2016	Recos Maastricht V, 2016	Recos GEFH, 2017
La trithérapie probabiliste à base de clarithromycine ne doit plus être utilisée en traitement probabiliste de 1 ^{re} ligne si résistance > 15-20 %	+					+	
	(grade NR)					(grade faible, NP très bas)	
Possibilité d'utiliser la trithérapie à base de clarithromycine et IPP en traitement probabiliste de 1 ^{ère} ligne à condition de la prescrire pendant 14j		+	+	+			
		(grade B, NP I)	(grade 1, NP 1a)	(zones avec résistance à clarithro < 15 % et efficacité > 85 %)			
				(grade fort, NP modéré)			
Utilisation de la quadrithérapie concomitante en 1 ^{re} ligne		+	+	+	+	+	+
		(zones avec résistance élevée à la clarithro)	(grade 1, NP 1a)	(grade fort, NP modéré)	(grade fort, NP modéré)	(zones avec résistance à la clarithro > 15 %)	
		(grade C, NP II-1)				(grade fort, NP bas)	
Utilisation de la quadrithérapie avec bismuth en 1 ^{re} ligne	+		+	+	+	+	+
	(si clarithro avant)		(alternative possible)	(grade fort, NP modéré)	(si allergie aux beta-lactamines)	(zones avec résistance à la clarithro > 15 %)	
	(grade NR)		(grade 1, NP 1b)		(grade fort, NP bas)	(grade fort, NP bas)	
Utilisation de la quadrithérapie séquentielle en 1 ^{re} ligne	+	+	+	-			
	(si pas de clarithro avant)	(zones avec résistance élevée à la clarithro)	(grade 1, NP 1a)	(grade fort, NP modéré)			
	(grade NR)	(grade B, NP I)					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Recos GEFH, 2012	Recos Amérique du Sud, 2014	Recos Italie, 2015	Recos Canada, 2016	Recos Espagne, 2016	Recos Maastricht V, 2016	Recos GEFH, 2017
Utilisation de la trithérapie à base de lévofloxacine en 1 ^{re} ligne		+ (zones avec résistance élevée à la clarithro et faible résistance aux quinolones) (grade C, NP I)		- (grade fort, NP très faible)			-

6.2.2 Place de la trithérapie à base de clarithromycine

6.2.2.1 Recommandations de bonne pratique

Maastricht IV et V ont recommandé l'abandon de la trithérapie probabiliste de sept jours à base de clarithromycine et IPP en 1^{re} ligne dans les régions avec des taux de résistance à la clarithromycine supérieurs à 15 % (1, 3). Ainsi, avec un taux de résistance à la clarithromycine > 20 %, dès 2012, la trithérapie à base de clarithromycine n'était plus recommandée en traitement probabiliste de 1^{re} ligne en France (2).

La trithérapie IPP + amoxicilline + clarithromycine (ou IPP + métronidazole + clarithromycine) de 14 jours est une des options de traitement possible dans les recommandations canadiennes de 2016, dans les zones avec résistance à la clarithromycine < 15 % ou efficacité prouvée localement > 85 % (118).

6.2.2.2 Autres données de la littérature

Une meilleure efficacité de la plupart des traitements par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine de sept jours qui ne semble pas s'accompagner d'une fréquence plus importante d'événements indésirables.

Depuis 2012, sept méta-analyses (117, 121-126) ont comparé divers traitements et la trithérapie à base de clarithromycine de sept jours. La majorité des études incluses dans ces méta-analyses ont été réalisées en Asie.

- Les taux moyens d'éradication (en intention de traiter) de la trithérapie à base de clarithromycine de sept jours varient de 58 à 73 %.
- Les différentes méta-analyses identifiées depuis 2012 retrouvent une meilleure efficacité de la plupart des traitements par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine de sept jours :
 - traitement séquentiel (117, 121-125) (tableau 25 en annexe 4) ;
 - quadrithérapie avec bismuth (117, 126) (tableau 26 en annexe 4) ;
 - quadrithérapie concomitante (117, 127, 128) (tableau 27 en annexe 4) ;
 - quadrithérapie hybride (117) (tableau 28 en annexe 4) ;
 - trithérapie à base de lévofloxacine 10 ou 14 jours (117).
- Cette efficacité supérieure ne semble pas s'accompagner d'une fréquence plus importante d'événements indésirables (117, 121, 125). Les principaux événements indésirables de la trithérapie sont ceux liés à ses différents composants (voir annexe 5).
- Concernant l'efficacité sur les souches résistantes :
 - sur les souches résistantes à la clarithromycine : les méta-analyses analysées ont montré une efficacité supérieure de la quadrithérapie séquentielle de dix jours (121, 122, 125) et de la quadrithérapie avec bismuth (126) par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine de sept jours dont l'efficacité est très affectée par la résistance (taux d'éradication de 14,3 % dans la méta-analyse de Venerito, 43 % dans la méta-analyse de Nyssen) ;
 - sur les souches résistantes au métronidazole : différence significative en faveur de la quadrithérapie séquentielle retrouvée dans la méta-analyse de Gatta (125), différence non significative entre quadrithérapie séquentielle et trithérapie dans la méta-analyse de Nyssen (121) ;

- sur les souches résistantes à la clarithromycine et au métronidazole : différence d'efficacité très nette en faveur de la quadrithérapie avec bismuth par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine sept jours (126), pas de différence significative entre quadrithérapie séquentielle et trithérapie (121, 125).

L'allongement de la durée de traitement de la trithérapie à base de clarithromycine améliore l'efficacité du traitement.

- Les méta-analyses de Yuan (129) et Li (117) ont retrouvé une augmentation significative des taux d'éradication lorsque que l'on allonge la durée de traitement de la trithérapie à base de clarithromycine, les taux les plus élevés étant obtenus avec la trithérapie de 14 jours (augmentation des taux d'éradication de l'ordre de 10 % par rapport à la trithérapie de sept jours (129)). Les taux d'éradication (ITT) obtenus avec la trithérapie à base de clarithromycine à 14 jours variaient entre 80 et 85 % ; ils restaient inférieurs à 80 % si la trithérapie était administrée dix jours. L'allongement de la durée de la trithérapie de sept à 14 jours s'accompagnait d'une augmentation de la fréquence des événements indésirables ; néanmoins, il n'y avait pas de différence significative de la fréquence des arrêts de traitement liés à des événements indésirables (129)(tableau 29 en annexe 4).
- Efficacité et tolérance comparées par rapport aux autres traitements dans les méta-analyses analysées
 - La trithérapie à base de clarithromycine de 14 jours apparaît aussi efficace que la quadrithérapie séquentielle de dix jours (121-123, 125, 130, 131) mais moins efficace que la quadrithérapie séquentielle administrée pendant 14 jours (130) ; il n'y a pas de différence significative en matière de fréquence d'événements indésirables (117, 121, 125, 130, 131) (tableau 25 en annexe 4).
 - La trithérapie à base de clarithromycine de dix jours semble moins efficace que la quadrithérapie séquentielle dix jours (121-123, 125) ; néanmoins, la méta-analyse de Nyssen montre une absence de différence significative entre les deux traitements dans les études postérieures à 2008 (121). Aucune différence significative n'est observée avec la quadrithérapie avec bismuth de dix jours (126) (tableau 26 en annexe 4) ou la quadrithérapie concomitante de dix jours (127) (tableau 27 en annexe 4). En revanche, dans la méta-analyse en réseau de Li (117), la trithérapie à base de clarithromycine de 10 à 14 jours semble moins efficace que la quadrithérapie concomitante, la quadrithérapie séquentielle, la quadrithérapie avec bismuth sans différence d'évènements indésirables.
 - Efficacité sur les souches résistantes à la clarithromycine : les méta-analyses de Liou (130), Gatta (125) et Losurdo (131) n'ont pas montré de différence significative entre quadrithérapie séquentielle 10 jours et trithérapie à base de clarithromycine 14 jours. On ne dispose pas de données comparatives quadrithérapie séquentielle 14 jours vs trithérapie à base de clarithromycine 14 jours sur les souches résistantes.

Une étude randomisée taiwanaise²⁰ en ouvert publiée récemment et non incluse dans les méta-analyses analysées a comparé une trithérapie de 14 jours (lansoprazole 30 mg X2/j, amoxicilline 1g X2/j et clarithromycine 500 mg X2/j), une quadrithérapie avec bismuth de dix jours (dicrtrate de bismuth tripotassique 300 mg X4/j, lansoprazole 30 mg X2/j, tétracycline 500 mg X4/j et et métronidazole 500 mg X3/j) et une quadrithérapie concomitante de dix jours (lansoprazole 30 mg

²⁰ Les taux de résistance à la clarithromycine à Taiwan sont de 15 % et les taux de résistance au métronidazole de 15 à 20 % (132).

X2/j, amoxicilline 1g X2/j, clarithromycine 500 mg X2/j et métronidazole 500 mg X2/j) chez 1 620 patients adultes *H. pylori* + (132).

- Les taux d'éradication en ITT étaient respectivement de 90,4 % (IC 95 % 87,6-92,6 %) pour la quadrithérapie avec bismuth de dix jours, 85,9 % (IC 95 % 82,7-88,6 %) pour la quadrithérapie concomitante de dix jours et 83,7 % (IC 95 % 80,4-86,6 %) pour la trithérapie de 14 jours. Ils étaient en faveur de la quadrithérapie avec bismuth qui différait significativement de la trithérapie ($p=0,001$) mais pas de la quadrithérapie concomitante ; les taux d'éradication de la trithérapie de 14 jours et de la quadrithérapie concomitante de dix jours ne différaient pas de manière significative.
- Sur les souches sensibles à la clarithromycine et au métronidazole, les taux d'éradication ne différaient pas de manière significative entre les différents traitements. En revanche, la quadrithérapie avec bismuth était plus efficace sur les souches résistantes à la clarithromycine (taux d'éradication respectifs 89, 72 et 48 %) ou en cas de résistance à la clarithromycine et au métronidazole (taux d'éradication respectifs 94, 59 et 37 %).
- Les taux d'événements indésirables étaient respectivement de 67, 58 et 47 %, pour la quadrithérapie avec bismuth, la quadrithérapie concomitante et la trithérapie ; ils étaient, significativement plus élevés pour la quadrithérapie avec bismuth ; les taux d'événements indésirables ayant entraîné un arrêt du traitement étaient de 10, 7 et 4 %.

Les trithérapies probabilistes associant IPP+amoxicilline+clarithromycine ou IPP+métronidazole+clarithromycine sont plus efficaces que celles associant IPP+amoxicilline+métronidazole.

Une méta-analyse d'études randomisées et observationnelles publiée en 2016 (94 études, 8 061 patients) a mis en évidence une moindre efficacité des trithérapies associant IPP + amoxicilline + métronidazole par rapport aux trithérapies associant IPP + amoxicilline + clarithromycine (taux d'éradication respectifs 70 et 77,1 %, OR=0,70, IC95 % 0,56-0,88) ou IPP + métronidazole + clarithromycine (taux d'éradication respectifs 66,4 et 77,7 %, OR=0,55, IC95 % 0,39-0,76). Lorsque les trithérapies étaient administrées pendant 14 jours, la différence d'efficacité n'était plus significative. Cette méta-analyse a montré également une réduction d'efficacité d'environ 30 % des trithérapies associant IPP + amoxicilline + métronidazole quand les souches étaient résistantes au métronidazole ; cette réduction était moindre avec l'allongement de la durée du traitement (25).

6.2.3 Place de la quadrithérapie séquentielle

6.2.3.1 Recommandations de bonne pratique

La quadrithérapie séquentielle ne fait plus partie des traitements recommandés en 1^{ère} ligne dans les recommandations les plus récentes (Maastricht V, recommandations espagnoles, canadiennes et françaises du GEFH) où elle a été remplacée par la quadrithérapie concomitante, en raison d'une meilleure efficacité quand on compare les deux quadrithérapies avec les mêmes durées (3, 35, 118, 133).

6.2.3.2 Autres données de la littérature

- Les taux moyens d'éradication (en intention de traiter) de la quadrithérapie séquentielle dix à 14 jours observés dans les méta-analyses variaient en général de 76 à 88 %. Il semble que les taux d'éradication aient diminué avec le temps ; ainsi, dans la méta-analyse récente de Nyssen, l'efficacité de la quadrithérapie séquentielle était moindre dans les études publiées après 2008 par rapport à celles publiées avant 2008 (93 et 80 %, $p<0,001$).

- Efficacité et tolérance comparées par rapport aux autres traitements dans les méta-analyses analysées :
 - meilleure efficacité de la quadrithérapie séquentielle dix jours par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine sept jours (117, 121-125) ou dix jours (121-123, 125) (tableau 25 en annexe 4) ; néanmoins, absence de différence significative comparativement à la trithérapie de dix jours au-delà de 2008 (121) ;
 - pas de différence significative d'efficacité, ni d'événements indésirables de la quadrithérapie séquentielle dix jours par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine 14 jours (121-123, 125, 130, 131) (tableau 25 en annexe 4), à la quadrithérapie avec bismuth (125) (tableau 30 en annexe 4), à la quadrithérapie hybride (117, 134-136)(tableau 34 en annexe 4) ;
 - par rapport à la quadrithérapie concomitante 10 à 14 jours, plusieurs méta-analyses n'ont pas retrouvé de différence significative d'efficacité (117, 134, 137) (tableau 33 en annexe 4) ; en revanche, une méta-analyse récente réalisée dans le cadre des recommandations de la *Canadian Association of GastroEnterology* incluant 14 ECR et ayant comparé quadrithérapie concomitante et quadrithérapie séquentielle aux mêmes doses et avec la même durée a montré une meilleure efficacité de la quadrithérapie concomitante : taux d'éradication respectifs (ITT) 85,7 et 79,7 %, RD 6 % (IC 95 % 3-9 %, $p < 0,0001$) (118, 133) ;
 - meilleure efficacité de la quadrithérapie séquentielle 14 jours par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine 14 jours (130)(tableau 25 en annexe 4).

Les événements indésirables étaient ceux des différents composants de la quadrithérapie. Le plus souvent peu sévères, ils consistaient principalement en des douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, altération du goût, glossites. Le taux d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables n'était pas renseigné (121, 122).

- Comparaison des différentes durées de traitement dans les méta-analyses analysées.

La méta-analyse de Gatta n'a pas retrouvé de différence significative selon la durée de la quadrithérapie séquentielle (10 ou 14 jours) (125).

- Efficacité sur les souches résistantes dans les méta-analyses analysées :
 - souches résistantes à la clarithromycine :
 - taux d'éradication de la quadrithérapie séquentielle 72,8 % à 75 % (121, 125), meilleure efficacité de la quadrithérapie séquentielle dix jours par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine sept jours (121, 125), pas de différence significative d'efficacité par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine 14 jours (125, 130) ou à la quadrithérapie avec bismuth (125) ;
 - les taux d'éradication obtenus avec la quadrithérapie concomitante étaient de 100 % vs 50 à 100 % pour la quadrithérapie séquentielle dans la méta-analyse de Kim (137), 92 et 62 % respectivement dans la méta-analyse de la *Canadian Association of GastroEnterology* (118) ;
 - souches résistantes au métronidazole :
 - taux d'éradication de la quadrithérapie séquentielle de l'ordre de 87 % (121, 125), meilleure efficacité de la quadrithérapie séquentielle dix jours par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine 7 jours, pas de différence significative d'efficacité par rapport à la quadrithérapie avec bismuth, meilleure efficacité de la trithérapie à base de clarithromycine 14 jours (125) ;

- les taux d'éradication obtenus avec la quadrithérapie concomitante variaient de 95 à 100 % vs 86 à 96 % pour la quadrithérapie séquentielle dans la méta-analyse de Kim (137), 97 et 82 % dans la méta-analyse de la *Canadian Association of GastroEnterology* (118) ;
- souches résistantes à la clarithromycine et au métronidazole :
 - taux d'éradication de la quadrithérapie séquentielle dix jours 37 % à 68 % (121, 125), pas de différence significative d'efficacité par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine 7 à 14 jours (121) ;
 - les taux d'éradication obtenus avec la quadrithérapie concomitante semblaient plus élevés que ceux obtenus avec la quadrithérapie séquentielle (voir chapitre 6.2.5.2) : 67 à 100 % pour la quadrithérapie concomitante vs 33 à 50 % pour la quadrithérapie séquentielle dans la méta-analyse de Kim (137) ; 79 et 47 % dans la méta-analyse de la *Canadian Association of GastroEnterology* (118).
- Observance.

Aucune différence significative d'observance n'a été observée entre quadrithérapie séquentielle 10-14 jours vs quadrithérapie concomitante 5-14 jours (de l'ordre de 92 % dans les deux groupes) (137) ou vs quadrithérapie hybride 14 jours (IPP et amoxicilline 14 jours, clarithromycine et métronidazole les sept derniers jours) (supérieure à 95 % dans les deux groupes) (135, 136).

6.2.4 Place de la quadrithérapie avec bismuth

La quadrithérapie avec bismuth associe un IPP, bismuth, tétracycline et métronidazole. En France, une spécialité, Pylera®, associe sous une même forme combinée tétracycline, métronidazole et sous citrate de bismuth potassique. En association à l'oméprazole, Pylera® a l'AMM depuis janvier 2012 dans l'éradication de *H. pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*. Pylera® est commercialisé en France depuis avril 2013. La durée du traitement recommandée dans l'AMM est de dix jours.

6.2.4.1 Recommandations de bonne pratique

Maastricht V considère la quadrithérapie avec bismuth comme une des deux options de traitements en 1^{ère} ligne dans les pays avec un taux de résistance à la clarithromycine > 15 %, l'autre option étant la quadrithérapie concomitante. Dans les pays avec des taux élevés de résistance combinée à la clarithromycine et au métronidazole (> 15%), la quadrithérapie avec bismuth est recommandée en 1^{ère} intention (grade fort, niveau de preuve bas) (3). Compte tenu de sa moindre dépendance aux résistances bactériennes, elle représente une des options de traitement recommandées en 1^{ère} ligne dans les autres recommandations les plus récentes : recommandations françaises du GEFH (35), recommandations espagnoles (133) et canadiennes (118).

En 2012 et 2017, les recommandations françaises du GEFH préconisaient son utilisation en 1^{ère} ligne, notamment chez les patients allergiques aux bêta-lactamines ou ayant reçu des macrolides quelle qu'en soit l'indication (2, 35). La quadrithérapie avec bismuth est le traitement recommandé de préférence en cas d'allergie aux bêta-lactamines par Maastricht IV (1) et les recommandations espagnoles de 2016 (133) (voir chapitre 6.2.8).

Maastricht V recommande une durée de traitement de 14 jours sauf si une durée de dix jours a prouvé son efficacité localement (grade faible, niveau de preuve très bas) (3).

6.2.4.2 Données de la HAS

En 2012, la Commission de la Transparence a attribué à Pylera® (138) un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV).

La Commission de la Transparence a conclu que Pylera® était un traitement de première intention pour l'éradication de *H. pylori* **en cas de maladie ulcéreuse**, en raison de son efficacité non affectée par la résistance à la clarithromycine et, dans une moindre mesure, au métronidazole.

Elle recommande de surveiller l'observance du traitement compte tenu de sa lourdeur (trois gélules quatre fois par jour de Pylera®, plus deux prises par jour d'IPP, pendant dix jours) et de ses effets indésirables gastro-intestinaux (selles anormales et/ou décolorées, douleurs abdominales, nausées) et neurologiques (céphalées, vertiges, somnolence, asthénie) et élévation des transaminases.

L'avis de la Commission de la Transparence s'est appuyé sur les deux essais contrôlés randomisés de non infériorité en ouvert (mais évaluation des résultats en aveugle) ayant comparé Pylera® + oméprazole dix jours vs amoxicilline + clarithromycine + oméprazole dix jours (étude HPST99-CUS01, réalisée aux Etats-Unis entre 1999-2000, 299 patients randomisés) et vs amoxicilline + clarithromycine + oméprazole sept jours (étude PYLHp07-01, réalisée en Europe entre 2008-2009, 440 patients randomisés).

- Efficacité.
 - Dans les deux études, Pylera® a été non inférieur sur le taux d'éradication de *H. pylori* à l'association amoxicilline/clarithromycine/oméprazole dix jours (92,5 % vs 87,1 %) ou sept jours (93,3 % vs 69,6 %) dans l'analyse per protocole.
 - Dans l'étude versus amoxicilline/clarithromycine/oméprazole sept jours, l'analyse en ITT a montré la supériorité de Pylera® (79,8 % vs 55,4 % ; différence 24,4 %, IC95 % différence [15,5 ; 33,3 %] ; $p < 0,001$).
- Efficacité sur les souches résistantes : la résistance de *H. pylori* aux antibiotiques n'a eu que peu d'influence sur l'efficacité de Pylera®. Le taux d'éradication obtenus avec Pylera® ont été plus élevés que ceux obtenus avec amoxicilline/clarithromycine/oméprazole sept jours sur les souches résistantes au métronidazole (90,5 % versus 68,3 %) et à la clarithromycine (90,9 % versus 2/25).
- Tolérance : le profil de tolérance était satisfaisant dans les essais : les effets indésirables les plus fréquents avec l'association omeprazole + Pylera® étaient digestifs (selles anormales/décolorées, douleurs abdominales, nausées), neurologiques (céphalées, vertige, somnolence), asthénie et augmentation transitoire des transaminases.

6.2.4.3 Autres données de la littérature

- Les taux moyens d'éradication (en intention de traiter) de la quadrithérapie avec bismuth observés dans les méta-analyses variaient de 82 à 85 % (125, 126) . A noter que Pylera® n'était utilisée que dans peu d'études ; dans la majorité des cas, la quadrithérapie avec bismuth associait des composants indépendants dont la nature, la dose et la fréquence d'administration pouvaient différer de Pylera®.
- Efficacité/tolérance comparée par rapport aux autres traitements dans les méta-analyses :
 - quadrithérapie avec bismuth 10-14 jours vs traitement séquentiel ou hybride : pas de différence significative d'efficacité, ni d'événements indésirables (117, 125) (tableaux 30 et 31 en annexe 4) ;

- quadrithérapie avec bismuth 10-14 jours vs quadrithérapie concomitante dix à 14 jours : différence significative d'efficacité en faveur de la quadrithérapie concomitante, pas de différence significative d'évènements indésirables (117) (tableau 32 en annexe 4) ;
- quadrithérapie avec bismuth 10 jours ou 10-14 jours vs trithérapie à base de clarithromycine sept jours : différence significative d'efficacité en faveur de la quadrithérapie avec bismuth, pas de différence significative de fréquence d'évènements indésirables (117, 126). La méta-analyse de Li a retrouvé des taux d'éradication plus élevés lorsqu'on compare quadrithérapie avec bismuth 10-14 jours vs trithérapie 10-14 jours (117) ; en revanche, pas de différence significative d'efficacité entre quadrithérapie avec bismuth dix jours vs trithérapie dix jours ou quadrithérapie avec bismuth sept jours vs trithérapie sept jours pour Venerito (126) (tableau 26 en annexe 4).
- Tolérance (voir annexe 5) :
 - Risque d'encéphalopathie : en France, les sels de bismuth avaient fait l'objet de retrait du marché en 1975 en raison de leur toxicité neurologique notamment du risque d'encéphalopathie. Néanmoins, Pylera® contient une faible quantité de bismuth (1 680 mg/jour *versus* 5 à 20 g/jour), est constitué d'un sel différent de ceux incriminés dans les encéphalopathies (sous-citrate de bismuth potassique *versus* sels insolubles), est prescrit sur une plus courte durée de traitement (dix jours *versus* un mois à 30 ans). Dans les essais examinés lors de l'instruction de l'AMM, les concentrations plasmatiques de bismuth sont restées inférieures au seuil toxique de 50 µg/l et sont revenues en dessous du seuil de détection chez la majorité des patients à la semaine 10.
 - Pylera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques²¹ comprenant un programme de surveillance renforcée ayant pour objectif de surveiller les effets indésirables neurologiques potentiellement liés au bismuth et pouvant évoquer une encéphalopathie au bismuth. Dans ce cadre, une procédure spécifique a été mise en place comportant un formulaire de déclaration spécifique pour notifier les évènements indésirables neurologiques et le dosage centralisé du bismuth plasmatique en cas de suspicion d'encéphalopathie.
Le plan de gestion des risques est assorti d'un suivi national de pharmacovigilance confié au CRPV d'Angers (140) (voir annexe 5). D'avril 2013 à juin 2015, 406 cas (dont 78 graves) ont été notifiés. Les principaux évènements indésirables étaient gastro-intestinaux, majoritairement non graves et attendus (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, selles noires), à l'exception de quatre cas de pancréatite aigüe et un cas de colite pseudomembraneuse ; les effets neuropsychiatriques étaient également fréquents et peu graves (céphalées, dysgueusie, vertiges, migraine). Aucun diagnostic de neuropathie périphérique, ni d'encéphalopathie bismuthée ou induite par le métronidazole n'a été authentifié ; il a été néanmoins signalé que la notification souvent tardive des cas rendait difficilement applicable la procédure mise en place pour réaliser le dosage plasmatique centralisé du bismuth. Le comité de pharmacovigilance de l'ANSM a souligné par ailleurs « la lourdeur du traitement par Pylera® (nombre important de gélules par jour) ainsi que son caractère « inconfortable » pouvant conduire à l'arrêt du traitement ; 77 patients ont interrompu le traitement durant le suivi.

²¹ Site de l'ANSM consulté le 19/01/2016 (<http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PYLERA>).

- Une méta-analyse publiée en 2008 (35 ECR, 4763 patients) a comparé les traitements par bismuth (bismuth seul ou associé à un IPP et/ou des antibiotiques) aux autres traitements anti-*H. pylori* chez des patients *H. pylori* + (139). Les durées de traitement par thérapie avec bismuth variaient de sept à 56 jours et les doses quotidiennes de bismuth de 400 à 2100 mg. Aucun décès, ni neurotoxicité sévère n'a été rapporté. Aucune différence significative n'a été observée concernant la fréquence globale d'événements indésirables et notamment d'événements indésirables entraînant un arrêt du traitement, concernant également la fréquence de douleurs abdominales, diarrhée, vertiges, céphalées, goût métallique dans la bouche, nausées-vomissements ; des selles foncées étaient plus fréquentes dans le groupe traitement avec bismuth. A noter que seules 4/35 études mettaient à disposition des participants un questionnaire de recueil des événements indésirables.
- Comparaison des différentes durées de traitement dans les méta-analyses analysées.

La méta-analyse d'essais randomisés de Yuan (129) n'a pas retrouvé de différence significative d'efficacité, ni d'événements indésirables selon la durée de la quadrithérapie avec bismuth (7, 10 ou 14j) (mais le nombre d'études et de patients inclus était faible).

- Efficacité sur les souches résistantes dans les méta-analyses analysées :
 - souches résistantes à la clarithromycine : pas de différence significative d'efficacité entre quadrithérapie avec bismuth 10-14j et quadrithérapie séquentielle 10j (125) ;
 - souches résistantes au métronidazole : l'efficacité de la quadrithérapie avec bismuth ne semblait pas affectée par la résistance au métronidazole dans la méta-analyse de Venerito (126) ; pas de différence significative d'efficacité entre quadrithérapie avec bismuth 10-14j et traitement séquentiel 10j (125) ;
 - souches résistantes à la clarithromycine et au métronidazole : différence d'efficacité très nette en faveur de la quadrithérapie avec bismuth par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine (126).

A noter que la prise d'une quadrithérapie avec bismuth ne semble pas induire de résistance à la tétracycline (24).

- Observance :
 - quadrithérapie avec bismuth dix jours vs trithérapie à base de clarithromycine sept jours : pas de différence significative (95 à 100% dans les deux groupes) (126).

Une étude randomisée taiwanaise²² en ouvert publiée récemment (voir chapitre 6.2.2.2) ayant comparé une trithérapie de 14 jours, une quadrithérapie avec bismuth de dix jours et une quadrithérapie concomitante de dix jours chez 1 620 patients adultes *H. pylori* + a montré une meilleure efficacité de la quadrithérapie avec bismuth notamment sur les souches résistantes à la clarithromycine ou à la clarithromycine et au métronidazole; les événements indésirables liés à la quadrithérapie avec bismuth étaient également plus fréquents (132).

²² Les taux de résistance à la clarithromycine à Taiwan sont de 15 % et les taux de résistance au métronidazole de 15 à 20 % (132).

6.2.5 Place de la quadrithérapie concomitante

6.2.5.1 Recommandations de bonne pratique

Maastricht V considère la quadrithérapie concomitante comme une des deux options de traitements en 1^{ère} ligne dans les pays avec un taux de résistance à la clarithromycine > 15 %, l'autre option étant la quadrithérapie avec bismuth (grade fort, niveau de preuve modéré) (3). Elle représente avec la quadrithérapie avec bismuth une des deux options de traitement en 1^{ère} ligne pour les recommandations françaises du GEFH en 2017 ; elle doit être privilégiée chez les patients n'ayant pas reçu préalablement de clarithromycine (35). La quadrithérapie concomitante est également préconisée en 1^{ère} ligne comme traitement de 1^{ère} intention en Espagne (133) ou comme une des options de traitement au Canada (118), en Italie (36) ou en Amérique du Sud dans les zones avec un fort taux de résistance à la clarithromycine et au métronidazole (grade C, NP II-1) (38).

6.2.5.2 Autres données de la littérature

Méta-analyses

- Les taux moyens d'éradication (en intention de traiter) de la quadrithérapie concomitante variaient de 81 à 91 %.
- Efficacité et tolérance comparées par rapport aux autres traitements :
 - meilleure efficacité de la quadrithérapie concomitante par rapport à la trithérapie de sept jours (127, 128). Pas de différence significative d'efficacité entre quadrithérapie concomitante de dix jours et trithérapie de dix jours dans la méta-analyse récente de Lin (127). En revanche, dans la méta-analyse en réseau de Li, taux d'éradication supérieur de la quadrithérapie concomitante par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine quelle que soit la durée des traitements (sept jours ou 10 à 14 jours) (117) (tableau 27 en annexe 4) ;
 - meilleure efficacité de la quadrithérapie concomitante de 10 à 14 jours par rapport à la quadrithérapie avec bismuth 10 à 14 jours sans différence significative de taux d'événements indésirables dans la méta-analyse en réseau de Li (117). Mais pas de comparaison directe Pylera® – quadrithérapie concomitante identifiée (tableau 32 en annexe 4) ;
 - aucune différence significative d'efficacité, ni d'événements indésirables n'est observée entre quadrithérapie concomitante de 10 à 14 jours et la quadrithérapie séquentielle (117, 127, 134, 137) (tableau 33 en annexe 4) ou la quadrithérapie hybride (117, 134-136) (tableau 35 en annexe 4). Néanmoins, lorsque l'on compare la quadrithérapie concomitante et la quadrithérapie séquentielle aux mêmes doses et avec la même durée, une méta-analyse réalisée dans le cadre des recommandations de la *Canadian Association of GastroEnterology* a retrouvé une efficacité plus élevée de la quadrithérapie concomitante par rapport à la quadrithérapie séquentielle (voir chapitre 6.2.3.2) (118, 133).
- Efficacité sur les souches résistantes : la quadrithérapie concomitante semble plus efficace que la quadrithérapie séquentielle sur les souches résistantes, notamment en cas de résistance combinée à la clarithromycine et au métronidazole (voir chapitre 6.2.3.2).
- Observance.

Les données d'observance disponibles ne montrent pas de différence significative entre quadrithérapie concomitante cinq à 14 jours et trithérapie à base de clarithromycine (127), quadrithérapie séquentielle (127, 137) ou quadrithérapie hybride (135, 136).

Essais randomisés (non inclus dans les méta-analyses)

Un essai contrôlé randomisé, en ouvert (mais évaluation des résultats en aveugle), monocentrique, mené en Grèce²³ de janvier 2013 à septembre 2014 a comparé les taux d'éradication en 1^{ère} ligne obtenus avec un quadrithérapie concomitante de dix jours vs une quadrithérapie séquentielle de dix jours (141).

- L'étude incluait 364 patients *H. pylori* + (diagnostic par au moins un test positif parmi le test respiratoire à l'urée marquée, le test rapide à l'uréase ou l'histologie) : patients atteints d'ulcère peptique ou de dyspepsie non ulcéreuse, âgés de 18 à 80 ans, n'ayant jamais reçu de traitement d'éradication anti-*H. pylori*. Les patients étaient répartis en deux groupes (182 patients dans chaque groupe) :
 - un groupe ayant reçu un quadrithérapie concomitante de dix jours (pantoprazole 40 mgX2/j, clarithromycine 500 mgX2/j, amoxicilline 1gX2/j, métronidazole 500 mgX2/j) ;
 - un autre groupe ayant reçu un quadrithérapie séquentielle de dix jours (pantoprazole 40 mgX2/j et amoxicilline 1gX2/j pendant cinq jours puis pantoprazole 40 mgX2/j, clarithromycine 500 mgX2/j et métronidazole 500 mgX2/j pendant cinq jours).
- Le critère d'évaluation principal était le taux d'éradication de *H. pylori* (contrôle d'éradication par test respiratoire à l'urée marqué quatre semaines après la fin du traitement). Les autres critères d'évaluation étaient l'observance et la survenue d'événements indésirables. L'analyse était réalisée en intention de traiter et en per-protocole (exclusion des sujets avec observance < 80 %). En cas d'échec du traitement, une analyse du profil de résistance de la souche était réalisée (culture avec antibiogramme).
- L'analyse a mis en évidence une différence significative en faveur de la quadrithérapie concomitante en ITT (84,6 et 70,9 %, OR=2,31, IC95 % 1,37-3,89, p<0,002) et en PP (90,6 et 78,1 %, OR=2,95, IC95 % 1,54-5,67, p=0,001) après ajustement sur l'âge, le sexe, la pathologie initiale (ulcère ou dyspepsie non ulcéreuse).
- L'observance était excellente et non significativement différente dans les deux groupes quadrithérapie concomitante et séquentiel (respectivement 99,5 et 96,2 %, p=0,067). Des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement sont survenus chez 7 % des patients du groupe quadrithérapie concomitante (diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, rash avec prurit) vs 2,5 % des patients du groupe quadrithérapie séquentielle (diarrhée, leucopénie). Un goût métallique dans la bouche, de la diarrhée, des douleurs abdominales représentaient les événements indésirables les plus fréquents ; la diarrhée était plus fréquente dans le groupe quadrithérapie concomitante (32,7 et 12,9 %, p< 0,0001).

L'étude randomisée taiwanaise en ouvert de Liou et al. (voir chapitre 6.2.2.2) ayant comparé une trithérapie de 14 jours, une quadrithérapie avec bismuth de dix jours et une quadrithérapie concomitante de dix jours chez 1 620 patients adultes *H. pylori* + n'a pas retrouvé de différence significative d'efficacité de la quadrithérapie concomitante vs quadrithérapie avec bismuth ou vs trithérapie de 14 jours. En revanche, les taux d'éradication de la quadrithérapie concomitante étaient plus élevés que ceux de la trithérapie de 14 jours sur les souches résistantes à la clarithromycine (taux d'éradication respectifs 72 et 48 %) ou en cas de résistance à la clarithromycine et au métronidazole (taux d'éradication respectifs 59 et 37 %) (132).

6.2.5.3 Durée de la quadrithérapie concomitante

La durée du traitement recommandée varie de 10 à 14 jours (36, 38). Les recommandations les plus récentes préconisent une durée de traitement de 14 jours (grade faible) (3, 35, 118, 133).

²³ Zone avec taux de résistance à la clarithromycine > 20%.

Ces recommandations s'appuient sur les données suivantes :

- Une méta-analyse d'essais randomisés (19 études, 2070 patients) ayant comparé la quadrithérapie concomitante et la trithérapie standard a retrouvé une « tendance » à une augmentation des taux d'éradication de la quadrithérapie concomitante avec l'allongement de la durée du traitement (83 à 88 % pour 3-5 jours vs 90 %-91 % pour 10-14 jours) (128).
- Une étude multicentrique comparative prospective non randomisée, a comparé une quadrithérapie concomitante standard de dix jours avec simple dose d'IPP vs une quadrithérapie concomitante de 14 jours optimisée avec doublement des doses d'IPP (étude non publiée, présentée à l'*United European Gastroenterology Week* en 2014). Au total, 827 patients consécutifs ont été inclus dans l'étude : 356 ont reçu le traitement de dix jours et 471 le traitement optimisé de 14 jours. L'analyse a mis en évidence une différence significative en faveur de la quadrithérapie concomitante de 14 jours en ITT (86 et 91 %, $p=0,01$) et en PP (86 et 93 %, $p=0,01$). La fréquence d'événements indésirables (goût métallique, diarrhées, douleurs abdominales, nausées) était plus élevée avec la quadrithérapie concomitante de 14 jours (32 et 44 %, $p=0,05$). L'observance était non significativement différente (94 et 95 %) (142).
- L'étude OPTRICON a comparé une trithérapie à base de clarithromycine optimisée de 14 jours et une quadrithérapie concomitante optimisée de 14 jours, avec doublement des doses d'IPP. Il s'agissait d'une étude multicentrique, comparative prospective non randomisée en deux temps, menée en Espagne²⁴ de juillet à décembre 2013, dans le cadre du registre européen Hp-EuReg : pendant les trois premiers mois, 402 patients *H. pylori* + ont reçu une trithérapie associant oméprazole 40 mgX2/j, clarithromycine 500 mgX2/j, amoxicilline 1gX2/j pendant 14 jours (traitement OPT-TRI) ; pendant les trois mois suivants, 375 patients *H. pylori* + ont reçu une quadrithérapie concomitante associant oméprazole 40 mgX2/j, clarithromycine 500 mgX2/j, amoxicilline 1gX2/j et métronidazole 500 mgX2/j pendant 14 jours (traitement OPT-CON). Les deux groupes ne différaient pas significativement sur le plan des caractéristiques démographiques et cliniques. L'analyse a mis en évidence un taux d'éradication > 90 % en ITT et PP pour la quadrithérapie concomitante et une différence significative en faveur de la quadrithérapie concomitante optimisée par rapport à la trithérapie optimisée en ITT (90,4 et 81,3 %, $p<0,001$) et en PP (93,8 et 81,3 %, $p<0,001$). La fréquence d'événements indésirables (diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, fatigue) était plus élevée avec la quadrithérapie concomitante (46,9 et 37,1 %, $p=0,016$) mais elle n'entraînait pas plus d'arrêts de traitement (143).

6.2.6 Place de la quadrithérapie hybride

6.2.6.1 Recommandations de bonne pratique

Aucune des recommandations analysées ne propose l'utilisation d'une quadrithérapie hybride en 1^{re} ligne (2, 3, 36, 38, 39, 118).

6.2.6.2 Autres données de la littérature

- Les taux moyens d'éradication (en intention de traiter) de la quadrithérapie hybride variaient de 85 à 87 % dans les méta-analyses analysées ; il était de 89 % (IC 95 % 81 à 94 %) dans la méta-analyse en réseau de Li (117).

²⁴ La résistance à la clarithromycine en Espagne était de l'ordre de 14 % dans l'étude européenne réalisée en 2008-2009 (22).

- Efficacité et tolérance comparées par rapport aux autres traitements.
- meilleure efficacité de la quadrithérapie hybride par rapport à la trithérapie à base de clarithromycine 7 jours dans la méta-analyse en réseau de Li (117) (tableau 28 en annexe 4) ;
- aucune différence significative d'efficacité, ni d'événements indésirables n'est observée entre quadrithérapie hybride et trithérapie à base de clarithromycine 10 à 14 jours (117) (tableau 28 en annexe 4), quadrithérapie séquentielle (tableau 34 en annexe 4) ou quadrithérapie concomitante (tableau 35 en annexe 4) quelle que soit la durée (117, 134-136) ou avec la quadrithérapie avec bismuth (tableau 31 en annexe 4)(117).
- Efficacité sur les souches résistantes.

Pas de données identifiées dans les méta-analyses analysées.

- Observance.

Dans les méta-analyses recensées, les taux d'observance sont supérieurs à 95 %, sans différence significative entre quadrithérapie hybride et quadrithérapie concomitante ou séquentiel (135, 136).

6.2.7 Place de la trithérapie à base de lévofloxacine

La trithérapie à base de lévofloxacine n'est pas proposée comme traitement de 1^{re} ligne dans les recommandations analysées, compte tenu des niveaux élevés et croissants de résistance aux quinolones. Les recommandations sud-américaines proposent la trithérapie à base de lévofloxacine dans les zones avec résistance élevée à la clarithromycine et avec faible résistance aux quinolones (38). Les recommandations canadiennes la rejettent explicitement en 1^{ère} ligne en raison d'une efficacité globale < 80 % dans la plupart des études et ≤ 50 % en cas de résistance (118) ; elle est également déconseillée par les recommandations du GEFH de 2017 (35). Pour mémoire, le taux de résistance de la lévofloxacine est estimé à 15-17 % en France.

La méta-analyse de Chen et al. (144) (41 études, 4574 patients) a confirmé la faible efficacité de la trithérapie à base de lévofloxacine en cas de résistance. Le taux d'éradication était de 80,7 % (IC 95 % 77,1-83,7 %) en 1^{re} ligne. Il chutait à moins de 40 % sur les souches résistantes à la lévofloxacine. Le traitement semblait plus efficace quand il était donné en une seule prise. L'efficacité n'était pas plus élevée quand la posologie de lévofloxacine dépassait 500 mg/j.

Dans la méta-analyse en réseau de Li (117), les taux d'éradication (ITT) obtenus avec la trithérapie à base de lévofloxacine était de 76 % (IC95 % 0,76-0,81) pour le traitement de sept jours, 90 % (IC95 % 84-94) pour le traitement de 10 à 14 jours. L'efficacité de la trithérapie à base de lévofloxacine de 10 à 14 jours était plus élevée que celle de la trithérapie à base de clarithromycine de sept jours (RR =1,23, IC95 % 1,16-1,29) ; la différence était non significative pour la trithérapie à base de lévofloxacine de sept jours. Les taux d'éradication et d'effets indésirables obtenus avec la trithérapie à base de lévofloxacine de 10 à 14 jours ne différaient pas de ceux de la quadrithérapie concomitante 10 à 14 jours (RR=1,01, IC95 % 0,95-1,07), de la quadrithérapie avec bismuth (RR=1,05, IC95 % 0,995-1,11), de la trithérapie à base de clarithromycine 10 à 14 jours, de la quadrithérapie hybride ou séquentielle.

Trois méta-analyses d'essais randomisés ayant comparé l'efficacité et la tolérance en 1^{ère} ligne d'une trithérapie à base de lévofloxacine vs une trithérapie à base de clarithromycine n'ont pas retrouvé globalement de différence significative d'efficacité entre les deux traitements (méta-analyses de Ye, dix études, 2 676 patients) (145), de Xiao (neuf études, 2 512 patients) (146) et de Peedikayil, sept études, 1 782 patients (147)). Dans les méta-analyses de Ye et Xiao, l'analyse en sous-groupes a montré une différence significative en faveur de la trithérapie à base de lévofloxacine pour les traitements de dix jours ou les études réalisées en Europe. Les données d'efficacité sur les souches résistantes n'étaient pas renseignées. Aucune différence significative

entre les deux traitements n'a été retrouvée concernant les taux d'événements indésirables ou d'arrêts de traitement liés à des événements indésirables (145-147).

Dans les méta-analyses, les principaux événements indésirables rapportés dans les groupes traités par trithérapie à base de lévofloxacine consistaient en altération du goût, nausées, diarrhées, douleurs abdominales, céphalées, vertiges, myalgies (145, 147). Les effets indésirables de la lévofloxacine figurent en annexe 5.

6.2.8 Quel traitement en cas d'allergie aux beta-lactamines ?

Chez les patients allergiques aux beta-lactamines, en 1^{re} ligne, les recommandations de Maastricht V (3), les recommandations françaises du GEFH (35) et les recommandations espagnoles de 2016 (133) préconisent une quadrithérapie avec bismuth (NP bas) dans les régions avec un taux de résistance élevé à la clarithromycine.

Gisbert et al. ont réalisé en Espagne une étude prospective multicentrique non randomisée chez 162 patients adultes *H. pylori* + consécutifs, allergiques aux beta-lactamines (148). Une trithérapie IPP+clarithromycine+métronidazole sept jours a été administrée aux 112 premiers patients et une quadrithérapie avec bismuth dix jours aux 50 patients suivants. En cas d'échec de la trithérapie IPP+clarithromycine+métronidazole, les patients recevaient une quadrithérapie avec bismuth ou une trithérapie IPP+clarithromycine+lévofloxacine dix jours ; en cas d'échec de la quadrithérapie avec bismuth, ils recevaient une trithérapie IPP+clarithromycine+lévofloxacine dix jours. Aucune étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques n'a été réalisée. En 1^{ère} ligne, les taux d'éradication en ITT pour la trithérapie IPP+clarithromycine+métronidazole sept jours et la quadrithérapie avec bismuth dix jours étaient respectivement de 57 % (IC95 % 47-67) et 74 % (IC95 % 61-87) ($p < 0,05$) ; l'observance était respectivement de 94 et 98 % et la fréquence d'événements indésirables de 14 % dans les deux groupes (tous faibles ou modérés).

6.2.9 Choix de l'IPP

La réponse aux IPP dépend de la capacité du patient à métaboliser la molécule, ce qui est génétiquement déterminé par les polymorphismes des cytochromes CYP2C19 et MDR ; ces polymorphismes pourraient affecter les taux d'éradication anti-*H. pylori* de manière variable selon le type d'IPP utilisé (3).

En 2009, la HAS lors de la réévaluation des IPP concluait « Dans la trithérapie de l'ulcère gastroduodéal associé à *H. pylori*, il n'a pas en général été montré de différence d'efficacité entre les IPP en termes d'éradication de *H. pylori*. Il n'a pas mis en évidence de différence entre les IPP pour la survenue d'effets indésirables. Rien ne permet donc de recommander un IPP plutôt qu'un autre » (116, 149).

D'après Maastricht V (3), l'esoméprazole et le rabéprazole peuvent être préférés en Europe et en Amérique du Nord où la prévalence de « métaboliseurs rapides » est élevée (grade des recommandations faible, niveau de preuve bas). En revanche, les recommandations espagnoles (133) et canadiennes de 2016 (118) ne préconisent pas le recours à un IPP plutôt qu'un autre.

La méta-analyse d'essais randomisés (35 études, 5998 patients) de McNicholl (150) a comparé l'efficacité de trithérapies (IPP + amoxicilline + clarithromycine sept jours majoritairement) utilisant différents IPP chez des patients infectés par *H. pylori*. Les taux d'éradication étaient plus élevés chez les patients sous esoméprazole (OR=1,32, IC 95 % 1,01-1,73, NNT=21) ou rabéprazole (OR=1,21, IC 95 % 1,02-1,42, NNT=23) vs IPP de 1^{ère} génération (oméprazole, pantoprazole et lansoprazole). L'analyse de l'efficacité de la trithérapie en fonction du génotype CYP2C19 n'a pas mis en évidence de différence significative. En revanche, la comparaison rabéprazole ou esoméprazole vs IPP de 1^{ère} génération montrait une différence significative en faveur du rabéprazole ou de l'esoméprazole chez les métaboliseurs rapides (OR, 1,37, IC95 % 1,02-1,84) mais pas chez les métaboliseurs lents. Les auteurs de la méta-analyse restaient prudents sur les

conclusions compte tenu de la courte durée (sept jours) des traitements, de leur hétérogénéité ainsi que de la taille d'effet faible.

Une autre méta-analyse d'essais randomisés (huit études, 2 598 patients) (151) a comparé l'efficacité de trithérapies (IPP + amoxicilline + clarithromycine sept jours majoritairement) utilisant l'oméprazole ou l'esoméprazole chez des patients infectés par *H. pylori*. Les trithérapies de sept jours incluant l'esoméprazole 20 mg ou l'oméprazole 20 mg ne différaient pas significativement sur le plan de l'efficacité. Les trithérapies avec esoméprazole 40 mg étaient plus efficaces que celles avec oméprazole 20 mg (RR=1,16, IC95 % 1,01-1,32), sauf chez les patients asiatiques. Aucune différence significative de tolérance n'était observée.

6.2.10 Synthèse de la littérature concernant le traitement probabiliste de 1^{re} ligne

De nombreuses méta-analyses d'essais randomisés ont été identifiées. Néanmoins, elles présentent plusieurs limites parmi lesquelles on peut noter :

- la qualité méthodologique modérée des études incluses (absence fréquente d'aveugle) ;
- une hétérogénéité parfois importante liée à la variété des populations incluses (pays, comorbidités, prévalence de l'infection, profil de résistance aux antibiotiques) et des traitements évalués (types d'IPP ou d'antibiotique, doses et fréquence d'administration, durée du traitement, etc.) ;
- la réalisation des études dans des pays avec une prévalence de l'infection à *H. pylori* et des profils de résistance aux antibiotiques souvent non comparables à ceux de la France (études majoritairement asiatiques, rareté des études françaises).

- **Trithérapie à base de clarithromycine (IPP + clarithromycine + amoxicilline ou IPP + clarithromycine + métronidazole)**

La trithérapie probabiliste de 7 jours à base de clarithromycine et IPP en 1^{ère} ligne ne permet pas d'obtenir des taux d'éradication suffisants (58 à 73 %) dans les régions avec des taux de résistance à la clarithromycine supérieurs à 15 % comme c'est le cas en France.

Dans les méta-analyses, les taux moyens d'éradication de la trithérapie probabiliste de 7 jours (en intention de traiter (ITT)) étaient significativement plus faibles que ceux obtenus avec les quadrithérapies (séquentielle, hybride, concomitante, avec bismuth).

L'allongement de la durée de la trithérapie améliorait l'efficacité du traitement, les taux d'éradication les plus élevés étant obtenus avec la trithérapie de 14 jours (amélioration d'environ 10 %). Dans les méta-analyses, les taux moyens d'éradication (en ITT) obtenus avec la trithérapie de 14 jours variaient entre 80 et 85 % ; ils restaient inférieurs à 80 % si la trithérapie était administrée dix jours. L'allongement de la durée de la trithérapie de 7 à 14 jours s'accompagnait d'une augmentation de la fréquence des événements indésirables, sans entraîner plus d'arrêts de traitement. La comparaison de la trithérapie 10 ou 14 jours avec les autres traitements donnait des résultats variables selon les méta-analyses. La trithérapie de 14 jours est apparue néanmoins aussi efficace que la quadrithérapie séquentielle de dix jours. Dans une étude randomisée récente, elle est apparue aussi efficace qu'une quadrithérapie concomitante de dix jours mais moins efficace qu'une quadrithérapie avec bismuth de dix jours ; elle était moins efficace qu'une quadrithérapie concomitante ou avec bismuth sur les souches résistantes à la clarithromycine. Les effets indésirables de la trithérapie sont ceux associés à ses différents composants.

- **Quadrithérapie séquentielle (IPP + amoxicilline 5-7 jours puis IPP + clarithromycine + métronidazole 5-7 jours)**

La quadrithérapie séquentielle ne fait plus partie des traitements recommandés en 1^{ère} ligne dans les recommandations les plus récentes (Maastricht V, recommandations espagnoles, canadiennes et françaises du GEFH) où elle a été remplacée par la quadrithérapie concomitante, en raison

d'une meilleure efficacité quand on compare les deux quadrithérapies avec les mêmes durées. Une méta-analyse récente (Nyssen *et al.*, 2016 (121)) a par ailleurs montré une moindre efficacité de la quadrithérapie séquentielle dans les études publiées après 2008 par rapport à celles publiées avant 2008 (93 et 80 %, $p < 0,001$).

Les méta-analyses n'ont pas mis en évidence de différence significative d'efficacité, de tolérance ou d'observance entre quadrithérapie séquentielle, quadrithérapie avec bismuth et quadrithérapie hybride. Le bénéfice de la quadrithérapie séquentielle sur la trithérapie de 14 jours n'était pas démontré.

- **Quadrithérapie avec bismuth (IPP + bismuth + tétracycline + métronidazole 10-14 jours)**

Recommandée comme un des traitements probabilistes de 1^{re} ligne par Maastricht V, elle reste avec la quadrithérapie concomitante une des options de traitement probabiliste recommandées en 1^{ère} ligne dans les recommandations les plus récentes. Les recommandations françaises du GEFH préconisent son utilisation notamment chez les patients allergiques aux bêtalactamines ou ayant reçu préalablement des macrolides. En France, une spécialité, Pylera®, associe sous une même forme combinée tétracycline, métronidazole et sous citrate de bismuth potassique. En association à l'oméprazole, cette spécialité a l'AMM dans l'éradication de *H. pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*. L'intérêt de cette association repose sur le faible taux de résistance à la tétracycline en France (< 1 %), l'impact clinique moindre des résistances au métronidazole et l'action propre du bismuth sur *H. pylori*.

Deux essais contrôlés randomisés de non infériorité en ouvert ont montré une meilleure efficacité de l'association oméprazole+Pylera® dix jours vs IPP+amoxicilline+clarithromycine sept jours ; les taux d'éradication observés étaient > 90 %, y compris sur des souches résistantes à la clarithromycine ou au métronidazole. Dans les méta-analyses recensées, les taux moyens d'éradication (en ITT) de la quadrithérapie avec bismuth (avec ou sans le médicament combiné Pylera®, sous-citrate de bismuth ou autre type de bismuth) observés variaient de 82 à 85 %. Aucune différence significative d'efficacité ou de tolérance n'a été retrouvée par rapport à la quadrithérapie séquentielle, à la quadrithérapie hybride ou à la trithérapie de dix jours ; une méta-analyse en réseau a retrouvé une moindre efficacité de la quadrithérapie avec bismuth par rapport à la quadrithérapie concomitante. Ces résultats doivent être interprétés à la lumière d'une hétérogénéité des associations utilisées dans les quadrithérapies avec bismuth dans les études (type d'antibiotiques, type de bismuth, posologies), pouvant rendre compte de taux d'éradication variables.

Dans une étude randomisée récente, une quadrithérapie avec bismuth de dix jours est apparue plus efficace qu'une quadrithérapie concomitante de dix jours ou une trithérapie de 14 jours, sur les souches résistantes à la clarithromycine ; le taux d'événements indésirables était également plus élevé. Aucune comparaison directe quadrithérapie concomitante / Pylera® n'a été identifiée. Pylera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques assorti d'un suivi national de Pharmacovigilance. Le suivi effectué d'avril 2013 à juin 2015 n'a pas identifié formellement de neuropathie périphérique, ni d'encéphalopathie avec bismuth ou induite par le métronidazole. A noter la survenue de quatre cas de pancréatite aiguë et un cas de colite pseudomembraneuse. En vie réelle, la lourdeur du traitement (14 gélules par jour) et la survenue d'effets indésirables peu graves mais fréquents a conduit 77 patients à interrompre le traitement durant le suivi.

- **Quadrithérapie concomitante (IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole 10-14 jours)**

La quadrithérapie concomitante est recommandée comme une des options de traitement probabiliste de 1^{re} ligne dans toutes les recommandations internationales les plus récentes. Elle représente le traitement de 1^{re} intention pour Maastricht V.

Dans les méta-analyses, les taux moyens d'éradication (en intention de traiter) variaient de 81 à 91 %. La quadrithérapie concomitante était plus efficace que la trithérapie de sept jours et que la quadrithérapie avec bismuth. Elle était plus efficace que la quadrithérapie séquentielle utilisée aux mêmes doses et avec la même durée en particulier sur les souches résistantes et notamment en cas de résistance combinée à la clarithromycine et au métronidazole (méta-analyse récente réalisée dans le cadre des recommandations de la Canadian Association of Gastroenterology). Une étude randomisée grecque récente non incluse dans les méta-analyses (Apostoloupoulos *et al.*, 2016 (141)) a confirmé la meilleure efficacité de la quadrithérapie concomitante dix jours par rapport à la quadrithérapie séquentielle dix jours. Dans une étude randomisée récente, la quadrithérapie concomitante de dix jours semblait plus efficace que la trithérapie de 14 jours sur les souches résistantes à la clarithromycine.

La durée de la quadrithérapie concomitante est de 14 jours dans les recommandations les plus récentes (Maastricht V, recommandations espagnoles, canadiennes et françaises du GEFH). Des données (de faible niveau de preuve) semblent montrer une meilleure efficacité de la quadrithérapie concomitante lorsqu'elle est administrée 14 jours.

- **Quadrithérapie hybride (IPP + amoxicilline 5-7 jours puis IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole 5-7 jours)**

Elle ne figure pas dans les traitements recommandés en 1^{re} ligne. Les données sont insuffisantes pour la placer dans la stratégie thérapeutique.

- **Trithérapie à base de lévofloxacine (IPP + amoxicilline + lévofloxacine 7-10 jours)**

La trithérapie à base de lévofloxacine n'est pas proposée comme traitement de 1^{re} ligne dans les recommandations, compte tenu des niveaux élevés et croissants de résistance aux quinolones. Une méta-analyse récente (Chen *et al.*, 2016 (144)) a retrouvé un taux d'éradication de 80,7 % (IC 95 % 77,1-83,7 %) en 1^{ère} ligne pour la trithérapie à base de lévofloxacine. Ce taux chutait à moins de 40 % sur les souches résistantes à la lévofloxacine. Pour mémoire, le taux actuel de résistance à la lévofloxacine en France est de l'ordre de 15-17 %.

Trois méta-analyses d'essais randomisés n'ont pas retrouvé globalement de différence significative d'efficacité entre trithérapie à base de lévofloxacine et trithérapie à base de clarithromycine. Les données d'efficacité sur les souches résistantes n'étaient pas renseignées. Les taux d'événements indésirables ou d'arrêts de traitement liés à des événements indésirables ne différaient pas.

- **Choix de l'IPP**

Le génotype CYP2C19 (qui détermine la capacité à métaboliser les IPP) pourrait affecter les taux d'éradication anti-*H. pylori* de manière variable selon le type d'IPP utilisé. La HAS en 2009 concluait à l'absence de différence d'efficacité d'éradication entre les différents IPP dans la trithérapie de l'ulcère gastroduodéal associé à *H. pylori*. Les recommandations de Maastricht V restent prudentes (grade faible) sur ce point. Le recours à un IPP plutôt qu'un autre n'est pas préconisé dans les autres recommandations analysées. Une méta-analyse d'essais randomisés a montré une différence significative des taux d'éradication des trithérapies de sept jours incluant rabéprazole ou ésoméprazole vs trithérapies incluant un IPP de 1^{re} génération (oméprazole, pantoprazole et lansoprazole). Mais la faible taille d'effet observée, l'hétérogénéité des trithérapies incluses et leur courte durée (sept jours) en limite la portée. On ne dispose pas non plus d'études comparatives en quadrithérapie probabiliste, ni en cas de trithérapies orientées par la sensibilité aux antibiotiques.

6.2.11 Avis du groupe de rédaction concernant le traitement probabiliste de 1^{ère} ligne

Les membres du groupe, de manière consensuelle, ont retenu la possibilité d'utiliser en traitement probabiliste de 1^{re} ligne soit une quadrithérapie concomitante, soit une

quadrithérapie avec bismuth (Pylera®) en raison d'une meilleure efficacité de ces traitements, notamment sur les souches résistantes à la clarithromycine +/- métronidazole et des données rassurantes recueillies dans le cadre du plan de gestion des risques de Pylera® à ce jour concernant le risque d'encéphalopathie. Ils ont estimé par ailleurs que la quadrithérapie avec bismuth était à privilégier en cas de prise antérieure de macrolide (risque plus élevé de résistance à la clarithromycine) ou d'allergie à l'amoxicilline. Le groupe souligne néanmoins la complexité du traitement par Pylera® (14 gélules par jour) et les fréquents effets indésirables (effets gastro-intestinaux ou neurologiques peu graves mais fréquents) conduisant parfois à l'arrêt du traitement. Il est rappelé par ailleurs que Pylera® n'a l'AMM que dans l'ulcère actif ou en cas d'antécédent d'ulcère.

Des discussions ont eu lieu sur la durée du traitement concomitant (10 jours vs 14 jours). En effet, les recommandations les plus récentes (Maastricht V, recommandations espagnoles et canadiennes de 2016) préconisent une durée de 14 jours. Ces recommandations s'appuient sur des éléments de preuve indirects suggérant une meilleure efficacité de la quadrithérapie concomitante de 14 jours ; l'allongement de la durée de traitement s'accompagne d'un taux d'évènements indésirables également augmenté mais sans entraîner plus d'arrêts de traitement. Compte tenu des recommandations existantes, des données de la littérature et des caractéristiques propres à l'infection à *H. pylori* (infection chronique dans un site peu accessible aux antibiotiques), les membres du groupe s'accordent sur une durée de 14 jours (accord d'expert). Cette recommandation devra être actualisée en fonction de la publication de nouvelles données.

Par ailleurs, des membres du groupe se sont interrogés sur la posologie d'amoxicilline : dans la quasi-totalité des études publiées sur *H. pylori*, la posologie d'amoxicilline est de 1g X2/j alors que la posologie recommandée en infectiologie, compte tenu notamment de la pharmacocinétique de l'amoxicilline, est en général est de 1g X3/j. Cependant, malgré la posologie à 2g/jour, les quadrithérapies avec les durées de traitement préconisées permettent d'obtenir des taux d'éradication proches de 90 %.

La question de choix de l'IPP a été soulevée mais n'a pas conduit le groupe de rédaction à recommander un/des IPP en particulier compte tenu de la faible taille d'effet observée dans la méta-analyse de McNicholl. De plus, cette méta-analyse incluait des trithérapies de sept jours qui ne sont plus recommandées ; l'impact selon l'IPP du génotype CYP2C19 sur les taux d'éradication en cas de quadrithérapie n'est pas connu. Le groupe a pris en compte également les résultats de l'évaluation HAS 2009, la prudence et le faible grade de la recommandation de Maastricht V et l'absence de préconisation d'un IPP plutôt qu'un autre dans les autres recommandations analysées.

6.3. Traitements probabilistes en 2^e ligne

Les études sont peu nombreuses, de niveau de preuve bas ou très bas et l'efficacité sur les souches résistantes rarement mentionnée. Or, Raymond *et al.* ont mis en évidence une résistance aux antibiotiques plus fréquente chez les patients déjà traités : l'analyse de 530 souches a montré des taux de résistance à la clarithromycine de 19,1 et 68 % respectivement chez des patients naïfs ou déjà traités par traitement anti-*H. pylori* ; les taux de résistance au métronidazole étaient de 58,9 et 74,6 %, à la clarithromycine et au métronidazole de 13,2 et 53,3 % et à la ciprofloxacine de 12 et 20 % (23).

6.3.1 Recommandations de bonne pratique

Les traitements probabilistes recommandés en 2^e ligne sont synthétisés dans le tableau 20. Les points saillants des recommandations sont les suivants :

- Après échec d'une première ligne de traitement, le GEFH recommande de ne pas utiliser en 2^{ème} ligne les antibiotiques employés dans les précédentes associations, en absence d'isolement de la souche (2, 35).
- En 2016, Maastricht V (3) recommande (sur la base d'études de faible niveau de preuve) :
 - après échec d'une quadrithérapie avec bismuth, une tri/quadrithérapie à base de fluoroquinolone et en cas de résistance élevée aux fluoroquinolones, l'association de bismuth ou de rifabutine ;
 - après échec d'une quadrithérapie sans bismuth, une quadrithérapie avec bismuth ou une tri/quadrithérapie à base de fluoroquinolone.
- Plusieurs autres recommandations récentes proposent d'utiliser en 2^e ligne une trithérapie à base de lévofloxacine : recommandations espagnoles (133), canadiennes (118), italiennes (36) et sud-américaines (38). A noter que Maastricht IV recommandait de prendre en compte le taux de résistance local à la lévofloxacine (1).
 - En France, le GEFH laisse la possibilité d'un traitement par lévofloxacine à condition de réaliser préalablement un antibiogramme ou une technique moléculaire de détection des résistances (2, 35).
 - Les recommandations espagnoles recommandent la lévofloxacine en 1^{re} intention après échec d'un traitement de 1^{re} ligne à base de clarithromycine ou comportant une quadrithérapie avec bismuth. Une quadrithérapie associant IPP + lévofloxacine + amoxicilline + bismuth était préférée à la trithérapie (133).
 - Les recommandations canadiennes recommandent l'utilisation de la lévofloxacine pendant 14 jours (118).
 - Les recommandations sud-américaines la placent en 2^e intention en l'absence de disponibilité d'une quadrithérapie avec bismuth (38).
- La quadrithérapie avec bismuth est recommandée en 2^e ligne en cas d'échec du traitement concomitant par les recommandations françaises du GEFH en 2017 (35). Elle est considérée comme une possible 2^e ligne par les recommandations canadiennes (118), espagnoles (133), italiennes (36) et sud-américaines (38), en 1^{re} intention pour les sud-américains (38), en 2^{ème} intention en alternative à la trithérapie/quadrithérapie à base de lévofloxacine pour les italiens (36) et les espagnols (133).
- La quadrithérapie concomitante est recommandée en 2^e ligne en cas d'échec de la quadrithérapie avec bismuth par les recommandations françaises du GEFH en 2017 (35). Elle était envisagée comme une possible 2^e ligne par les recommandations sud-américaines dans les zones avec un fort taux de résistance à la clarithromycine et au métronidazole (38). Faute de données suffisantes, les canadiens n'ont pas fait de recommandations concernant la quadrithérapie concomitante en 2^e ligne (118). Les recommandations espagnoles plaçaient la quadrithérapie concomitante en 3^e ligne après échec d'une 1^{re} ligne par quadrithérapie avec bismuth et d'une 2^e ligne avec lévofloxacine (133).
- L'utilisation de la quadrithérapie séquentielle en 2^e ligne était déconseillée par le consensus de Toronto (118).

Tableau 20 – Traitements probabilistes de l'infection à *H. pylori* en 2^e ligne – Synthèse des recommandations

	Recos GEFH, 2012	Recos Amérique du Sud, 2014	Recos Italie, 2015	Recos Canada, 2016	Recos Espagne, 2016	Recos Maastricht V, 2016	Recos GEFH, 2017
En 2 ^e ligne, en absence d'isolement de la souche, ne pas utiliser en 2 ^e ligne les antibiotiques employés dans les précédentes associations	+ (grade NR)			+ (grade fort, NP bas)			
Utilisation de la quadrithérapie séquentielle en 2 ^e ligne	+ (si quadrithérapie avec bismuth en 1 ^{ère} ligne) (grade NR)			- (grade fort, NP très bas)			
Utilisation d'une quadrithérapie avec bismuth en 2 ^e ligne	+ (si ttt séquentiel en 1 ^{ère} ligne) (grade NR)		+ (alternative à la lévofloxacine) (grade 1, NP 1a)	+ (si clarithromycine en 1 ^{ère} ligne) (grade fort, NP bas)	+ (si clarithromycine en 1 ^{ère} ligne, alternative à la lévofloxacine) (grade fort, NP bas à modéré)	+ (si quadrithérapie sans bismuth en 1 ^{ère} ligne)	+ (si quadrithérapie concomitante en 1 ^{ère} ligne)
Utilisation d'une trithérapie à base de lévofloxacine en 2 ^e ligne	+ (évaluation sensibilité nécessaire) (grade NR)	+ (grade A, NP I)	+ (grade 1, NP 1a)	+ (grade conditionnel, NP bas)	+ (si clarithromycine ou quadrithérapie avec bismuth en 1 ^{ère} ligne) (grade fort, NP bas à modéré)	+ ((si quadrithérapie avec/sans bismuth en 1 ^{ère} ligne) (grade faible, NP très bas)	
Utilisation d'une quadrithérapie à base de lévofloxacine et bismuth en 2 ^e ligne					+ (si clarithromycine ou quadrithérapie avec bismuth en 1 ^{ère} ligne) (grade fort, NP très bas)	+ ((si quadrithérapie avec bismuth en 1 ^{ère} ligne) (grade faible, NP très bas)	

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Recos GEFH, 2012	Recos Amérique du Sud, 2014	Recos Italie, 2015	Recos Canada, 2016	Recos Espagne, 2016	Recos Maastricht V, 2016	Recos GEFH, 2017
					modéré)		
Utilisation de la quadrithérapie concomitante en 2 ^e ligne		+ (si résistance à la clarithro) (grade C, NP II-1)					+ (si quadrithérapie avec bismuth en 1 ^{ère} ligne)

6.3.2 Autres données de la littérature concernant la quadrithérapie avec bismuth et la trithérapie à base de lévofloxacine/moxifloxacine

Les méta-analyses identifiées ont mis en évidence une meilleure efficacité d'une trithérapie à base de lévofloxacine ou de moxifloxacine par rapport à une quadrithérapie avec bismuth en 2^e ligne ; le traitement de 1^{re} ligne était le plus souvent une trithérapie IPP+amoxicilline+clarithromycine. Ces résultats ont été confirmés dans la revue systématique de méta-analyses conduite par Xin *et al.* en 2016 (152).

Néanmoins, les profils de résistance aux fluoroquinolones n'étaient pas renseignés. Or, dans la méta-analyse de Chen *et al.* (144) (41 études, 4 574 patients), le taux d'éradication de la trithérapie à base de lévofloxacine qui était globalement de 74,5 % (IC 95 % 70,9-77,8 %) en 2^e ligne, chutait à moins de 40 % sur les souches résistantes à la lévofloxacine.

La méta-analyse de Marin *et al.* (153) a évalué l'efficacité de plusieurs traitements en 2^e ligne :

- après échec d'une trithérapie IPP+amoxicilline+clarithromycine, le taux d'éradication obtenu pour:
 - la trithérapie IPP+amoxicilline+clarithromycine de nouveau : 46 % (IC 95 % 34-58) (12 études, 265 patients) ;
 - la trithérapie IPP+amoxicilline+métronidazole sept jours (24 études, 1 611 patients) : 87 % (IC 95 % 84-91) ;
 - la quadrithérapie avec bismuth : 76 % (IC 95 % 72-80) pour une durée de sept jours (29 études, 2 097 patients), 77 % (IC 95 % 60-93) pour une durée de dix jours (deux études, 142 patients), 82 % (IC 95 % 76-88) pour une durée de 14 jours (12 études, 831 patients) ;
 - la trithérapie IPP+amoxicilline+lévofloxacine : 76 % (IC 95 % 72-81) (19 études).
- après échec d'une quadrithérapie séquentielle, une trithérapie IPP+amoxicilline+lévofloxacine permettait d'obtenir un taux d'éradication de 81 % (IC95 % 71-91) (cinq études, 86 patients).

Comparaison trithérapie à base de lévofloxacine et quadrithérapie avec bismuth

Trois méta-analyses d'essais randomisés ont comparé la trithérapie à base de lévofloxacine sept à dix jours vs la quadrithérapie avec bismuth en 2^e ligne (méta-analyse de Marin, six études (153), Di Caro, 14 études, 1 331 patients (154) et de Li, 20 études, 2 584 patients (155)). Dans la méta-analyse de Marin, la durée de la quadrithérapie n'était pas renseignée et le traitement de 1^{ère} ligne était trithérapie IPP+amoxicilline+clarithromycine ; dans les méta-analyses de DiCaro et Li, la durée de la quadrithérapie était de sept jours (durée non recommandée en France) et le traitement de 1^e ligne n'était pas renseigné.

Les résultats d'efficacité étaient en faveur de la trithérapie à base de lévofloxacine de dix jours ; en revanche, aucune différence significative n'était notée entre quadrithérapie avec bismuth et trithérapie à base de lévofloxacine de sept jours (153-155). Les profils de résistance n'étaient pas renseignés. La fréquence d'événements indésirables et le nombre d'arrêts de traitement liés à des événements indésirables étaient plus élevés en cas de quadrithérapie avec bismuth (tableau 21).

Comparaison traitement à base de moxifloxacine et quadrithérapie avec bismuth

Une méta-analyse d'essais randomisés (7 ECR, 787 patients) ayant comparé la trithérapie à base de moxifloxacine sept à dix jours vs une quadrithérapie avec bismuth 7-14 jours (antibiotiques inclus dans la quadrithérapie variables) a mis en évidence une différence significative d'efficacité en faveur de la trithérapie à base de moxifloxacine (74,9 et 61,4 %, OR=1,89, IC95 % 1,38-2,58). Le taux d'événements indésirables ayant entraîné un arrêt du traitement était significativement

plus élevé en cas de quadrithérapie avec bismuth 1,4 et 8,2 %, OR=0,18, IC95% 0,08-0,40) (156). Cette différence significative d'efficacité n'a pas été retrouvée dans la méta-analyse de Li (155).

Enfin, une autre méta-analyse (sept ECR, 1 263 patients) a retrouvé une meilleure efficacité d'un traitement à base de moxifloxacine (tri ou quadrithérapie parfois avec bismuth) par rapport à une quadrithérapie avec bismuth sans fluoroquinolone en 2^e ligne (157).

Tableau 21 – Comparaison trithérapie à base de lévofloxacine et quadrithérapie avec bismuth – taux d'éradication (ITT) et d'événements indésirables

	Taux d'éradication (ITT)			Taux d'événements indésirables		
	TLe 7-10j	QBi 7j	Comparaison	TLe	QBi	Comparaison
Di Caro et al., 2012 (154)	76,5 %	67,4 %	OR=1,90 (IC95 % 0,99-4,41)	13,7 %	27,2 %	OR=0,39 (IC 95 % 0,18-0,85)
Li et al., 2010 (155)	-	-	OR=4,79 (IC95 % 2,95-7,79)	-	-	Globalement OR=0,41 (IC95 % 0,27-0,61) Arrêts de ttt OR=0,13 (IC95 % 0,06-0,33)
Marin et al., 2013 (153)	-	.*	OR=1,74 (IC95 % 0,83-1,67)	-	-	-
	TLe 10j	QBi 7j	Comparaison	TLe	QBi	Comparaison
Di Caro et al., 2012 (154)	88,7 %	69,8 %	OR=5,05 (IC95 % 2,74-9,31)			
Li et al., 2010 (155)	-	-	OR=1,43 (IC95 % 0,82-2,51)	-	-	
Marin et al., 2013 (153)	-	.*	Différence significative (données NR)			

* Durée de la quadrithérapie avec bismuth non renseignée ; NR= non renseignée.

Par ailleurs, plusieurs études récentes comparatives ou non, de faible effectif, ont évalué l'efficacité de la quadrithérapie avec bismuth en 2^e ligne (tableau 22).

- Une étude européenne multicentrique de phase 3 (11 sites en France, Allemagne, Italie et Espagne) prospective non contrôlée, menée entre 2012 et 2013 chez 49 patients en échec d'une trithérapie à base de clarithromycine a retrouvé des taux d'éradication ≥ 90 % pour la quadrithérapie avec bismuth (158). A noter que cette étude était financée par Aptalis. Les taux d'éradication retrouvés ne différaient pas significativement selon les pays. L'analyse des résistances aux antibiotiques a montré un taux de résistance à la clarithromycine de 63 %, aux fluoroquinolones de 10 %, au métronidazole de 33 % et aux trois antibiotiques de 6 % ; la France avait le taux le plus élevé de résistance couplée clarithromycine/métronidazole (53,8 %). L'efficacité de la quadrithérapie avec bismuth n'était pas affectée par la résistance au métronidazole (taux d'éradication 93,9 et 93,7 % respectivement chez les patients avec souche sensible ou résistante au métronidazole) ; les taux d'éradication sur les souches avec résistance couplée

clarithromycine/métronidazole n'étaient pas renseignés. Le taux d'événements indésirables était de 67,3 %, principalement des troubles gastro-intestinaux ; un patient a arrêté le traitement en raison de céphalées sévères, de lombalgies et dyspepsie modérées.

- Une étude française multicentrique (15 centres) prospective non contrôlée menée entre 2010 et 2011 chez 103 patients en échec d'une ou plusieurs trithérapies (à base de clarithromycine, métronidazole ou lévofloxacine) traités par dix jours de Pylera® a montré un taux moyen d'éradication en ITT > 80 % (159). Parmi ces patients, 63 présentaient une résistance multiple à la clarithromycine, au métronidazole et à la lévofloxacine et 40 étaient en échec après plusieurs trithérapies (trois en moyenne) ; le taux d'éradication ne différait pas significativement entre ces deux sous-groupes (84 et 80 % respectivement en ITT). Chez les patients avec une résistance prouvée au métronidazole, le taux d'éradication en ITT était de 81 % (IC95 % 72-89 %). Neuf patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables dont deux cas de troubles mnésiques partiellement régressifs à l'arrêt du traitement ; 55 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable (principalement nausées, diarrhées, épigastralgies, céphalées, vertiges, fatigue).
- Une étude prospective comparative non randomisée menée au Canada de 2007 à 2011 chez des patients en échec d'un traitement d'éradication a retrouvé, en 2^e ligne, des taux d'éradication plus élevés après quadrithérapie avec bismuth qu'après trithérapie à base de lévofloxacine (160). La fréquence d'événements indésirables était également plus élevée après quadrithérapie avec bismuth (61 % et 25 % respectivement) mais le nombre d'arrêts de traitement était faible. L'efficacité de la quadrithérapie avec bismuth n'était pas significativement affectée par l'utilisation préalable de métronidazole (RD 10 % en ITT, IC95 % -2-25).
- Une étude coréenne a évalué l'efficacité en 2^e ligne d'un traitement par quadrithérapie avec bismuth²⁵ 14 jours chez 99 patients préalablement traités par quadrithérapie concomitante, trithérapie à base de clarithromycine, trithérapie à base de métronidazole ou traitement séquentielle. Le taux d'éradication en ITT obtenu avec la quadrithérapie avec bismuth en 2^e ligne était globalement de 76,8 % ; il était en moyenne de 63,6 % (IC95 % 35,2-92,1) chez les 11 patients en échec d'une quadrithérapie concomitante (161).
- Enfin, en 2014, une étude randomisée en ouvert en cross over, menée à Hong Kong de 2011 à 2012, a comparé deux stratégies de traitement en 1^{re} et en 2^e lignes chez 357 patients : quadrithérapie séquentielle puis quadrithérapie avec bismuth dix jours vs quadrithérapie avec bismuth puis quadrithérapie séquentielle dix jours (162). Les taux d'éradication en 1^{re} ligne (en ITT) dans les groupes quadrithérapie séquentielle et quadrithérapie avec bismuth étaient respectivement 89,4 et 92,7 % (ns). En 2^{ème} ligne, huit patients en échec d'une quadrithérapie séquentielle et deux patients en échec d'une quadrithérapie avec bismuth ont reçu le traitement alternatif : les taux d'éradication étaient de 100 %. La fréquence d'événements indésirables était plus élevée en cas de quadrithérapie avec bismuth.

²⁵ La quadrithérapie avec bismuth associait rabéprazole + sous citrate de bismuth + tétracycline + métronidazole (en cas de résistance à la trithérapie à base de clarithromycine) ou clarithromycine (en cas de résistance à la trithérapie à base de métronidazole).

Tableau 22 – Etudes récentes ayant évalué l'efficacité de la quadrithérapie avec bismuth en 2^e ligne

	Ttt de 2 ^{ème} ligne évalué	Ttt de 1 ^{ère} ligne	Effectif	Taux d'éradication QBi %ITT (IC95%)	Taux d'éradication comparateur %ITT (IC95%)	Comparaison
Shaikh et Fallone, 2016 (160)	QBi	TCI, TMe	74	84 (77-90)	TCI : 73 (43-90) TMe : 50 (9-91) TLe : 61 (49-72)	P<0,001
Muller <i>et al.</i> , 2016 (159)	QBi 10j	TCI, TMe, TLe	103	83 (75-89)	-	
Lee <i>et al.</i> , 2015 (161)	QBi 14 j	TCI (n=36), TMe (n=27), QSe (n=25), QCo (n=11)	99	76,8 (NR)	-	
Delchier <i>et al.</i> , 2014 (158)	QBi 10 j	TCI	49	93,2 (81,3-98,6)	-	

ns : différence non significative ; NR : non renseigné ; QBi : quadrithérapie avec bismuth ; QBiLe : quadrithérapie avec bismuth modifiée associant lansoprazole + sous citrate de bismuth + amoxicilline + lévofloxacine 14 j ; QCo : quadrithérapie concomitante ; QNonBi : quadrithérapie sans bismuth associant rabéprazole + amoxicilline + tétracycline + métronidazole 10 j ; QSe : quadrithérapie séquentielle ; TCI : trithérapie à base de clarithromycine ; TLe : trithérapie à base de lévofloxacine ; TMe : trithérapie à base de métronidazole * Rabéprazole + sous citrate de bismuth + tétracycline + métronidazole ou clarithromycine.

6.3.3 Quel traitement en cas d'allergie aux beta-lactamines ?

Chez les patients allergiques aux beta-lactamines, en 2^e ligne, les recommandations Maastricht V (3) comme les recommandations espagnoles de 2016 (133) préconisent un traitement à base de lévofloxacine en s'appuyant sur des études de faible niveau de preuve ; Maastricht IV recommandait de prendre en compte le taux de résistance local à la lévofloxacine (1).

6.3.4 Synthèse de la littérature concernant le traitement probabiliste de 2^{ème} ligne

Après échec d'une première ligne de traitement, le GEFH recommande de ne pas utiliser en 2^e ligne les antibiotiques employés dans les précédentes associations, en absence d'isolement de la souche. En 2016, Maastricht V recommande après échec d'une quadrithérapie avec bismuth, une tri/quadrithérapie à base de fluoroquinolone et après échec d'une quadrithérapie sans bismuth, une quadrithérapie avec bismuth ou une tri/quadrithérapie à base de fluoroquinolone. Plusieurs autres recommandations ont proposé d'utiliser en 2^e ligne une trithérapie à base de lévofloxacine en prenant en compte le taux de résistance local à la lévofloxacine. La quadrithérapie avec bismuth était le plus souvent considérée comme une alternative à la lévofloxacine en 2^e ligne. La quadrithérapie concomitante était envisagée comme une possible 2^e ligne par les recommandations sud-américaines dans les zones avec un fort taux de résistance à la clarithromycine et au métronidazole. Le niveau de preuve sur lequel s'appuyaient les recommandations était faible.

Trois méta-analyses d'essais randomisés ont montré une différence significative d'efficacité en faveur de la trithérapie à base de lévofloxacine de dix jours par rapport à la quadrithérapie avec bismuth en 2^e ligne ; en revanche, aucune différence significative n'était notée entre trithérapie à base de lévofloxacine de sept jours et quadrithérapie avec bismuth. La fréquence d'événements indésirables et le nombre d'arrêts de traitement liés à des événements indésirables étaient plus

élevés en cas de quadrithérapie avec bismuth. Les profils de résistance n'étaient renseignés dans aucune des méta-analyses. A noter qu'aucune de ces études n'a eu recours au Pylera® en association avec un IPP, disponible en France.

Plusieurs études récentes, non randomisées, de faible effectif (dont une étude européenne multicentrique, une étude française et une étude canadienne), ont évalué l'efficacité de la quadrithérapie avec bismuth en 2^e ligne, le plus souvent après échec d'une trithérapie à base de clarithromycine. Globalement, les taux d'éradication variaient de 76 à 93 % en ITT et de 84 à 95 % en PP ; ils étaient > 80 % dans une étude française chez des patients présentant une résistance multiple à la clarithromycine, au métronidazole et à la lévofloxacine. L'efficacité de la quadrithérapie avec bismuth en 2^e ligne ne semblait pas affectée par la résistance au métronidazole. La fréquence d'événements indésirables était élevée (principalement nausées, diarrhées, épigastralgies, céphalées, vertiges, fatigue), pouvant parfois conduire à des arrêts de traitement.

Chez les patients allergiques aux bêta-lactamines, les recommandations s'accordent sur l'utilisation de traitement à base de lévofloxacine, en prenant en compte le taux de résistance local à la lévofloxacine.

6.3.5 Avis du groupe de rédaction concernant le traitement probabiliste de 2^e ligne

Après échec d'une quadrithérapie concomitante en 1^{re} ligne, en l'absence d'évaluation préalable de la sensibilité de la souche aux antibiotiques, les membres du groupe de rédaction, de manière consensuelle, se sont montrés favorables à une quadrithérapie avec bismuth en 2^{ème} ligne plutôt qu'un traitement par fluoroquinolone, malgré l'existence de données comparatives trithérapie IPP, amoxicilline et lévofloxacine vs quadrithérapie avec bismuth en faveur de la trithérapie avec lévofloxacine. En effet, les profils de résistance n'étaient pas renseignés dans les études. Or, on sait que le taux de résistance primaire à la lévofloxacine est élevé en France (15-17 %) et que le taux d'éradication de la trithérapie à base de lévofloxacine chute à moins de 40 % sur les souches résistantes à la lévofloxacine ; de plus, les fluoroquinolones peuvent entraîner des effets indésirables parfois sévères (voir annexe 5). A noter également que la nature des molécules, des durées et des doses incluses dans les quadrithérapies avec bismuth dans les études sont très variables. Par ailleurs, l'utilisation probabiliste de la lévofloxacine risquerait de sélectionner les mutants résistants avec pour conséquence l'impossibilité d'utiliser les quinolones comme traitement de recours dans l'infection à *H. pylori* ou même dans d'autres maladies infectieuses.

Après échec d'un traitement par quadrithérapie avec bismuth en 1^{re} ligne, les membres du groupe de rédaction étaient favorables à l'utilisation d'une quadrithérapie concomitante. Chez les patients allergiques aux bêta-lactamines, le groupe préconise de réaliser directement une évaluation de la sensibilité de la souche aux antibiotiques afin d'adapter le traitement.

6.4. Que faire en cas d'échec de deux lignes de traitement ?

En cas d'échec de deux lignes de traitement, les recommandations s'accordent sur une 3^e ligne de traitement adaptée au profil de sensibilité de la bactérie aux antibiotiques (2, 3, 35, 36, 38). On ne trouve que peu de recommandations concernant le traitement adapté en 3^e ligne. Les recommandations italiennes préconisent d'orienter le patient vers un spécialiste (36). Les recommandations françaises du GEFH préconisent une thérapie associant IPP + amoxicilline + un autre antibiotique que la clarithromycine ou les imidazolés avec augmentation à 3 g/j des doses d'amoxicilline. L'usage de la rifabutine devait être réservé à des indications d'éradication formelles (ulcère, lymphome ou facteurs de risque de cancer gastrique), après au moins deux échecs de

traitement et sur la base des résultats d'antibiogramme, après au mieux avis du GEFH et du centre national de référence des Campylobacters et des Hélicobacters (35).

6.5. Contrôle de l'efficacité du traitement d'éradication

L'ensemble des recommandations analysées préconisent de contrôler systématiquement l'efficacité du traitement d'éradication après chaque ligne de traitement compte tenu de l'évolution des taux de résistance et de la diminution d'efficacité des traitements ; le contrôle d'éradication doit être réalisé après quatre semaines d'arrêt des ATB et deux semaines d'arrêt des IPP (1, 2, 30, 35, 36, 38, 39, 41). Les techniques non invasives sont recommandées de préférence (voir chapitre 5.2).

6.6. Comment améliorer l'observance

La faible observance des traitements constitue, en plus de la résistance aux antibiotiques, un facteur prédictif de l'échec du traitement. Il apparaît donc important de bien expliquer le schéma thérapeutique aux patients et de l'informer sur les effets indésirables (2).

Une étude randomisée monocentrique menée en Irlande du Nord a comparé l'efficacité d'une trithérapie à base de clarithromycine et l'observance du traitement dans deux groupes de patients *H. pylori* + : l'un ayant bénéficié d'une information structurée et d'un suivi (groupe intervention, n=38), l'autre d'une prescription simple par le médecin généraliste (groupe contrôle, n=38). Les patients avaient été adressés à l'hôpital pour une endoscopie pour investiguer une dyspepsie (163).

- Dans le groupe intervention, l'information structurée était délivrée oralement par le pharmacien hospitalier et portait sur la nature de l'infection et l'importance de son éradication, les traitements et leurs événements indésirables possibles, le schéma thérapeutique et l'importance de l'observance. Les patients recevaient en plus un document d'information et un carnet de suivi de la prise médicamenteuse. Par ailleurs, ils étaient contactés par téléphone trois jours après le début du traitement pour rappeler l'importance de l'observance. Dans le groupe contrôle, les patients étaient adressés par le gastro-entérologue au médecin généraliste pour la prescription du traitement. L'efficacité d'éradication était évaluée par un test respiratoire à l'urée marquée et l'observance par un entretien téléphonique structuré et le décompte de comprimés restants (aveugle non renseigné).
- Le taux d'éradication (94,7 et 73,7 %, p=0,027) et l'observance (92,1 et 23,7 %, p<0,001) étaient significativement plus élevés dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle. La fréquence d'événements indésirables ne différait pas entre les deux groupes (50 et 44,7 %, ns).
-

7. Avis des parties prenantes

7.1. Fiche « Diagnostic et traitement chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori* »

7.1.1 Fiche transmise



Document de travail – confidentiel
– ne pas diffuser



FICHE PERTINENCE

Diagnostic et traitement chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Octobre 2016

Préambule

- L'infection à *Helicobacter pylori* (*Hp*) a un rôle reconnu dans le développement de nombreuses maladies dont les ulcères gastro-duodénaux et les cancers gastriques.
- Le traitement est évolutif en raison de la progression de la résistance aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine.
- Les enquêtes de pratique et l'analyse des bases de données ont mis en évidence des écarts par rapport aux pratiques recommandées concernant notamment les indications de la recherche de l'infection à *Hp*, les méthodes diagnostiques en particulier la sérologie, le choix du traitement.
- La présente fiche pertinence vise à aider les professionnels dans leur prise de décision et à améliorer les pratiques de prescription des actes et des traitements chez les patients adultes infectés par *Hp*.

Principales indications de recherche d'une infection à *H. pylori*

Indications générales

- Ulcère gastrique ou duodénal
(ulcère compliqué ou non, actif ou non, avec ou sans prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'aspirine à faible dose)
- Dyspepsie chronique avec gastroscopie normale
- Patient sous traitement continu par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) depuis plus de 3 ans
- Personne apparentée à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants)
- Anémie ferriprive sans cause trouvée ou résistante à un traitement oral par fer
- Carence en vitamine B12 sans cause trouvée
- Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte

Indications gastroentérologiques

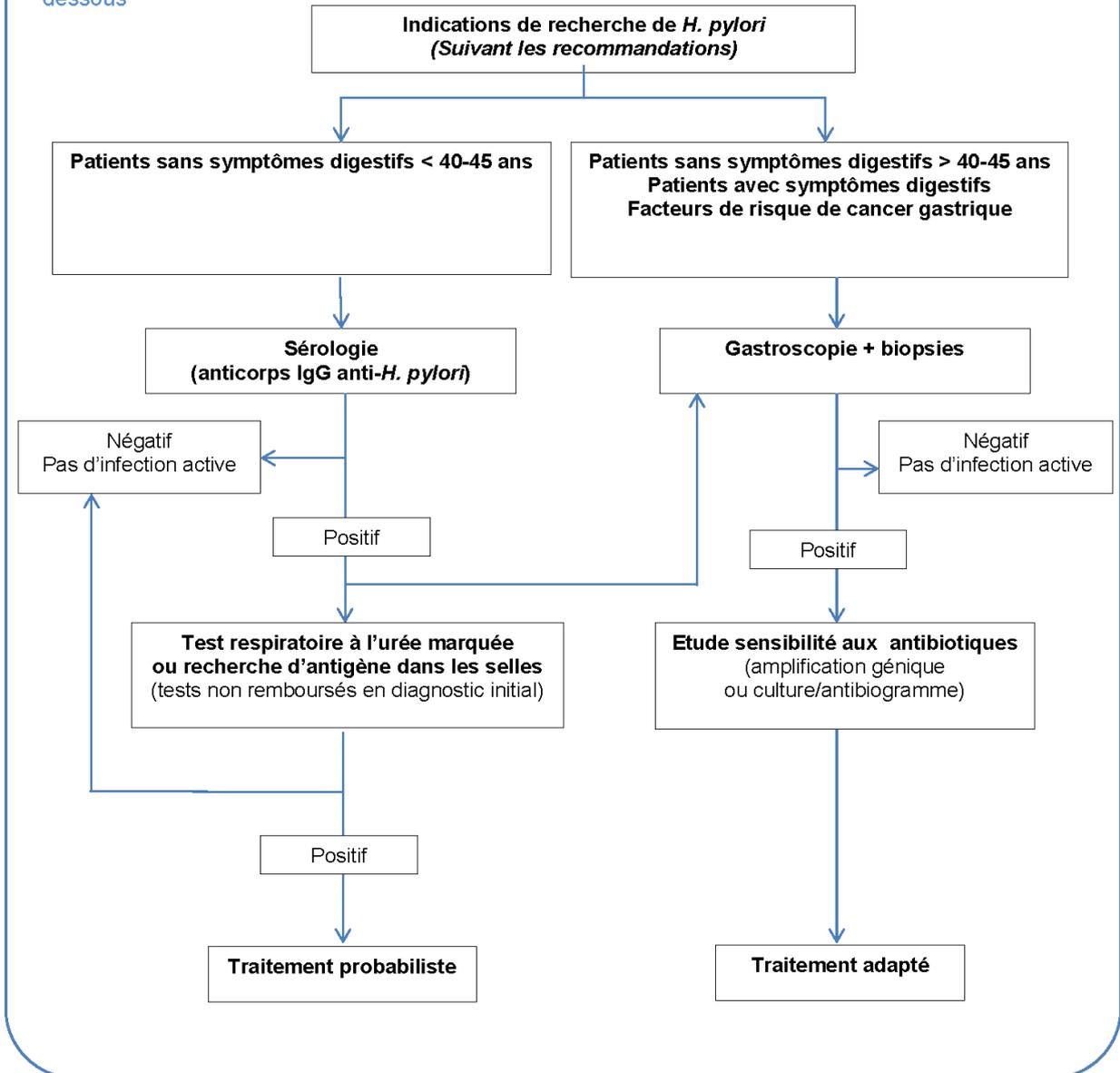
- Lymphome du MALT gastrique
- Patient ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer (ou un traitement par endoscopie de lésions cancéreuses gastriques)
- Patient avec lésions préneoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie)
- Personne ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch)
- Patient devant subir une chirurgie bariatrique

Fiche Pertinence – Diagnostic et traitement chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Document de travail – confidentiel
– ne pas diffuser

Diagnostic d'une infection à *H. pylori*

Les indications des méthodes diagnostiques en diagnostic initial sont résumées dans l'algorithme ci-dessous



**Document de travail – confidentiel
– ne pas diffuser**

Diagnostic d'une infection à *H. pylori* (suite)

En dehors des indications de la gastroscopie

La sérologie est indiquée pour la recherche de *Hp* avant traitement

(choix de tests avec sensibilité/spécificité $\geq 90\%$).

Sa négativité permet d'exclure une infection avec une forte probabilité compte tenu de sa valeur prédictive négative élevée en cas d'infection chronique, habituelle chez l'adulte. Un test positif (ou douteux) doit être confirmé par un test détectant une infection active (test respiratoire à l'urée marquée, recherche d'antigène dans les selles, gastroscopie avec biopsies gastriques).

La sérologie n'est pas indiquée pour contrôler l'éradication.

Les anticorps IgG peuvent persister des mois, voire des années après éradication de la bactérie.

La sérologie est recommandée dans certaines situations où les autres tests (test respiratoire à l'urée marquée, recherche d'antigène fécal, examen des biopsies gastriques) sont moins performants : ulcère hémorragique, atrophie glandulaire, lymphome du MALT, utilisation d'antibiotiques dans les 4 dernières semaines, utilisation d'IPP dans les 2 dernières semaines.

Les tests non invasifs détectant une infection active (test respiratoire à l'urée marquée et recherche d'antigènes dans les selles), sont sensibles et spécifiques, mais non remboursés en diagnostic avant traitement de l'infection.

Lors de la gastroscopie

La réalisation de biopsies gastriques permet de rechercher une infection à *Hp* et des lésions préneoplasiques. Elle permet en outre de tester la sensibilité de *Hp* aux antibiotiques.

En l'absence de contre-indications, il est recommandé de pratiquer au moins 5 biopsies gastriques pour l'examen anatomo-pathologique (diagnostic de l'infection de préférence par immunohistochimie et étude de la métaplasie intestinale, de l'activité inflammatoire et de l'atrophie) : antrum (2), angle (1), fundus (2). Les nouvelles classifications OLGA¹ ou OLGIM² permettent d'évaluer le risque d'évolution vers un cancer gastrique en fonction du degré d'étendue et de sévérité des lésions préneoplasiques.

Pour la mise en culture et la détection des résistances, il est nécessaire de réaliser 2 biopsies supplémentaires à envoyer au laboratoire de bactériologie (en milieu de transport spécifique).

Précautions

Les tests diagnostiques, à l'exception de la sérologie, doivent être réalisés au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des inhibiteurs de pompe à protons.

Document de travail – confidentiel
– ne pas diffuser

Traitement d'une infection à *H.pylori*

Lorsque l'on dispose d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement recommandé est une trithérapie associant un IPP et deux antibiotiques adaptés pendant 10 jours (accord d'expert).

Lorsque l'on ne dispose pas d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement probabiliste recommandé est :

- **En première ligne :**
 - une quadrithérapie concomitante (associant IPP, amoxicilline, clarithromycine et métronidazole) de 14 jours
 - ou une quadrithérapie avec bismuth (associant IPP, sous citrate de bismuth potassique, tétracycline et métronidazole (Pylera®)) pendant 10 jours en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie aux bêta-lactamines
- **En deuxième ligne** (pas de nouvelle prescription de clarithromycine si utilisée en première ligne) :
 - une quadrithérapie avec bismuth chez les patients ayant reçu une quadrithérapie concomitante en 1ère ligne
 - une quadrithérapie concomitante chez les patients ayant reçu une quadrithérapie avec bismuth en 1ère ligne
- **En cas d'échec d'éradication après 2 lignes de traitement :**
 - réalisation d'une gastroscopie avec biopsies pour analyse de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques par culture avec antibiogramme
 - prescription d'une trithérapie optimisée associant un IPP et deux antibiotiques adaptés suivant avis d'expert (Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters).

Le contrôle de l'éradication doit être réalisé systématiquement après chaque ligne de traitement.

Par test respiratoire à l'urée marquée (au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des inhibiteurs de pompe à protons) ou recherche d'antigène fécal (test non remboursé)

La méthode d'élaboration de cette fiche ainsi que l'analyse et les références bibliographiques sont disponibles dans le rapport d'élaboration (consultable sur le site de la HAS : www.has-sante.fr)

Une fiche mémo sur la stratégie thérapeutique chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori* est disponible sur le site de la HAS

En savoir plus

- Travaux de l'INCa publiés en 2013 sur la prévention du cancer de l'estomac (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Agents-infectieux/Prevenir-le-cancer-de-l-estomac>)
- Centre National de Référence des Campylobacters et des Hélicobacters (<http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr/contact>, Tél: +33 (0)5 56 79 59 77)

¹ Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005;36:228–33. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liv Dis* 2008;40:650–8.

² Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1150–8.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr

Fiche Pertinence – Diagnostic et traitement chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

7.1.2 Avis des parties prenantes

COMMENTAIRES FORME

Eléments (+)

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Indications claires. Algorithme très clair.
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Clair et synthétique.
CNP d'hématologie	-
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-
Institut national du cancer	Conclusions clairement énoncées. Enchaînement des encadrés pertinent.
La ligue contre le cancer	Clair, bien documenté, présentation agréable.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

Eléments (-)

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Le mot « test » est souvent utilisé à la place d'un « examen de biologie médicale ». Homogénéiser : « antibiotique » ou « antibactérien ».
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	-
CNP d'hématologie	-
CNP des pathologistes	-

CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-
Institut national du cancer	Proposition de changement de titre : « Diagnostic et traitement de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte ». Le titre actuel présente le patient comme quelqu'un chez qui l'infection a déjà été identifiée. Dans l'algorithme « diagnostic d'une infection à <i>H. pylori</i> », la mise en évidence de trois populations relevant de la gastroscopie/biopsies pourrait être améliorée (texte centré dans le rectangle avec espace entre les trois situations par exemple).
La ligue contre le cancer	Aucun majeur.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

COMMENTAIRES « PREAMBULE »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Le terme « traitement évolutif » n'est pas adéquat. Il faut dire d'emblée que « Le traitement d'une infection bactérienne doit être le plus souvent possible choisi et adapté en fonction des résistances aux antibiotiques. C'est pour cela que le traitement de l'infection à <i>H. pylori</i> change régulièrement et évolue par rapport à l'augmentation et en particulier celle de la résistance à la clarithromycine.
CNP de chirurgie viscérale et digestive	Le risque carcinogène est important surtout en cas de contamination précoce dans l'enfance.
CNP – Fédération française d'infectiologie	Cf. commentaire fiche MEMO sur « nbreuses maladies » : Je trouve que mettre « de nombreuses maladies » est un peu exagéré et donne un caractère un peu dramatique et flou à l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>). Cela concerne quand même essentiellement la maladie ulcéreuse et les cancers gastriques (comprenant le MALT). Mais peut être peut-on ajouter « un rôle majeur » pour souligner l'importance de la recherche et l'éradication de la bactérie ? Je proposerai pour la première ligne « L'infection à <i>H. pylori</i> joue un rôle majeur dans le développement des ulcères gastroduodénaux et des cancers gastriques ». Pas d'autres commentaires.
CNP d'hématologie	RAS
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-
Institut national du cancer	Il apparaît important de préciser que la stratégie de recherche et d'éradication de l'infection <i>H. pylori</i> a montré son efficacité en particulier sur la prévention des cancers gastriques, des ulcères

	gastriques et de leurs récurrences (méta-analyses présentées dans le rapport d'élaboration). Suggestion de remplacement de la formule « le traitement est évolutif » par « les modalités de traitements évoluent ».
La ligue contre le cancer	Aucun.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

COMMENTAIRES « PRINCIPALES INDICATIONS DE RECHERCHE D'UNE INFECTION A H. PYLORI »

« Indications générales »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	Noter « avant l'instauration d'un traitement antiinflammatoire non stéroïdien supposé être prolongé ».
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Pas de commentaire particulier. Très clair.
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Concernant le titre « Principales indications » : y-a-t-il d'autres indications rares de rechercher une infection à <i>H. pylori</i> ? J'enlèverai principales. Cf. plus bas sur les termes indications/recommandations. Concernant l'ulcère gastrique ou duodéal : ne faudrait-il pas rajouter « ulcère évolutif ou antécédent d'ulcère » (ce qui n'est pas la même chose à mon avis que « actif ou non ») ? En effet, si un patient a eu un antécédent d'ulcère mais n'a pas été dépisté pour <i>H. pylori</i> , je pense qu'il devrait l'être aux vues du rapport (risque de récurrence...) ; de plus, un patient qui a un antécédent d'ulcère et va être mis sous AINS et surtout sous aspirine faible dose (souvent de façon définitive) doit être dépisté selon le rapport. Or, je ne pense pas que les médecins généralistes, les cardiologues, les chirurgiens vasculaires, les neurologues pensent à réaliser un dépistage <i>H. pylori</i> quand ils mettent leurs patients sous aspirine même en cas d'antécédent d'ulcère... Alors que ces mêmes patients sont souvent mis sous IPP au long cours, ce qui en soit est également une indication à dépister <i>H. pylori</i> . En tout cas, je pense que comme cela fait partie des recommandations, il faut probablement le signaler de façon claire. Je propose éventuellement de rajouter : « Une mise sous aspirine à faible dose ou AINS chez un patient aux antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal nécessite le dépistage d'une infection à <i>H. pylori</i> ».
CNP d'hématologie	Dyspepsie chronique avec gastroscopie normale : les biopsies ne sont-elles pas indiquées à titre systématique lors de la gastroscopie dans ce cas ?
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-

Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	Patient sous traitement continu par IPP avec projet de traitement de plus de trois ans. Dans ce cas, la recherche de <i>H. pylori</i> et son éradication éventuelle doivent être menées sans tarder car l'effet de l'éradication apporte un bénéfice dès sa réalisation. Nous aimerions rajouter : « Avant l'instauration d'un traitement prolongé par AINS ». L'argumentaire est bien discuté dans l'étude bibliographique que vous avez réalisée, la méta-analyse de Tang et al. en démontre le bénéfice.
Institut national du cancer	Cf. commentaire « DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION A H. PYLORI » pour une mise en évidence des populations à risque de cancer parmi les indications de recherche d'une infection à <i>H. pylori</i> .
La ligue contre le cancer	Pour donner plus de clarté, il serait utile de séparer indications familiales et personnelles. Est-ce que la dyspepsie chronique avec endoscopie normale n'est pas une cause « gastroentérologique » ? Est-ce que l'ulcère gastrique ou duodénal n'est pas une cause « gastroentérologique » ?
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

« Indications gastroentérologiques »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	Indiquer chirurgie bariatrique « isolant une partie de l'estomac ».
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Pas de commentaire particulier. Très clair.
CNP de chirurgie viscérale et digestive	Patients candidats à une intervention bariatrique (et non une chirurgie) et particulièrement celles excluant une partie de l'estomac, à type de court-circuit.
CNP - Fédération française d'infectiologie	Pas de commentaire.
CNP d'hématologie	RAS
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	Patient devant subir une chirurgie bariatrique isolant une partie de l'estomac. La sleeve gastrique laisse un estomac accessible à l'endoscopie qui ne nécessite pas une éradication obligatoire comparativement au By pass.
Institut national du cancer	Aucun commentaire.
La ligue contre le cancer	Cf. ci-dessus : Est-ce que la dyspepsie chronique avec endoscopie normale n'est pas une cause « gastroentérologique » ? Est-ce que l'ulcère gastrique ou duodénal n'est pas une cause « gastroentérologique » ?
Société française et francophone de chirurgie de	-

l'obésité	
-----------	--

COMMENTAIRES « DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION A H.PYLORI »

Algorithme

Agence nationale de sécurité du médicament	Alors qu'ils ne sont pas cités spécifiquement dans l'algorithme de traitement de l'infection à <i>H. pylori</i> mais mentionnés dans une autre partie du document, les noms des molécules devraient être ajoutés dans l'algorithme pour une meilleure lisibilité de la stratégie thérapeutique proposée.
CNR Campylobacters et Helicobacters	Pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> chez les moins de 40-45 ans compte tenu de la bonne sensibilité et spécificité des tests sérologiques, il ne me semble pas nécessaire qu'un résultat positif soit vérifié par un test respiratoire à l'urée marquée ou la recherche d'antigènes de <i>H. pylori</i> dans les selles comme la publication de Monteiro <i>et al.</i> (70) le montre (4 % d'erreur avec la sérologie mais aussi 2 % avec le TRU). Je pense qu'il y a une erreur et je ne vois pas l'intérêt, page 2, de faire le diagnostic de <i>H. pylori</i> chez des patients sans symptôme digestif. En effet, nous ne sommes pas dans le cadre d'un dépistage systématique organisé.
Collège de la médecine générale	Page 2 : le titre du diagramme est « diagnostic d'une infection à <i>H. pylori</i> » pourtant les diagnostics n'apparaissent pas dans les feuilles de l'algorithme et il en manque. Plusieurs types de diag sont possibles et devraient clairement apparaître dans cet algorithme : <ul style="list-style-type: none"> - Suspicion d'infection à <i>H. pylori</i> ; - Infection à <i>H. pylori</i> confirmée avec documentation bacterio ; - Infection à <i>H. pylori</i> fortement suspectée sans documentation bacterio ; - Pas d'infection à <i>H. pylori</i> (pas d'infection active n'est pas précis. Il manque « <i>H. pylori</i> »). Avec le diagramme, je ne comprends pas quels éléments me font décider si je dois plutôt faire une EOGD ou un test à l'urée ? Est-ce que le titre ne devrait pas plutôt être « Conduite à tenir devant une suspicion d'infection à <i>H. pylori</i> ». Pourquoi ne pas insérer le tmt énoncé page 4 dans le diagramme ? Pour le paragraphe page 3 : il faudrait un titre explicite « Information sur les différents examens complémentaires ».
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Très clair à part la flèche qui va de « sérologie positive » à « gastroscopie ». Quelle est la condition pour emprunter ce chemin plutôt que le « test respiratoire » ? Commentaire général : il nous paraît difficile de recommander des examens « non remboursés »
CNP de chirurgie viscérale et digestive	La fibroscopie avec biopsie fait partie du bilan systématique dans le cas du bilan préopératoire avant une intervention bariatrique. Il faut donc l'individualiser sur l'organigramme.
CNP - Fédération Française d'Infectiologie	Concernant le premier cadre, il est noté « Suivant les recommandations ». A quelles recommandations fait-on référence ? Les « Principales indications » du chapitre précédent ? Dans ce cas, il faut les nommer de la même façon et mettre comme titre du chapitre précédent « Recommandations de dépistage d'une infection à <i>H. pylori</i> » (au lieu de « Principales indications de recherche d'une infection à <i>H. pylori</i> »). Dans la partie gauche de l'algorithme, après une sérologie positive, il y

	<p>a deux possibilités : soit faire un test non invasif (test à l'urée, Ag dans les selles), soit un test invasif (gastroscopie+biopsies). Qu'est ce qui fait décider d'un choix plutôt qu'un autre ? Ne faudrait-il pas privilégier les tests non invasifs, moins chers (à vérifier) et moins à risque, chez des patients sans symptômes ? Je rajouterai sur la flèche test respiratoire « A privilégier » et/ou j'enlèverai la flèche vers gastroscopie.</p>
CNP d'hématologie	Si la sérologie est positive, est-ce logique de préconiser un test non remboursé ?
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	<p>Nous proposons le schéma suivant :</p> <p>Argumentaire : Chez un sujet jeune avec une sérologie positive il n'est pas nécessaire de confirmer la sérologie par un test respiratoire non remboursé (Monteiro <i>et al</i> (70)). Dans cette étude incluant 95 patients avant traitement (45 <i>H. pylori</i> + et 54 <i>H. pylori</i>-, une discordance entre TRU et sérologie avait été trouvée six fois, à savoir TRU- Séro+ deux cas considérés comme positifs par la référence composite et trois cas considérés comme négatifs, ainsi qu'un cas TRU+ Séro- considérés comme positifs. Ces résultats ne sont pas en faveur de refaire un TRU quand la sérologie est positive (2 % d'erreur avec TRU, 4 % avec sérologie). Par contre, il est recommandé de traiter avec une stratégie orientée selon les résultats de l'antibiogramme ou de la PCR et du coup de réaliser une gastroscopie avec biopsies pour la culture ou la PCR.</p>
Institut national du cancer	<p>Le terme « facteurs de risque de cancer gastrique » apparaît dans cet algorithme sans que les populations concernées soient clairement définies au préalable dans le document. S'il est pertinent de conserver la distinction « indications générales » et « indications gastroentérologiques » dans l'encadré « principales indications de recherche d'une infection à <i>H. pylori</i> », il semble nécessaire de préciser, par exemple par un astérisque, les indications relevant de la prévention du cancer gastrique. De plus, cette présentation laisse une ambiguïté en termes de conduite</p>

	<p>pour les apparentés de 1^{er} degré des patients ayant eu un cancer gastrique. En effet, il peut s'agir à la fois de personnes sans symptômes digestifs de moins de 40-45 ans et de personnes à risque de cancer gastrique. Quelle est dans ce cas l'indication : sérologie ou gastroscopie/biopsies ?</p> <p>En conclusion, et par soucis de simplification, ne serait-il pas plus simple d'opposer dans l'algorithme « patients sans symptômes digestifs <40-45 ans » à « toutes autres situations » ?</p>
La ligue contre le cancer	<p>Il faudrait peut-être renvoyer à la fiche mémo pour le détail de la réalisation du traitement dans les cases traitement probabiliste et traitement adapté.</p> <p>Algorithme colonne gauche : en cas de sérologie positive doit-on faire le test respiratoire ET la gastroscopie ainsi que les biopsies ? Serait-il possible que les résultats de ces tests soient discordants ? et, dans ce cas, lequel prime pour la décision suivante ?</p> <p>« Test respiratoire à l'urée marquée ou recherche d'antigène dans les selles (tests non remboursés en diagnostic initial) » : cette mention est différente de celle de la page suivante « non remboursés en diagnostic avant traitement de l'infection », que cela veut-il dire ?</p>
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

Paragraphe « En dehors des indications de la gastroscopie »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	<p>Pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> chez les moins de 40-45 ans compte tenu de la bonne sensibilité et spécificité des tests sérologiques, il ne me semble pas nécessaire qu'un résultat positif soit vérifié par un test respiratoire à l'urée marquée ou la recherche d'antigènes de <i>H. pylori</i> dans les selles comme la publication de Monteiro <i>et al</i> (70) le montre (4 % d'erreur avec la sérologie mais aussi 2 % avec le TRU).</p>
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	<p>Le mot « test » est à remplacer par « examen de biologie médicale »</p> <p>Si la VPN est bonne et que le test positif doit être confirmé par un autre examen, cela veut dire que les tests sérologiques sont sensibles mais manquent de spécificité. Il paraît donc paradoxal d'écrire sensibilité et spécificité > 90 %. Il est en général peu probable que si le test est très sensible, il soit très spécifique. Il est conseillé de revoir ce paragraphe.</p> <p>N'y a-t-il pas une place pour la PCR ou amplification génique dans le diagnostic ?</p>
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Pas de commentaire.
CNP d'hématologie	Peut-on recommander la gastroscopie uniquement sur une positivité de la sérologie ?
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-

Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	La sérologie est indiquée pour la recherche de <i>H. pylori</i> avant traitement. Sa négativité permet d'exclure une infection avec une forte probabilité compte tenu de sa valeur prédictive négative élevée. Néanmoins, un test positif doit être confirmé par une gastroscopie avec détection de l'infection et de la sensibilité aux antibiotiques par culture ou PCR qui permettra à la fois de confirmer le diagnostic d'infection active mais surtout d'orienter le traitement pour être plus efficace.
Institut national du cancer	Aucun commentaire.
La ligue contre le cancer	Pas de commentaires.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

Paragraphe « Lors de la gastroscopie »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	Page 3, cinq lignes avant la fin : « Il est nécessaire de réaliser deux biopsies supplémentaires (au niveau de l'antrum et du fundus) à envoyer.... ».
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	La phrase sur l'examen anatomo-pathologique n'est pas claire. Nous suggérons de mettre l'anapath après l'examen bactériologique N'y a-t-il pas une place pour la PCR ou amplification génique dans le diagnostic ?
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Pas de commentaire.
CNP d'hématologie	RAS.
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	La réalisation systématique de biopsies gastriques...
Institut national du cancer	Aucun commentaire.
La ligue contre le cancer	Pas de commentaires.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

Paragraphe « Précautions »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine	-

générale	
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	OK. Pourquoi l'arrêt des antibiotiques ? A priori, avant une sérologie, la personne n'est pas sous antibiotique ?
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Pas de commentaire.
CNP d'hématologie	RAS.
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-
Institut national du cancer	Aucun commentaire.
La ligue contre le cancer	Pas de commentaires.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

COMMENTAIRES « TRAITEMENT D'UNE INFECTION A H. PYLORI »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	Page 4. Traitement, 2 ^{ème} ligne. La durée du traitement d'une trithérapie orientée par l'antibiogramme devrait être de 14 jours. Certes, il n'y a pas eu d'étude comparative dix jours – 14 jours, dans ce contexte de souches sensibles, mais les données indirectes plaident pour un allongement du traitement. De plus, cette thérapie devrait être optimisée en augmentant la dose d'IPP et en ne retenant que l'esoméprazole et le rabéprazole qui ne sont pas concernés par un métabolisme rapide, fréquent chez les Caucasiens.
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Il est étonnant de voir que le traitement qui est recommandé depuis plusieurs années soit « un accord d'expert ». Est-ce que le manque factuel repose sur la durée ? Ou les deux ATB +IPP ? Dans le titre il est dit « dix jours » et dans la première proposition, la recommandation est de « 14 jours » !
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Cf. commentaire fiche MEMO sur « Traitement probabiliste » : Je ne suis pas du tout d'accord sur l'accord d'expert concernant la durée de traitement probabiliste de 14 jours <i>versus</i> dix. En effet, soit les antibiotiques sont actifs et dix jours suffisent (décision en cas de traitement documenté), soit les antibiotiques ne sont pas suffisamment actifs et prolonger le traitement de 40 % pour un taux de succès supplémentaire non prouvé (et probablement très faible) n'est pas justifié dans le cadre de l'amélioration de la prescription antibiotique et la lutte contre les résistances bactériennes. J'enlèverai le nom commercial Pylera®.

	Il faut décider d'un délai d'utilisation des macrolides au-deçà duquel on ne peut pas utiliser la clarithromycine car trop de résistance. Pas d'autres commentaires.
CNP d'hématologie	RAS.
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	En particulier, en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie aux bêtalactamines. Le choix du Pyléra n'est pas restreint à ces deux contre-indications. Nous préférons le terme de trithérapie orientée à ceux de trithérapie optimisée (qui pour nous représente une trithérapie avec prise d'amoxicilline en trois fois 500, et de trithérapie adaptée.
Institut national du cancer	Aucun commentaire.
La ligue contre le cancer	Clair. Parfait.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

AUTRES COMMENTAIRES

Agence nationale de sécurité du médicament	<ul style="list-style-type: none"> - Compte tenu de précautions d'utilisation qui peuvent être requises chez les patients insuffisants rénaux (Cf. libellés d'AMM), il paraît que les posologies quotidiennes mentionnées réfèrent à celles d'un adulte à fonction rénale normale. Une information en ce sens devrait figurer dans la fiche. - En outre, il importerait de mentionner le paragraphe suivant : « Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer au moment de la prescription de l'antibiotique du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible par internet à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/ ». - L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du métronidazole et de la lévofloxacine sous forme comprimé ne contient pas l'indication « éradication de » parmi les indications thérapeutiques. Cependant la rubrique 4.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces AMM mentionne, comme pour tous les antibiotiques, l'information suivante : « Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ». Cet élément est à prendre en compte dans la mesure où les documents ici élaborés participent à des recommandations émanant d'une structure officielle qu'est la HAS. Il peut être constaté, en outre, que le travail qui a été mené par la HAS pour l'élaboration de cette recommandation s'est appuyé notamment sur des recommandations internationales (ie Maastricht V). - S'il est fait référence à une version datée des RCP des antibiotiques dans ces recommandations, celle-ci doit être la plus actualisée possible. A ce titre, à ce jour, il faut noter que la version en vigueur du libellé d'AMM de Clamoxylcomprimé (amoxicilline) date du 07.10.2016 et celle de Tavanic comprimé (lévofloxacine) date du 24.08.2016. - Dans la mesure où le recours à la lévofloxacine est envisagé dans
--	---

	la stratégie thérapeutique, il conviendrait que soit référencée dans ces recommandations l'information élaborée et diffusée par l'ANSM sur le profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale (Profil de sécurité d'emploi des quinolones administrées par voie générale - Point d'information - 15.10.2015 - accessible sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante : http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil-de-securite-des-quinolones-administrees-par-voie-generale-Point-d-Information).
CNR Campylobacters et Helicobacters	Il serait préférable de marque tout au long du test : <i>H. pylori</i> plutôt que Hp. Nous remercions le groupe de travail d'indiquer le Centre national de référence des Campylobacters et Helicobacters dans la rubrique pour en savoir plus.
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Pourquoi certains examens ne sont pas remboursés s'ils paraissent importants pour le diagnostic ?
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Il y a probablement quelques situations où la recherche d'une infection par <i>H. pylori</i> ne fait pas partie des recommandations. Je pense par exemple aux gastroscopies effectuées chez les patients cirrhotiques pour dépister les varices œsophagiennes (mais il y en a peut-être d'autres). Ne pourrait-on pas rajouter que chaque fois qu'une gastroscopie est effectuée, il est fortement incité à effectuer le dépistage de l'infection par <i>H. pylori</i> par biopsie avec culture ce qui permet de déterminer en cas de positivité la sensibilité aux antibiotiques de la bactérie et d'envisager une éradication plus efficace que dans le cas d'un traitement probabiliste ? Bravo pour ce travail.
CNP d'hématologie	-
CNP des pathologistes	Je n'ai eu aucune « réserve » d'un des membres du CA du CNPath représentant l'ensemble des associations de l'ACP. Il ressort toutefois de certains commentaires que le focus est très orienté 'infectiologie' (on ne meurt toutefois pas d'une septicémie ou d'une infection à <i>H. pylori</i> !!). <i>H. pylori</i> est important surtout de par sa prévalence et son rôle précancéreux. Pour nous, il est clair que la fibroscopie et des biopsies en ACP (+/- accompagnées d'immunohistochimie) fait parfaitement le diagnostic, argumente son activité. Mais aussi comme je l'ai déjà dit la métaplasie intestinale, l'atrophie et des lésions épithéliales cancéreuse ou non cancéreuse et ce en quelques jours (deux à quatre). Or, on parle peu de tout ça... (en surface : cm ² en tout cas sur les fiches). Pour le reste un débrouillage NEGATIF par la sérologie semble intéressant. Mais, en cas de positivité cela ne signe pas forcément l'infection. Le contrôle dans le choix des tests semble par ailleurs quasi absent laissés à la charge du biologiste.
CNP de rhumatologie	La présentation est claire avec des algorithmes résumant bien les indications des méthodes diagnostiques ou des traitements.
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	En savoir plus : Nous proposons d'indiquer le site http://www.helicobacter.fr géré par

	le GEFH.
Institut national du cancer	Par soucis de cohérence et d'actualisation, une réflexion sera menée pour une éventuelle évolution du document de l'INCa 2013 au regard des éléments de ces deux fiches HAS.
La ligue contre le cancer	Non, excellent document.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

7.2. Fiche « Stratégie thérapeutique chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori* »

7.2.1 Fiche transmise



Document de travail – confidentiel
– ne pas diffuser



FICHE MEMO

Stratégie thérapeutique chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Octobre 2016

Préambule

- L'infection à *Helicobacter pylori* (*Hp*) a un rôle reconnu dans le développement de nombreuses maladies dont les ulcères gastro-duodénaux et les cancers gastriques.
- Le traitement n'est pas urgent. Il repose sur l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et d'antibactériens.
- Le traitement est évolutif en raison de la progression de la résistance aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine.
- La présente fiche mémo vise à actualiser la stratégie thérapeutique chez les patients adultes infectés par *Hp*.

En 2016, la détermination de la sensibilité de la souche de *Hp* aux antibiotiques nécessite la réalisation de biopsies gastriques pour effectuer une culture avec antibiogramme (permettant d'évaluer la sensibilité à tous les antibiotiques) ou un test d'amplification génique (PCR à la recherche des mutations associées aux résistances à la clarithromycine essentiellement). Cette détermination permet de guider le choix des antibiotiques.

En l'absence de gastroscopie, le traitement est donc probabiliste.

Traitement adapté

En première ligne, lorsque l'on dispose d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques chez un patient, le traitement recommandé est une trithérapie associant un IPP et deux antibiotiques adaptés pendant 10 jours (accord d'expert).

- En cas de sensibilité à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie associant un IPP, amoxicilline (pas de résistance décrite en France) et clarithromycine.
- En cas de résistance à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie combinant l'amoxicilline au métronidazole (faible pertinence clinique de la détermination de la résistance au métronidazole) ou à la lévofloxacine (si souche sensible).
- En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline et de résistance à la clarithromycine, recours à un avis d'expert (Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters).

Document de travail – confidentiel
– ne pas diffuser

Traitement probabiliste

Première ligne de traitement

- une quadrithérapie concomitante (associant IPP, amoxicilline, clarithromycine et métronidazole) de 14 jours est recommandée

La quadrithérapie concomitante a montré une efficacité supérieure aux trithérapies à base de clarithromycine et aux autres quadrithérapies sur les souches résistantes à la clarithromycine +/- au métronidazole. Elle n'a pas été comparée à la quadrithérapie avec bismuth commercialisée en France (Pylera®). Une durée de 14 jours semble préférable à 10 jours pour garantir le succès (accord d'expert).

- une quadrithérapie avec bismuth (associant IPP, sous citrate de bismuth potassique, tétracycline et métronidazole (Pylera®) pendant 10 jours est recommandée en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie aux bêta-lactamines

En France, une spécialité, Pylera®, est une association de sous citrate de bismuth potassique, tétracycline et métronidazole. En association à l'omeprazole, elle a l'AMM chez les patients infectés par *Hp* ayant un ulcère gastrique ou duodénal actif ou en cas d'antécédent d'ulcère.

La prescription de la quadrithérapie avec bismuth doit prendre en compte chez tout patient la balance bénéfice/risque, la complexité du traitement (14 cp/j en 4 prises) et les préférences du patient.

Pylera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques de l'ANSM.

Deuxième ligne de traitement

- En l'absence d'évaluation des résistances bactériennes, il est recommandé de ne pas prescrire de nouveau de la clarithromycine si elle a été utilisée en 1ère ligne
- Chez les patients ayant reçu une quadrithérapie concomitante en 1ère ligne, une quadrithérapie avec bismuth est recommandée.
- Chez les patients ayant reçu une quadrithérapie avec bismuth en 1ère ligne, une quadrithérapie concomitante est recommandée.
- En cas d'allergie aux bêta-lactamines, après échec d'un traitement par quadrithérapie avec bismuth, il est recommandé de réaliser une endoscopie avec biopsies pour analyse de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques par culture avec antibiogramme.

En cas d'échec d'éradication après 2 lignes de traitement

- Réalisation d'une gastroscopie avec biopsies pour analyse de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques par culture avec antibiogramme.

La réalisation de l'antibiogramme nécessite d'avoir arrêté les antibiotiques au moins 4 semaines avant et les IPP au moins 2 semaines avant.

- Prescription d'une trithérapie associant un IPP et deux antibiotiques adaptés suivant avis d'expert (Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters).

Document de travail – confidentiel
– ne pas diffuser

Posologie des médicaments dans les études analysées

- Amoxicilline 1gr : matin et soir
- Clarithromycine 500 mg : matin et soir
- Lévofloxacine 500 mg : matin et soir
- Métronidazole 500 mg : matin et soir
- Pylera® : 3 gélules 4 fois/jour (après les repas du matin, du midi, du soir et au coucher)
- IPP pleine dose : matin et soir
(ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, rabéprazole 20 mg) pendant le repas

Contrôle d'éradication

Le contrôle de l'éradication doit être réalisé systématiquement après chaque ligne de traitement.

- Le test respiratoire à l'urée marquée est une méthode performante pour contrôler l'efficacité de l'éradication à condition d'être réalisée 4 à 6 semaines après la fin du traitement antisécrétoire et antibiotique.
- La recherche d'antigène fécal est une alternative au test respiratoire mais ce test n'est pas remboursé.

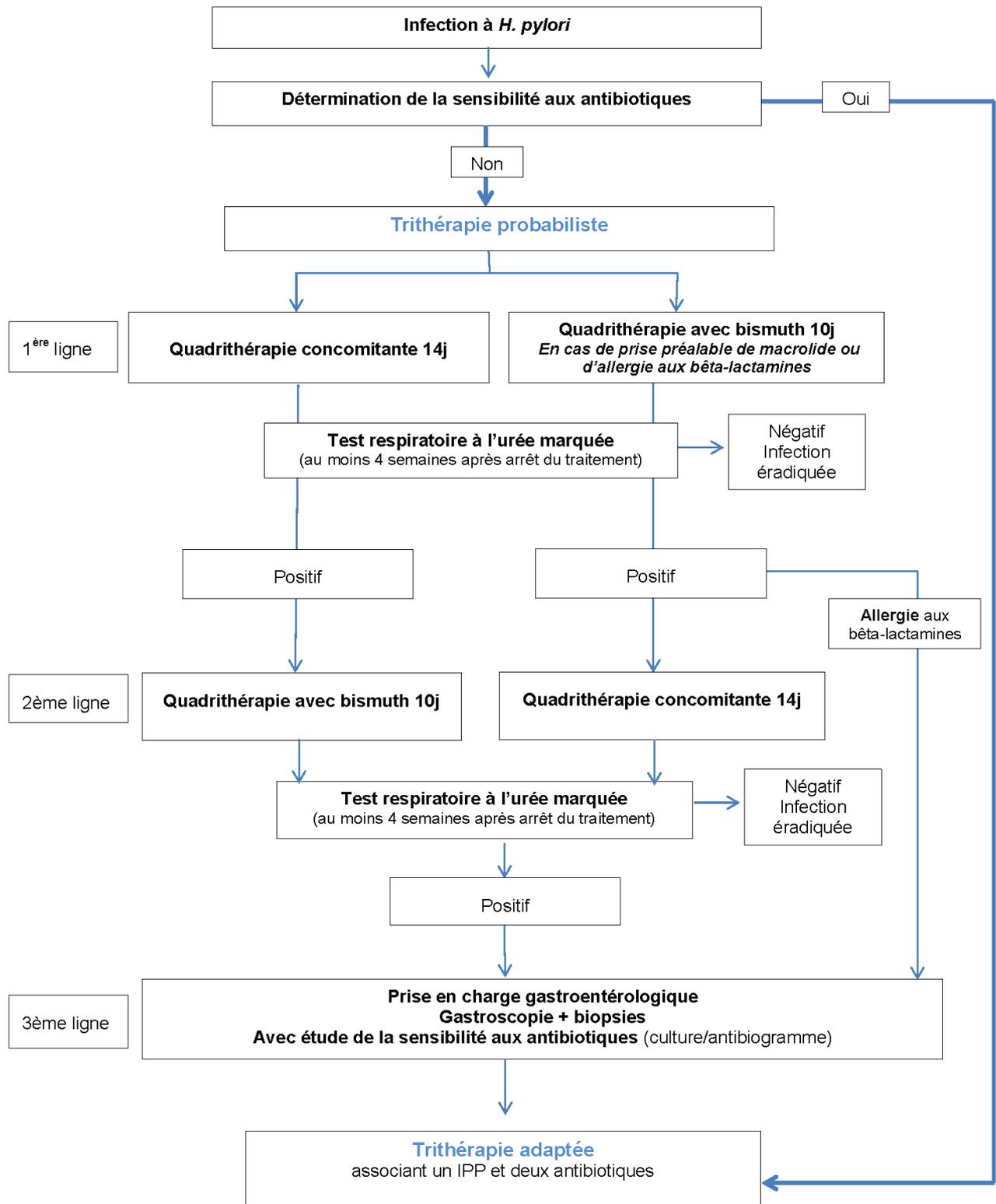
Le succès du traitement repose sur l'information du patient et la collaboration active entre gastro-entérologue et médecin traitant.

Le patient doit être informé sur :

- l'infection à *Hp* et les risques associés à cette infection (ulcère gastrique, cancer gastrique)
- l'efficacité du traitement proposé
- les inconvénients et principaux effets indésirables du traitement proposé
- les modalités du traitement proposé (molécule, posologie, nombre de prises journalières, délai par rapport aux repas, etc.)
- **l'importance de l'observance** du traitement jusqu'à son terme, facteur essentiel d'efficacité de l'éradication
- l'importance du contrôle d'éradication compte tenu des taux de résistance observés en France
- les conditions et les modalités de réalisation du contrôle d'éradication par test respiratoire à l'urée marquée
 - réalisation au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des inhibiteurs de pompe à protons
 - achat du test respiratoire à l'urée marquée en pharmacie
 - réalisation du test à jeun au laboratoire d'analyses médicales

Document de travail – confidentiel
– ne pas diffuser

Algorithme de traitement de l'infection à *Helicobacter pylori**



*Cet algorithme ne s'applique pas à la femme enceinte ou allaitante

**Document de travail – confidentiel
– ne pas diffuser**

La méthode d'élaboration de cette fiche ainsi que l'analyse et les références bibliographiques sont disponibles dans le rapport d'élaboration (consultable sur le site de la HAS : www.has-sante.fr)

Une fiche pertinence sur le diagnostic et le traitement chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori* est disponible sur le site de la HAS

En savoir plus

- Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters et (<http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr/contact>, Tél: +33 (0)5 56 79 59 77)
- Pylera® – Plan de gestion des risques de l'ANSM. ANSM, 2014 (<http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PYLERA>)



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr

Avis des parties prenantes

COMMENTAIRES FORME

Eléments (+)

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine générale	Phrases concises et qui tentent de résumer les idées principales.
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Assez clair et synthétique. Posologies ++
CNP de cardiologie	-
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Clair et synthétique.
CNP d'hématologie	-
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-
Institut national du cancer	Conclusions très clairement énoncées. Enchaînement des encadrés pertinent.
La ligue contre le cancer	Fiche claire détaillée, bien écrite. Algorithme final efficace.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

Eléments (-)

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine générale	Information trop disséminée. Doute sur la structuration de la fiche, ex : pourquoi ne pas avoir une catégorie traitement englobant tout y compris les posologies ?
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène	Homogénéiser les mots et les phrases par rapport à la fiche pertinence. Phrases trop longues par rapport à la fiche pertinence. Le MEMO doit être plus synthétique.

Agence nationale de sécurité du médicament	-
hospitalière	
CNP de cardiologie	-
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	-
CNP d'hématologie	-
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-
Institut national du cancer	-
La ligue contre le cancer	Le sujet reste complexe et on peut être assez vite perdu entre les différentes options et associations thérapeutiques.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

COMMENTAIRES « PREAMBULE »

Agence nationale de sécurité du médicament	
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine générale	L'objectif de la fiche mémo devrait apparaître en premier.
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Le terme « traitement évolutif » n'est pas adéquat. Il faut dire d'emblée que « Le traitement d'une infection bactérienne doit être le plus souvent possible choisi et adapté en fonction des résistances aux antibiotiques. C'est pour cela que le traitement de l'infection à <i>H. pylori</i> est mis à jour régulièrement, en particulier à cause de l'augmentation de la résistance à la clarithromycine. Si les résistances sont différentes d'un pays à l'autre, ces recommandations concernent elles uniquement des personnes vivantes ou diagnostiquées en France ?
CNP de cardiologie	Il pourrait être souhaitable de rajouter : Le traitement au long cours par aspirine à faible dose dans le cadre de la prévention des accidents athérombotiques ne doit jamais être interrompu même en cas d'infection à <i>Helicobacter pylori</i> . Des solutions alternatives au traitement par aspirine peuvent être proposées.
CNP de chirurgie viscérale	-

et digestive	
CNP - Fédération française d'infectiologie	<p>Je trouve que mettre « de nombreuses maladies » est un peu exagéré et donne un caractère un peu dramatique et flou à l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>). Cela concerne quand même essentiellement la maladie ulcéreuse et les cancers gastriques (comprenant le MALT). Mais peut être peut-on ajouter « un rôle majeur » pour souligner l'importance de la recherche et l'éradication de la bactérie ? Je proposerai pour la première ligne « L'infection à <i>H. pylori</i> joue un rôle majeur dans le développement des ulcères gastro-duodénaux et des cancers gastriques ».</p> <p>2.1.2 L'infection à <i>H. pylori</i> est la principale cause de cancer gastrique et d'ulcère gastrique</p> <p>Gastrique</p> <p>(...)</p> <p>L'éradication d'<i>H. pylori</i> prévient l'adénocarcinome gastrique, même en cas de lésions pré-néoplasiques, avec une réduction du risque estimé à 35% (13) ; le risque de cancer serait même complètement annulé si l'infection à <i>H. pylori</i> est éradiquée avant la survenue de l'atrophie et de la métaplasie intestinale (14, 15).</p> <p>(...)</p> <p>Quatre-vingt quinze pour cent des ulcères duodénaux et 70 % des ulcères gastriques seraient associés à une infection à <i>H. pylori</i> (17). Chez les individus infectés par <i>H. pylori</i>, le risque relatif d'ulcère gastrique est de 3,2 (IC 95 % [1,6 ; 6,5]) et celui d'ulcère duodénal de 4,0 (IC 95 % [1,1 ; 14,2]) (18).</p> <p>Je n'ai pas d'autres remarques.</p>
CNP d'hématologie	Il est précisé que le traitement n'est pas urgent : quelle pertinence et quel délai ?
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-
Institut national du cancer	Il apparaît important de rajouter comme élément de préambule que la recherche de cette infection ne doit pas être réalisée de façon systématique chez des patients asymptomatiques (HAS, 2010). Il existe des indications de recherche particulières. Suggestion de remplacement de la formule « le traitement est évolutif » par « les modalités de traitements évoluent ».
La ligue contre le cancer	Seul commentaire, il n'est pas statué clairement sur l'intérêt ou non de l'endoscopie. Il est dit qu'elle permet de faire des biopsies pour tester la sensibilité, mais on ne comprend pas clairement qu'il est fortement recommandé de la faire ne serait-ce que pour faire le diagnostic d'infection à <i>H. pylori</i> .
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

COMMENTAIRES PARAGRAPHE SUR LA DETERMINATION DE LA SENSIBILITE DE LA SOUCHE DE *H. pylori* AUX ANTIBIOTIQUES

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine générale	<p>Pourquoi n'est-ce pas intégrer dans la catégorie préambule ? Pourquoi ne pas suivre la même manière de rédiger que dans le préambule ? Par ex : le diagnostic repose sur... (pour faciliter la lecture).</p> <p>Le paragraphe préambule aurait pu être écrit de la manière suivant : Objectif de la fiche. Puis, le diagnostic repose sur gastroscopie ou test d'amplification (= paragraphe sur la détermination de la Se). Puis, le tmt peut être documenté ou proba. Puis, le tmt est évolutif. Puis, le tmt n'est pas urgent.</p>
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Pourquoi ajouter « en 2016 » ?
CNP de cardiologie	-
CNP de chirurgie viscérale et digestive	Il faut ajouter que cette détermination n'est pas indispensable en première intention, et peut être réservée aux formes résistantes.
CNP - Fédération française d'infectiologie	<p>Dans ma pratique d'infectiologue (suivi au long cours de patients VIH pouvant avoir des explorations digestives, prise en charge de patients hospitalisés pouvant avoir une FOGD), je crois n'avoir JAMAIS vu d'antibiogramme de <i>H. pylori</i>. Je ne sais pas où cela se fait, qui le fait, mais il est vrai que je ne me suis jusqu'à présent pas posé la question et ai toujours prescrit un traitement probabiliste en cas d'infection retrouvée à l'examen anatomo-pathologique. Dans le rapport, il est noté que « La culture de <i>H. pylori</i> ou la PCR n'étaient disponibles que dans 46 % et 18 % des centres » sur une enquête menée en 2014 auprès de gastroentérologues (28), ce qui me paraît déjà beaucoup. Mais j'ai été pourtant surpris avec ce qui est écrit juste après « traitement d'éradication : probabiliste dans 99 % des cas », ce qui fait supposer que la culture et les PCR n'orientent pas le choix du traitement. Il faut donc à mon avis (d'infectiologue) – et dans l'esprit de ces recommandations – insister sur l'importance de la culture et l'importance de prendre en compte le résultat de l'antibiogramme pour choisir le traitement le plus adapté avec le spectre le plus étroit.</p> <p>Je préciserai que « En 2016, la prise en charge moderne et adaptée de l'infection à <i>H. pylori</i> nécessite une culture avec antibiogramme à partir de biopsies gastriques. L'antibiogramme permet d'évaluer la sensibilité aux antibiotiques. Il peut également être effectué un test d'amplification génique (PCR à la recherche des mutations associées aux résistances à la clarithromycine essentiellement). Les résultats permettent de guider le choix des antibiotiques pour une meilleure efficacité et un meilleur usage des antibiotiques. En l'absence de gastroscopie avec biopsie, culture et antibiogramme (ou PCR) le traitement est donc probabiliste avec un taux d'échec plus élevé. »</p>

CNP d'hématologie	Dans le document principal <i>H. pylori</i> , ici <i>H. pylori</i> , il faut rester homogène sur les abréviations.
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-
Institut national du cancer	Préciser un titre ou un intitulé à cet encadré, ex : « Point d'actualité » ou « Nouveauté ».
La ligue contre le cancer	Là encore, la mise en avant de l'intérêt de la détermination n'est pas très claire.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

COMMENTAIRES « TRAITEMENT ADAPTE »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	La durée du traitement d'une trithérapie orientée par l'antibiogramme devrait être de 14 jours. Certes, il n'y a pas eu d'étude comparative 10 jours – 14 jours dans ce contexte de souches sensibles, mais les données indirectes plaident pour un allongement du traitement. De plus, cette thérapie devrait être optimisée en augmentant la dose d'IPP et en ne retenant que l'esoméprazole et le rabéprazole qui ne sont pas concernés par un métabolisme rapide, fréquent chez les Caucasiens.
Collège de la médecine générale	Préfère terme « documenté » plutôt que « adapté ». Car sinon il faut lire la suite pour comprendre qu'il s'agit du cas où on a le germe et son atbgramme. Mettre un titre plus précis : traitement documenté et adapté aux résultats de l'atbgramme.
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Pourquoi ajouter « en première ligne » ? L'amoxicilline, la clarithromycine. Dans la deuxième proposition, rajouter l'IPP.
CNP de cardiologie	-
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Pas de commentaire.
CNP d'hématologie	RAS.
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	(...) le traitement recommandé est une trithérapie orientée associant... Pendant 14 jours Les recommandations américaines, européennes et françaises recommandent toutes des durées de traitement de 14 jours, incluant les trithérapies. Certes, aucune méta-analyse ou essai randomisé n'a

	<p>testé la meilleure efficacité d'un traitement orienté de 14 jours par rapport à un traitement orienté de dix jours mais de nombreux essais de traitement probabilistes réalisés en zone de faible prévalence de résistance (où les souches sont sensibles) ont démontré la supériorité du traitement de 14 jours. Une méta-analyse type Cochrane a montré à partir de 12 études les tri-thérapies de 14 jours permettaient d'obtenir des taux d'éradication supérieures à celles de dix jours (84,4 % <i>versus</i> 78,5 % ; RR 0,72, IC 95 % 0,58-0,90 ; NNT 17, IC 95 % 11 - 46). La différence était particulièrement marquée chez les patients traités par une trithérapie comprenant de l'amoxicilline et de la clarithromycine (10 études, RR 0,69, IC 95 % 0,52-0,91) (Yuan <i>et al.</i> (129)).</p> <p>Dans l'argumentaire long, le chapitre sur la faible pertinence clinique de la résistance au métronidazole semble avoir souffert de plusieurs copiés/collés qui le rendent incompréhensible.</p>
Institut national du cancer	Aucun commentaire.
La ligue contre le cancer	Non. Clair, parfait.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

COMMENTAIRES « TRAITEMENT PROBABILISTE »

Paragraphe « Première ligne de traitement »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine générale	Proposition de titre : « tmt probabiliste en l'absence d'atbgramme ».
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	<p>Il est difficile de comprendre pourquoi il est écrit quadrithérapie « concomitante » ? Cela n'est probablement pas nécessaire car la quadrithérapie séquentielle n'est probablement pas très connue. Quelles sont les autres quadrithérapies dont il est question dans ce paragraphe ? Dans un mémo, il n'est pas nécessaire de justifier les recos, ou alors il faut indiquer les résultats d'efficacité (% d'éradication de l'une ou l'autre des thérapeutiques).</p> <p>L'allergie concerne uniquement l'amoxicilline. Il peut être plus clair de ne pas dire allergie aux beta-lactamines ?</p> <p>Quel est le risque lié au bismuth qui est suggéré dans la balance « bénéfice-risque » ?</p>
CNP de cardiologie	-
CNP de chirurgie viscérale et digestive	Préciser les limites d'utilisation du bismuth.
CNP - Fédération française d'infectiologie	<p>Je ne suis pas du tout d'accord sur l'accord d'expert concernant la durée de traitement probabiliste de 14 jours <i>versus</i> 10. En effet, soit les antibiotiques sont actifs et 10 jours suffisent (décision en cas de traitement documenté), soit les antibiotiques ne sont pas suffisamment actifs et prolonger le traitement de 40 % pour un taux de succès supplémentaire non prouvé (et probablement très faible) n'est pas justifié dans le cadre de l'amélioration de la prescription antibiotique et la lutte contre les résistances bactériennes. Je ne mettrai pas « une durée de 14 jours semble préférable à 10 jours pour</p>

	<p>garantir le succès » car « garantir le succès » n'est pas très scientifique ou médical (succès = 100 % ? +5 % ? +10 % ?).</p> <p>La phrase « la quadrithérapie concomitante a montré une efficacité supérieure aux trithérapies à base de clarithromycine et aux autres quadrithérapies sur les souches résistantes à la clarithromycine +/- au métronidazole » n'est pas claire. En effet, nous sommes dans les traitements probabilistes, je mettrai plutôt : « Dans le contexte des taux élevés de résistance à la clarithromycine, la quadrithérapie concomitante a montré une efficacité supérieure aux trithérapies et aux autres quadrithérapies à base de clarithromycine » (en enlevant « sur les souches résistantes à la clarithromycine +/- au métronidazole »).</p> <p>Je ne mettrai en effet pas non plus le « +/- résistant au métronidazole » car cela entraîne une confusion sur ce qui est dit plus haut sur la « faible pertinence clinique de la détermination de la résistance au métronidazole » au chapitre précédent (même si cela peut être pertinent selon certaines études, le document se doit d'être clair et cohérent). C'est déjà un concept un peu dur à digérer (bien que ce n'est pas le seul microorganisme dont on ne sait pas interpréter les CMI vis-à-vis de certains anti-infectieux) et il est difficile de dire qq lignes plus loin que l'on pourrait tenir compte de cette résistance finalement.</p> <p>Concernant le chapitre « une quadrithérapie avec bismuth » : il manque une parenthèse de fermeture car deux sont ouvertes. Doit-on mettre le nom commercial de l'association ? C'est le seul de la recommandation. Il apparaît quatre fois dans le chapitre « Première ligne de traitement ». Je propose qu'il ne soit pas mentionné dans le texte (et encore moins en gras) mais qu'un astérisque renvoie à un encart en fin de recommandation (par exemple, entre le cadre « la méthode d'élaboration... » et le cadre « En savoir plus » qui reprendrait tout le petit chapitre « En France, une spécialité, Pylera®... gestion des risques de l'ANSM »).</p> <p>Concernant la prise antérieure de macrolides faisant préférer la quadrithérapie avec bismuth, ne faudrait-il pas mettre un délai ? Par exemple « dans les six mois » ou « dans l'année », sachant que dans l'étude coréenne (ref 90), les taux de résistances étaient encore très élevés plus de quatre ans après l'utilisation de macrolides... Il faut peut-être que les experts tranchent.</p>
CNP d'hématologie	RAS.
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	<p>Une quadrithérapie avec bismuth... est recommandée particulièrement en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie aux bêta-lactamines.</p> <p><i>Ne pas restreindre le traitement par Pylera à ces deux conditions.</i></p>
Institut national du cancer	Aucun commentaire.
La ligue contre le cancer	Non. Clair, parfait.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

Paragraphe « Deuxième ligne de traitement »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Il ne paraît pas raisonnable de recommander, dès la première phrase, de ne pas rechercher les résistances bactériennes pour une deuxième ligne de traitement.
CNP de cardiologie	-
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Pas de commentaire.
CNP d'hématologie	RAS.
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-
Institut national du cancer	Aucun commentaire.
La ligue contre le cancer	Non. Clair, parfait.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

Paragraphe « En cas d'échec d'éradication après deux lignes de traitement »

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	Page 2, quatre lignes avant la fin : « La réalisation de la culture et de l'antibiogramme... ».
Collège de la médecine générale	-
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Il paraîtrait plus raisonnable, compte tenu de l'évolution des résistances, de recommander un examen bactériologique dès le premier échec de traitement ?
CNP de cardiologie	-
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Pas de commentaire.
CNP d'hématologie	Prescription après avis du CR : la prescription est-elle du domaine du généraliste ou du spécialiste puisque la gastroscopie est indiquée ?
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-

Agence nationale de sécurité du médicament	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	La réalisation de la culture (<i>et pas de l'antibiogramme</i>) nécessite...
Institut national du cancer	Aucun commentaire.
La ligue contre le cancer	Non. Clair, parfait.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

COMMENTAIRES « POSOLOGIE DES MÉDICAMENTS »

Agence nationale de sécurité du médicament	<p>Compte tenu de précautions d'utilisation qui peuvent être requises chez les patients insuffisants rénaux (cf. libellés d'AMM), il paraît que les posologies quotidiennes mentionnées réfèrent à celles d'un adulte à fonction rénale normale. Une information en ce sens devrait figurer dans la fiche.</p> <p>En outre, il importerait de mentionner le paragraphe suivant : « Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer au moment de la prescription de l'antibiotique du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible par internet à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr ».</p>
CNR Campylobacters et Helicobacters	Page 3, Posologie : Là aussi les IPP devaient se limiter à esoméprazole et rabéprazole en doublant les doses. Il faudrait aussi ajouter à la ligne Pyléra avec oméprazole.
Collège de la médecine générale	Pourquoi ce paragraphe à part ? Rappeler les substances actives contenues dans le pyléra.
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Pour les IPP, la dose indiquée est-elle la dose journalière ou la dose unitaire x 2 ?
CNP de cardiologie	-
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	<p>Une réflexion : je suis surpris par le décalage entre les doses plutôt faibles d'amoxicilline et clarithromycine (pour une infection difficile à éradiquer) et la forte dose de lévofloxacine qui est le double de la dose standard.</p> <p>Encore Pyléra. Je mettrai « Quadrithérapie avec bismuth (traitement combiné)* : trois gélules... » avec l'astérisque faisant référence à l'encart décrit plus haut.</p> <p>« IPP pleine dose : matin et soir » : en fait, pas très clair, pour moi. Je rajouterai après la dose de chaque IPP « x2 » car les prescripteurs ne savent pas toujours à mon avis qu'est ce qui est demi dose et pleine dose en fonction de la molécule.</p>
CNP d'hématologie	RAS.
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-

<p>Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i></p>	<p>Posologie recommandée des médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline 1 g : matin et soir • Clarithromycine 500 mg : matin et soir • Lévofloxacine 500 mg : matin et soir • Métronidazole 500 mg : matin et soir <p style="text-align: right;">associés à ou pendant les</p> <p style="text-align: right;">repas du matin et du soir.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pylera* : trois gélules quatre fois/jours (après les repas du matin, du midi, du soir et au coucher) associé à omeprazole 20 mg fois 2. <p>Enlever IPP pleine dose... pendant le repas. Le niveau d'antisécrétion acide induit par les IPP est dépendant de la capacité de métaboliser la molécule, ce qui est génétiquement déterminé par les polymorphismes des cytochromes 2C19 et MDR. La majorité des caucasiens (56-81 %) ont un métabolisme élevé en comparaison des sujets asiatiques. Le rabéprazole, qui est l'IPP le moins affecté par les différences de métabolisation entre les génotypes 2C19, et l'ésoméprazole sont associés à des taux d'éradication plus importants que les thérapies employant de l'oméprazole et du lansoprazole (Furuta <i>et al.</i> Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for <i>Helicobacter pylori</i> infection and peptic ulcer. <i>Ann Intern Med</i> 1998 ;129:1027–30 ; Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in <i>Helicobacter pylori</i> eradication. <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> 2005;3:863–70). Une méta-analyse à partir de 35 études a montré que les taux d'éradication étaient plus élevés avec l'ésoméprazole et le rabéprazole que les IPP de première génération : 82,3 % vs 77,6 % (OR = 1,32(1,01-1,73); NNT = 21) et 80,5% vs. 76,2% (OR = 1,21(1,02-1,42); NNT = 23), respectivement (McNicholl <i>et al.</i> (150))</p>
<p>Institut national du cancer</p>	<p>Aucun commentaire.</p>
<p>La ligue contre le cancer</p>	<p>Non. Clair, parfait.</p>
<p>Société française et francophone de chirurgie de l'obésité</p>	<p>-</p>

COMMENTAIRES « CONTROLE D'ERADICATION »

<p>Agence nationale de sécurité du médicament</p>	<p>-</p>
<p>CNR Campylobacters et Helicobacters</p>	<p>-</p>
<p>Collège de la médecine générale</p>	<p>Changer le titre : contrôle éradication systématique à quatre, six semaines. A noter : tous les titres devraient être plus percutants et plus précis afin de permettre d'avoir l'information principale avec une lecture « diagonale ».</p>
<p>CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière</p>	<p>Peut-on remplacer « Antisécrétoire » par « IPP » ? Il nous paraît difficile de recommander un examen non remboursé (recherche d'antigène fécal).</p>
<p>CNP de cardiologie</p>	<p>-</p>
<p>CNP de chirurgie viscérale</p>	<p>-</p>

et digestive	
CNP - Fédération française d'infectiologie	Je mettrai la même phrase concernant la réalisation du test à l'urée marquée que dans le chapitre suivant : « au moins quatre semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins deux semaines après l'arrêt des IPP ».
CNP d'hématologie	Quid si on ne peut arrêter les IPP ?
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-
Institut national du cancer	Aucun commentaire.
La ligue contre le cancer	Serait-il possible de donner au moins un (ou plusieurs exemples) de nom commercial de tests respiratoires ? On comprend l'absence de nom commercial pour les médicaments tels que l'amoxicilline car la prescription doit se faire maintenant en DCI. Ce n'est pas le cas (ou moins le cas) pour les tests ou les DMI.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

COMMENTAIRES PARAGRAPHE SUR L'INFORMATION DU PATIENT ET LA COLLABORATION GASTROENTEROLOGUE ET MEDECIN TRAITANT

Agence nationale de sécurité du médicament	-
CNR Campylobacters et Helicobacters	-
Collège de la médecine générale	Pourquoi ne pas plutôt faire en annexe une fiche « information du patient » que le médecin pourrait imprimer et remettre directement au patient ?
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Très bien. Surligner en gras l'importance du contrôle de l'éradication ?
CNP de cardiologie	Rajouter : Il doit être rappelé au patient que le traitement au long cours par aspirine à faible dose dans le cadre de la prévention des accidents athérotrombotiques ne doit jamais être interrompu.
CNP de chirurgie viscérale et digestive	-
CNP - Fédération française d'infectiologie	Pas de commentaire.
CNP d'hématologie	RAS.
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	-
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	-

Institut national du cancer	Aucun commentaire.
CNP de chirurgie viscérale et digestive	Mettre en exergue les trois derniers paragraphes qui sont les plus importants : observance, importance du contrôle et modalités du contrôle.
La ligue contre le cancer	Non. Clair, parfait.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

COMMENTAIRES « ALGORITHME DE TRAITEMENT DE L'INFECTION A H.PYLORI »

Agence nationale de sécurité du médicament	Alors qu'ils ne sont pas cités spécifiquement dans l'algorithme du traitement de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> mais mentionnés dans une autre partie du document, les noms des molécules devraient être ajoutés dans l'algorithme pour une meilleure lisibilité de la stratégie thérapeutique proposée.
CNR Campylobacters et Helicobacters	Page 4, Algorithme : ligne 4, remplacer Tri thérapie par Quadri thérapie. Ligne 5 : supprimer l'indication entre parenthèse après Quadri thérapie au bismuth.
Collège de la médecine générale	La forme est peu agréable. Il paraît compliqué alors qu'en fait, l'algo est plutôt simple et clair.
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	Assez compliqué. On ne voit pas bien le circuit de la grosse flèche bleue à droite, qui pourtant est le circuit le plus évident. L'algorithme de la fiche pertinence est plus simple. Peut être essayer d'en faire plusieurs plus petits ?
CNP de cardiologie	-
CNP de chirurgie viscérale et digestive	Il est PARFAIT.
CNP - Fédération française d'infectiologie	3 ^{ème} cadre : il est noté « Trithérapie probabiliste » en référence aux antibiotiques (alors que le bismuth n'est pas un AB), puis il est noté dans les deux cadres suivant « Quadrithérapie concomitante 14j » et « quadrithérapie avec bismuth 10j » faisant référence à la trithérapie AB + IPP d'un côté et bithérapie AB + bismuth (qui n'est pas un AB) + IPP. En opposition à « Trithérapie probabiliste », il est noté tout en bas « Trithérapie adaptée » : or, c'est une bithérapie AB adaptée + IPP. Bref, c'est un peu confus. En pratique, pour faire simple, je mettrai à la place de « Trithérapie probabiliste » : « Traitement probabiliste » et éventuellement je mettrai à la place de « Trithérapie adaptée associant un IPP et deux antibiotique » : « Traitement adapté associant un IPP et deux antibiotiques ». Ces formulations ont l'avantage de reprendre les titres du texte. Cf. commentaires plus haut sur 10/14 jours de traitement dans le bras « quadrithérapie concomitante ». Je rajouterai dans le cadre « Prise en charge gastroentérologique » : « Gastroscopie + biopsies (au moins quatre semaines après arrêt du traitement) » comme noté pour la réalisation des tests à l'urée.
CNP d'hématologie	RAS.
CNP des pathologistes	-
CNP de rhumatologie	Juste un point dans l'algorithme de traitement ((fiche memo) : il est noté « trithérapie probabiliste » et, au choix, deux propositions en 1 ^{ère} ligne : soit quadrithérapie concomitante, soit quadrithérapie avec

	bismuth Ne faut-il pas noter plutôt : « quadrithérapie probabiliste » ?
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	A la place de détermination de la sensibilité aux antibiotiques, mettre ce qui est dans la case du bas : prise en charge gastroentérologique, gastroscopie + biopsies, avec étude de la sensibilité aux antibiotiques (culture/antibiogramme ou PCR). Quadrithérapie probabiliste à la place de Trithérapie probabiliste. En bas : trithérapie orientée à la place de adaptée. Cet algorithme ne s'applique pas à la femme enceinte ou allaitante et à l'enfant.
Institut national du cancer	Il n'est pas précisé dans cet algorithme la nécessité de contrôler l'efficacité du traitement après trithérapie adaptée. Ceci apparaît en contradiction avec ce qui est énoncé dans le paragraphe « contrôle de l'éradication » : « systématique après chaque ligne de traitement ».
La ligue contre le cancer	On pourrait peut-être rajouter dans les différentes cases « quadrithérapie », au moins les initiales des produits comportant la quadrithérapie, ce qui permettrait d'avoir toute l'information sur l'algorithme.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

AUTRES COMMENTAIRES

Agence nationale de sécurité du médicament	<p>- L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du métronidazole et de la lévofloxacine sous forme comprimé ne contient pas l'indication « éradication de » parmi les indications thérapeutiques. Cependant la rubrique 4.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces AMM mentionne, comme pour tous les antibiotiques, l'information suivante : « Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ». Cet élément est à prendre en compte dans la mesure où les documents ici élaborés participent à des recommandations émanant d'une structure officielle qu'est la HAS. Il peut être constaté en outre que le travail qui a été mené par la HAS pour l'élaboration de cette recommandation s'est appuyé notamment sur des recommandations internationales (ie Maastricht V).</p> <p>- S'il est fait référence à une version datée des RCP des antibiotiques dans ces recommandations, celle-ci doit être la plus actualisée possible. A ce titre, à ce jour, il faut noter que la version en vigueur du libellé d'AMM de Clamoxylcomprimé (amoxicilline) date du 07.10.2016 et celle de Tavanic comprimé (lévofloxacine) date du 24 .08.2016.</p> <p>- Dans la mesure où le recours à la lévofloxacine est envisagé dans la stratégie thérapeutique, il conviendrait que soit référencée dans ces recommandations l'information élaborée et diffusée par l'ANSM sur le profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale (Profil de sécurité d'emploi des quinolones administrées par voie générale - Point d'information - 15.10.2015 - accessible sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante : http://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil-de-securite-des-quinolones-administrees-par-voie-generale-Point-d-Information).</p>
CNR Campylobacters et Helicobacters	Il serait préférable de marquer tout au long du test : <i>H. pylori</i> plutôt que <i>H. pylori</i> . Nous remercions le groupe de travail d'indiquer le Centre national de référence des Campylobacters et Helicobacters dans la rubrique pour en savoir plus.

Collège de la médecine générale	Pourquoi faire une fiche pertinence et une fiche mémo ? Pourquoi ne pas faire une fiche diagnostic, une fiche traitement et une annexe « info à remettre aux patients » ?
CNP de Biologie des agents infectieux-Hygiène hospitalière	De façon générale, il est difficile de ne pas parler des risques du bismuth, car cela figure aussi dans les références données. Reprendre le plus possible la terminologie et le style de la fiche de pertinence.
CNP de cardiologie	Il serait intéressant de rajouter : la clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 qui peut interférer avec de nombreux médicaments (notamment cardiologiques : ticagrelor, ivabradine...).
CNP de chirurgie viscérale et digestive	Quelle est la place de la sérologie ?
CNP - Fédération française d'infectiologie	Rappeler dans l'encart quadrithérapie avec bismuth les recommandations de prise du traitement avec l'alimentation, surtout pour la prise avant le coucher (risque d'oesophagite liée aux cyclines lors du décubitus). Bravo pour ce travail.
CNP d'hématologie	RAS.
CNP des pathologistes	Je n'ai eu aucune « réserve » d'un des membres du CA du CNPath représentant l'ensemble des associations de l'ACP. Utiliser des antibiotiques qui sont actifs (et non simplement bactériostatiques) sur le germe de façon classique (sans antibiogramme – utilité réelle ?) nous semble un minimum. Et ne pas recommencer plus longtemps un schéma thérapeutique déjà utilisé (j'ai été assez abasourdi quand j'ai entendu cela) me semble la encore un minimum. Idem pour le temps de traitement trop court, ce n'est pas assez pour traiter 'efficacement le germe' (bien que si on utilise les bons ATBT !) ; 10 jours paraît correct ; plus (14j) peut poser des problèmes d'observance.
CNP de rhumatologie	La présentation est claire avec des algorithmes résumant bien les indications des méthodes diagnostiques ou des traitements
Groupe d'études français des <i>Helicobacter</i>	En savoir plus : Helicobacter.fr
Institut national du cancer	Aucun autre commentaire.
La ligue contre le cancer	Beau travail. Félicitations.
Société française et francophone de chirurgie de l'obésité	-

Annexe 1 : Stratégie de recherche documentaire

Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ;
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis) ;
- BDSP Banque de Données en Santé publique ;
- Science Direct (Elsevier) ;
- National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis) ;
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références
Recommandations			
Etape 1	"Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter [title]	01/2010-1/2016	
ET			
Etape 2	Consensus OR guideline* OR recommend* OR guidance [title]		42
Méta-analyses, revues systématiques			
Etape 1		01/2008-8/2016	
ET			
Etape 3	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" [title/abstract]		350
Sérodiagnostic			
Etape 4	"Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter [title] AND "Serologic Tests"[Mesh] Or Serology test Or serological test OR serodiagnosis[title]	01/2010-6/2016	
ET			

Etape 5	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" Field: Title/Abstract OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] Or random*[title] OR Sensitivity and Specificity[Mesh] OR Predictive Value of Tests[Mesh] OR False Negative Reactions[Mesh] OR False Positive Reactions[Mesh] OR Diagnostic Errors[Mesh] OR Observer Variation[Mesh] OR Reproducibility of Results[Mesh] OR Reference Standards[Mesh] OR quality control[Mesh] Or quality control Or false-positive OR false negative OR sensitivity or specificity or observer Or test performance Or quality assurance [title]		35
Quadrithérapie concomitante en 2^{ème} ligne			
Etape 6	"Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter [title] AND concomitant OR quadruple OR non bismuth [title] AND second line OR Rescue [title]	01/2010-8/2016	
ET			
Etape 7	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" Field: Title/Abstract OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] Or random*[title]		14
Résistance à la clarithromycine dans l'infection à Helicobacter pylori - Détection par PCR			
Etape 8	"Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter [title] AND Clarithromycin resistance [title/abstract] AND "Polymerase Chain Reaction"[Mesh] or pcr Or p [title/abstract]	01/2005-10/2016	64

Essais randomisés sur les traitements non-inclus dans les méta-analyses et revues systématiques			
Etape 9	<p>[(Helicobacter Infections/drug therapy"[Majr] OR "Bismuth/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Helicobacter pylori"[Majr] AND "Drug Therapy"[Mesh])]</p> <p>OR</p> <p>("Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] OR helicobacter [title]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR triple therapy OR quadruple therapy OR sequential therapy OR concomitant therapy OR hybrid therapy OR bismuth OR pylora [title])</p>	01/2015-6/2016	
ET			
Etape 10	"Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type]		71
Effets indésirables des traitements			
Etape 11	<p>[(Helicobacter Infections/drug therapy"[Majr] OR "Bismuth/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Helicobacter pylori"[Majr] AND "Drug Therapy"[Mesh])]</p> <p>OR</p> <p>("Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] OR helicobacter [title]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR triple therapy OR quadruple therapy OR sequential therapy OR concomitant therapy OR hybrid therapy OR bismuth [title])</p> <p>AND</p> <p>"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR adverse effect* OR side effect* or toxicity [title]</p>	01/2010-6/2016	13
Etudes françaises			
Etape 12	<p>"Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter [title]</p> <p>AND</p> <p>"france"[Mesh] OR france or french [title/abstract]</p>	01/2010-01/2016	26
Nombre total de références obtenues		615	

Une veille bibliographique a été maintenue sur le sujet jusqu'en novembre 2016.

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet : *Annals of Internal Medicine, JAMA Internal Medicine, British Medical Journal, Gut, Helicobacter, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Presse médicale.*

Les sites Internet français et internationaux des organismes cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

Adelaide Health Technology Assessment
Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
Agency for Healthcare Research and Quality
Agency for Healthcare Research and Quality /National Quality Measures Clearinghouse
Agency for Healthcare Research and Quality /Patient Safety Network
Alberta Heritage Foundation for Medical Research
American College of Physicians
American College of Surgeons
American Medical Association
American Gastroenterological Association
Australian Government - Department of Health and Ageing
Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center
Bibliothèque médicale Lemanissier
British Society of Gastroenterology
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Canadian Association of Gastroenterology
Centers for Disease Control and Prevention
California Technology Assessment Forum
Centre fédéral d'expertise des soins de santé
CISMeF
CMAInfobase
Collège des Médecins du Québec
Cochrane Library Database
Centre for Review and Dissemination databases
Centre national de référence des campylobacters et hélicobacters
Department of Health (UK)
ECRI Institute
Evaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision)
Euroscan
European Society of gastroenterology
GIN (Guidelines International Network)
Groupe d'Etudes Français des Helicobacter
Haute Autorité de santé
Horizon Scanning
INAHTA
Institute for Clinical Systems Improvement
Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux
Institut National du Cancer
Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Iowa Healthcare collaborative

National Comprehensive Cancer Network
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
National Horizon Scanning Centre
National Health and Medical Research Council
National Health committee
National Institute for Health and Clinical Excellence
National Institutes of Health
New Zealand Guidelines Group
Ontario Health Technology Advisory Committee
Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA Singapore Ministry of Health
Société française d'endoscopie digestive
Société nationale française de gastroentérologie
Société de pathologie infectieuse de langue française
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration
World Gastroenterology Organisation
World Health Organization

Annexe 2 : Résistance de *H. pylori* aux antibiotiques dans les pays en voie de développement

Tableau 23 - Résistance de *H. pylori* aux antibiotiques dans les pays en voie de développement, extrait du rapport *Helicobacter pylori* dans les pays en voie de développement, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2010 (164)

Pays (année)	No. de tests	Amoxicilline	Métronidazole	Clarithromycine	Quinolones	Furazolidone	Tétracycline
Afrique							
Sénégal (2009)	40	0%	90%		0%		
Nigéria (1999)	50	0%	55%	13%	13%		
Asie							
Inde (2003)	259	33%	78%	45%	3%		4%
Inde (2005)	67	0%	85%	0%		0%	7%
Asie du Sud-Est (2006)	72	19%	100%	28%	7%		
Taiwan (2009)	227	0%	27%	11%	9%		
Chine (2007)	340	3%	76%	28%			
Thaïlande (2009)	221	7%	39%	3%			3%
Moyen Orient							
Iran (2007)	101	21%	73%	9%	5%	9%	5%
Egypte (2004)	48	2%	100%	4%	2%		
Arabie Saoudite (2002)	223	1%	80%	4%			0.5%
Koweït (2006)	96	0%	70%	0%			0%
Amérique du Sud							
Argentine (2006)	242			24%			
Brésil (2002)	202		53%	9%			
Colombie (2009)	106	2%	82%	4%			0%

Annexe 3 : Indications de la recherche et du traitement d'une infection à *H. pylori* – Synthèse des données de la littérature

Tableau 24 - Indications de la recherche et du traitement d'une infection à *Helicobacter pylori* – Synthèse des données de la littérature

	Recos GEFH, 2012 (2)	Recos Maastricht IV, 2012 (1)	Recos Espagne, 2013 (39)	Recos Italie, 2015 (36)	Recos Maastricht V, 2016 (3)	Recos HAS, INCa, ANSM	Autres recos, méta-analyses
Ulcère gastroduodénal, évolutif ou non, compliqué ou non	+	+	+	+	+	+	<p><u>Méta-analyse de Ford (17)</u> Persistance de l'ulcère - patients avec ulcère gastrique ttt d'éradication+ ttt anti-ulcéreux vs ttt anti-ulcéreux (15 ECR, 1 974 patients) : RR=1,23 (IC 95 % 0,9-1,68). - Patients avec ulcère duodénal ttt d'éradication+ ttt anti-ulcéreux vs ttt anti-ulcéreux (34 ECR, 3 910 patients) : RR=0,66 (IC 95 % 0,58-0,76). - Patients avec ulcère duodénal ttt d'éradication vs absence de ttt (2 ECR, 207 patients) : RR=0,37 (IC 95 % 0,26-0,53).</p> <p>Risque de récurrence d'ulcère - Patients avec ulcère gastrique ttt d'éradication vs absence de ttt (12 ECR, 1 467 patients) : RR=0,31 (IC 95 % 0,22-0,45). - Patients avec ulcère duodénal ttt d'éradication vs absence de ttt (27 ECR, 2 509 patients) : RR=0,20 (IC 95 % 0,15-0,26). - Patients avec ulcère duodénal ttt d'éradication vs ttt anti-ulcéreux (4 ECR, 319 patients) : RR=0,73 (IC 95 % 0,42-1,25).</p> <p><u>Méta-analyse de Wong, 2013 (2 ECR) (42)</u> Récidive d'ulcère après suture simple d'un ulcère perforé chez des patients <i>H. pylori</i> + avec ttt anti-<i>H. pylori</i> vs patients <i>H. pylori</i> + sans ttt anti-<i>H. pylori</i> : - Récidives ulcères à 1 an (endoscopie) : RR=0,16 (IC 95 % 0,06-0,44). - Récidives ulcères à 1 an (symptomatique) : RR=0,13 (IC 95 % 0,03-0,57).</p>
Lymphome du MALT	+	+	+	+	+	+	<p><u>Méta-analyse de Zullo, 2013 (11 études observationnelles, 110 patients) (50)</u> Efficacité du ttt d'éradication chez des patients <i>H. pylori</i> neg : taux de rémission complète 15,5 % (IC95 % 8,7-22,2) (suivi 25 à 48 mois).</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Recos GEFH, 2012 (2)	Recos Maastricht IV, 2012 (1)	Recos Espagne, 2013 (39)	Recos Italie, 2015 (36)	Recos Maastricht V, 2016 (3)	Recos HAS, INCa, ANSM	Autres recos, méta-analyses
							<p><u>Méta-analyse de Zullo, 2010 (32 études observationnelles, 1436 patients) (49)</u> Efficacité du ttt d'éradication chez des patients <i>H. pylori</i> pos : taux de rémission complète 77,5 % (IC95 % 75,3-79,7 %) (suivi 10 à 75 mois). Taux de récurrence après un suivi médian de 28 mois : 7,2 %.</p> <p><u>Recommandations de l'ESMO, 2013 (16)</u> Chez des patients <i>H. pylori</i> +, éradication de <i>H. pylori</i> recommandé en cas de lymphome du MALT quel que soit son grade. Chez des patients <i>H. pylori</i> -, l'éradication de <i>H. pylori</i> peut être bénéfique.</p>
Avant prise d'AINS et aspirine en cas d'atcd d'ulcère	+ (grade élevé)	+ (grade A, NP 1b)	+ (grade fort, NP bas)	+ (grade A, NP 1b)	+ (grade fort, NP modéré)		
Patient traité au long cours par aspirine en cas d'atcd d'ulcère hémorragique	+ (grade élevé)	+ (grade B, NP 2b)					
Patient traité au long cours par AINS en cas d'atcd d'ulcère hémorragique		- (grade A, NP 1b)					
Avant prise d'AINS au long cours chez des patients sans atcd d'ulcère et non précédemment traités par AINS	+ (grade élevé)	+ ? (grade A, NP 1b)	- (grade faible, NP bas)			+ (Recos HAS 2010)	<p><u>Méta-analyse de Tang, 2012 (21 ECR et études observationnelles, 1343 patients) (43)</u> - Incidence d'ulcère chez des patients adultes (sans atcd d'ulcère) sous AINS <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - : 31,2 % et 17,9 %, (OR=3,08, IC 95 % 1,26-7,55). - Incidence d'ulcère chez des patients sous AINS avec infection <i>H. pylori</i> éradiquée vs non éradiquée (atcd d'ulcère NR) : 6,4 et 11,8 % (OR=0,50, IC 95 % 0,36-0,74) (pas d'information sur l'existence d'atcd d'ulcère ou non). * utilisateurs d'AINS « naïfs » : OR=0,25, IC95 % 0,14-0,49, p<0,0001, I2=0 %. * utilisateurs d'AINS au long cours : OR=0,74, IC95 % 0,46-1,2, p=0,22, I2=21 %.</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Recos GEFH, 2012 (2)	Recos Maastricht IV, 2012 (1)	Recos Espagne, 2013 (39)	Recos Italie, 2015 (36)	Recos Maastricht V, 2016 (3)	Recos HAS, INCa, ANSM	Autres recos, méta-analyses
Dyspepsie explorée par endoscopie	+	+	+				<p><u>Consensus de Kyoto, 2015 (37)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - la dyspepsie à <i>H. pylori</i> est une entité spécifique distincte de la dyspepsie fonctionnelle ; - en cas de dyspepsie chez un patient <i>H. pylori</i> +, l'éradication de <i>H. pylori</i> est un ttt de 1^{ère} ligne (grade fort, NP élevé) ; - le ttt d'éradication entraîne une rémission soutenue des symptômes (après 6-12 mois) (grade fort, NP élevé) si dyspepsie à <i>H. pylori</i> ; - si le ttt d'éradication est inefficace → dyspepsie fonctionnelle (grade faible, NP modéré). <p><u>Recommandations de l'American gastroenterological institute, 2015 (44)</u></p> <p>Chez un patient ayant une endoscopie pour dyspepsie, la réalisation de biopsies dans l'antré et le corps de l'estomac est recommandée à la recherche d'une infection à <i>H. pylori</i>, si le statut <i>H. pylori</i> est inconnu (grade fort, NP modéré).</p> <p><u>Méta-analyse de Du, 2016 (25 ECR, 5555 patients) (46)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration des symptômes de dyspepsie ttt d'éradication vs placebo ou autres ttts : RR=1,23 (IC95 % 1,12-1,36, p<0,0001) * durée ≥ 1 an : RR=1,24 (IC95 % 1,12-1,37, p<0,0001) * durée < 1 an : RR=1,26 (IC95 % 0,83-1,92, p=0,27) - Amélioration de la qualité de vie ttt d'éradication vs placebo ou autres ttts : différence ns. - Survenue d'ulcère peptique ttt d'éradication vs placebo ou autres ttts : RR=0,35 (IC95 % 0,18-0,68, p<0,002). - Résolution de la gastrite chronique ttt d'éradication vs placebo ou autres ttts : RR=7,13 (IC95 % 3,68-13,81, p<0,00001). - Survenue d'événements indésirables ttt d'éradication vs placebo ou autres ttts : RR=2,02 (IC95 % 1,12-3,65, p=0,02). <p><u>Méta-analyse de Zhao, 2013 (14 ECR, 2993 patients) (45)</u></p> <p>Amélioration des symptômes de dyspepsie à 12 mois ttt d'éradication (trithérapie) vs placebo ou autres ttts (antisécrétoire seul, prokinétique seul, IPP+placebo) : OR=1,38 (IC 95% 1,18-1,62), NNT=15.</p>
Dyspepsie explorée non par endoscopie	-	+	+	+	+	+	

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Recos GEFH, 2012 (2)	Recos Maastricht IV, 2012 (1)	Recos Espagne, 2013 (39)	Recos Italie, 2015 (36)	Recos Maastricht V, 2016 (3)	Recos HAS, INCa, ANSM	Autres recos, méta-analyses
Traitement prolongé par IPP	+	+	-	+		+	<p>Méta-analyse de Lundell, 2015 (16 études interventionnelles et observationnelles, 1 920 patients) (47)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévalence d'hyperplasie à cellules ECL patients <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - : OR=2,45 (IC 95% 1,47-4,10). - Evolution des scores d'atrophie du corps gastrique patients <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - : aggravation des scores dans 9/9 études, prévalence plus élevée d'atrophie après IPP : OR=11,45 (IC 95 % 6,25-20,99), pic d'atrophie atteint au bout de 3-4 ans de ttt IPP. - Pas de cas de tumeur carcinoïde ou de carcinome gastrique. <p>Méta-analyse de Song, 2014 (7 ECR, 1789 patients)(48)</p> <p>Comparaison patients sous IPP au long cours (≥ 6 mois) vs absence de ttt IPP.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aggravation des scores d'atrophie du corps gastrique : OR=1,50 (IC 95 % 0,59- 3,80). - Aggravation des scores de métaplasie intestinale du corps gastrique : OR=1,46 (IC 95 % 0,43- 5,03). - Pas de développement de dysplasie ou de néoplasie. - Analyse en sous-groupe chez les patients infectés par <i>H. pylori</i> : non réalisable.
Personnes asymptomatiques							<p>Méta-analyse de Ford, 2014 (7ECR, 6497 patients)(54)</p> <p>Incidence de cancer gastrique Patients <i>H. pylori</i> + traités vs patients <i>H. pylori</i> + non traités : RR=0,66 (IC 95% 0,46-0,95), NNT=124.</p> <p>Mortalité par cancer gastrique Patients <i>H. pylori</i> + traités vs patients <i>H. pylori</i> + non traités : RR=0,67 (IC 95% 0,40-1,11).</p> <p>Méta-analyse de Lee, 2016 (14 études, 42123 patients)(53)</p> <p>Incidence de cancer gastrique Patients <i>H. pylori</i> + traités vs patients <i>H. pylori</i> + non traités : RR=0,62 (IC 95 % 0,49-0,79).</p>
Personnes apparentées au 1 ^{er} degré à un patient ayant eu un cancer gastrique	+	+	+	+		+	

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Recos GEFH, 2012 (2)	Recos Maastricht IV, 2012 (1)	Recos Espagne, 2013 (39)	Recos Italie, 2015 (36)	Recos Maastricht V, 2016 (3)	Recos HAS, INCa, ANSM	Autres recos, méta-analyses
Atcd personnel de cancer gastrique traité par gastrectomie partielle ou endoscopie	+ (grade moyen)	+ (grade A, NP NR)	+ (grade fort, NP élevé)	+ (grade A, NP NR)		+ (Recos INCa 2013 (30), guide HAS-INCa 2011 (12))	<p><u>Méta-analyse de Chen, 2016 (8 ECR, 7 953 patients)(52)</u> Incidence des lésions métachrones chez des patients <i>H. pylori</i> + traités vs patients <i>H. pylori</i> + non traités : RR=0,52 (IC 95% 0,31-0,87).</p> <p><u>Méta-analyse de Lee, 2016 (10 études, 5 941 patients) (53)</u> Incidence de cancer gastrique Patients <i>H. pylori</i> + traités vs patients <i>H. pylori</i> + non traités : RR=0,46 (IC 95% 0,35-0,60).</p> <p><u>Méta-analyse de Jung, 2015 (10 ECR et cohortes rétrospectives, 5881 patients) (57)</u> Incidence des lésions métachrones. Patients <i>H. pylori</i> + traités vs patients <i>H. pylori</i> + non traités : RR=0,39 (IC 95 % 0,26-0,59). Patients <i>H. pylori</i> + avec traitement efficace vs patients <i>H. pylori</i> + avec traitement non efficace : RR=0,47 (IC 95 % 0,32-0,67).</p>
Lésions prénéoplasiques de la muqueuse gastrique : atrophie avec ou sans métaplasie intestinale	+ (grade moyen)	+/- (grade B, NP 2a)	+ (grade fort, NP modéré)			+ (Recos INCa 2013 (30))	<p><u>Méta-analyse de Chen, 2016 (8 ECR, 7953 patients)(52)</u> Progression des lésions histologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients <i>H. pylori</i> + avec lésion initiale ≥ métaplasie intestinale traités vs non traités* : RR= 0,81 (IC 95 % 0,64-1,03). - Patients <i>H. pylori</i> + avec lésion initiale < métaplasie intestinale traités vs non traités : RR=0,82 (IC 95 % 0,68-0,99) <p>Risque de cancer gastrique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients <i>H. pylori</i> + avec lésion initiale ≥ métaplasie (30)intestinale traités vs non traités* : RR=0,88 (IC 95 % 0,59-1,31). - Patients <i>H. pylori</i> + avec lésion initiale < métaplasie intestinale traités vs non traités : RR=0,25 (IC 95 % 0,08-0,81).
Syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch)	+ (grade moyen)					+ (Recos INCa 2013 (30), guide HAS-INCa 2011 (12))	
Chirurgie bariatrique (bypass)	+ (grade faible)					+ (Recos HAS chir bar 2009)	

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Recos GEFH, 2012 (2)	Recos Maastricht IV, 2012 (1)	Recos Espagne, 2013 (39)	Recos Italie, 2015 (36)	Recos Maastricht V, 2016 (3)	Recos HAS, INCa, ANSM (61), accord prof)	Autres recos, méta-analyses
Anémie ferriprive non expliquée par une autre cause	+ (grade moyen)	+ (grade A, NP 1a)	+ (grade fort, NP élevé)	+ (grade A, NP 1a)	+ (grade faible, NP très bas)		<p><u>Méta-analyse de Hudak, 2016 (50 études observationnelles, 14 ECR) (62)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévalence d'anémie ferriprive chez les patients <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - : OR=1,72 (IC95 % 1,23-2,42). - Prévalence de carence en fer chez les patients <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - : OR=1,33 (IC95 % 1,15-1,54). - Ttt anti-<i>H. pylori</i> + supplémentation en fer vs ttt anti-<i>H. pylori</i> seul (7 ECR) : <ul style="list-style-type: none"> * DMS ferritinémie : 0,53 (IC95 % 0,21-0,85). * DMS hémoglobinémie : 0,36 (IC95 % -0,07-0,78).
Purpura thrombocytopénique idiopathique	+ (grade moyen)	+ (grade A, NP 1b)	+ (grade fort, NP modéré)	+ (grade A, NP 1b)	+ (grade faible, NP très bas)	+ (guide HAS ALD PTI 2009 (63))	<p><u>Méta-analyse de Yu, 2011 (15 études cas-témoins, 763 patients) (64)</u></p> <p>Taux de plaquettes chez des patients <i>H. pylori</i> + et infection éradiquée vs patients <i>H. pylori</i> + ou <i>H. pylori</i> -, non traités ou traités mais infection persistante : OR=6,53 (IC 95 % 4,44-9,61)</p> <p><u>Méta-analyse de Arnold, 2009 (11 cohortes prospectives, 355 patients) (65)</u></p> <p>Augmentation des plaquettes $\geq 30.109/l$ chez des patients <i>H. pylori</i> + traités par ttt anti-<i>H. pylori</i> vs patients <i>H. pylori</i> - traités : OR=14,5 (IC 95 % 4,2-83).</p> <p>Réponse complète avec plaquettes $\geq 150.109/L$ chez des patients <i>H. pylori</i> + traités par ttt anti-<i>H. pylori</i> vs patients <i>H. pylori</i> - traités : OR=3,4 (IC 95 % 0,7-22,4).</p>
Carence en vit B12 non expliquée par une autre cause	+ (grade moyen)	+ (grade B, NP 3b)	+ (grade fort, NP modéré)	+ (grade A, NP 1b)	+ (grade faible, NP très bas)		

Annexe 4 : Synthèse des résultats des méta-analyses concernant le traitement probabiliste de l'infection à *H. pylori*

Tableau 25 – Quadrithérapie séquentielle (QSe) vs trithérapie à base de clarithromycine (TCI) en traitement probabiliste de 1^{re} ligne – synthèse des méta-analyses

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QSe 10j	TCI 7-14j	Comparaison	QSe 10j	TCI 7-14j	Comparaison	QSe 10j	TCI 7-14j	Comparaison
Nyssen et al., 2016 (121)									
Globalement	83,3%	75,1%	RD=0,09 (IC 95% 0,06-0,11)	19,9%	19,5%	RD=0,00 (IC95% -0,02-0,02)			
Souches clarR	75%	43%	RD=0,33 (IC 95% 0,13-0,54)						
Souches métror	87%	84%	RD=0,04 (IC 95% -0,06-0,14)						
Souches clarR+ métror	68%	63%	RD=0,03 (IC 95% -0,14-0,19)						
Feng et al., 2014 (36 ECR)(122)									
Globalement	84,1%	75,1%,	RR=1,13 (IC 95% 1,09-1,17)	19,0%	18,2%	RR=1,01 (IC 95% 0,91-1,13)	-	-	Ns
Souches clarR	80,9%	40,7%	RR=1,98 (IC 95% 1,33-2,94)						
Souches métror	85,8%	83,9%	RR=1,02 (IC 95% 0,87-1,20)						
Souches clarR+ métror	48,3%	48%	RR=0,94 (IC 95% 0,63-1,42)						
Kim et al., 2014 (9 ECR) (123)	81,3%	70,8%	OR=1,77 (IC 95% 1,48-2,12)	-	-	OR=0,95 (IC 95% 0,80-1,13)	-	-	-
Yoon et al., 2013 (17 ECR) (124)	81,8%	74,3%	RR=1,10 (IC 95% 1,04-1,16)	22,6%	21,5%	RR=0,98 (IC 95% 0,87-1,10)	-	-	-
	QSe 10j	TCI 7j	Comparaison	QSe 10j	TCI 7j	Comparaison	QSe 10j	TCI 7j	Comparaison
Nyssen et al., 2016 (ASG) (121)	87%	72%	RD=0,14 (IC 95% 0,12-0,17)						

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
Feng et al., 2014 (ASG, 19 ECR)(122)	88,3%	72,8%	RR=1,21 (IC 95% 1,18-1,25)						
Kim et al., 2014 (ASG, 5 ECR) (123)	-	-	OR=1,79 (IC 95% 1,36-2,36)						
Yoon et al., 2013 (ASG, 10 ECR) (124)	81,4%	70,6%	RR=1,15 (IC 95% 1,09-1,22)						
Gatta et al., 2013 (22 ECR) (125)									
Globalement	86,5%	71,5%	RR=1,21 (IC 95% 1,17-1,25)	-	-	RR 1,11 (IC 95% 0,97-1,27)			
Souches clarR	-	-	différence significative en faveur de la QSe						
Souches métroR	-	-	différence significative en faveur de la QS						
Souches clarR+ métroR	37%	-	-						
	QSe 10j	TCI 10j	Comparaison	QSe 10j	TCI 10j	Comparaison	QSe 10j	TCI 10j	Comparaison
Nyssen et al., 2016 (ASG) (121)	78%	73%	RD=0,06 (IC 95% 0,02-0,10)						
Feng et al., 2014 (ASG, 15 ECR)(122)	79,8%	74,0%	RR=1,08 (IC 95% 1,03-1,14)						
Kim et al., 2014 (ASG, 3 ECR) (123)	-	-	OR=1,65 (IC 95% 1,17-2,32)						
Yoon et al., 2013 (ASG, 5 ECR) (124)	76,2%	73,1%	RR=1,05 (IC 95% 0,93-1,20)						
Gatta et al., 2013 (14 ECR) (125)	84,3%	75,3%	RR=1,11 (IC 95% 1,04-1,19)	-	-	RR 1,11 (IC 95% 0,97-1,27)			
	QSe 10j	TCI 14j	Comparaison	QSe 10j	TCI 14j	Comparaison	QSe 10j	TCI 14j	Comparaison

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
Nyssen et al., 2016 (ASG) (121)	81%	80%	RD=0,02 (IC 95% -0,02-0,06)						
Liou et al., 2016 (ASG, 11 ECR)(130)	82,3%	81%	RR=1,03 (IC 95% 0,98-1,09)						
Feng et al., 2014 (ASG, 6 ECR)(122)	82,0%	80,8%	RR=1,03 (IC 95% 0,96-1,11)						
Kim et al., 2014 (ASG, 3 ECR) (123)	-	-	OR=1,45 (IC 95% 0,88 -2,38)						
Yoon et al., 2013 (ASG, 4 ECR) (124)	85,0%	80,3%	RR=1,06 (IC 95% 1,01-1,11)						
Gatta et al., 2013 (7 ECR) (125)									
Globalement	80,8%	81,3%	RR=1,00 (IC 95% 0,94-1,06)	-	-	RR 0,98 (IC 95% 0,76-1,33)			
Souches clarithroR	-	-	ns						
Souches métrorR	-	-	Différence significative en faveur de TCI						
	TCI 14j	QSe 10j	Comparaison	TCI 14j	QSe 10j	Comparaison	TCI 14j	QSe 10j	Comparaison
Losurdo et al., 2015 (7 ECR)(131)									
Globalement	80,6%	81,9%	RR=0,99 (IC 95% 0,94-1,05)	13%	10%	RR=1,21 (IC 95% 0,95-1,54)			
Pays avec souches clarR	80,2%	82,7%	RR=0,99 (IC 95% 0,91-1,08)						
	QSe 14j	TCI 14j	Comparaison	QSe 14j	TCI 14j	Comparaison	QSe 14j	TCI 14j	Comparaison
Liou et al., 2016 (ASG, 4 ECR) (130)	86%	78,7%	RR=1,09 (IC 95% 1,04-1,16)						
	QSe 10-14j	TCI 7j	Comparaison	QSe 10-14j	TCI 7j	Comparaison	QSe 10-14j	TCI 7j	Comparaison

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
Li et al., 2015 (15 ECR)(117)	-	-	RR=1,20 (IC 95% 1,16-1,23)	-	-	RR=1,00 (IC 95% 0,85-1,18)			
	QSe 10-14j	TCI 14j	Comparaison	QSe 10-14j	TCI 14j	Comparaison	QSe 10-14j	TCI 14j	Comparaison
Liou et al., 2016 (13 ECR) (130)									
Globalement	82,9%	80,5%	RR=1,04 (IC 95% 0,99-1,08)	38%	42%	RR=1,1 (IC 95% 0,90-1,36)			
Souches clarR			ns						
	QSe 10-14j	TCI 10-14j	Comparaison	QSe 10-14j	TCI 10-14j	Comparaison	QSe 10-14j	TCI 10-14j	Comparaison
Li et al., 2015 (117)			RR=1,07 (IC 95% 1,04-1,11)			RR=0,93 (IC 95% 0,77-1,07)			

QSe=quadrithérapie séquentielle ; TCI=trithérapie à base de clarithromycine.

Tableau 26 – Quadrithérapie avec bismuth vs trithérapie à base de clarithromycine en traitement probabiliste de 1^{re} ligne – synthèse des méta-analyses

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QBi 7-14j	TCI 7-14j	Comparaison	QBi 7-14j	TCI 7-14j	Comparaison	QBi 7-14j	TCI 7-14j	Comparaison
Venerito et al., 2013 (12 ECR) (126)									
Globalement	77,6%	68,9%	RD=0,06 (IC 95% -0,01-0,13, ns)	46%	46,3%	ns	92%	96%	RD=-0,03 (IC 95% -0,05-0,00, ns)
Souches ClarR vs ClarS		88 et 14,3%, RD=0,75 (IC 95% 0,63-0,87, s)							
Souches MétroR vs MétroS	92 et 84,2%,								

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	RD=0,09 (IC 95% - 0,06-0,25, p=ns)								
	QBi 10j	TCI 7j	Comparaison	QBi 10j	TCI 7j	Comparaison	QBi 10j	TCI 7j	Comparaison
Venerito et al., 2013 (ASG, 2 ECR) (126)									
Globalement	83%	58%	RD=0,25 (IC 95% 0,18-0,32)				95- 100%	95-100%	
Souches ClarR+MétroR			RD=26,52 (IC 95% -3,43- 205,26, s)						
	QBi 10j	TCI 10j	Comparaison	QBi 10j	TCI 10j	Comparaison	QBi 10j	TCI 10j	Comparaison
Venerito et al., 2013 (ASG, 3 ECR) (126)	82%	79%	RD=-0,048 (IC 95% -0,18- 0,08, ns)						
	QBi 7j	TCI 7j	Comparaison	QBi 7j	TCI 7j	Comparaison	QBi 7j	TCI 7j	Comparaison
Li et al., 2015 (8 ECR) (117)			RR=1,08 (IC 95% 1,00-1,15)			RR=0,97 (IC 95% 0,69-1,32)			
Venerito et al., 2013 (ASG, 5 ECR) (126)	81%	79%	RD=0,01 (IC 95% -0,05-0,08, ns)						
	QBi 10- 14j	TCI 7j	Comparaison	QBi 10- 14j	TCI 7j	Comparaison	QBi 10- 14j	TCI 7j	Comparaison
Li et al., 2015 (6 ECR) (117)			RR=1,17 (IC 95% 1,12-1,21)			RR=1,08 (IC 95% 0,85-1,34)			
	QBi 10- 14j	TCI 10- 14j	Comparaison	QBi 10- 14j	TCI 10-14j	Comparaison	QBi 10- 14j	TCI 10-14j	Comparaison
Li et al., 2015 (117)			RR=1,05 (IC 95% 1,01-1,09)			RR=0,99 (IC 95% 0,78-1,23)			

QBi=quadrithérapie avec bismuth ; TCI=trithérapie à base de clarithromycine.

Tableau 27 – Quadrithérapie concomitante vs trithérapie à base de clarithromycine en traitement probabiliste de 1^{re} ligne – synthèse des méta-analyses

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QCo 10-14j	TCI 7j	Comparaison	QCo 10-14j	TCI 7j	Comparaison	QCo 10-14j	TCI 7j	Comparaison
Li et al., 2015 (0 ECR) (117) (méta-analyse en réseau, comparaison indirecte)			RR=1,24 (IC 95% 1,19-1,29)			RR=1,13 (IC 95% 0,83-1,48)			
	QCo 7j	TCI 7j	Comparaison	QCo 7j	TCI 7j	Comparaison	QCo 7j	TCI 7j	Comparaison
Lin et al., 2016 (3 ECR)(127)	91,2%	77,9%	RR=1,17 (IC 95% 1,09-1,25)				100%	93,3%	RR=1,01 (IC 95% 0,99-1,02)
Li et al., 2015 (1 ECR) (117)			RR=1,29 (IC 95% 1,22-1,35)			RR=1,19 (IC 95% 0,49-2,20)			
	QCo 10j	TCI 10j	Comparaison	QCo 10j	TCI 10j	Comparaison	QCo 10j	TCI 10j	Comparaison
Lin et al., 2016 (1 ECR) (127)	81,7%	83,2%	RR=0,98 (IC 95% 0,89-1,09)						
	QCo 10-14j	TCI 10-14j	Comparaison	QCo 10-14j	TCI 10-14j	Comparaison	QCo 10-14j	TCI 10-14j	Comparaison
Li et al., 2015 (117)			RR=1,11 (IC 95% 1,07-1,16)			RR=1,03 (IC 95% 0,76-1,35)			
	QCo 3-14j	TCI 7j	Comparaison	QCo 3-14j	TCI 7j	Comparaison	QCo 3-14j	TCI 7j	Comparaison
Gisbert et Calvet, 2012 (128)	90%	78%	OR=2,36 (IC 95% 1,67-3,34)						

QCo=quadrithérapie concomitante ; TCI=trithérapie à base de clarithromycine.

Tableau 28 – Quadrithérapie hybride vs trithérapie à base de clarithromycine en traitement probabiliste de 1^{re} ligne – synthèse des méta-analyses

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QHy 14j	TCI 7j	Comparaison	QHy 14j	TCI 7j	Comparaison	QHy 14j	TCI 7j	Comparaison
Li <i>et al.</i> , 2015 (0 ECR) (117) (méta-analyse en réseau, comparaison indirecte)			RR=1,22 (IC 95% 1,11-1,29)			RR=1,22 (IC 95% 0,72-1,86)			
	QHy 14j	TCI 10-14j	Comparaison	QHy 14j	TCI 10-14j	Comparaison	QHy 14j	TCI 10-14j	Comparaison
Li <i>et al.</i> , 2015 (117)			RR=1,09 (IC 95% 1,00-1,16)			RR=1,12 (IC 95% 0,65-1,71)			

QHy=quadrithérapie hybride ; TCI=trithérapie à base de clarithromycine.

Tableau 29 – Trithérapie standard à base de clarithromycine 7j vs 10 à 14j en traitement probabiliste de 1^{re} ligne – synthèse des méta-analyses

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	TCI 7j	TCI 14j	Comparaison	TCI 7j	TCI 14j	Comparaison	TCI 7j	TCI 14j	Comparaison
Yuan <i>et al.</i> , 2013 (ASG, 45 ECR)(129)	74,9%	83,5%	RR=0,65 (IC 95% 0,57-0,75)	16,0%	19,6%	RR=1,21 (IC 95% 1,06-1,39)			
	TCI 7j	TCI 10j	Comparaison	TCI 7j	TCI 10j	Comparaison	TCI 7j	TCI 10j	Comparaison
Yuan <i>et al.</i> , 2013 (ASG, 24 ECR) (129)	76,2%	80,5%	RR=0,80 (IC 95% 0,72-0,89)	15,9%	16,1%	RR=0,99 (IC 95% 0,79-1,22)			
	TCI 10j	TCI 14j	Comparaison	TCI 10j	TCI 14j	Comparaison	TCI 10j	TCI 14j	Comparaison
Yuan <i>et al.</i> , 2013 (ASG, 12)	79,7%	85,8%	RR=0,72 (IC 95% 0,58-0,90)	26,1%	26,7%	RR=0,99 (IC 95% 0,77-1,27)			

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
ECR) (129)									
	TCl 10-14j	TCl 7j	Comparaison	TCl 10-14j	TCl 7j	Comparaison	TCl 10-14j	TCl 7j	Comparaison
Li et al., 2015 (32 ECR) (117)			RR=1,12 (IC 95% 1,08-1,15)			RR=1,10 (IC 95% 0,94-1,26)			

TCl=trithérapie à base de clarithromycine.

Tableau 30 – Quadrithérapie séquentielle vs quadrithérapie avec bismuth en traitement probabiliste de 1^{re} ligne – synthèse des méta-analyses

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QSe 10j	QBi 10-14j	Comparaison	QSe 10j	QBi 10-14j	Comparaison	QSe 10j	QBi 10-14j	Comparaison
Gatta et al., 2013 (5 ECR) (125)									
Globalement	86,2%	84,9%	RR=1,01 (IC 95% 0,95-1,06)*			RR 1,08 (IC 95% 0,71-1,63)			
Souches ClarR			ns						
Souches MetroR			ns						
	QSe 10-14j	QBi 10-14j	Comparaison	QSe 10-14j	QBi 10-14j	Comparaison	QSe 10-14j	QBi 10-14j	Comparaison
Li et al., 2015 (117)			RR=1,02 (IC 95% 0,98-1,06)			RR=0,93 (IC 95% 0,73-1,16)			

* Pas d'impact de la durée de la quadrithérapie avec bismuth sur les résultats ; QBi=quadrithérapie avec bismuth ; QSe : quadrithérapie séquentielle.

Tableau 31 – Quadrithérapie hybride vs quadrithérapie avec bismuth en traitement probabiliste de 1^{ère} ligne – synthèse des méta-analyses

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QHy 14j	QBi 10-14j	Comparaison	QHy 14j	QBi 10-14j	Comparaison	QHy 14j	QBi 10-14j	Comparaison
Li et al., 2015 (117)			RR=1,04 (IC 95% 0,91-1,11)			RR=1,15 (IC 95% 0,65-1,80)			

QBi=quadrithérapie avec bismuth ; QHy : quadrithérapie hybride.

Tableau 32 – Quadrithérapie concomitante vs quadrithérapie avec bismuth en traitement probabiliste de 1^{re} ligne - synthèse des méta-analyses

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QCo 10-14j	QBi 10-14j	Comparaison	QCo 14j	QBi 10-14j	Comparaison	QCo 14j	QBi 10-14j	Comparaison
Li et al., 2015 (117)			RR=1,06 (IC 95% 1,01-1,11)			RR=1,06 (IC 95% 0,76-1,41)			

QCo=quadrithérapie concomitante ; QBi : quadrithérapie avec bismuth.

Tableau 33 - Quadrithérapie concomitante vs quadrithérapie séquentielle en traitement probabiliste de 1^{re} ligne – synthèse des méta-analyses

151	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QCo	QSe	Comparaison	QCo	QSe	Comparaison	QCo	QSe	Comparaison
Gisbert et al., 2016 (14 ECR)(133)	même dose, même durée								
Globalement	85,7%	79,7%	RD=6% (IC95% 3-9%)						
Souches ClarR	92%	62%							
Souches MetroR	97%	82%							
Souches ClarR+ MetroR	79%	47%							
	QCo 5-14j	QSe 10-14j	Comparaison	QCo 5-14j	QSe 10-14j	Comparaison	QCo 5-14j	QSe 10-14j	Comparaison
Kim et al., 2015 (7 ECR)(137)									
Globalement	86,1%	83,8%	OR=1,12 (IC 95% 0,80-1,57)	37,8%	33,5%	OR=1,23 (IC 95% 0,97-1,56)	92,7%	92,4%	OR=0,95 (IC 95% 0,72-1,24)
Souches ClarR	100%	50-100%							
Souches MetroR	95-100%	86-96%							
Souches ClarR+ MetroR	67-100%	33-50%							
	QSe 10-14j	QCo 5-14j	Comparaison	QSe 10-14j	QCo 5-14j	Comparaison	QSe 10-14j	QCo 5-14j	Comparaison

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

151	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	14j			14j			10-14j		
He et al., 2014 (8 ECR) (134)	85,2%	86%	RR=1,01 (IC 95% 0,97-1,04)			RR 0,88 (IC 95% 0,78-1,00)			
	QCo 10j	QSe 10j	Comparaison	QCo 10j	QSe 10j	Comparaison	QCo 10j	QSe 10j	Comparaison
Lin et al., 2016 (3 ECR) (127)	86,9%	86,0%	RR=1,01 (IC 95% 0,95-1,07)			ns			97,4 et 95,0%, RR=1,03 (IC 95% 1,00-1,06)
	QCo 10j	QSe 10-14j	Comparaison	QCo 10j	QSe 10-14j	Comparaison	QCo 10j	QSe 10-14j	Comparaison
Kim et al., 2015 (ASG, 3 ECR) (137)			OR=1,52 (IC 95% 0,98-2,35)						
	QSe 10j	QCo 5-10j							
Gatta et al., 2013 (6 ECR) (125)	81,7	81,3%	RR=0,99 (0,94-1,05)*			RR=0,92 (IC 95% 0,77-1,10)			
	QSe 10-14j	QCo 10j	Comparaison	QSe 10-14j	QCo 10j	Comparaison	QSe 10-14j	QCo 10j	Comparaison
He et al., 2015 (4 ECR) (134)			RR=0,95 (IC 95% 0,91-1,00)						
	QCo 10-14j	QSe 10-14j	Comparaison	QCo 10-14j	QSe 10-14j	Comparaison	QCo 10-14j	QSe 10-14j	Comparaison
Li et al., 2015 (117)			RR=1,04 (IC 95% 0,99-1,07)			RR=1,13 (IC 95% 0,85-1,45)			
	QSe 10-14j	QCo 14j	Comparaison	QSe 10-14j	QCo 14j	Comparaison	QSe 10-14j	QCo 14j	Comparaison
He et al., 2015 (2 ECR) (134)			RR=1,00 (IC 95% 0,92-1,09)						
	QCo 5j	QSe 10-14j	Comparaison	QCo 5j	QSe 10-14j	Comparaison	QCo 5j	QSe 10-14j	Comparaison
Kim et al., 2015 (ASG, 2 ECR) (137)			OR=0,64 (IC 95% 0,31-1,32)						

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

151	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QSe 10-14j	QCo 5j	Comparaison	QSe 10-14j	QCo 5j	Comparaison	QSe 10-14j	QCo 5j	Comparaison
He et al., 2015 (3 ECR) (134)			RR=1,06 (IC 95% 1,00-1,12)						

* Pas d'impact de la durée du ttt concomitant sur les résultats ; QCo=quadrithérapie concomitante ; QSe : quadrithérapie séquentielle.

Tableau 34 - Quadrithérapie hybride vs quadrithérapie séquentielle en traitement probabiliste de 1^{re} ligne – synthèse des méta-analyses

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QHy 14j	QSe 10-14j	Comparaison	QHy 14j	QSe 10-14j	Comparaison	QHy 14j	QSe 10-14j	Comparaison
Hsu et al., 2015 (5 ECR) (135)	87,2%	84,5%	RR=1,01 (IC 95% 0,92-1,11)*	24,8%	24,4%	ns	95,4%	96,3%	ns
Li et al., 2015 (117)			RR=1,02 (IC 95% 0,93-1,08)			RR=1,22 (IC 95% 0,74-1,82)			
Wang et al., 2014 (6 ECR)(136)	87,4%	84,7%	RR=1,02 (IC 95% 0,93-1,12)			RR 1,14 (IC 95% 0,87-1,48)	> 95%	> 95%	RR 1,00 (IC 95% 0,90-1,10)
	QSe 10-14j	QHy 14j	Comparaison	QSe 10-14j	QHy 14j	Comparaison	QSe 10-14j	QHy 14j	Comparaison
He et al., 2015 (3 ECR) (134)	85,9%	84,9%	RR=1,02 (IC 95% 0,85-1,22)			RR 0,81 (IC 95% 0,64-1,02)			
	QSe 10j	QHy 14j	Comparaison	QSe 10j	QHy 14j	Comparaison	QSe 10j	QHy 14j	Comparaison
Gatta et al., 2013 (2 ECR) (125)	81,0%	86,6%		27%	23%				
	QHy 14j	QSe 10j	Comparaison	QHy 14j	QSe 10j	Comparaison	QHy 14j	QSe 10j	Comparaison
Wang et al., 2014 (ASG) (136)			RR=1,02 (IC 95% 0,91-1,12)						

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QHy 14j	QSe 14j	Comparaison	QHy 14j	QSe 14j	Comparaison	QHy 14j	QSe 14j	Comparaison
Wang et al., 2014 (ASG) (136)			RR=1,03 (IC 95% 0,87-1,21)						

* Pas de différence significative quelle que soit la durée du ttt séquentiel ; ns=non significatif ; QHy : quadrithérapie hybride ; QSe=quadrithérapie séquentielle.

Tableau 35 –Quadrithérapie hybride vs quadrithérapie concomitante en traitement probabiliste de 1^{re} ligne – synthèse des méta-analyses

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QHy 14j	QCo 5-14j	Comparaison	QHy 14j	QCo 5-14j	Comparaison	QHy 14j	QCo 5-14j	Comparaison
Hsu et al., 2015 (3 ECR) (135)	85,4%	86,3%	RR=0,98 (IC 95% 0,93-1,02)	34,4%	37,1%	ns	95,9%	94,4%	ns
Wang et al., 2014 (3 ECR) (136)	85,4%	86,3%	RR=0,99 (IC 95% 0,89-1,10)			RR 0,89 (IC 95% 0,73-1,08)	> 95%	> 95%	RR 1,01 (IC 95% 0,89-1,15)
He et al., 2015 (3 ECR) (134)	QCo 5-14j	QHy 14j	Comparaison	QCo 5-14j	QHy 14j	Comparaison	QCo 5-14j	QHy 14j	Comparaison
	86,7%	84,9%	RR=1,03 (IC 95% 0,97-1,08)			RR 1,18 (IC 95% 0,99-1,41)			
Li et al., 2015 (117)	QCo 10-14j	QHy 14j	Comparaison	QCo 10-14j	QHy 14j	Comparaison	QCo 10-14j	QHy 14j	Comparaison
			RR=1,02 (IC 95% 0,93-1,09)			RR=0,91 (IC 95% 0,51-1,46)			
Hsu et al., 2015 (ASG, 3 ECR) (135)	QHy 14j	QCo 14j	Comparaison	QHy 14j	QCo 14j	Comparaison	QHy 14j	QCo 14j	Comparaison
			ns						
Wang et al., 2014 (ASG) (136)			RR=0,99 (IC 95% 0,87-1,12)						

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

	Taux d'éradication (ITT)			Evènements indésirables			Observance		
	QHy 14j	QCo 5j	Comparaison	QHy 14j	QCo 5j	Comparaison	QHy 14j	QCo 5j	Comparaison
Wang et al., 2014 (ASG) (136)			RR=1,00 (IC 95% 0,85-1,18)						

QCo=quadrithérapie concomitante ; QHy : quadrithérapie hybride.

Annexe 5 : Principaux événements indésirables liés aux traitements

Seuls les principaux événements indésirables sont décrits. Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer au moment de la prescription du traitement du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible par internet à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Clarithromycine

Principaux événements indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents liés à la clarithromycine sont des troubles digestifs (altération du goût, diarrhée, vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales), des troubles cutanés (éruption, hyperhidrose), des céphalées, une insomnie, des anomalies hépatiques²⁶.

D'autres événements plus rares mais graves ont été observés parmi lesquels des événements indésirables cardiovasculaires. Le risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme cardiaque lié à la clarithromycine est connu (fréquence $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et figure dans le résumé des caractéristiques du produit du Zeclar®, contre-indiquant le produit en cas d'allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT, d'antécédent de troubles du rythme ventriculaire ou d'hypokaliémie et incitant à la prudence « en cas de maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque sévère, d'hypomagnésémie, de bradycardie (< 50 /min) ou d'administration simultanée d'autres médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT... » (cf. site de l'ANSM : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/pHp/ecodex/extrait.pHp?specid=67997205>, consulté le 30/6/2016).

Par ailleurs, une étude observationnelle récente (165) a semblé montrer un risque coronarien plus élevé chez les utilisateurs de clarithromycine. Le risque cardio-vasculaire est particulièrement suivi depuis 2013 et discuté par l'ensemble de états membres européens au niveau du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). L'ensemble des publications disponibles sera rediscuté au niveau européen. A noter qu'en France, dans la Base nationale de Pharmacovigilance, il n'y a pas eu de signal particulier sur l'infarctus du myocarde hormis un unique cas rapporté chez un patient atteint de SIDA avec de nombreux médicaments co-suspects (données de l'ANSM du 4/10/2016).

Parmi les autres événements plus rares mais graves, on note notamment des colites pseudo-membraneuses, des réactions sévères d'hypersensibilité (réaction anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome DRESS), des cas de rhabdomyolyse, de pancréatite aigue.

Interactions médicamenteuses

La clarithromycine est un inhibiteur du CYP3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments avec un risque d'interaction médicamenteuse. Se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible par internet à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

²⁶ RCP du Zeclar® 500 mg (mis à jour du 29/12/2015), consulté dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM le 18/08/2016.

Métronidazole/tinidazole

Principaux événements indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents liés au métronidazole sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, altération du goût, perte d'appétit, sécheresse buccale), des troubles neurologiques (céphalées, vertiges, confusion)²⁷.

D'autres événements plus rares mais graves ont été observés, parmi lesquels :

- des effets indésirables neurologiques (encéphalopathie, atteinte cérébelleuse, neuropathie périphérique, neuropathie optique), le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement ; néanmoins, le RCP fait état « d'exceptionnels cas d'évolution fatale » en lien avec l'encéphalopathie. Des convulsions et des cas de méningite aseptique ont été également décrits ;
- des réactions d'hypersensibilité parfois sévères : éruption cutanée, prurit, urticaire, oedème de Quincke, choc anaphylactique, pustulose exanthématique aiguë généralisée ;
- des réactions psychotiques ;
- des leucopénies ;
- des atteintes hépatiques parfois sévères ;
- des cas de pancréatite réversibles à l'arrêt du traitement.

Un effet antabuse en cas d'absorption d'alcool est décrit.

Neurotoxicité des nitro-imidazolés

Deux revues systématiques publiées en 2011 ont évalué la neurotoxicité du métronidazole (166, 167). Les principaux troubles rapportés étaient une atteinte cérébelleuse, des neuropathies périphériques ou optiques, des troubles mentaux, des vertiges, des céphalées. La majorité des troubles étaient régressifs en quelques jours ou semaines à l'arrêt du traitement. Les données étaient contradictoires concernant la relation entre la survenue des troubles neurologiques et la dose cumulée ou la durée du traitement par métronidazole.

- La revue de Grill et al. a cherché à évaluer la neurotoxicité liée à l'usage d'antibiotiques²⁸ (166). L'utilisation prolongée de métronidazole (durée non renseignée) pourrait entraîner une toxicité cérébelleuse (ataxie, dysarthrie) avec résolution des symptômes, trois à sept jours après l'arrêt du traitement. Des cas de neuropathie périphérique ou optique ont également été rapportés. D'autres effets indésirables neurologiques comme des vertiges, des céphalées ou une confusion sont décrits. Les auteurs de la revue soulignent l'importance de rechercher des facteurs de risque (âge avancé, fonction rénale altérée, antécédents de pathologie du système nerveux central), d'ajuster les doses d'antibiotiques et d'éviter l'utilisation d'autres molécules potentiellement neurotoxiques.
- La revue systématique de Kuriyama *et al.* a analysé toxicité du métronidazole sur le système nerveux central²⁹ (167). Parmi les 64 cas de patients recensés (âge moyen 53,4 ans), 77 % avaient un trouble cérébelleux (dysarthrie, ataxie, dysmétrie, nystagmus), 33 % un trouble mental et 15 % des convulsions (« seizures » ??). La durée médiane de traitement par métronidazole était de 54 jours (IC95 % 21,2-87,9 jours) mais 26 % des patients l'avaient pris pendant moins d'une semaine et 11 % moins de trois jours ; la dose

²⁷ RCP de Flagyl 500 mg (mis à jour le 30/11/2015) et de Fasiqyne 500 (mis à jour le 13/11/2000), consulté dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM le 18/08/2016.

²⁸ Méthode : bases de données analysées PubMed et Ovid, période de recherche de 1960 à 2010, tout type d'études inclus.

²⁹ Méthode : bases de données analysées PubMed, période de recherche de 1965 à 2011, types d'études inclus : rapports de cas, séries de cas, exclusion des cas de neuropathie périphérique.

moyenne quotidienne était de 719 mg (extr 250 à 2000 mg) et la dose moyenne cumulée 93,4g (extr 0,25 à 1095 g). A l'arrêt du traitement, les symptômes ont disparu chez 65 % des patients et se sont améliorés chez 29 %. La résolution complète des symptômes était moins fréquente en cas d'atteinte cérébelleuse. Les patients avec une atteinte cérébelleuse avaient une imagerie anormale ; à l'arrêt du traitement, l'imagerie était normalisée dans 83 % des cas.

Le rapport sur Pylera® du comité de pharmacovigilance de l'ANSM fait état par ailleurs d'une neurotoxicité du métronidazole qui semblerait survenir lors de traitements prolongés (un mois ou plus) et/ou pour des posologies de 1,5 à 2g/j.

Amoxicilline

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (diarrhée, nausées), des éruptions cutanées, des candidoses cutanéomuqueuses³⁰.

D'autres événements plus rares mais graves ont été observés, parmi lesquels des cas de colite pseudomembraneuse, des cas d'hypersensibilité sévères et parfois fatales, des atteintes hématologiques ou hépatiques.

Levofloxacin

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) observés avec la lévofloxacin sont des troubles digestifs (diarrhée, nausée, vomissement), des troubles neurologiques (céphalées, sensations vertigineuses, insomnie), une élévation des enzymes hépatiques³¹.

D'autres événements plus rares mais graves ont été observés, parmi lesquels :

- des tendinopathies, y compris à distance du traitement ;
- une diarrhée associée à *Clostridium difficile* ;
- des convulsions nécessitant des précautions d'emploi en cas d'antécédent d'épilepsie ;
- des réactions d'hypersensibilité parfois sévères (choc anaphylactique) ;
- des réactions cutanées bulleuses sévères (syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique) ;
- des réactions de photosensibilité ;
- des réactions psychotiques ;
- des neuropathies périphériques ;
- un allongement de l'intervalle QT ;
- des cas de nécrose hépatique.

L'ANSM a publié en 2015 un point d'information sur le profil de sécurité d'emploi des quinolones administrées par voie générale (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil-de-securite-des-quinolones-administrees-par-voie-generale-Point-d-Information>).

³⁰ RCP de Clamoxyl (mis à jour le 7/10/2016), consulté dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM.

³¹ RCP de Tavanic 500 mg (mis à jour le 24/08/2016), consulté dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les principaux événements indésirables des IPP sont neurologiques (principalement céphalées, vertiges, fatigue, paresthésie, vision trouble ; plus rarement, confusion, agitation, hallucinations), digestifs (diarrhée, constipation, nausées, vomissements, flatulence, douleurs abdominales, altération du goût), cutanés (éruptions, prurit, rares réactions d'hypersensibilité, hypersudation), musculosquelettiques (arthralgies, myalgies), hépatiques (rares), des perturbations du bilan électrolytique (hyponatrémie, hypomagnésémie parfois symptomatique, hypocalcémie). D'autres troubles ont été observés parmi lesquelles des infections à *Clostridium difficile* (168).

La réévaluation des IPP menée par la HAS en 2009 n'a pas retrouvé de différence significative entre IPP « en ce qui concerne la survenue globale d'événements indésirables » (149).

Quadrithérapie avec bismuth : Pylera®

Principaux événements indésirables

Les événements indésirables décrits avec le Pylera®³² sont :

- pour les plus fréquemment observés ($\geq 1/10$) : selles anormales (notamment selles noires), diarrhée, nausée, dysgueusie (notamment goût métallique) ;
- fréquence $\geq 1/100$ et $< 1/10$: asthénie, troubles digestifs (vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, sécheresse buccale, flatulences, anorexie, perte d'appétit), troubles neurologiques (céphalées, sensations vertigineuses, somnolence), infection vaginale, élévation des transaminases, éruption cutanée, coloration sombre des urines ;
- peu fréquents ($< 1/100$) : troubles digestifs (oedème de la langue, ulcération buccale, stomatite, distension abdominale, éructations, décoloration de la langue), neurologiques (hypoesthésie, paresthésie, amnésie, tremblements, vision trouble, vertiges), neuropsychiatriques (anxiété, dépression, insomnie), infectieux (candidose, candidose buccale, candidose vaginale), hypersensibilité médicamenteuse, urticaire, prurit, douleur thoracique ;
- de fréquence indéterminée : vésicule/bulle cutanée, exfoliation cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, DRESS.

Des cas d'encéphalopathie ont été associés à l'utilisation de fortes doses de divers sels de bismuth sur des périodes prolongées mais aucun cas n'a été observé avec Pylera®.

Plan de gestion des risques

Pylera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques³³ comprenant un programme de surveillance renforcée ayant pour objectif de surveiller les effets indésirables neurologiques potentiellement liés au bismuth et pouvant évoquer une encéphalopathie au bismuth. Dans ce cadre, une procédure spécifique a été mise en place comportant un formulaire de déclaration spécifique pour notifier les événements indésirables neurologiques et le dosage centralisé du bismuth plasmatique en cas de suspicion d'encéphalopathie.

Le plan de gestion des risques est assorti d'un suivi national de pharmacovigilance confié au CRPV d'Angers (140). Les risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques sont

³² RCP de Pylera® (mis à jour le 25/11/2016), consulté dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'ANSM le 18/08/2016.

³³ Site de l'ANSM consulté le 19/01/2016 (<http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PYLERA>).

les candidoses et autres surinfections, les neuropathies périphériques ainsi que les effets cutanés graves. Les risques potentiels importants sont les encéphalopathies, le manque d'efficacité, l'utilisation dans certaines populations (notamment celles à risque de neuropathie périphérique ou d'encéphalopathie), ainsi que l'hépatotoxicité. Le profil de pharmacocinétique du bismuth est considéré comme une information manquante.

L'examen des données de pharmacovigilance a montré les éléments suivants³⁴⁻³⁵ :

- Depuis avril 2013 jusqu'en juin 2015, 406 cas (dont 78 graves) ont été notifiés (2/3 de femmes) totalisant 1 003 événements indésirables dont environ ¼ inattendus.
 - Effets gastro-intestinaux (342 événements indésirables) : majoritairement non graves et attendus (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, selles noires). Néanmoins, il faut signaler quatre cas de **pancréatite aigue**. A noter quatre cas de sensation d'étouffement par blocage des gélules dans l'œsophage, dix cas de dysphagie et douleurs oro-pharyngées liées à la prise des gélules.
 - Effets neuro-psychiatriques (316 événements indésirables) : majoritairement non graves et attendus (céphalées, dysgueusie, vertiges, migraine). Aucun cas de neuropathie périphérique mais 25 cas de paresthésies pour lesquelles la responsabilité du métronidazole est interrogée. Aucun diagnostic d'encéphalopathie avec bismuth ou induite par le métronidazole n'a été authentifié de juillet 2014 à juin 2015, 14 patients ont présenté des troubles pouvant faire suspecter une encéphalopathie, tous réversibles à l'arrêt du traitement.
 - Candidoses et autres effets infectieux : 19 cas. Il faut noter la survenue de trois cas de **colites à *C. difficile***.
 - Effets cutanés : 36 cas majoritairement attendus. A noter un cas de DRESS, un syndrome de Stevens Johnson et un syndrome de Lyell.
 - Effets hépatiques : quatre cas non imputés au Pylera®.
 - Interruption de traitement en raison d'un événement indésirable : 77 patients avec risque d'inefficacité et d'augmentation de la résistance à *H. pylori*.
- Le profil de sécurité d'emploi issu des données internationales apparaît similaire à celui du bilan français. Le rapport du comité de pharmacovigilance de l'ANSM fait état par ailleurs d'une neurotoxicité du métronidazole qui semblerait survenir lors de traitements prolongés (un mois ou plus) et/ou pour des posologies de 1,5 à 2g/j.
- Les conclusions du comité de pharmacovigilance de l'ANSM sont les suivantes :
 - Ajout des effets pancréatite et colite à *C. difficile* parmi les effets observés avec PYLERA®.
 - Le comité a souligné « la lourdeur du traitement par PYLERA® (nombre important de gélules par jour) ainsi que son caractère inconfortable mis en exergue par le nombre important, bien que majoritairement non graves, d'événements indésirables rapportés chez un même patient notamment de type gastro-intestinal ou neuropsychiatrique ainsi que la proportion importante de cas notifiés par les patients eux-mêmes ».
 - En ce concerne le risque d'encéphalopathie avec bismuth, il a été rappelé qu'il existait « des différences essentielles entre les sels de bismuth incriminés dans les encéphalopathies des années 70 et la spécialité notamment au niveau des durées de traitement et des doses utilisées. La possible potentialisation des effets des principes actifs contenus dans PYLERA® dans la survenue des effets neuropsychiatriques a été soulevée. Les événements indésirables

³⁴ Réunion du comité technique de pharmacovigilance du 21 octobre 2014 à l'ANSM :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80493e6096f743926218e580b1b1798a.pdf

³⁵ Réunion du comité technique de pharmacovigilance du 20 octobre 2015 à l'ANSM :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5c7a124e6ecef13c880c274a5ae0ace.pdf

neuropsychiatriques rapportés avec PYLERA® dans ce bilan sont nombreux et surviennent rapidement après le début du traitement ; cependant, aucun diagnostic d'encéphalopathie induite par le bismuth ou le métronidazole n'est posé... Il a été souligné que la notification souvent tardive des cas rend difficilement applicable la procédure mise en place pour réaliser le dosage plasmatique centralisé du bismuth tel qu'il a été prévu dans le programme de surveillance renforcée. Il a été rappelé que le bénéfice attendu par cette spécialité est important ».

- Le comité s'est prononcé pour la poursuite du suivi national limité aux effets indésirables graves.

Autres données récentes

Une étude de cohorte observationnelle sur la pharmacocinétique et la tolérance en vie réelle Pylera® en France a été présentée aux JFHOD 2017. Etaient inclus les patients traités par Pylera® par un gastro-entérologue ou un médecin généraliste entre le 13/03/2014 et le 02/12/2015. Etaient évalués la concentration sanguine de bismuth avant la 1^{ère} prise de Pylera® puis 24 heures après la dernière prise. Parmi les 202 patients inclus, 190 ont reçu un traitement par Pylera® et 167 ont eu les deux dosages de bismuth dans les délais prévus. Deux patients ont eu une concentration sanguine de bismuth > 50 µg/l : un patient dont la concentration était de 56 µg/l, a présenté des troubles de la mémoire dès le 2^{ème} jour de traitement, réversibles à l'arrêt du traitement dix jours plus tard ; l'autre patient dont la concentration était de 50,9 µg/l, n'a pas déclaré d'évènement neurologique. La fréquence d'évènements indésirables neurologiques pour l'ensemble de la cohorte était de 20 %, non graves ; la fréquence d'évènements indésirables autres était de 25 % (troubles digestifs 19 %, asthénie 7 %, infections 3 %). Les arrêts de traitement liés aux évènements indésirables n'étaient pas renseignés (169).

Annexe 6 : Exemples de courriers entre médecins généralistes et gastroentérologues

Courrier destiné au gastroentérologue
Demande de gastroscopie en cas de sérologie *Helicobacter pylori* positive

Date :

Nom du médecin généraliste :

Adresse :

Tel. :

N° rpps :

Chère Consœur, Cher Confrère,

Je vous confie ce (cette) patient(e) sans symptôme digestif **pour gastroscopie avec biopsies** en raison d'une sérologie *Helicobacter pylori* positive/douteuse motivée par :

- Son âge <40-45 ans et ses antécédents familiaux de cancer gastrique (parents, frères / sœurs, enfants).
- Des antécédents d'ulcère sans éradication de *Helicobacter pylori*
 - Avant prise d'AINS ou d'aspirine.
- Un purpura thrombopénique immunologique de l'adulte.

Merci de me préciser la conduite à tenir après réalisation de la gastroscopie avec biopsies pour examens anatomopathologique et si possible, bactériologique avec évaluation de la sensibilité aux antibiotiques.

Formule de politesse et signature

PS : J'informe mon patient de la nécessité de ne pas avoir pris d'antibiotique depuis au moins 4 semaines ni d'antisécrétoires depuis au moins 2 semaines pour réaliser cette gastroscopie.

Courrier destiné au gastroentérologue
**Demande de gastroscopie en cas de suspicion d'une infection à
*Helicobacter pylori***

Date :

Nom du médecin généraliste :

Adresse :

Tel. :

N° rpps :

Chère Consœur, Cher Confrère,

Merci de prendre en charge M. Mme XY agé(e) de nn ans.

Je vous confie ce (cette) patient(e) **pour gastroscopie avec biopsies** dans le but de rechercher une infection à *Helicobacter pylori* pour la/les raison(s) suivante(s) :

- Personne de plus 40-45 ans apparentée (frère, sœur, parent, fils, fille) à un patient ayant eu un cancer gastrique.
- Patient ayant un facteur de risque de cancer gastrique autre que familial :
- Patient ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch).
 - Patient ayant eu une gastrectomie partielle ou un traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques.
 - Patient avec lésions prénéoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie).
 - Symptômes orientant vers une pathologie digestive haute (syndrome ulcéreux, dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme (dont dysphagie, amaigrissement, anémie).
- Intervention bariatrique prévue.
- Anémie ferriprive ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée.

Merci de me préciser la conduite à tenir après réalisation de la gastroscopie avec biopsies pour examens anatomopathologique et si possible, bactériologique avec évaluation de la sensibilité aux antibiotiques.

Formule de politesse et signature

PS : J'informe mon patient de la nécessité de ne pas avoir pris d'antibiotique depuis au moins 4 semaines ni d'antisécrétoires depuis au moins 2 semaines pour réaliser cette gastroscopie.

Courrier destiné au médecin généraliste
**Information sur la réalisation de la gastroscopie et des biopsies pour la
recherche de *Helicobacter pylori***

Date :

Nom du gastroentérologue :

Adresse :

Tel. :

N° rpps :

Chère Consœur, Cher Confrère,

J'ai réalisé une gastroscopie chez M. Mme XY agé(e) de nn ans le XX/XX/XXXX (voir compte-rendu ci-joint) et pratiqué des biopsies pour :

Examen anatomopathologique

(+ nom et coordonnées du laboratoire d'anatomopathologie si connu)

Examen bactériologique avec étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques

(+ nom et coordonnées du LABM si connu).

Merci de revoir votre patient dans un délai de 3 à 4 semaines pour initier le traitement d'éradication (non urgent). Celui-ci sera à adapter en fonction des résultats que je vous transmettrai.

Formule de politesse et signature

Courrier destiné au médecin généraliste
**Demande de mise en place et suivi du traitement d'éradication de
Helicobacter pylori (probabiliste)**

Date :

Nom du gastroentérologue :

Adresse :

Tel. :

N° rpps :

Chère Consœur, Cher Confrère,

Vous trouverez ci-joint les résultats de l'analyse anatomopathologique des biopsies pratiquées chez M. Mme XY agé(e) de nn ans.

Je vous le(a) confie pour **initier le traitement d'éradication anti- *Helicobacter pylori***.

Le traitement à instaurer est **probabiliste** en l'absence d'évaluation de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques.

Lors de la consultation, deux points essentiels sont à aborder prioritairement :

1/ Un contrôle d'éradication doit dans tous les cas être effectué par un test respiratoire à l'urée marquée, au minimum quatre semaines après la fin du traitement antibiotique et 2 semaines après la fin du traitement par inhibiteur de pompe à protons (IPP). Il est réalisé dans un laboratoire d'analyses médicales muni d'un test respiratoire acheté en pharmacie (deux ordonnances pour le laboratoire et la pharmacie).

2/ Il est nécessaire d'apporter une information claire et concise au patient sur :

- a) les risques associés à l'infection à *Helicobacter pylori* (ulcère gastrique, cancer gastrique, ...)
- b) le traitement : protocole, durée, modalités de prise, efficacité et effets indésirables éventuels (fréquents mais imposant rarement l'arrêt le traitement) ;
- c) la nécessité de bien prendre le traitement jusqu'à son terme pour une efficacité optimale et de vous prévenir en cas d'effets indésirables ;
- d) l'importance de la réalisation du contrôle d'éradication à distance du traitement par test respiratoire à l'urée marquée ;
- e) la poursuite de la prise en charge en cas d'échec thérapeutique.

Schémas thérapeutiques probabilistes anti-*H. pylori* recommandés³⁶

a) En première intention = deux schémas avec une égale efficacité sont possibles

Quadrithérapie concomitante pendant 14 jours associant IPP-amoxicilline-métronidazole-clarithromycine

- IPP (oméprazole 20, lansoprazole 30, esoméprazole 20, pantoprazole 40, rabéprazole 20) : une dose matin et soir
- AMOXICILLINE 1 gramme : 1 comprimé matin et soir
- CLARITHROMYCINE 500 mg : 1 comprimé matin et soir
- METRONIDAZOLE 500 mg : 1 comprimé matin et soir

OU

Quadrithérapie avec bismuth pendant 10 jours associant IPP + sels de bismuth, tétracycline, métronidazole

(notamment si allergie à l'amoxicilline ou utilisation antérieure de macrolides)

- PYLERA® : 3 gélules 4 fois par jour après les repas (matin, midi, soir et coucher) avec un grand verre d'eau
- OMEPRAZOLE 20 mg : 1 gélule matin et soir

En France, une spécialité, Pylera®, est une association de sous-citrate de bismuth potassique, tétracycline et métronidazole. En association à l'oméprazole, elle a l'AMM chez les patients infectés par *H. pylori* ayant un ulcère gastrique ou duodéal actif ou en cas d'antécédent d'ulcère.

Pylera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques de l'ANSM comprenant notamment un programme national de surveillance renforcée. Ce programme a pour objectif de surveiller les effets indésirables neurologiques potentiellement liés au bismuth et pouvant évoquer une encéphalopathie au bismuth. Il est important de ne pas dépasser 10 jours de traitement.

b) En deuxième intention = (si échec du schéma de première intention et pas d'antibiogramme)

Il suffit d'inverser le traitement donné en première intention.

Chez les patients **allergiques à l'amoxicilline** et en échec de la quadrithérapie avec bismuth, il est nécessaire de réaliser une gastroscopie avec culture des biopsies et antibiogramme pour **étudier la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques** et guider le traitement.

c) En cas d'échec des deux traitements probabilistes

Il est nécessaire de réaliser une gastroscopie avec culture des biopsies et antibiogramme pour **étudier la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques** et guider le traitement.

³⁶ Voir fiche pertinence des soins « Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte » (HAS, 2017)

Courrier destiné au médecin généraliste
**Demande de mise en place et suivi du traitement d'éradication de
*Helicobacter pylori***
(guidé par l'analyse de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques)

Date :

Nom du gastroentérologue :

Adresse :

Tel. :

N° rpps :

Chère Consœur, Cher Confrère,

Vous trouverez ci-joint les résultats de l'analyse anatomopathologique et bactériologique des biopsies pratiquées chez M. Mme XY agé(e) de nn ans.

Je vous le(a) confie pour **initier le traitement d'éradication anti- *Helicobacter pylori***.

Lors de la consultation, deux points essentiels sont à aborder prioritairement :

1/ Un contrôle d'éradication doit dans tous les cas être effectué par un test respiratoire à l'urée marquée, au minimum quatre semaines après la fin du traitement antibiotique et 2 semaines après la fin du traitement par inhibiteur de pompe à protons (IPP). Il est réalisé dans un laboratoire d'analyses médicales muni d'un test respiratoire acheté en pharmacie (deux ordonnances pour le laboratoire et la pharmacie).

2/ Il est nécessaire d'apporter une information claire et concise au patient sur :

- a) les risques associés à l'infection à *H. Pylori* (*ulcère gastrique, cancer gastrique, ...*) ;
- b) le traitement : protocole, durée, modalités de prise, efficacité et effets indésirables éventuels (fréquents mais imposant rarement l'arrêt le traitement) ;
- c) la nécessité de bien prendre le traitement complet jusqu'à son terme pour une efficacité optimale et de vous prévenir en cas d'effets indésirables ;
- d) l'importance de la réalisation du contrôle d'éradication à distance du traitement par test respiratoire à l'urée marquée ;
- e) la poursuite de la prise en charge en cas d'échec thérapeutique.

Schémas thérapeutiques guidés anti-*H. pylori* recommandés³⁷

a. Souche sensible à la clarithromycine

Trithérapie associant IPP-amoxicilline-clarithromycine pendant 10 jours

- IPP (oméprazole 20, lansoprazole 30, esoméprazole 20, pantoprazole 40, rabéprazole 20) : une dose matin et soir
- AMOXICILLINE 1 gramme : 1 comprimé matin et soir
- CLARITHROMYCINE 500 mg : 1 comprimé matin et soir

En cas d'allergie à l'amoxicilline, trithérapie associant IPP-métronidazole-clarithromycine pendant 10 jours

- IPP (oméprazole 20, lansoprazole 30, esoméprazole 20, pantoprazole 40, rabéprazole 20) : une dose matin et soir
- METRONIDAZOLE 500 mg : 1 comprimé matin et soir
- CLARITHROMYCINE 500 mg : 1 comprimé matin et soir

b. Souche résistante à la clarithromycine

Souche sensible à la lévofloxacine

Trithérapie associant IPP-amoxicilline-lévofloxacine pendant 10 jours

- IPP (oméprazole 20, lansoprazole 30, esoméprazole 20, pantoprazole 40, rabéprazole 20) : une dose matin et soir
- AMOXICILLINE 1 gramme : 1 comprimé matin et soir
- LEVOFLOXACINE 500 mg : 1 comprimé 1 fois par jour

Souche résistante à la lévofloxacine ou allergie à l'amoxicilline

Quadrithérapie avec bismuth pendant 10 jours associant IPP + sels de bismuth, tétracycline, métronidazole

- PYLERA® : 3 gélules 4 fois par jour après les repas (matin, midi, soir et coucher) avec un grand verre d'eau,
- OMEPRAZOLE 20 mg : 1 gélule matin et soir,

En France, une spécialité, Pylera®, est une association de sous-citrate de bismuth potassique, tétracycline et métronidazole. En association à l'oméprazole, elle a l'AMM chez les patients infectés par *H. pylori* ayant un ulcère gastrique ou duodéal actif ou en cas d'antécédent d'ulcère.

Pylera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques de l'ANSM comprenant notamment un programme national de surveillance renforcée. Ce programme a pour objectif de surveiller les effets indésirables neurologiques potentiellement liés au bismuth et pouvant évoquer une encéphalopathie au bismuth. Il est important de ne pas dépasser 10 jours de traitement.

L'échec du traitement doit conduire à un avis spécialisé (Centre national de référence des Campylobacters et des Hélicobacters³⁸).

³⁷ Voir fiche pertinence des soins « Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte » (HAS, 2017)

³⁸ Centre National de Référence des Campylobacters et des Hélicobacters (<http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr/contact>, Tél: +33 (0)5 56 79 59 77)

Annexe 7. Méthode d'élaboration des recommandations de bonne pratique sur l'infection à *H. pylori* analysées

Tableau 36. Recommandations de bonne pratique sur l'infection à *H. pylori* – Méthode d'élaboration

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Recherche méthodique de la littérature	Stratégie de recherche documentaire	Recueil de l'avis des professionnels	Commentaires
Heresbach, Europe, 2012 (58)	<i>Etats précancéreux gastriques et Helicobacter pylori en 2012 : consensus et recommandations européennes</i>	Oui	NR	Participation de 63 experts répartis en 10 groupes de travail (composition des groupes NR).	Recommandations gradées ³⁹ . Transparence vis-à-vis des conflits d'intérêt.
Groupe d'étude français des Helicobacters, France, 2012 (2)	<i>Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori</i>	Oui	NR	Oui, groupe de travail pluridisciplinaire (gastro-entérologues, internistes, bactériologistes, pédiatres).	Le texte des recommandations s'appuie sur les recommandations nord-américaines et asiatiques parues en 2007 et 2008 ainsi que sur la conférence de consensus Maastricht IV. 334 références citées dans la bibliographie. Recommandations non gradées. Transparence vis-à-vis des conflits d'intérêt.
Maastricht IV, international, 2012	<i>Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV / Florence Consensus</i>	Oui	NR	Oui. Participation de 44 experts répartis en trois groupes de travail pluridisciplinaires.	Actualisation des recommandations publiées en 2007. 325 références citées dans la bibliographie. Recommandations gradées ⁴⁰ .

³⁹ Méthode de gradation GRADE.

⁴⁰ Maastricht IV (1) : grade des recommandations et niveaux de preuve des études :

- Grade A : niveau de preuve 1 (1a revue systématique d'ECR de bonne qualité méthodologique avec une bonne homogénéité ; 1b ECR individuels avec intervalle de confiance étroit ; 1c ECR individuels avec risque de biais) ;
 - o Grade B : niveau de preuve 2 (2a revue systématique d'études de cohorte avec homogénéité ; 2b études de cohortes individuelles (incluant les ECR de mauvaise qualité méthodologique par exemple taux de suivi < 80 %) ; 2c études de cohorte non contrôlées ;
 - o niveau de preuve 3 (3a revue systématique d'études de cas-témoin avec homogénéité ; 3b études de cas-témoin individuelles).
- Grade C : niveau de preuve 4 : séries de cas, études de cohorte ou cas-témoin de faible qualité méthodologique.

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Recherche méthodique de la littérature	Stratégie de recherche documentaire	Recueil de l'avis des professionnels	Commentaires
(1)	<i>Report</i>				Transparence vis-à-vis des conflits d'intérêt.
Gisbert et al., Espagne, 2013 (39)	<i>III Conferencia española de consenso sobre la infección por Helicobacter pylori</i>	Oui	Bases : TRIP Database, NHS National library of guidelines, National guideline clearinghouse, Cochrane database of systematic reviews, DARE, Medline. Période : NR. Etudes retenues : revues systématiques en priorité, autres études en 2 ^{ème} intention.	Gastro-entérologues, microbiologistes, médecins généralistes, méthodologistes.	Actualisation d'une recommandation de 2004. Recommandations gradées ³⁹ . Transparence vis-à-vis des conflits d'intérêt.
Rollan et al., Amérique latine, 2014 (38)	<i>Management of Helicobacter pylori in Latin America : a delphi technique-based consensus</i>	Oui	Base : PubMed. Période : jusqu'en mai 2013. Langues : anglais, espagnol.	Groupe de dix experts pluridisciplinaire (gastroentérologues adultes et pédiatrique, épidémiologistes, autres). Taille du panel NR, méthode Delphi (trois tours de vote).	Recommandations gradées ⁴¹ . Gestion des conflits d'intérêts : NR.
American gastroenterological association, 2015 (44)	<i>American gastroenterological association institute guideline on the role of upper gastrointestinal biopsy to evaluate dyspepsia in the adult patient in the absence of visible mucosal lesions</i>	Oui	Basé sur une revue systématique publiée séparément en 2015 (85).	Groupe de travail pluridisciplinaire (composition NR).	Recommandations gradées ³⁹ . Transparence vis-à-vis des conflits d'intérêt.

- Grade D : niveau de preuve 5 : avis d'experts.

⁴¹ Méthode de gradation de l'United States Preventive Services Task Force.

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Recherche méthodique de la littérature	Stratégie de recherche documentaire	Recueil de l'avis des professionnels	Commentaires
Consensus de Kyoto, internationale, 2015 (37)	<i>Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis</i>	Oui	NR	Participation de 39 experts (gastro-entérologues, pathologistes, bactériologistes, internistes, méthodologistes). Utilisation d'une méthode de consensus de type Delphi. Recommandation retenue si consensus \geq 80 %.	144 références citées dans la bibliographie. Recommandations gradées ³⁹ . Transparence vis-à-vis des conflits d'intérêt.
Zagari et al., Italie, 2015 (36)	<i>Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: the III working group consensus report 2015</i>	Oui	NR	Oui. Participation de 17 experts répartis en quatre groupes de travail (gastro-entérologues, pathologistes, éthodologistes).	Actualisation des recommandations publiées en 2007. 104 références citées dans la bibliographie. Recommandations gradées ⁴² . Transparence vis-à-vis des conflits d'intérêt.
Canadian association of gastroenterology et Canadian Helicobacter pylori study group, 2016 (118)	<i>The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults</i>	Oui	Bases : Cochrane register, Medline, Embase, Central. Période : Janv 2008-Déc. 2013. Etudes retenues : NR.	Groupe de huit experts pluridisciplinaire (gastro-entérologues microbiologiste, épidémiologiste). Méthode Delphi (deux tours de vote).	Recommandations gradées ³⁹ . Transparence vis-à-vis des conflits d'intérêt.
Gisbert et al., Espagne, 2016 (133)	<i>IV Conferencia española de consenso sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori</i>	Oui	Bases : TRIP Database, NHS National library of guidelines, National guideline clearinghouse, Cochrane database of systematic reviews, DARE, Medline. Période : NR.	18 experts (gastro-entérologues, microbiologistes, médecins généralistes, méthodologistes).	Actualisation des recommandations de 2013 uniquement sur la partie traitement. Recommandations gradées ³⁹ . Transparence vis-à-vis des conflits d'intérêt.

⁴² Méthode de gradation des recommandations identique à celle de Maastricht IV (1).

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Promoteur (ou 1 ^{er} auteur), pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Recherche méthodique de la littérature	Stratégie de recherche documentaire	Recueil de l'avis des professionnels	Commentaires
			Etudes retenues : revues systématiques en priorité, autres études en 2 ^{ème} intention.		
Maastricht V, international, 2016 (3)	<i>Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V / Florence Consensus Report</i>	Oui	NR	Oui. Participation de 43 experts (24 pays, spécialité non renseignée). Consensus par méthode delphi.	Actualisation des recommandations publiées en 2012. 416 références citées dans la bibliographie. Recommandations gradées ⁴³ . Pas de conflits d'intérêt déclaré.
Groupe d'étude français des Helicobacters, France, 2017 (35)	<i>Recommandations sur le traitement de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte</i>	Oui	NR	Oui, groupe de travail incluant gastro-entérologues, internistes, bactériologistes.	Le texte des recommandations s'appuie sur les recommandations nord-américaines parues en 2016 ainsi que sur la conférence de consensus Maastricht V. 91 références citées dans la bibliographie. Recommandations non gradées. Transparence vis-à-vis des conflits d'intérêt.

⁴³ Méthode de gradation des recommandations identique à celle de Maastricht IV.

Annexe 8. Indications de la recherche et du traitement de l'infection à *H. pylori* - Revues systématiques, méta-analyses

Tableau 37. Indications de la recherche et du traitement de l'infection à *H. pylori* – Revues systématiques, méta-analyses – Descriptif des études

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Autres éléments méthodologiques
Ulcère gastro-duodéal					
Ford <i>et al.</i> , 2016 (17)	Evaluer l'efficacité du ttt d'éradication pour cicatriser les ulcères et prévenir les récurrences chez des patients <i>H. pylori</i> + traités vs des patients <i>H. pylori</i> + non traités par ttt anti- <i>H. pylori</i> .	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Cochrane central register of controlled trials, Medline, Embase. - Période de recherche : 1950 à mars 2016. - Langue : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant ttt d'éradication vs ttt anti-ulcéreux, placebo ou absence de ttt, suivi 2 semaines. - Population incluse : patients adultes <i>H. pylori</i> + atteints d'ulcère peptique. - Diagnostic d'ulcère : endoscopie ou repas baryté. - Diagnostic d'infection à <i>H. pylori</i> : histologie, test rapide à l'uréase, TRUM ou sérologie. 	Taux de cicatrisation, taux de récurrence, amélioration des symptômes, événements indésirables (ITT).	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative (seuil non défini). - Analyse en sous-groupe NR. - Analyse de sensibilité NR. - Biais de publication NR.
Wong <i>et al.</i> , 2013 (42)	Evaluer l'efficacité du ttt d'éradication pour prévenir les récurrences d'ulcère après suture simple d'un ulcère simple chez des patients <i>H. pylori</i> + traités vs des patients <i>H. pylori</i> + non traités par ttt anti- <i>H. pylori</i> .	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, Scopus, Cochrane Databases. - Période de recherche : jusqu'en oct 2012. - Langue : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant ttt d'éradication vs IPP ou ranitidine ou pas de traitement. - Population incluse : patients adultes atteints d'ulcère duodéal perforé et ayant eu une suture simple. - Diagnostic d'infection à <i>H. pylori</i> : histologie, culture, test rapide à l'uréase, TRUM ou sérologie. 	Taux de récurrence de l'ulcère + ulcère symptomatique à 1 an (endoscopie), taux d'éradication de <i>H. pylori</i> (ITT).	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un effet aléatoire. - Hétérogénéité estimée mais seuil non défini. - Analyse en sous-groupe réalisée. - Analyse de sensibilité non réalisée. - Biais de publication non analysé.
Lymphome du Malt					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Zullo <i>et al.</i> , 2013 (50)	Evaluer l'efficacité du traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> chez des patients <i>H. pylori</i> négatifs atteints de lymphome du MALT de bas grade.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed. - Période de recherche : jusqu'en mars 2012. - Langue anglaise. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : tout type. - Populations : patients atteints de lymphome du MALT gastrique de bas grade au stade précoce (I-II1), <i>H. pylori</i> négatifs. - Négativité de <i>H. pylori</i> fondée sur une combinaison de 3 à 5 tests (histologie incluse dans tous les cas). - Intervention : traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> comme unique traitement. 	Taux de rémission complète.	<ul style="list-style-type: none"> - Une seule base de données interrogée. - Modèle de méta-analyse NR. - Biais de publication non analysé.
Zullo <i>et al.</i> , 2010 (49)	Evaluer l'efficacité du traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> chez des patients <i>H. pylori</i> positifs atteints de lymphome du MALT de bas grade.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed. - Période de recherche : jusqu'en juin 2008. - Langue anglaise. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : tout type. - Populations : patients adultes atteints de lymphome du MALT gastrique de bas grade au stade précoce (I-II1), <i>H. pylori</i> positifs. - Intervention : traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> comme unique traitement. 	Taux de rémission complète, taux de récurrence.	<ul style="list-style-type: none"> - Une seule base de données interrogée. - Modèle de méta-analyse NR. - Biais de publication non analysé.
Dyspepsie					
Du <i>et al.</i> , 2016 (46)	Comparer l'efficacité sur les symptômes dyspeptiques du ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> vs placebo ou autre traitement en cas de dyspepsie fonctionnelle.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Embase, the Cochrane Library. - Période de recherche : jusqu'en mai 2015. - Langue anglaise. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR ayant comparé le ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> vs placebo ou autre traitement (à l'exclusion d'ATB ou de bismuth). - Populations : patients adultes atteints de dyspepsie fonctionnelle et <i>H. pylori</i> + - Diagnostic de dyspepsie fonctionnelle : critères de Rome. - Diagnostic d'infection à <i>H. pylori</i> : TRUM ou test rapide à l'uréase. 	Efficacité du ttt (persistance au maximum d'une douleur légère ou d'un inconfort), amélioration de la dyspepsie à court terme (<1 an) ou long terme (≥1 an), amélioration de la qualité de vie (SF36), prévention de l'ulcère peptique, résolution de la gastrite chronique, survenue d'événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse en sous-groupe NR. - Analyse de sensibilité prévue. - Biais de publication analysé (funnel plot).

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Zhao <i>et al.</i> , 2014 (45)	Comparer l'efficacité à long terme sur les symptômes dyspeptiques du ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> vs placebo ou autres ttt en cas de dyspepsie fonctionnelle.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, PubMed, Embase. - Période de recherche : jusqu'en août 2012. - Langue anglaise. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR ayant comparé le ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> vs placebo ou autres ttt (IPP, anti-H2, prokinétiques) avec score de Jadad ≥ 3 et suivi ≥ 12 mois. - Populations : patients atteints de dyspepsie fonctionnelle et <i>H. pylori</i> + (test rapide à l'uréase, histologie, TRUM). - Diagnostic de dyspepsie fonctionnelle : NR. 	Sévérité des symptômes dyspeptiques (Global Overall Symptom Scale for Dyspepsia).	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse en sous-groupe réalisée. - Analyse de sensibilité non réalisée. - Biais de publication analysé.
Prise d'IPP au long cours					
Lundell <i>et al.</i> , 2015 (47)	Evaluer l'évolution des concentrations de gastrine et de l'histologie gastrique chez des patients sous IPP au long cours (≥ 3 ans).	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed. - Période de recherche : jusqu'en avril 2015. - Langue : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : tout type d'étude (sauf rapport de cas), effectif ≥ 25. - Populations : patients adultes avec RGO ou ulcère peptique sous IPP depuis au moins 3 ans. 	Concentration sérique de gastrine, hyperplasie des cellules entérochromaffines (ECL) (classification de Solcia), atrophie du corps gastrique (système de Sydney).	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe. - Hétérogénéité estimée mais seuil non défini. - Analyse de sensibilité réalisée. - Biais de publication non analysé.
Song <i>et al.</i> , 2014 (48)	Evaluer le développement ou la progression de lésions gastriques préneoplasiques chez des patients sous IPP au long cours (≥ 6 mois).	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trial, Cinahl. - Période de recherche : jusqu'en août 2013. - Langue : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant le développement ou la progression de lésions gastriques préneoplasiques chez des patients sous IPP au long cours (≥ 6 mois) vs des patients contrôles (pas de ttt ou placebo, ttt anti-reflux endoscopique ou chirurgical, ttt anti-H2). - Populations : patients adultes sans lésion néoplasique à l'endoscopie sous IPP depuis au moins 6 mois. 	Développement ou progression de lésions gastriques préneoplasiques (évaluation endoscopique et/ou biopsies).	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative. - Hétérogénéité basse si $I^2 < 25\%$, modérée si I^2 entre 25 et 50%, élevée si $I^2 > 50\%$. - Analyse en sous-groupe prévue. - Analyse de sensibilité prévue. - Biais de publication non analysé.
Utilisateurs d'AINS					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Tang <i>et al.</i>, 2012 (43)</p>	<p>Comparer la fréquence de l'infection à <i>H. pylori</i> en cas d'ulcère chez les utilisateurs vs les non utilisateurs d'AINS, comparer la fréquence d'ulcère chez des patients sous AINS <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> -, comparer la fréquence d'ulcère chez des utilisateurs d'AINS en cas d'éradication de l'infection vs en l'absence d'éradication.</p>	<p>- Bases : PubMed, Embase, Cochrane Controlled Trial Register. - Période de recherche : janv 1989 à août 2010. - Langue : anglais.</p>	<p>- Sélection des études par 2 relecteurs. - Etudes incluses : ECR et autres. - Populations incluses : * études comparant la prévalence d'ulcère chez des patients sous AINS <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - : patients sans atcd d'ulcère ; * études comparant la fréquence d'ulcère chez des utilisateurs d'AINS en cas d'éradication de l'infection vs en l'absence d'éradication : patients sans atcd de chirurgie gastrique ou d'usage d'ATB ou d'anti-ulcéreux dans le mois précédent. - Diagnostic d'infection à <i>H. pylori</i> /contrôle d'éradication par histologie, culture, sérologie ou TRUM. - Diagnostic d'ulcère peptique par endoscopie.</p>	<p>- Développement d'ulcère peptique durant le suivi.</p>	<p>- Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($p < 0,05$). - Analyse en sous-groupe prévue. - Pas d'analyse de sensibilité. - Biais de publication non analysé.</p>
<p>Prévention du cancer gastrique</p>					
<p>Doorakkers <i>et al.</i>, 2016 (51)</p>	<p>Evaluer l'effet du ttt d'éradication anti-<i>H. pylori</i> sur l'incidence d'adénocarcinome gastrique, de lymphome du Malt et d'adénocarcinome oesophagien.</p>	<p>- Bases : PubMed, Embase, Web of science, the Cochrane library. - Période de recherche : jusqu'en nov 2015. - Langues : toutes.</p>	<p>- Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR/études de cohortes comparant la survenue de cancer gastrique de Malt et d'adénocarcinome oesophagien chez les patients <i>H. pylori</i> + traités par ttt d'éradication anti-<i>H. pylori</i> vs patients <i>H. pylori</i> + non traités ou échec du ttt d'éradication, suivi NR. - Populations : patients <i>H. pylori</i> +, critères d'exclusion NR. - Diagnostic de <i>H. pylori</i> NR.</p>	<p>- Survenue de cancer gastrique de Malt et d'adénocarcinome oesophagien.</p>	<p>- Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Analyse en sous-groupe prévue. - Analyse de sensibilité prévue. - Recherche biais de publication (funnel plot, test d'egger).</p>
<p>Chen <i>et al.</i>, 2016 (52)</p>	<p>Comparer l'incidence de cancer gastrique et la progression des lésions préneoplasiques chez des patients traités par ttt d'éradication anti-<i>H. pylori</i> vs patients non traités</p>	<p>- Bases : Medline, Embase, Cochrane library, Google Scholar, ClinicalTrials. Gov, Chinese biomedical literature database. - Période de recherche : jusqu'en mars 2014. - Langues : toutes.</p>	<p>- Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant la survenue de cancer gastrique des patients traités par ttt d'éradication anti-<i>H. pylori</i> vs non traités, durée de suivi ≥ 2 ans. - Populations : patients adultes <i>H. pylori</i> +, biopsies gastriques avant ttt (antre et corps).</p>	<p>- Survenue de cancer gastrique, progression des lésions précancéreuses.</p>	<p>- Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative (seuil non défini). - Analyse en sous-groupe prévue. - Analyse de sensibilité prévue. - Recherche biais de publication (funnel plot).</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Lee, <i>et al.</i> , 2016 (53)	Evaluer l'effet du ttt d'éradication anti- <i>H. pylori</i> sur l'incidence de cancer gastrique.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed Cochrane library, Google Scholar, ClinicalTrials. Gov. - Période de recherche : jusqu'en mai 2015. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR/études de cohortes comparant la survenue de cancer gastrique ou de lésions métachrones après résection endoscopique des patients traités par ttt d'éradication anti-<i>H. pylori</i> vs non traités, durée de suivi NR. - Populations : patients adultes <i>H. pylori</i> +, exclusion des patients avec gastrectomie partielle. - Diagnostic de <i>H. pylori</i> NR. 	- Survenue de cancer gastrique.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Analyse en sous-groupe prévue, méta-régression. - Analyse de sensibilité prévue. - Pas de recherche biais de publication.
Jung <i>et al.</i> , 2015 (57)	Comparer l'incidence de lésions métachrones après résection endoscopique d'un cancer gastrique chez des patients <i>H. pylori</i> + traités par ttt anti- <i>H. pylori</i> vs non traités et chez des patients traités efficacement vs ttt non efficacement.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, PubMed, Embase, The Cochrane library; - Période de recherche : jusqu'en avril 2014. - Langue : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR et études de cohorte rétrospectives comparant la survenue de lésions métachrones après résection endoscopique chez 1) des patients <i>H. pylori</i> + traités par ttt d'éradication anti-<i>H. pylori</i> et non traités, 2) des patients <i>H. pylori</i> + traités efficacement vs traités mais avec infection persistante. - Populations : patients adultes <i>H. pylori</i> + ayant eu une résection endoscopique d'un cancer gastrique. 	- Incidence de lésions gastriques métachrones.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative (seuil non défini). - Pas d'analyse en sous-groupe. - Analyse de sensibilité réalisée. - Biais de publication analysé.
Leontiadis et Ford, 2015 (55)	Evaluer l'efficacité du traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> sur la prévention du cancer gastrique et sur la régression des lésions précancéreuses en comparant l'incidence de cancer traités par ttt anti- <i>H. pylori</i> vs non traités.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, The Cochrane database of systematic reviews, DARE, HTA database. - Période de recherche : jusqu'en juillet 2014. - Langue : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études : NR. - Types d'études : revues systématiques d'ECR et ECR comparant la survenue de cancer gastrique des patients traités par ttt d'éradication anti-<i>H. pylori</i> et non traités, au minimum en simple aveugle effectif ≥ 20, taux de suivi ≥ 80 %. - Populations incluses : patients <i>H. pylori</i> + asymptomatiques pour l'effet sur prévention du cancer gastrique, patients avec atrophie gastrique ou métaplasie intestinale pour l'effet sur la régression des lésions précancéreuses. 	- Incidence de cancer gastrique, mortalité liée au cancer gastrique, mortalité effets indésirables du ttt, progression des lésions précancéreuses.	- Modèle de méta-analyse NR.

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Ford <i>et al.</i> , 2014 (54)	Evaluer l'efficacité du traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> sur la prévention du cancer gastrique chez les patients asymptomatiques en population générale traités par ttt anti- <i>H. pylori</i> vs non traités.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase. - Période de recherche : jusqu'en décembre 2013. - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant la survenue de cancer gastrique (adénocarcinomes de type intestinal ou diffus) des patients traités par ttt d'éradication anti-<i>H. pylori</i> et non traités, durée de suivi ≥ 2 ans, survenue d'au moins 2 cancers gastriques durant le suivi. - Populations : patients adultes asymptomatiques <i>H. pylori</i> + (confirmé par histologie, culture, test rapide à l'uréase, sérologie ou TRUM). - Intervention : traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> ≥ 7j. - Groupe contrôle : placebo ou pas de ttt. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence de cancer gastrique, mortalité liée au cancer gastrique, mortalité de toutes causes, effets indésirables du ttt. 	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité si $I^2 > 50$ %. - Pas d'analyse en sous-grp. - Analyse de sensibilité prévue. - Biais de publication analysé.
Areia <i>et al.</i> , 2013 (56)	Déterminer quelles sont les stratégies les plus cout-efficaces pour le dépistage du cancer gastrique et la surveillance des lésions précancéreuses.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Scopus, Web of science, Current Contents Connect, Center for Reviews and Dissemination, Academic Search Complete, CINHALL. - Période de recherche : jusqu'en juillet 2012. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : études coût-efficacité et lien avec le dépistage du cancer gastrique et la surveillance des lésions précancéreuses. 	<ul style="list-style-type: none"> - QALY, LYS, ICER (incremental cost-effectiveness ratio). 	<ul style="list-style-type: none"> - Modèle de méta-analyse NR.
Anémie ferriprive					
Hudak <i>et al.</i> , 2016 (62)	Evaluer la prévalence de la carence en fer chez les personnes <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - et comparer l'efficacité d'un traitement associant ttt anti- <i>H. pylori</i> + supplémentation en fer vs supplémentation en fer seule.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : OVID Medline, Embase, the Cochrane Library, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Science Citation Index Expanded. - Période de recherche : NR. - Langues : NR. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : <ul style="list-style-type: none"> * ECR et études observationnelles de bonne qualité (score $\geq 13/16$) ayant évalué la prévalence de la carence en fer chez les personnes <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - * ECR ayant comparé l'efficacité d'un traitement associant ttt anti-<i>H. pylori</i> + supplémentation en fer vs supplémentation en fer seule. - Population : patients <i>H. pylori</i> +, adultes et enfants. - Diagnostic de <i>H. pylori</i> : variable. 	<ul style="list-style-type: none"> Prévalence de la carence en fer. Evolution des taux de ferritinémie et hémoglobinémie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Analyse en sous-groupe prévue. - Analyse de sensibilité réalisée. - Biais de publication analysé (funnel plot, egger test).
Purpura thrombocytopenique idiopathique					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Yu <i>et al.</i>, 2011 (64)</p>	<p>1) Evaluer le lien entre <i>H. pylori</i> et PTI en comparant la prévalence de <i>H. pylori</i> chez des patients atteints de PTI vs patients non atteints de PTI.</p> <p>2) Evaluer l'effet du ttt anti-<i>H. pylori</i> sur le PTI en comparant les plaquettes chez des patients atteints de PTI <i>H. pylori</i> + éradiqués vs patients atteints de PTI <i>H. pylori</i> - ou <i>H. pylori</i> + non traités ou ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> non efficace.</p>	<p>- Bases : PubMed, cqvip, Wanfang, TsingHu TongFang, CNKI.</p> <p>- Période de recherche : NR.</p> <p>- Langues : NR.</p>	<p>1) Comparaison 1</p> <p>- Types d'études : tout type d'étude comparant la prévalence de <i>H. pylori</i> chez des patients atteints de PTI vs patients non atteints de PTI.</p> <p>- Diagnostic de <i>H. pylori</i>: TRUM, sérologie ou histologie.</p> <p>2) Comparaison 2</p> <p>- Population : patients atteints de PTI - Types d'études : études cas-témoin.</p> <p>* Gp test : patients <i>H. pylori</i> +, ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> efficace.</p> <p>* Gp contrôle : patients <i>H. pylori</i> - ou <i>H. pylori</i> + non traités ou ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> non efficace.</p> <p>- Traitement d'éradication de <i>H. pylori</i>: NR mais contrôle de l'éradication vérifié à 4 semaines.</p>	<p>- Prévalence de <i>H. pylori</i>, augmentation du compte de plaquettes.</p>	<p>- Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative (seuil non défini).</p> <p>- Pas d'analyse en sous-groupe.</p> <p>- Pas d'analyse de sensibilité.</p> <p>- Biais de publication non recherché.</p>
<p>Arnold <i>et al.</i>, 2009 (65)</p>	<p>Comparer l'effet du ttt anti- <i>H. pylori</i> sur le compte de plaquettes chez des patients atteints de PTI <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> -</p>	<p>- Bases : MEDLINE, EMBASE, Cochrane central registry.</p> <p>- Période de recherche : de 2003 à NR.</p> <p>- Langues : toutes.</p>	<p>- Sélection des études par 2 relecteurs.</p> <p>- Types d'études : études évaluant le compte de plaquettes après ttt anti-<i>H. pylori</i>.</p> <p>- Population : effectif ≥ 5, patients adultes atteints de PTI, infectés et non infectés par <i>H. pylori</i>.</p> <p>- Diagnostic de <i>H. pylori</i>: TRUM, Ag selles, sérologie, culture.</p> <p>- Traitement d'éradication de <i>H. pylori</i>: au moins 1 ATB et 1 IPP.</p>	<p>Compte de plaquettes (augmentation $\geq 30.10^9/L$ en 6 mois), saignements et qualité de vie.</p>	<p>- Modalités de réalisation de la méta-analyse NR.</p> <p>- Analyse de sensibilité réalisée.</p> <p>- Biais de publication recherché.</p>

Tableau 38. Indications de la recherche et du traitement de l'infection à *H. pylori* – Revues systématiques, méta-analyses – Résultats des études

Auteur, année référence	Nombre d'études incluses, pays	Patients inclus	Intervention/suivi	Résultats et signification	Commentaires/Limites
Ulcère gastro-duodéal					
Ford <i>et al.</i> , 2016 (17)	- 55 ECR. - Pays : NR.	- Voir résultats.	- Variables.	<p>Persistance des ulcères duodénaux (absence de cicatrisation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ttt d'éradication+ ttt anti-ulcéreux vs ttt anti-ulcéreux (34 ECR, 3 910 patients) : 12,4 et 17,8 %, RR=0,66 (IC 95 % 0,58-0,76) ; - ttt d'éradication vs absence de ttt (2 ECR, 207 patients) : 21,7 et 58,5 %, RR=0,37 (IC 95 % 0,26-0,53). <p>Persistance des ulcères gastriques (absence de cicatrisation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ttt d'éradication+ ttt anti-ulcéreux vs ttt anti-ulcéreux (15 ECR, 1 974 patients) : 16,0 et 13,0 %, RR=1,23 (IC 95% 0,9-1,68) ; - ttt d'éradication vs absence de ttt : pas d'étude. <p>Persistance des ulcères peptiques (gastriques ou duodénaux) (absence de cicatrisation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ttt d'éradication+ ttt anti-ulcéreux vs ttt anti-ulcéreux (3 ECR, 287 patients) : 12,9 et 24,7 %, RR=0,52 (IC 95 % 0,31-0,85) ; - ttt d'éradication vs absence de ttt (1 ECR, 40 patients) : 12,0 et 80,0 %, RR=0,15 (IC 95% 0,05-0,45). <p>Risque de récurrence d'ulcères duodénaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ttt de maintenance + ttt d'éradication vs ttt de maintenance + ttt anti-ulcéreux (4 ECR, 319 patients) : 11,9 et 16,3 %, RR=0,73 (IC 95 % 0,42-1,25) ; - ttt d'éradication vs absence de ttt (27 ECR, 2 509 patients) : 12,9 et 64,4 %, RR=0,20 (IC 95% 0,15-0,26) <p>Risque de récurrence d'ulcères gastriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ttt de maintenance + ttt d'éradication vs ttt de maintenance + ttt anti-ulcéreux : pas d'étude ; - ttt d'éradication vs absence de ttt (12 ECR, 1 476 patients) : 16,3 et 52,4 %, RR=0,31 (IC 95 % 0,22-0,45). 	<p>Qualité méthodologique des études incluses faible à très faible pour la plupart des études (absence d'aveugle, perdus de vue, etc.).</p> <p>Ttt d'éradication variable incluant des protocoles anciens.</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Wong <i>et al.</i>, 2013 (42)</p>	<p>- 5 ECR. - Pays : NR.</p>	<p>- 582 patients inclus. - Résultats sur les récurrences d'ulcères à 1 an pour 144 patients.</p>	<p>- Protocoles d'éradication variables, trithérapie 7j IPP+ amoxi+métronidazol e dans 3/5 études. - Suivi 2 à 12 mois.</p>	<p>- Prévalence moyenne de <i>H. pylori</i> lors de la perforation 73,9 %. - Comparaison des taux de récurrence d'ulcère duodénal après suture simple chez des patients <i>H. pylori</i> + traités vs patients <i>H. pylori</i> + non traités : - Récurrences ulcère à 1 an (endoscopie) : 5,3 et 34,8 %, RR=0,16 (IC 95 % 0,06-0,44, I²=0 %) ; - Récurrences ulcère à 1 an (symptomatique) : 2,7 et 20,3 %, RR=0,13 (IC 95% 0,03-0,57).</p>	<p>- Effectif faible. - Pas d'aveu dans les études. - Pas d'information sur les pays de réalisation des études. - Protocoles d'éradication variables. - A noter discordances entre abstract et corps de l'article.</p>
<p>Lymphome du Malt</p>					
<p>Zullo <i>et al.</i>, 2013 (50)</p>	<p>- 11 études : 4 études prospectives multicentriques, 6 études rétrospectives monocentriques et 1 rapport de cas. - Pays : Asie 8, Europe 2, Etats-Unis 1.</p>	<p>- 110 patients.</p>	<p>- Protocoles d'éradication variables. - Suivi 25 à 48 mois.</p>	<p>- Taux de rémission complète =15,5 % (IC 95 % 8,7-22,2). - Taux de récurrence (fourni dans 3 études, 8 patients) : 1 récurrence à 14 mois, 7 patients en rémission à 25 à 48 mois de suivi.</p>	<p>- Etudes incluses de faible niveau de preuve. - Protocoles d'éradication variables. - Etudes réalisées principalement en Asie.</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Zullo <i>et al.</i>, 2010 (49)</p>	<p>- 32 études : 23 études prospectives, 9 études rétrospectives. - Pays : Europe 16, Asie 14, Etats-Unis 2.</p>	<p>- 1 436 patients : 1380 avec grade I, 56 avec grade II. - Traitement d'éradication efficace chez 1408 patients.</p>	<p>- Suivi médian 28 mois (10-75 mois).</p>	<p>- Taux de rémission complète (n=1408) : 77,5 % (IC95 % 75,3-79,7 %). - Taux de rémission lymphome de grade I (n=1354) : 78,45 % (IC95 % 76,2-80,6 %) vs lymphome de grade II (n=54) : 55,6 % (IC95 % 42,3-68,8 %), p=0,0003. - Taux de rémission populations occidentales (73,8 %, IC95 % 71-76,7 %) vs populations asiatiques (84,1 %, IC95 % 80,9-87,3 %), p=0,0001. - Temps médian d'obtention d'une rémission : 5 mois ; rémission complète < 24 mois pour tous les patients ayant répondu sauf 3 (jusqu'à 45 mois). - Facteurs prédictifs de rémission (analyse univariée ?) (n=387) : taux de rémission plus élevés : * en cas de lymphome limité à la sous-muqueuse qu'en cas de lymphome plus invasif (respectivement 82,2 et 54,5 %, p=0,0001) ; * en cas de lymphome localisé à l'estomac distal qu'en cas de lymphome au niveau de l'estomac proximal (respectivement 91,8 et 75,7 %, p=0,0037) ; * en l'absence de translocation API12-MALT1 qu'en présence de la translocation (respectivement 78 et 22,2 %, p=0,0001). - Taux de récurrence après un suivi médian de 28 mois (n=994) : 72 patients, soit 7,2 % (IC95 % 5,6-8,8 %) durant 3 253 patients-années (taux de récurrence annuel 2,2 %). - Parmi les 72 patients avec une récurrence, 12 réinfections à <i>H. pylori</i>, 49 patients <i>H. pylori</i> - et 11 patients avec statut <i>H. pylori</i> NR : * nouveau ttt d'éradication chez 9/12 patients <i>H. pylori</i> + → éradication obtenue et nouvelle rémission du lymphome ; * rémission spontanée du lymphome chez 13 patients <i>H. pylori</i> - ; * évolution vers un lymphome de haut grade chez 5 patients (après 6 à 25 mois de suivi).</p>	<p>- Etudes incluses de faible niveau de preuve.</p>
<p>Dyspepsie</p>					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Du <i>et al.</i>, 2016 (46)</p>	<p>- 25 ECR. - Pays : Asie 9, Europe 8, Amérique du Nord 4, Amérique du Sud 2, Australie 1, international 1.</p>	<p>- 5 555 patients.</p>	<p>- Bi ou trithérapie dans le gp éradication, NR dans le gp contrôle. - Suivi 3-12 mois.</p>	<p>- Comparaison des taux d'amélioration des symptômes de dyspepsie ttt d'éradication vs placebo ou autres ttt (23 études) RR=1,23 (IC95 % 1,12-1,36, p<0,0001). - Comparaison des taux d'amélioration des symptômes de dyspepsie ttt d'éradication vs placebo ou autres ttt en fonction de la durée (analyse en sous-groupe) : * pendant une durée ≥ 1 an : RR=1,24 (IC95 % 1,12-1,37, p<0,0001) * pendant une durée < 1 an : RR=1,26 (IC95 % 0,83-1,92, p=0,27) - Comparaison de l'amélioration de la qualité de vie ttt d'éradication vs placebo ou autres ttt (7 études). Différence moyenne standardisée (DMS) : = -0,01 (IC95 % -0,11-0,08, p=0,8). - Comparaison de la survenue d'ulcère peptique ttt d'éradication vs placebo ou autres ttt (6 études) RR=0,35 (IC95 % 0,18-0,68, p<0,002). - Comparaison de la survenue d'événements indésirables ttt d'éradication vs placebo ou autres ttt (8 études) RR=2,02 (IC95 % 1,12-3,65, p=0,02). - Comparaison des taux de résolution de la gastrite chronique ttt d'éradication vs placebo ou autres ttt (10 études) RR=7,13 (IC95 % 3,68-13,81, p<0,00001).</p>	<p>- Hétérogénéité des protocoles d'éradication. - Hétérogénéité significative pour certaines comparaisons. - Traitements du gp contrôle NR. - Biais de publication possible.</p>
------------------------------------	--	--------------------------	---	--	---

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Zhao <i>et al.</i>, 2014 (45)</p>	<p>- 14 ECR. - Pays : Europe 5, Asie 4, Australie 1, Amérique du Nord 2, Amérique du Sud 2.</p>	<p>- 2 993 patients (1 490 dans le groupe traité, 1 503 dans le groupe contrôle²).</p>	<p>- Protocoles d'éradication : uniquement trithérapie : IPP+ amoxicilline +clarithromycine (7/14), IPP+ amoxicilline + imidazolé (3/14), ranitidine+ amoxicilline +clarithromycine (2/14), IPP+ métronodazole + tinidazole (1/14), IPP+ tinidazole +clarithromycine (1/14). - Traitement dans le groupe contrôle variable : placebo, IPP ou anti-H2, placebo + IPP, prokinétique seul. - Suivi ≥ 12 mois.</p>	<p>- Comparaison des taux d'amélioration des symptômes de dyspepsie ttt d'éradication vs placebo ou autres ttt (antisécrétoire seul, prokinétique seul, IPP+placebo) * OR = 1,38 (IC 95 % 1,18 – 1,62, p< 0,0001), I² = 51,8 %, NNT=15 - Comparaison des taux d'amélioration des symptômes de dyspepsie en fonction de la zone géographique (analyse en sous-groupe) : * Europe : OR=1,49 (IC 95 % 1,10 – 2,02) ; * Asie : OR=1,54 (IC 95 % 1,07 – 2,21) ; * Amérique : OR=1,43 (IC 95 % 1,12 – 1,83).</p>	<p>- Protocoles d'éradication : uniquement trithérapie, durée NR. - Taux d'éradication NR. - Hétérogénéité significative. - Pas de biais de publication identifiés.</p>
<p>Prise d'IPP au long cours</p>					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Lundell <i>et al.</i>, 2015 (47)</p>	<p>- 16 études (6 études observationnelles, 3 études randomisées, 7 études non contrôlées). - Evaluation du statut <i>H. pylori</i> dans 9 études. - Pays : NR.</p>	<p>- 1 920 patients. - Ttt par IPP : 3,5 à 15 ans.</p>		<p>Evolution des concentrations sériques de gastrine sous IPP (11 études) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation de la concentration moyenne dans 11/11 études ; - augmentation variable selon les patients de 1,3 à 2,9 fois, 1 à 3 fois la limite supérieure de la normale ; - patients <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - (2 études) : pas de différence significative de concentration ; - le pic d'hypergastrinémie serait atteint au bout de 1-2 an(s) de ttt. <p>Evolution de la prévalence d'hyperplasie à cellules ECL (10 études) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation de la prévalence dans 10/10 études ; - augmentation variable de +7,8 % à +52,0 % ; - patients <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - (4 études) : prévalence plus élevée d'hyperplasie à cellules ECL micronodulaire : OR=2,45 (IC 95 % 1,47-4,10, p=0,0006, I²=65 %). <p>Evolution des scores d'atrophie du corps gastrique (11 études) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - (9 études) : * aggravation des scores dans 9/9 études ; * prévalence plus élevée d'atrophie après ttt (6 études) : OR=11,45 (IC 95 % 6,25-20,99, p<0,00001) ; * le pic d'atrophie serait atteint au bout de 3-4 ans de ttt. <p>Pas de cas de tumeur carcinoïde ou de carcinome gastrique.</p>	<p>- Qualité des études faible à très faible pour 13/16. - Hétérogénéité importante.</p>
---	---	--	--	---	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Song <i>et al.</i>, 2014 (48)</p>	<p>- 7 ECR (études multicentriques). - Pays : NR.</p>	<p>- 1 789 patients. - Ttt par IPP pendant 6 à 12 mois pour 6/7 études, 5 ans pour 1 étude.</p>		<p>Comparaison patients sous IPP au long cours (≥ 6 mois) vs absence de ttt IPP.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aggravation des scores d'atrophie du corps gastrique (4 ECR, n=1070) : 2,1 et 3,1 %, OR=1,50 (IC 95 % 0,59- 3,80, p=ns). - Aggravation des scores de métaplasie intestinale du corps gastrique (5 ECR, n=1 408) : 0,6 et 0,9 %, OR=1,46 (IC 95 % 0,43- 5,03, p=ns). - Effet sur le développement ou la progression d'une hyperplasie des cellules entérochromaffines (6 ECR, n=1705) : <ul style="list-style-type: none"> * hyperplasie diffuse : OR=5,01 (IC 95 % 1,54- 16,26, p=0,007) ; * hyperplasie focale : OR=3,98 (IC 95 % 1,31- 12,16, p=0,02). - Pas de développement de dysplasie ou de néoplasie dans les études incluses. - Analyse en sous-groupe chez les patients infectés par <i>H. pylori</i> : non réalisable. 	<p>- Risque de biais élevé dans 4/7 études, inconnu dans les 3 autres études, nombreuses données manquantes.</p>
<p>Utilisateurs d'AINS</p>					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Tang <i>et al.</i>, 2012 (43)</p>	<p>- Etudes évaluant la fréquence de l'infection à <i>H. pylori</i> en cas d'ulcère chez les utilisateurs vs les non utilisateurs d'AINS : 5 études (pays NR). - Etudes évaluant fréquence d'ulcère chez des patients sous AINS <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - : 9 études (pays NR). - Etudes comparant fréquence d'ulcère chez des utilisateurs d'AINS en cas d'éradication de l'infection vs en l'absence d'éradication : 7 ECR (dont 3 études européennes).</p>	<p>- Etudes évaluant la fréquence de l'infection à <i>H. pylori</i> en cas d'ulcère chez les utilisateurs d'AINS vs non utilisateurs : 1 746 patients, âge moyen 56-64 ans. - Etudes évaluant la fréquence d'ulcère chez des patients sous AINS <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - : 1 343 patients, âge moyen 23-71 ans, pas d'atcd d'ulcère. - Etudes comparant la fréquence d'ulcère chez des utilisateurs d'AINS en cas d'éradication de l'infection vs en l'absence d'éradication : 1 254 patients, utilisateurs naïfs (3 études), utilisateurs à long terme (4 études), pas d'informations sur l'existence d'atcd d'ulcère.</p>	<p>- Suivi des études comparant l'incidence d'ulcère chez des patients sous AINS avec infection <i>H. pylori</i> éradiquée vs non éradiquée : 5 sem à 6 mois.</p>	<p>- Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> en cas d'ulcère chez les utilisateurs d'AINS vs non utilisateurs : 74,5 et 71,1 %, (OR=0,65, IC 95 % 0,35-1,20, p=0,17, I²=72,5 %). - Incidence d'ulcère chez des patients adultes sous AINS en cas d'infection à <i>H. pylori</i> vs en l'absence de <i>H. pylori</i> : 31,2 % et 17,9 %, (OR=3,08, IC 95 % 1,26-7,55, p=0,01, I²=86,1 %). - Incidence d'ulcère chez des patients sous AINS avec infection <i>H. pylori</i> éradiquée vs non éradiquée : 6,4 et 11,8 % (OR=0,50, IC 95 % 0,36-0,74, p<0,001, I²=47,9 %) : * utilisateurs d'AINS « naïfs » : OR=0,25, IC95 % 0,14-0,49, p<0,0001, I²=0 % ; * utilisateurs d'AINS chroniques : OR=0,74, IC95 % 0,46-1,2, p=0,22, I²=21 % ; * utilisateurs d'AINS asiatiques : OR=0,30, IC95 % 0,16-0,56, p<0,001, I²=11 % ; * utilisateurs d'AINS européens : OR=0,72, IC95 % 0,43-1,21, p=0,22, I²=43 %.</p>	<p>- Qualité des études incluses variables : ECR et études observationnelles. - Protocoles d'éradication NR. - Pays de réalisation des études majoritairement NR. - Hétérogénéité importante.</p>
<p>Prévention du cancer gastrique</p>					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Doorakkers <i>et al.</i>, 2016 (51)</p>	<p>- Evaluation risque d'adénocarcinome gastrique : 8 études de cohortes (Japon 7, Finlande 1). - Evaluation risque d'adénocarcinome oesophagien : 1 ECR. - evaluation risque lymphome du Malt : 0.</p>	<p>- 12 899 patients dans le gp éradiqué, 18 654 dans le gp non traité ou non éradiqué. - Age moyen (ans) : 17-83. - Histologie gastrique de base : variable (5 à 100 % d'atrophie gastrique selon les études, 37 % de métaplasie intestinale dans 1 étude, non connue dans 5 études).</p>	<p>- Ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> : variable, bi ou trithérapie à base de clarithromycine le plus souvent ou quadrithérapie séquentielle. - Suivi moyen : 3 à 11 ans.</p>	<p>- Survenue d'adénocarcinome gastrique chez des patients éradiqués vs non traités ou non éradiqués : * RR=0,46 (IC 95 % 0,32-0,66, I²=32 %) * études ayant produit un RR ajusté sur la durée de suivi et les facteurs de confusion : RR=0,46 (IC 95 % 0,29-0,72, I²=44 %).</p>	<p>- Qualité des études incluses jugée bonne dans 7/8 cas. - Durée de suivi dans les études variable, parfois court (≤ 5 ans pour 2 études). - Etudes réalisées principalement au Japon. - Pas de biais de publication identifié.</p>
<p>Chen <i>et al.</i>, 2016 (52)</p>	<p>- 8 ECR ayant donné lieu à 10 études. - Pays : Asie 7, Amérique centrale 1.</p>	<p>- 7 953 patients (suivi complet de 64,7 à 97,7 % selon les études). - Age moyen (ans) : 42-69. - Sex ratio (H/F) : 1 à 3.</p>	<p>- Ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> : variable, bi ou trithérapie à base de clarithromycine le plus souvent. - Suivi : 2 à 15 ans.</p>	<p>- Taux d'éradication dans le groupe traité : 46 à 81,8 % - Comparaison grp traité par ttt d'éradication vs grp non traité * Effet du ttt sur la survenue de cancer gastrique : RR=0,64 (IC 95 % 0,48 – 0,85, I²=0 %) * Effet du ttt sur la survenue de cancer gastrique métachrone : RR=0,52 (IC 95 % 0,31 – 0,87) * Effet du ttt sur la survenue de cancer gastrique chez les patients avec lésion initiale ≥ métaplasie (analyse en sous-groupe) : RR=0,88 (IC 95 % 0,59 – 1,31, I²=0 %) * Effet du ttt sur la survenue de cancer gastrique chez les patients avec lésion initiale < métaplasie (analyse en sous-groupe) : RR=0,25 (IC 95 % 0,08 – 0,81, I²=0 %) * Effet du ttt sur la progression des lésions préneoplasiques : ✓ chez les patients avec lésion initiale ≥ métaplasie : RR=0,81 (IC 95 % 0,64 – 1,03, I²=0 %) ✓ chez les patients avec lésion initiale < métaplasie : RR=0,82 (IC 95 % 0,68 – 0,99, I²=0 %).</p>	<p>- Durée de suivi dans les études variable, parfois court (≤ 5 ans pour 6/10 études). - Protocole d'éradication variable. - Etudes réalisées principalement en Asie, aucune étude européenne. - Probable biais de publication (funnel plot).</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Lee <i>et al.</i>, 2016 (53)</p>	<p>- 24 études (22 études publiées, 2 abstracts) : 14 études chez des patients asymptomatiques et 10 études chez des patients avec résection endoscopique d'un cancer. - Pays : Asie 22, Colombie 1, Finlande 1.</p>	<p>- 48 064 patients (340 255 personnes années au total) : 42 123 patients asymptomatiques et 5 941 ayant un atcd de résection endoscopique, 20484 traités par ttt anti-<i>H. pylori</i>, 27 580 non traités.</p>	<p>- Ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> : NR. - Taux d'éradication NR. - Suivi : 2 à 15 ans.</p>	<p>- Survenue de cancer gastrique chez des patients traités par ttt anti-<i>H. pylori</i> vs non traités : * RR=0,54 (IC 95 % 0,46-0,65, I²=0 %) * en fonction des antécédents (analyse en sous-groupe) : ✓ Personnes asymptomatiques : RR=0,62 (IC 95 % 0,49-0,79) ✓ Atcd de résection endoscopique d'un cancer : RR=0,46 (IC 95 % 0,35-0,60) * en fonction de l'incidence de cancer gastrique de base (taux d'incidence dans le gp non traité) (analyse en sous-groupe) : ✓ études dans le tercile d'incidence forte : RR=0,49 (IC 95 % 0,38-0,64) ✓ études dans le tercile d'incidence moyenne : RR=0,45 (IC 95 % 0,32-0,64) ✓ études dans le tercile d'incidence faible : RR=0,80 (IC 95 % 0,56-1,15)</p>	<p>- Qualité des études incluses jugée modérée à élevée. - Durée de suivi dans les études variable, parfois court (≤ 5 ans pour 15/22 études). - Patients inclus <i>H. pylori</i> + asymptomatiques ou avec résection endoscopique préalable d'un cancer. - Protocoles d'éradication NR. - Etudes réalisées principalement en Asie.</p>
<p>Jung <i>et al.</i>, 2015 (57)</p>	<p>- 10 études : * ttt d'éradication vs l'absence de ttt d'éradication : 5 * ttt efficace vs ttt non efficace : 6 * ttt efficace ttt non efficace vs absence de ttt d'éradication. - Pays : Asie uniquement (Corée, Japon).</p>	<p>- 5 881 patients. - Age moyen (ans) : NR. - Sex ratio (%H) : NR.</p>	<p>NR</p>	<p>- Effet du ttt d'éradication sur l'incidence de lésions métachrones * ttt d'éradication vs absence de ttt d'éradication : RR=0,39 (IC 95 % 0,26–0,59, p<0,001, I²=0 %) * ttt d'éradication efficace vs ttt d'éradication non efficace : RR=0,47 (IC 95 % 0,32–0,67, p<0,001, I²=0%).</p>	<p>- Inclusion d'études de qualité variables (ECR + cohortes rétrospectives). - Etudes réalisées principalement en Asie, aucune étude européenne. - Protocoles d'éradication NR. - Pas d'information sur les taux d'éradication. - Durée de suivi des patients NR. - Pas de biais de publication identifié (funnel plot).</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Leontiadis et Ford, 2015 (55)</p>	<p>- Inclut la méta-analyse de Ford 2014 + l'essai randomisé de Correa <i>et al.</i>, 2000 (170).</p>	<p>- Effet du ttt sur la survenue de cancer gastrique : cf. méta-analyse de Ford 2014. - Effet du ttt sur la régression des lésions précancéreuses : essai randomisé de Correa, effectif 852 patients atteints d'atrophie ou de métaplasie.</p>	<p>- Effet du ttt sur la survenue de cancer gastrique : ttt NR, suivi 4 à 15 ans.</p>	<p>- Survenue de cancer gastrique chez des sujets asymptomatiques patients traités par ttt anti-<i>H. pylori</i> vs non traités : RR=0,66 (IC 95 % 0,46 – 0,95, p=0,02) - Importance de la régression de l'atrophie patients traités par ttt anti-<i>H. pylori</i> vs non traités (étude de Correa) : RR=4,8 (IC 95 % 1,6 – 14,2). - Importance de la régression de la métaplasie intestinale patients traités par ttt anti-<i>H. pylori</i> vs non traités (étude de Correa) : RR=3,1 (IC 95 % 1,0 – 9,3).</p>	<p>- Taux d'éradication NR.</p>
<p>Ford, 2014 (54)</p>	<p>- 6 ECR (3 à risque de biais faible, 2 à risque élevé, 1 à risque indéterminé). - Pays : Asie (5 études), Amérique centrale (1 étude).</p>	<p>- 6 497 patients.</p>	<p>- Suivi : 4 à 14,7 ans</p>	<p>- Survenue de cancer gastrique patients traités par ttt anti-<i>H. pylori</i> vs non traités : 1,6 et 2,4 %, RR=0,66 (IC 95 % 0,46 – 0,95, I²=0 %), NNT : 124 (IC 95 % 78 à 843), 15 chez les hommes chinois à 250 chez les femmes aux Etats-Unis. - Mortalité par cancer gastrique patients traités par ttt anti-<i>H. pylori</i> vs non traités : 1,1 et 1,6 %, RR=0,67 (IC 95 % 0,40 – 1,11, I²=0 %). - Mortalité de toutes causes patients traités par ttt anti-<i>H. pylori</i> vs non traités : RR=1,09 (IC 95 % 0,86 – 1,38, I²=6 %). - Evénements indésirables patients traités par ttt anti-<i>H. pylori</i> vs non traités : rapportés dans 1 seule étude, pas de différence significative ttt d'éradication vs contrôle sauf pour le rash cutané (3,1 % vs 0,1 %).</p>	<p>- Risque de biais élevé dans 2/6 études (plan factoriel, absence d'aveugle), co-administration d'anti-oxydants et de vitamines dans 2 études. - Etudes réalisées principalement en Asie, aucune étude européenne. - Variabilité des ttts d'éradication. - Pas d'information sur les taux d'éradication. - Pas de différenciation des cancers du cardia et non-cardia. - Peu ou pas de données sur les effets indésirables.</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Areia <i>et al.</i>, 2013 (56)</p>	<p>- 23 études : 19 concernant le dépistage du cancer gastrique en population générale (dont 12 par détection d'une infection à <i>H. pylori</i>), 1 concernant le dépistage et le traitement de <i>H. pylori</i> après résection endoscopique d'un cancer.</p> <p>- Pays : Asie (11), Amérique du Nord (7), Europe (5), pas d'étude française.</p>	<p>NR.</p>	<p>NR.</p>	<p>- Comparaison du dépistage (et traitement) d'une infection à <i>H. pylori</i> (par sérologie 10/12 ou TRUM 2/12 ou Ag dans les selles 1/12) vs pas de dépistage (12 études) :</p> <p>* stratégie cout-efficace (ICER < seuil de 50 000 USD) ;</p> <p>* analyse de sensibilité : stratégie coût-efficace dans les pays à haut risque (Asie) comme à bas risque (Amérique du Nord, Europe), bénéfice plus important si dépistage après 50 ans (ICER plus faible).</p> <p>- Comparaison du dépistage d'une infection à <i>H. pylori</i> vs pas de dépistage après résection endoscopique d'un cancer (1 étude) : stratégie coût-efficace.</p>	<p>- Qualité des études moyenne ou faible.</p> <p>- Pas d'étude française incluse dans la revue.</p> <p>- Protocoles d'éradication NR.</p> <p>- Taux d'éradication NR.</p> <p>- Suivi NR.</p>
---------------------------------------	---	------------	------------	--	---

Anémie ferriprive

<p>Hudak <i>et al.</i>, 2016 (62)</p>	<p>- 64 études : 50 observationnelles et 14 ECR.</p> <p>- Pays :</p> <p>* études observationnelles : Asie principalement mais également Amérique du Nord, Europe, Amérique centrale et du sud, Australie et Afrique.</p> <p>* ECR : Asie 10, Amérique du Nord 3, Mexique 1.</p>	<p>- nb patients : NR.</p> <p>- Age (enfants, adultes).</p> <p>- Suivi : ≥ 8 sem.</p>	<p>- Ttt d'éradication : majoritairement NR.</p>	<p>- Prévalence d'anémie ferriprive chez les patients <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - (14 études observationnelles) : OR=1,72 (IC95 % 1,23-2,42), p<0,001, I²=62 %.</p> <p>- Prévalence de carence en fer chez les patients <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - (30 études) : OR=1,33 (IC95 % 1,15-1,54), p<0,001, I²=41 %.</p> <p>- Prévalence d'anémie chez les patients <i>H. pylori</i> + vs <i>H. pylori</i> - (23 études observationnelles) : OR=1,15 (IC95 % 1,00-1,32), p=0,05.</p> <p>- Evolution des taux de ferritinémie et hémoglobininémie ttt anti-<i>H. pylori</i> + supplémentation en fer vs ttt anti-<i>H. pylori</i> seul (7 ECR) :</p> <p>* DMS ferritinémie : 0,53 (IC95% 0,21-0,85) ;</p> <p>* DMS hémoglobininémie : 0,36 (IC95% -0,07-0,78).</p>	<p>- Hétérogénéité significative.</p> <p>- Protocole d'éradication NR.</p> <p>- Inclusion enfants et adultes dans les études.</p> <p>- Pas de biais de publication identifié pour les études observationnelles, biais de publication pour les ECR.</p>
---------------------------------------	---	---	--	--	--

Purpura thrombocytopénique idiopathique

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Yu <i>et al.</i>, 2011 (64)</p>	<p>- Comparaison prévalence <i>H. pylori</i> chez des patients atteints de PTI vs patients non atteints de PTI : 5 études (Asie 3, Turquie 1, France 1). - Comparaison taux de plaquettes chez des patients atteints de PTI <i>H. pylori</i> + éradiqués vs patients atteints de PTI <i>H. pylori</i> - ou <i>H. pylori</i> + non traités ou ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> non efficace : 15 études cas-témoins (Japon majoritairement).</p>	<p>- Comparaison prévalence <i>H. pylori</i> chez des patients atteints de PTI vs patients non atteints de PTI : 431 patients, 221 dans le gp test et 210 dans le gp contrôle. - Comparaison taux de plaquettes chez des patients atteints de PTI <i>H. pylori</i> + éradiqués vs patients atteints de PTI <i>H. pylori</i> - ou <i>H. pylori</i> + non traités ou ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> non efficace : 763 patients, 458 dans le gp test, 305 dans le gp contrôle.</p>	<p>NR.</p>	<p>- Comparaison prévalence <i>H. pylori</i> chez des patients atteints de PTI vs patients non atteints de PTI : OR=1,73 (IC 95 % 1,12 – 2,67, p=0,01), hétérogénéité I²=54,2 %, p=0,07. - Comparaison taux de plaquettes chez des patients atteints de PTI <i>H. pylori</i> + éradiqués vs patients atteints de PTI <i>H. pylori</i> - ou <i>H. pylori</i> + non traités ou ttt d'éradication de <i>H. pylori</i> non efficace. OR=6,53 (IC 95 % 4,44 – 9,61, p<0,01), hétérogénéité I²=40,5 %.</p>	<p>- Etudes de faible niveau de preuve (études cas-témoins). - Etudes principalement menées en Asie. - Hétérogénéité significative. - Intervalles de confiance larges.</p>
------------------------------------	--	---	------------	--	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Arnold <i>et al.</i>, 2009 (65)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 11 études (cohortes prospectives 10/11, inclusion des patients consécutive 4/11). - Pays : Japon 8, Amérique du Nord 2, Italie 1. 	<ul style="list-style-type: none"> - 355 patients dont 282 ont reçu un ttt anti-<i>H. pylori</i> : 205 <i>H. pylori</i> +, 77 <i>H. pylori</i> - - Age moyen (ans) : 51,6±17,1. - Sex ratio (%H) : 31,8 %. - Taux moyen de plaquettes : 43,10⁹/L. - Splénectomie 13 % des patients. - Prévalence infection <i>H. pylori</i> : Japon 73 % (médiane), Amérique du Nord 18 à 22 %, Italie, 51 %. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ttt d'éradication : amoxicilline + clarithromycine + IPP pendant 7 j (10 études) ou 14j (1 étude). - Suivi : 1 à 6 mois. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité du ttt d'éradication : 65 % (166/255). - Augmentation des plaquettes $\geq 30.10^9/L$ en 6 mois chez 51,2 % des patients <i>H. pylori</i> + traités (52,5 %, des patients <i>H. pylori</i> + éradiqués) et 8,8% des patients <i>H. pylori</i> - traités, OR=14,5 (IC 95 % 4,2-83). - Réponse complète avec plaquettes $\geq 150.10^9/L$ 35,1 % des patients <i>H. pylori</i> + traités et 11,1 % des patients <i>H. pylori</i> - traités, OR=3,4 (IC 95 % 0,7-22,4). - Durée moyenne de réponse 20 mois après la fin du ttt, rechutes chez 3 répondeurs <i>H. pylori</i> + et 1 répondeur <i>H. pylori</i> - - Evénements indésirables : diarrhée (n=6), dysgueusie (n=3), constipation (1), vomissement (1), 2 décès sans lien avec le PTI ou le ttt d'éradication. 	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes incluses réalisées majoritairement au Japon. - Qualité des études : faible à modéré (études non randomisées, durée de suivi parfois NR, perdus de vue parfois NR). - Intervalles de confiance large. - Probable biais de publication (funnel plot).
--	--	--	---	---	---

Annexe 9. Diagnostic de l'infection à *H. pylori* - Revues systématiques, méta-analyses

Tableau 39. Diagnostic de l'infection à *H. pylori* – Revues systématiques, méta-analyses – Descriptif des études

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Autres éléments méthodologiques
Performances du TRUM					
Ferwana <i>et al.</i> , 2015 (111)	Evaluer les performances du TRUM pour le diagnostic de <i>H. pylori</i> chez des patients atteints de dyspepsie en comparant le TRUM à un test de référence.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Embase, Lilacs, Cochrane databases. - Période de recherche : de 1990 à nov. 2013. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : études transversales ayant comparé le TRUM (C13 ou C14) à un test de référence (culture et/ou histologie +/- sérodiagnostic ou Ag fécal). - Population : patients adultes atteints de dyspepsie, n'ayant pas eu de ttt anti-<i>H. pylori</i> dans les 3 derniers mois, pas d'usage au long cours de corticoïdes ou d'immunosuppresseur. 	Sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance, étude des courbes ROC.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité estimée mais seuil non défini. - Analyse en sous-groupe prévue. - Analyse de sensibilité prévue. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Performances recherche d'antigène fécal					
Canadian agency for drugs and technologies in health, 2015 (112)	Evaluer les performances cliniques de la recherche d'antigène dans les selles pour le diagnostic de <i>H. pylori</i> chez l'adulte.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, the Cochrane library, University of York Centre for Reviews and Dissemination database. - Période de recherche : de janvier 2009 à déc. 2014. - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Types d'études : évaluations technologiques, revues systématiques, méta-analyses, ECR, études non randomisées, évaluations économiques, guidelines. - Comparateur : histologie, TRUM. - Population : patients adultes suspects d'infection à <i>H. pylori</i>. 	Sensibilité, spécificité, sécurité, coût/efficacité.	- Pas de méta-analyse.
Réalisation de biopsies gastriques					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Allen <i>et al.</i> , 2015 (85)	Evaluer l'intérêt des biopsies lors d'une endoscopie en présence d'une muqueuse normale chez les patients adultes présentant une dyspepsie.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. - Période de recherche : jusqu'en novembre 2013. - Langue anglaise. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : revues systématiques, ECR. - Populations : patients ≥ 18 ans atteints de dyspepsie, sans signe d'alarme avec muqueuse d'aspect normal à l'endoscopie. - Intervention : réalisation de biopsies. 	Diagnostic de <i>H. pylori</i> , amélioration des symptômes de dyspepsie et de la qualité de vie, prévention du cancer gastrique.	Revue systématique (pas de méta-analyse).
---------------------------------	---	--	--	---	---

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ATB : antibiotiques ; ECR : essais contrôlés randomisés ; *H. pylori* : Helicobacter pylori ; NR : non renseigné ; TRUM : test respiratoire à l'urée marquée ; ttt : traitement.

Tableau 40. Diagnostic de l'infection à *H. pylori* – Revues systématiques, méta-analyses – Résultats des études

Auteur, année référence	Nombre d'études incluses, pays	Patients inclus	Intervention/suivi	Résultats et signification	Commentaires/Limites
Performances TRUM					
Ferwana <i>et al.</i> , 2015 (111)	<ul style="list-style-type: none"> - 23 études transversales : TRUM C13 14, TRUM C14 9. - Pays : Europe 13, Asie 4, Amérique du Nord 2, Amérique du Sud 2, Océanie 2. 	<ul style="list-style-type: none"> - 3 999 patients. - Age moyen : 40-59 ans. - Sex ratio (%H) : 26 à 87 %. 	<ul style="list-style-type: none"> - Test de référence : histologie ou culture (9 études), combinaison de 2 tests (histologie + autre test le plus souvent) (9 études), combinaison de 3 tests (4 études), combinaison de 4 tests (1 étude). - Temps variable entre ingestion du C13/14 et dosage. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité (C13 ou C14) : 0,96 (IC 95 % 0,95-0,97), I²=73 %. - Spécificité (C13 ou C14) : 0,93 (IC 95 % 0,91-0,94), I²=72 %. - Rapport de vraisemblance d'un test + (LR +) : 12,32 (IC 95 % 8,38-18,1). - Rapport de vraisemblance d'un test - (LR -) : 0,05 (IC 95 % 0,03-0,07). - Analyse en sous-groupe : pas de différence significative entre C13 et C14, entre techniques de mesure (spectro de masse vs infrarouge). 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de biais de publication identifié. - risque de biais faible pour plus de 50 % des études. - Hétérogénéité importante.
Performances recherche d'antigène fécal					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Canadian agency for drugs and technologies in health, 2015 (112)</p>	<p>21 études diagnostiques (15 en diagnostic initial, 6 en contrôle d'éradication), 2 études économiques, 1 guideline.</p>	<p>- Patients adressés pour endoscopie en raison de divers troubles gastro-intestinaux dont dyspepsie.</p>	<p>- Tests de référence pour le diagnostic initial : histologie, culture, PCR ou test rapide à l'uréase +/- TRUM, sérologie. - Tests de référence pour le diagnostic initial : TRUM ou histologie.</p>	<p>Performance détection d'antigène fécal en diagnostic initial : - tests Elisa monoclonaux : sensibilité 90,0 à 92,4 %, spécificité 91,0 à 100 % ; - tests Elisa polyclonaux : sensibilité 72,2 à 93,1 %, spécificité NR à 94,6 % ; - tests immunochromatographiques monoclonaux : sensibilité 68,9 à 96,0 %, spécificité 83,0 à 100 % ; - tests immunochromatographiques polyclonaux : sensibilité 81,0 à 86,7 %, spécificité 88,9 à 92,0 %.</p> <p>Performance détection d'antigène fécal pour le contrôle d'éradication : - tests Elisa monoclonaux : sensibilité 91,6 à 100 %, spécificité 93,6 à 98,4 %, concordance avec le TRUM 91,2 à 95,4 % ; - tests Elisa polyclonaux : sensibilité 42,8 à 87,0 %, spécificité 93,3 à 97,5 % ; - tests immunochromatographiques monoclonaux : sensibilité 90 à 100 %, spécificité 93,6 à 94,9 %.</p>	<p>- Variabilité des troussees utilisées. - Variabilité des modalités de préparation des échantillons de selles. - Variabilité des tests de référence.</p>
<p>Réalisation de biopsies gastriques</p>					

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Allen et al., 2015 (85)</p>	<p>- Endoscopie sans biopsies vs avec biopsies gastriques : 1 méta-analyse de 23 études observationnelles. - Ttt anti-<i>H. pylori</i> vs pas de ttt en cas d'infection diagnostiquée sur les biopsies : * Résolution des symptômes de dyspepsie : 1 méta-analyse de 17 ECR + 2 ECR. * Qualité de vie : 1 méta-analyse de 3 ECR. * Survenue de cancer gastrique : 1 méta-analyse de 6 ECR.</p>	<p>- Endoscopie sans biopsies vs avec biopsies gastriques : 8 291 patients. - Ttt anti-<i>H. pylori</i> vs pas de ttt en cas d'infection diagnostiquée sur les biopsies : * Résolution des symptômes de dyspepsie : 3 566 patients. * Qualité de vie : Différence moyenne standardisée : 839 patients. * Survenue de cancer gastrique : 6 497 patients.</p>		<p>- Endoscopie sans biopsies vs avec biopsies gastriques : 552 infections en plus diagnostiquées pour 1000 (de 84 à 875). - Ttt anti-<i>pylori</i> vs pas de ttt en cas d'infection diagnostiquée sur les biopsies : * Résolution des symptômes de dyspepsie : RR=0,90 (IC 95 % 0,86-0,94). * Qualité de vie : Différence moyenne standardisée : 0,01 (-0,12 – 0,15). * Survenue de cancer gastrique : RR=0,90 (IC 95 % 0,66-0,95).</p>	<p>- Endoscopie sans biopsies vs avec biopsies gastriques : niveau de preuve très faible, hétérogénéité significative, variabilité de la définition de la dyspepsie, de la prévalence de <i>H. pylori</i> dans la population et des tests diagnostiques utilisés. - Ttt anti-<i>H. pylori</i> vs pas de ttt en cas d'infection diagnostiquée sur les biopsies : * Résolution des symptômes de dyspepsie : niveau de preuve modéré. * Qualité de vie : niveau de preuve faible. * Survenue de cancer gastrique : niveau de preuve faible.</p>
--------------------------------	--	---	--	--	--

Annexe 10. Traitement de l'infection à *H. pylori* - Revues systématiques, méta-analyses

Tableau 41. Traitement de l'infection à *H. pylori* – Revues systématiques, méta-analyses – Descriptif des études

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Autres éléments méthodologiques
Chen <i>et al.</i> , 2016 (144)	Evaluer l'efficacité de la trithérapie à base de lévofloxacine en 1 ^{re} et 2 ^e ligne.	- Bases : PubMed, Cochrane Database. - Période de recherche : janv. 2000 à février 2016. - Langues : anglais.	- Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : études prospectives randomisées ou non ayant évalué l'efficacité de la trithérapie à base de lévofloxacine en 1 ^{re} et 2 ^e lignes. - Population : patients <i>H. pylori</i> +, 1 ^{re} ou 2 ^e ligne de ttt. - Diagnostic par histologie, culture, test rapide à l'uréase, TRUM ou Ag fécal.	Taux d'éradication en ITT.	- Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité élevée si $I^2 > 50\%$, modérée si I^2 entre 25 et 50 %, faible si $I^2 < 25\%$. - Analyse en sous-grp prévue. - Analyse de sensibilité non réalisée. - Biais de publication non recherché.
Chen <i>et al.</i> , 2016 (114)	Comparer l'efficacité d'une trithérapie probabiliste vs un traitement guidé par l'étude de la sensibilité aux ATB en 1 ^{re} , 2 ^e ligne ou 3 ^e ligne.	- Bases : PubMed, Embase, MedLine. - Période de recherche : jusqu'en oct. 2015. - Langues : NR.	- Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR et études contrôlées non randomisées comparant l'efficacité d'éradication d'un ttt probabiliste vs un traitement guidé par l'étude de la sensibilité bactérienne et le génotype CYP2C19. - Population : patients adultes et enfants infectés par <i>H. pylori</i> . - Méthode d'analyse de la sensibilité bact : Etest, dilution en gélose, PCR.	Efficacité en intention de traiter et perprotocole, effets indésirables.	- Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité mesurée mais seuil non défini. - Méta-régression et analyse en sous-groupe planifiées.
Lin <i>et al.</i> , 2016 (127)	Comparer l'efficacité et l'observance d'une quadrithérapie concomitante vs une trithérapie ou une quadrithérapie séquentielle en 1 ^{re} ligne.	- Bases : Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane databases. - Période de recherche : jusqu'en mars 2016. - Langues : toutes.	- Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant une quadrithérapie concomitante 7-14j (IPP+amoxi+clarithro+nitroimidazole) vs une trithérapie 7-14j (IPP+amoxi+clarithro) ou vs une quadrithérapie séquentielle 10-14j (IPP+amoxi 5-7j puis IPP+clarithro+nitroimidazole 5-7j). - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 1 ^{re} ligne de ttt. - Diagnostic par histologie, culture, test rapide à l'uréase ou TRUM.	Taux d'éradication en ITT, observance.	- Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité estimée mais seuil non défini. - Analyse en sous-grp non réalisée. - Analyse de sensibilité non réalisée. - Recherche active des études non publiées. - Biais de publication non recherché.

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Liou <i>et al.</i> , 2016 (130)	Comparer l'efficacité d'une quadrithérapie séquentielle de 10 ou 14j vs une trithérapie de 14j en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Cochrane databases. - Période de recherche : de janv. 2000 à oct. 2015. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 3 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité d'une quadrithérapie séquentielle (IPP+amoxi 5-7j puis IPP+nitroimidazolé+clarithro 5-7j) de 10 ou 14j vs une trithérapie (IPP+amoxi+clarithro) de 14j en 1^{re} ligne. - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt. - Diagnostic et contrôle d'éradication par histologie, culture, test rapide à l'uréase, TRUM, Ag fécal. Exclusion si sérologie seule. Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt. 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité élevée si $I^2 > 50\%$, modérée si I^2 entre 25 et 50 %, faible si $I^2 < 25\%$. - Analyse des résultats discordants (analyse en sous-groupe). - Analyse de sensibilité NR. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Nyssen <i>et al.</i> , 2016 (121)	Comparer l'efficacité et la tolérance d'une quadrithérapie séquentielle vs une trithérapie en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Cinhal. - Période de recherche : jusqu'en avril 2015. - Langues : NR. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant une quadrithérapie séquentielle 10j (IPP+amoxi 5-7j puis IPP+metro/tinidazole+clarithro 5-7j) vs une trithérapie 7-14j (IPP+amoxi+clarithro). - Population : patients adultes ou enfants <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt. - Diagnostic par recherche d'Ag fécal, histologie, culture, test rapide à l'uréase, culture ou TRUM. Contrôle d'éradication 4 sem après la fin du ttt par test rapide à l'uréase, histologie, recherche d'Ag fécal ou TRUM. 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité significative si $I^2 > 25\%$. - Analyse en sous-grp prévue. - Analyse de sensibilité prévue. - Recherche active des études non publiées. - Biais de publication non recherché.
Puig <i>et al.</i> , 2016 (25)	Comparer l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie à base de métronidazole vs un autre traitement en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Scopus, the cochrane Library, ISI Web of knowledge. - Période de recherche : 1990-sept. 2013. - Langues : NR. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : études observationnelles et ECR comparant une trithérapie à base de métronidazole (IPP+amoxicilline +metronidazole) vs autre ttt. - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt - Diagnostic <i>H. pylori</i> par TRUM, histologie, test rapide à l'uréase, recherche d'ag fécal, culture. 	Taux d'éradication en ITT et PP, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative. - Analyse en sous-groupe prévue. - Analyse de sensibilité prévue. - Biais de publication non recherché.
He <i>et al.</i> , 2015 (134)	Comparer l'efficacité d'une quadrithérapie séquentielle, d'un ttt concomitant et d'un ttt hybride en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Web of Science, Medline, Embase, the Cochrane central register of controlled trial, CNKI. - Période de recherche : jusqu'en mai 2014. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant une quadrithérapie séquentielle 10-14j (IPP+amoxi 5-7j puis IPP+metro/tinidazole+clarithro 5-7j), un ttt concomitant 5-14j (IPP+amoxi+clarithro+ metro/tinidazole) ou un ttt hybride (IPP+amoxi 7j puis IPP+amoxi +metro/tinidazole+clarithro 7j). - Population : patients <i>H. pylori</i> + (adultes, enfants ??), 1^{re} ligne de ttt. - Diagnostic par histologie, culture. Test rapide à l'uréase, TRUM. 	Taux d'éradication en ITT et PP, événements indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse des résultats discordants (analyse en sous-groupe) prévue. - Analyse de sensibilité prévue. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Hsu <i>et al.</i> , 2015 (135)	Comparer l'efficacité d'un ttt hybride 14j vs autres ttt en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, the Cochrane Library. - Période de recherche : jusqu'en février 2015. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant un ttt hybride de 14j (IPP+amoxi 7j puis IPP+amoxi+clarithro+metronidazole 7j) vs un autre ttt. - Population : patients <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt. 		<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité élevée si $I^2 > 50\%$, modérée si I^2 entre 25 et 50 %, faible si $I^2 < 25\%$. - Analyse en sous-groupe réalisée. - Pas d'analyse de sensibilité prévue. - Pas d'analyse des biais de publication.
Kale-Pradhan <i>et al.</i> , 2015 (171)	Comparer l'efficacité d'un ttt séquentiel à base de fluoroquinolone vs trithérapie standard à base de clarithromycine ou ttt séquentiel standard en 1 ^{ère} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Medline, Cochrane Central Register of controlled Trials. - Période de recherche : jusqu'en janvier 2015. - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant une quadrithérapie séquentielle à base de fluoroquinolone 10-14j (IPP+amoxi 5-7j puis IPP+ fluoroquinolone +metro/tinidazole/furazolidone 5-7j) vs une trithérapie standard à base de clarithromycine 7-14j ou un quadrithérapie séquentielle standard 10 j (IPP+amoxi 5j puis IPP+metro/tinidazole+clarithro 5j). - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt - Diagnostic par histologie, culture. test rapide à l'uréase, TRUM. Ag fécal. Contrôle d'éradication 4 sem après la fin du ttt par TRUM, histologie ou culture. 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables, arrêts du ttt en raison d'événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse en sous-groupe réalisée. - Pas d'analyse de sensibilité prévue. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Kim <i>et al.</i> , 2015 (137)	Comparer l'efficacité d'une quadrithérapie séquentielle vs un ttt concomitant en 1 ^{ère} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Embase, the Cochrane library. - Période de recherche : NR. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant une quadrithérapie séquentielle 10-14j (IPP+amoxi 5-7j puis IPP+metro/tinidazole+clarithro 5-7j) vs un ttt concomitant 5-14j (IPP+amoxi+clarithro+ metro/tinidazole). - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt. - Diagnostic par histologie, culture. test rapide à l'uréase, TRUM. 	Taux d'éradication en ITT et PP, événements indésirables, observance.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse des résultats discordants (analyse en sous-groupe) prévue dans le protocole. - Pas d'analyse de sensibilité. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Li <i>et al.</i>, 2015 (117)</p>	<p>Comparer l'efficacité et la tolérance des différents protocoles d'éradication en 1^{re} ligne.</p>	<p>- Bases : Pubmed, Embase, Cochrane library. - Période de recherche : jusqu'en déc. 2013. - Langues : toutes.</p>	<p>- Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité (ITT) des différents protocoles d'éradication – Ttts comparés : trithérapie standard, trithérapie basée sur la ranitidine, quadrithérapie avec bismuth, ttt concomitant (IPP+amoxi+clarithro+5 nitro-imidazole 7 à 14j), trithérapie basée sur la lévofloxacine, trithérapie supplémentée par probiotiques, ttt séquentiel, ttt hybride (IPP+amoxi 7j puis IPP+ amoxi+clarithro+5 nitro-imidazole 7j). - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> + sans comorbidités, 1^{re} ligne de ttt. - Diagnostic et contrôle d'éradication par histologie, culture, test rapide à l'uréase, TRUM, Ag fécal. Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt.</p>	<p>Taux d'éradication en ITT, événements indésirables.</p>	<p>- Méta-analyse selon un modèle aléatoire (pour les comparaisons directes). - Hétérogénéité élevée si $I^2 > 50\%$, - Méta-analyse en réseau (modèle aléatoire, analyse bayésienne) (comparaisons directes et indirectes). - Analyse des résultats discordants (méta-régression). - Analyse de sensibilité. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).</p>
<p>Lopez-Gongora <i>et al.</i>, 2015 (113)</p>	<p>Comparer l'efficacité d'une trithérapie probabiliste vs un traitement guidé par l'étude de la sensibilité aux ATB en 1^{re}, 2^e ligne ou 3^e ligne.</p>	<p>- Bases : PubMed, the Cochrane Library, ISI Web o knowledge. - Période de recherche : 1984-fév. 2015. - Langues : toutes.</p>	<p>- Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité d'éradication d'une trithérapie probabiliste vs un traitement guidé par l'étude de la sensibilité. - Population : patients adultes infectés par <i>H. pylori</i> (diagnostic par TRUM, histologie, test rapide à l'uréase, Ag selles, PCR ou culture), contrôle d'éradication par TRUM, histologie, test rapide à l'uréase, Ag selles ou PCR au moins 4 sem après l'arrêt des ATB et sans IPP. - Méthode d'analyse de la sensibilité bact : Etest, dilution en gélose, PCR.</p>	<p>Efficacité en intention de traiter, efficacité en perprotocole, adhérence au ttt, effets indésirables.</p>	<p>- Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative. - Hétérogénéité importante si $40\% < I^2 < 75\%$, considérable si $\geq 75\%$. - Analyse en sous-groupe réalisée. - Pas d'analyse de sensibilité. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).</p>
<p>Losurdo <i>et al.</i>, 2015 (131)</p>	<p>Comparer l'efficacité d'une trithérapie de 14j vs une quadrithérapie séquentielle de 10j en 1^{ère} ligne en prenant en compte les taux de résistance des pays.</p>	<p>- Bases : PubMed, Medline, Science Direct, Embase. - Période de recherche : 2003 à juillet 2014. - Langues : NR.</p>	<p>- Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité d'une trithérapie de 14j vs une quadrithérapie séquentielle de 10j en 1^{ère} ligne. - Population : patients <i>H. pylori</i> + (adultes, enfants), 1^{ère} ligne de ttt. - Diagnostic et contrôle d'éradication par histologie, culture, test rapide à l'uréase, TRUM, Ag fécal. Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt.</p>	<p>Taux d'éradication en ITT, événements indésirables.</p>	<p>- Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative (seuil non défini). - Analyse des résultats discordants (hétérogénéité). - Analyse en sous-groupe selon les taux de résistance à la clarithro et au métronidazole (Etests ou PCR). - Analyse de sensibilité NR. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Teng <i>et al.</i> , 2015 (151)	Comparer l'efficacité sur le RGO, l'ulcère peptique et l'éradication de <i>H. pylori</i> des ttt incluant de l'esoméprazole vs oméprazole.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Pubmed, the Cochrane library. - Période de recherche : jusqu'en fév. 2015. - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité des trithérapies (IPP + 2 ATB) associant de l'esoprazole vs rabeprazole vs autres IPP. - Population : patients adultes atteints de RGO, ulcère peptique avec ou sans infection à <i>H. pylori</i>. - Diagnostic de <i>H. pylori</i> par histologie, culture, test rapide à l'uréase ou TRUM. - Contrôle d'éradication par histologie ou TRUM 4 sem après arrêt du ttt. 	Taux de cicatrisation de l'oesophagite, taux de résolution des symptômes de RGO, cicatrisation de l'ulcère, éradication de <i>H. pylori</i> (ITT), tolérance.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité élevée si $I^2 > 25\%$, faible si $I^2 < 25\%$. - Méta-régression et analyses en sous-grp réalisées. - Analyse de sensibilité réalisée. - Pas de recherche d'un biais de publication.
Feng <i>et al.</i> , 2014 (122)	Comparer l'efficacité d'une trithérapie (7 à 14j) vs une quadrithérapie séquentielle de 10j en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, Web of science, Cochrane central register of controlled trial. - Période de recherche : janv. 2000 à juillet 2014. - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité d'une trithérapie de 7 à 14j ((IPP+amoxi+clarithro) vs une quadrithérapie séquentielle de 10j (IPP+amoxi 5j puis IPP+nitroimidazolé+clarithro 5j) en 1^{re} ligne. - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 1^{ère} ligne de ttt. - Diagnostic et contrôle d'éradication par histologie, culture, test rapide à l'uréase, TRUM, Ag fécal. Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt. 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative. - Hétérogénéité élevée si $I^2 > 50\%$, modérée si I^2 entre 25 et 50 %, faible si $I^2 < 25\%$. - Analyse en sous-groupe. - Analyse de sensibilité NR. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Kim <i>et al.</i> , 2014 (123)	Comparer l'efficacité d'une trithérapie (7 à 14j) vs une quadrithérapie séquentielle de 10j en 1 ^{re} ligne dans les pays asiatiques.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, Google scholar, Cochrane Library. - Période de recherche : janv. 2001 à mars 2013. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité d'une trithérapie (IPP+amoxi+clarithro) de 7 à 14j vs une quadrithérapie séquentielle (IPP+amoxi 5j puis IPP+metroni/tinidazole+clarithro 5j) de 10j en 1^{re} ligne dans des pays asiatiques. - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> + - Diagnostic et contrôle d'éradication par histologie, test rapide à l'uréase, TRUM, Ag fécal. Contrôle d'éradication par 2 tests. 	Taux d'éradication en ITT et PP, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse des résultats discordants (analyse en sous-groupe). - Pas d'analyse de sensibilité. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Peedikayil <i>et al.</i> , 2014 (147)	Comparer l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie à base de lévofloxacine vs d'une trithérapie standard à base de clarithromycine en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline Embase, the Cochrane central register of controlled trial. - Période de recherche : jusqu'en mars 2013. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant d'une trithérapie à base de lévofloxacine vs d'une trithérapie standard à base de clarithromycine, score de Jadad ≥ 3. - Population : patients adultes, 1^{re} ligne de ttt. - Diagnostic <i>H. pylori</i> NR. 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse en sous-groupe prévue dans le protocole mais non réalisée malgré l'hétérogénéité significative. - Analyse de sensibilité non réalisée. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Wang <i>et al.</i> , 2014 (136)	Comparer l'efficacité et la tolérance d'un ttt hybride 14j vs autres ttt en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Embase, the Cochrane central register of controlled trial, Conference proceedings citation index. - Période de recherche : jusqu'en avril 2014. - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant un ttt hybride de 14j (IPP+amoxi 7j puis IPP+amoxi+clarithro+metronidazole 7j) vs un autre ttt. - Population : patients <i>H. pylori</i> + (15-70 ans), 1^{ère} ligne de ttt. - Diagnostic par histologie, test rapide à l'uréase, TRUM, Ag fécal. - Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt par TRUM ou histologie. 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables, observance.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse en sous-groupe prévue. - Analyse de sensibilité prévue. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Xiao <i>et al.</i> , 2014 (146)	Comparer l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie à base de lévofloxacine vs d'une trithérapie à base de clarithromycine en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, the Cochrane central register of controlled trial, Isi Web of knowledge. - Période de recherche : jusqu'à mars 2013. - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant d'une trithérapie à base de lévofloxacine vs d'une trithérapie à base de clarithromycine. - Population : patients <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt. - Diagnostic par TRUM, test rapide à l'uréase, histologie, culture. - Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt. 	Taux d'éradication en ITT et PP.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse en sous-groupe prévue. - Analyse de sensibilité non réalisée. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Ye <i>et al.</i> , 2014 (145)	Comparer l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie à base de lévofloxacine vs d'une trithérapie à base de clarithromycine en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Embase, the Cochrane central register of controlled trial, ClinicalTrials.gov, Google Scholar, Ovid. - Période de recherche : jusqu'en août 2013. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant d'une trithérapie à base de lévofloxacine vs d'une trithérapie à base de clarithromycine. - Population : patients adultes, 1^{re} ligne de ttt. - Diagnostic par histologie, culture, test rapide à l'uréase, TRUM, sérologie. Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt. 	Taux d'éradication en ITT et PP, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse en sous-groupe prévue. - Analyse de sensibilité non réalisée. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot, test d'egger).

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Gatta <i>et al.</i> , 2013 (125)	Comparer l'efficacité d'une quadrithérapie séquentielle vs autres traitements en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, Cochrane central register of controlled trial. - Période de recherche : jusqu'en mai 2013. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant une quadrithérapie séquentielle (IPP+amoxi 5j puis IPP+metro/tinidazole+clarithro 5j) vs les autres ttt en 1^{ère} ligne. - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt, sans comorbidité significative. - Diagnostic par histologie, test rapide à l'uréase, TRUM, Ag fécal ou culture. - Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt. 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité significative si $I^2 > 25\%$. - Analyse des résultats discordants (analyse en sous-groupe) prévue dans le protocole. - Pas d'analyse de sensibilité. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Kate <i>et al.</i> , 2013 (172)	Comparer l'efficacité, la tolérance et le coût d'une trithérapie (7 à 14j) vs une quadrithérapie séquentielle (10 à 14j) en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, Google scholar, Cochrane databases. - Période de recherche : janv. 2008 à oct. 2012 - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité d'une trithérapie de 7 à 14j vs une quadrithérapie séquentielle de 10 à 14j en 1^{re} ligne. - Population : patients adultes/enfants <i>H. pylori</i> + 	Taux d'éradication en ITT et PP, événements indésirables, observance du ttt, coût du ttt.	<ul style="list-style-type: none"> - NA (revue systématique). - Pas de recherche d'un biais de publication.
Marin <i>et al.</i> , 2013 (153)	Evaluer l'efficacité des traitements de 2 ^e ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed - Période de recherche : jusqu'en mai 2012 - Langues : NR 	<ul style="list-style-type: none"> - Types d'études : ECR pour la méta-analyse - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt, sans comorbidité significative - Diagnostic initial et contrôle d'éradication par TRUM, histologie, test rapide à l'uréase, Ag fécal 	Taux d'éradication en ITT	NR
Venerito <i>et al.</i> , 2013 (126)	Comparer l'efficacité et la tolérance d'une quadrithérapie avec bismuth (7 à 14j) vs une trithérapie (7 à 14j) en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, the Cochrane library. - Période de recherche : 1995 – nov. 2011. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant une quadrithérapie avec bismuth (IPP+bismuth+métronidazole+tétracycline) vs une trithérapie (IPP+amoxi+clarithro). - Population : patients <i>H. pylori</i> + (adultes, enfants ??), 1^{re} ligne de ttt. - Diagnostic par histologie, test rapide à l'uréase, TRUM ou Ag fécal. - Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt. 	Taux d'éradication en ITT, observance et événements indésirables, effet de la résistance à la clarithro et au métronidazole sur l'efficacité du ttt.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative (seuil non défini). - Analyse des résultats discordants (analyse en sous-groupe) prévue. - Pas d'analyse de sensibilité. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Yoon <i>et al.</i> , 2013 (124)	Comparer l'efficacité d'une trithérapie (7 à 14j) vs une quadrithérapie séquentielle de 10j en 1 ^{re} ligne dans les pays asiatiques.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, Cochrane central register of controlled trial. - Période de recherche : janv. 2008 à avril 2013. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité d'une trithérapie (IPP+amoxi+clarithro) de 7 à 14j vs une quadrithérapie séquentielle (IPP+amoxi 5j puis IPP+metroni/tinidazole+clarithro 5j) de 10j en 1^{re} ligne dans des pays asiatiques. - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt. - Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt. 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 50\%$). - Analyse des résultats discordants (analyse en sous-groupe) prévue dans le protocole. - Analyse de sensibilité. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Yuan <i>et al.</i> , 2013 (129)	Comparer l'efficacité et la tolérance des différents protocoles d'éradication en 1 ^{re} ligne selon leur durée de ttt.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, the Cochrane library, CINHAL. - Période de recherche : jusqu'en dec 2011. - Langues : toutes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité (ITT) de différents protocoles d'éradication selon leur durée de ttt. - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> + 1^{re} ligne de ttt. - Diagnostic par histologie, test rapide à l'uréase, culture, TRUM ou Ag fécal. - Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt. 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité significative si $I^2 > 25\%$. - Analyse en sous-grp prévue. - Analyse de sensibilité prévue. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Zhang <i>et al.</i> , 2013 (157)	Comparer l'efficacité d'un ttt à base de moxifloxacine vs une trithérapie standard ou une quadrithérapie avec bismuth en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Embase, Cochrane central register of controlled trial, Science citation index. - Période de recherche : jusqu'en mars 2012. - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant un ttt à base de moxifloxacine (tri ou quadrithérapie) vs une trithérapie standard ou une quadrithérapie avec bismuth (bismuth ou ranitidine bismuth citrate). - Population : patients <i>H. pylori</i> + 1^{re} ou 2^e ligne de ttt. 	Taux d'éradication en ITT et PP, événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative. - Hétérogénéité significative si $p > 0,10$. - Analyse en sous-grp prévue. - Analyse de sensibilité prévue. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot, Egger's test).
Zullo <i>et al.</i> , 2013 (173)	Evaluer l'efficacité de différents ttt séquentiels modifié en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed. - Période de recherche : janv. 2001 à mars 2012. - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : tout type d'études prospectives évaluant un ttt séquentiel modifié (à base de tétracycline ou à base de lévofloxacine) en 1^{re} ou 2^e ligne. - Population : patients adultes ou enfants <i>H. pylori</i> + 	Taux d'éradication en ITT.	<ul style="list-style-type: none"> - Modalité de méta-analyse NR. - Une seule base de données consultée.

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Di Caro <i>et al.</i> , 2012 (154)	Comparer l'efficacité d'une trithérapie à base de lévofloxacine vs une quadrithérapie avec bismuth en 2 ^e ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Embase, CINAHAL. - Période de recherche : jusqu'en oct. 2010. - Langues : anglais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité d'une trithérapie à base de lévofloxacine 7-10j vs une quadrithérapie avec bismuth 7j. - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 2^e ligne. 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables, arrêts du ttt en raison d'événements indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité considérable si $I^2 > 80\%$, substantielle si I^2 entre 50 et 80 %, modérée si I^2 entre 30 et 50 %. - Analyse en sous-grp prévue. - Analyse de sensibilité non réalisée. - Biais de publication non recherché.
Gisbert et Calvet, 2012 (128)	Evaluer l'efficacité d'une quadrithérapie concomitante et la comparer à une trithérapie standard en 1 ^{re} ligne.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed. - Période de recherche : jusqu'en déc. 2011. - Langues : toutes. 	NR.	Taux d'éradication en ITT.	<ul style="list-style-type: none"> - Une seule base de données consultée.
McNicholl <i>et al.</i> , 2012 (150)	Comparer l'efficacité sur l'éradication de <i>H. pylori</i> des trithérapies incluant de l'esoméprazole vs rabeprazole vs autres IPP en 1 ^{re} ligne de ttt.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Pubmed, Embase, Cochrane central register of controlled trials. - Période de recherche : jusqu'en oct. 2011. - Langues : NR. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant l'efficacité des trithérapies (IPP + 2 ATB) associant de l'esoméprazole vs rabeprazole vs autres IPP. - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 1^{re} ligne de ttt - Diagnostic de <i>H. pylori</i> par histologie, culture, test rapide à l'uréase ou TRUM. - Contrôle d'éradication par histologie ou TRUM 4 sem après arrêt du ttt. 	Taux d'éradication en ITT.	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle aléatoire. - Hétérogénéité élevée si $I^2 > 50\%$, modérée si I^2 entre 25 et 50 %, faible si $I^2 < 25\%$. - Analyse en sous-groupe réalisée. - Analyse de sensibilité réalisée. - Recherche d'un biais de publication (funnel plot).
Wu <i>et al.</i> , 2011 (156)	Comparer l'efficacité d'une trithérapie à base de moxifloxacine vs une quadrithérapie avec bismuth en 2 ^e me ligne	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Medline, Embase, Cochrane controlled trials register, Web of science, Chinese biomedical literature database - Période de recherche : jusqu'en dec 2010 - Langues : toutes 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs - Types d'études : ECR comparant d'une trithérapie à base de moxifloxacine 7-10j vs une quadrithérapie avec bismuth 7-14j - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 2^e ligne - Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt (TRUM ou biopsies gastriques) 	Taux d'éradication en ITT, événements indésirables, arrêts du ttt en raison d'évènements indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative - Analyse en sous-groupe NR - Analyse de sensibilité prévue

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Li <i>et al.</i>, 2010 (155)</p>	<p>Comparer l'efficacité d'une trithérapie à base de clarithromycine ou de lévofloxacine/moxifloxacine vs une quadrithérapie avec bismuth en 2^e ligne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : PubMed, Medline, Embase, Google scholar, CNKI, Wangfang. - Période de recherche : de 1981 à mars 2009. - Langues : anglais ou chinois. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs. - Types d'études : ECR comparant d'une trithérapie à base de clarithromycine ou de lévofloxacine/moxifloxacine 7 à 14j vs une quadrithérapie avec bismuth 7 ou 14j. - Population : patients adultes <i>H. pylori</i> +, 2^e ligne. - Contrôle d'éradication 4 sem après arrêt du ttt (TRUM ou histologie ou culture). 	<p>Taux d'éradication en ITT, événements indésirables, arrêts du ttt en raison d'événements indésirables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse selon un modèle fixe ou aléatoire si hétérogénéité significative ($I^2 > 30\%$). - Analyse en sous-groupe prévue dans le protocole. - Analyse de sensibilité NR. - Pas de recherche d'un biais de publication.
-------------------------------------	---	--	---	---	--

Tableau 42. Traitement de l'infection à *H. pylori* – Revues systématiques, méta-analyses – Résultats des études

Auteur, année référence	Nombre d'études incluses, pays	Patients inclus/traitements	Résultats et signification	Commentaires/Limites
Chen <i>et al.</i> , 2016 (144)	<p>- 41 études (16 en 1^{ère} ligne, 25 en 2^{ème} ligne).</p> <p>- Pays : NR.</p>	<p>- 4 574 patients.</p>	<p>- Taux d'éradication de la trithérapie à base de lévofloxacine selon la ligne de ttt (ITT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 1^{ère} ligne ou 2^{ème} ligne : 77,3 % (IC 95 % 74,7-79,6 %) * 1^{ère} ligne : 80,7 % (IC 95 % 77,1-83,7 %) * 2^{ème} ligne : 74,5 % (IC 95 % 70,9-77,8 %) <p>- Taux d'éradication de la trithérapie à base de lévofloxacine selon le profil de résistance (ITT) souches sensibles vs souches résistantes à la lévofloxacine (9 études, 416 patients) : 81,1 et 36,3 %, RR=2,18, IC 95 % NR, p<0,001).</p> <p>- Taux d'éradication de la trithérapie à base de lévofloxacine selon la période de ttt (ITT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> * avant 2008 : 77,3 % (IC 95 % 72,3-81,7) * 2009-2011 : 77,5 % (IC 95 % 73,1-81,4) * après 2012 : 77,1 % (IC 95 % 72,1-81,3) <p>- Taux d'éradication de la trithérapie à base de lévofloxacine selon la durée du ttt (ITT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 7 jours : 74,5 % (IC 95 % 70,8-77,9 %) * 10 jours : 80,4 % (IC 95 % 76,5-83,8 %) * 14 jours : 83,4 % (IC 95 % 71,4-91,1 %) <p>- Taux d'éradication de la trithérapie à base de lévofloxacine selon le nombre de prises/j (ITT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 1 prise : 80,6 % (IC 95 % 77,1-83,7 %) * 2 prises : 73,6 % (IC 95 % 69,7-77,2 %). 	<p>- Qualité des études incluses NR.</p> <p>- Pays de réalisation NR.</p> <p>- Hétérogénéité importante.</p> <p>- Discordances entre l'abstract et les données de l'étude.</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

Chen <i>et al.</i> , 2016 (114)	<p>- 13 études : 10 ECR et 3 études contrôlées non randomisées. - Pays ; Asie 7, Europe 6.</p>	<p>- 3 512 participants (1 295 dans le gp ttt guidé, 2 217 dans le gp ttt probabiliste). - Ttt probabiliste : trithérapie standard 7j (7 études) ou 10 j (2 études), quadrithérapie avec bismuth (1 étude), ttt séquentiel (2 études), trithérapie à base de moxifloxacin (1 étude). - Ttt orienté : trithérapie 7 à 14 jours principalement. - Méthode d'analyse de la sensibilité bact : Etest, dilution en gélose principalement (10/13 études).</p>	<p>- Ttt guidé (CYP2C19 et/ou sensibilité bactérienne) vs ttt probabiliste (13 études) : * taux d'éradication (ITT) : RR=1,16 (IC95 % 1,11-1,22), p=0,003, I²=57 % * taux d'éradication (PP) : RR=1,16 (IC95% 1,10-1,22), p=0,000, I²=73 % - Analyse en sous-groupe (taux d'éradication ITT) : * Ttt guidé (sensibilité bactérienne) vs ttt probabiliste (10 études) : RR=1,17 (IC95 % 1,11-1,24) * Ttt guidé (CYP2C19 + sensibilité bactérienne) vs ttt probabiliste (3 études) : RR=1,14 (IC95 % 1,01-1,28) * Ttt guidé (détection des résistances bactérienne par PCR) vs ttt probabiliste (3 études) : RR=1,23 (IC95 % 1,11-1,35) * Ttt guidé (détection des résistances bactérienne en culture) vs ttt probabiliste (10 études) : RR=1,14 (IC95 % 1,08-1,21) * Ttt guidé vs ttt probabiliste en 1^{ère} ligne (9 études) : RR=1,18 (IC95 % 1,14-1,22) * Ttt guidé vs ttt probabiliste en 2^{ème} ligne (2 études) : RR=1,16 (IC95 % 0,96-1,39) * Ttt guidé vs ttt probabiliste (trithérapie 7j) (7 études) : RR=1,22 (IC95 % 1,16-1,29) * Ttt guidé vs ttt probabiliste (trithérapie 10j) (2 études) : RR=1,03 (IC95 % 0,76-1,41) * Ttt guidé vs ttt probabiliste (quadrithérapie avec bismuth) (1 étude) : RR=1,15 (IC95 % 1,08-1,22) * Ttt guidé vs ttt probabiliste (ttt séquentiel) (2 études) : RR=1,01 (IC95 % 0,79-1,30) * Ttt guidé vs ttt probabiliste (trithérapie à base de moxifloxacin) (1 étude) : RR=1,27 (IC95 % 1,08-1,51).</p>	<p>- Qualité des études incluses faible à moyenne.</p>
---------------------------------	--	---	---	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Lin <i>et al.</i>, 2016 (127)</p>	<p>- 6 ECR. - Pays : Taiwan 4, Chine 1, Singapour 1. - Quadrithérapie concomitante 7 j vs trithérapie 7j : 3 études. - Quadrithérapie concomitante 10 j vs trithérapie 10j : 1 étude. - Quadrithérapie concomitante 10j vs quadrithérapie séquentielle 10j : 3 études.</p>	<p>- Effectif variant de 169 à 462 selon les études.</p>	<p>- Quadrithérapie concomitante 7 j vs trithérapie 7j : * taux d'éradication (ITT) : 91,2 et 77,9 %, RR=1,17 (IC 95 % 1,09-1,25, I²=0 %) * observance : 100 et 99,3 %, RR=1,01 (IC 95 % 0,99-1,02) * événements indésirables : pas de différence significative dans 2 études, plus d'événements indésirables (modérés) dans le groupe quadrithérapie dans une étude.</p> <p>- Quadrithérapie concomitante 10 j vs trithérapie 10j : * taux d'éradication (ITT) : 81,7 et 83,2 %, RR=0,98 (IC 95 % 0,89-1,09)</p> <p>- Quadrithérapie concomitante 10j vs quadrithérapie séquentielle 10j * taux d'éradication (ITT) : 86,9 et 86,0 %, RR=1,01 (IC 95 % 0,95-1,07) * observance : 97,4 et 95,0 %, RR=1,03 (IC 95 % 1,00-1,06) * événements indésirables : pas de différence significative.</p>	<p>- Qualité des études incluses variable (pas toujours d'aveugle dans 5/6 études). - Pas de données d'efficacité selon la sensibilité aux ATB. - 4/6 études réalisées à Taiwan (taux de résistance à la clarithromycine < 20 %).</p>
--------------------------------------	--	--	---	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Liou <i>et al.</i>, 2016 (130)</p>	<p>- 13 ECR dont 2 multicentriques. - Pays : Asie 8, Amérique du Sud 2, Turquie 3.</p>	<p>- 5 173 patients : 2 749 dans le gp quadrithérapie, 2 424 dans le gp trithérapie. - Populations : ?</p>	<p>- Taux d'éradication (ITT) de la méta-analyse : * Quadrithérapie séquentielle 10 ou 14j vs trithérapie 14j : 82,9 et 80,5 %, RR=1,04 (IC 95 % 0,99-1,08, p=0,145, I²=58 %).</p> <p>- Taux d'éradication (analyse en sous-groupes) : * Quadrithérapie séquentielle 14j vs trithérapie 14j (4 études) : 86 et 78,7 %, RR=1,09 (IC 95 % 1,04-1,16, p=0,002, I²= 0%), NNT=15 (IC 95 % 8-33) (attention, pas efficace en cas de résistance à la clarithro et au métronidazole)</p> <p>* Quadrithérapie séquentielle 10j vs trithérapie 14j (11 études) : 82,3 et 81 %, RR=1,03 (IC 95 % 0,98-1,09, p=0,207, I²=63 %).</p> <p>* Quadrithérapie séquentielle 10 ou 14j (IPP de 1^{ère} génération⁴⁴) vs trithérapie 14j : RR=1,05 (IC 95 % 1,00-1,11, p=0,045).</p> <p>* Quadrithérapie séquentielle 10 ou 14j (IPP de 2^{ème} génération⁴⁵) vs trithérapie 14j : différence non significative.</p> <p>* Quadrithérapie séquentielle 10 ou 14j vs trithérapie 14j sur souches sensibles à la clarithro (3 études) : différence non significative.</p> <p>* Quadrithérapie séquentielle 10 ou 14j vs trithérapie 14j sur souches résistantes à la clarithro (3 études) : différence non significative.</p> <p>- Fréquence des effets indésirables (7 études) : * Quadrithérapie séquentielle 10 ou 14j vs trithérapie 14j : 38 et 42 %, RR=1,1 (IC 95 % 0,90-1,36, p=0,361, I²=66 %).</p>	<p>- Pas d'étude européenne incluse. - Aucun essai en double aveugle. - Hétérogénéité élevée, quantité d'effet faible. - Pas de biais de publication identifié.</p>
---------------------------------------	--	--	---	---

⁴⁴ IPP de 1^{ère} génération : oméprazole, lansoprazole, pantoprazole.

⁴⁵ IPP de 2^{ème} génération : rabeprazole, esoprazole.

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Nyssen <i>et al.</i>, 2016 (121)</p>	<p>- 44 ECR. - Pays : Asie 23, Europe 15, Afrique 3, Amérique du Sud 3.</p>	<p>- 12 284 participants (6 042 dans le grp ttt séquentiel, 6 242 dans le grp trithérapie).</p>	<p>- Quadrithérapie séquentielle 10 j vs trithérapie 7-14j (44 ECR, 12 701 patients) : * taux d'éradication (ITT) : 83,3 et 75,1 %, RD=0,09 (IC 95 % 0,06-0,11, p<0,001, I²=75 %) * événements indésirables : 19,9 et 19,5 %, RD=0,00 (IC95 % -0,02-0,02).</p> <p>- Quadrithérapie séquentielle 10 j vs trithérapie 7-14j en Europe (Analyse en sous-groupes) : * taux d'éradication (ITT) : RD=0,16 (IC 95 % 0,14-0,19, I²=0 %)</p> <p>- Quadrithérapie séquentielle 10 j vs trithérapie 7-14j en fonction de la date de publication (Analyse en sous-groupes) : * taux d'éradication (ITT) études publiées avant 2008 : 93 et 77 %, RD=0,16 (IC 95 % 0,14-0,19, I²=0 %) * taux d'éradication (ITT) études publiées après 2008 : 80 et 74 %, RD=0,06 (IC 95 % 0,03-0,09, I²=69 %).</p> <p>- Quadrithérapie séquentielle 10 j vs trithérapie 7-14j en fonction de la durée de la trithérapie (Analyse en sous-groupes) : * taux d'éradication (ITT) trithérapie 7 j (22 ECR, 5 439 patients) : 87 et 72 %, RD=0,14 (IC 95 % 0,12-0,17, I²=38 %) ; * taux d'éradication (ITT) trithérapie 10 j (19 ECR, 3 967 patients) : 78 et 73 %, RD=0,06 (IC 95 % 0,02-0,10, I²=62 %) ; * taux d'éradication (ITT) trithérapie 14 j (8 ECR, 3 831 patients) : 81 et 80 %, RD=0,02 (IC 95 % -0,02-0,06, I²=62 %).</p> <p>- Quadrithérapie séquentielle 10 j vs trithérapie 7-14j en fonction de la résistance aux antibiotiques (Analyse en sous-groupes) : * taux d'éradication (ITT) résistance à la clarithro : 75 et 43 %, RD=0,33 (IC 95 % 0,13-0,54, I²=64 %) * taux d'éradication (ITT) résistance au métronidazole : 87 et 84 %, RD=0,04 (IC 95 % -0,06-0,14, I²=57 %) * taux d'éradication (ITT) résistance à la clarithro et au métronidazole : 68 et 63 %, RD=0,03 (IC 95 % -0,14-0,19, I²=32 %).</p> <p>- Quadrithérapie séquentielle 10 j vs trithérapie 7-14j en fonction du type de nitroimidazole (Analyse en sous-groupes) : * taux d'éradication (ITT) métronidazole : RD=0,07 (IC 95 % 0,03-0,11, I²=74 %) * taux d'éradication (ITT) tinidazole : RD=0,11 (IC 95 % 0,08-0,15, I²=64 %).</p>	<p>- Qualité des études incluses limitée (méthode de randomisation et aveugle NR dans la plupart des études). - Hétérogénéité importante.</p>
---	---	---	--	---

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Puig <i>et al.</i>, 2016 (25)</p>	<p>- 94 études. - Comparaison IPP+amoxi+ clarithro vs IPP+amoxi+ métronidazole : 26 études (dont 22 ECR). - Comparaison IPP+amoxi+ métronidazole vs IPP+clarithro+ métronidazole : 22 ECR.</p>	<p>- 8 061 patients. - Comparaison IPP+amoxi+ clarithro vs IPP+amoxi+ métronidazole : 4 437 patients. - Comparaison IPP+amoxi+ métronidazole vs IPP+clarithro+ métronidazole : 3 177 patients.</p>	<p>- Taux d'éradication (ITT) trithérapie IPP+amoxi+métronidazole vs trithérapie IPP+amoxi+ clarithro : * globalement (22 ECR, 3 821 patients) : 70 et 77,1 %, OR=0,70 (IC95 % 0,56-0,88), $p < 0,002$, $I^2 = 42$ % * si durée du ttt = 14j (analyse en sous-groupes) : OR=0,85 (IC95 % 0,63-1,37). - Taux d'éradication (ITT) trithérapie IPP+amoxi+métronidazole vs trithérapie IPP+amoxi+ métronidazole+ clarithro : * globalement (18 ECR, 2 637 patients) : 66,4 et 77,7 %, OR=0,55 (IC95 % 0,39-0,76), $p = 0,0003$, $I^2 = 60$ % - Taux d'éradication (ITT) trithérapie IPP+amoxi+métronidazole 7j vs 14j (6 ECR, 642 patients) : 71,6 et 82,9 %, OR=0,47 (IC95 % 0,28-0,78), $p = 0,004$, $I^2 = 55$ % - Taux d'éradication (ITT) trithérapie IPP+amoxi+métronidazole (22 études, 1 874 patients) en fonction de la sensibilité au métronidazole : * souches méroS vs méro R : 89 % et 59 %, RD=0,30 (IC95 % 0,37-0,24) * souches méroS vs méro R (ttt 7j) : RD=0,39 (IC95 % 0,48-0,30) * souches méroS vs méro R (ttt 10j) : RD=0,14 (IC95 % 0,27-0,01) * souches méroS vs méro R (ttt 14j) : RD=0,21 (IC95 % 0,27-0,15) * doses élevées de métronidazole associées avec des taux d'éradication plus élevés ($p = 0,021$).</p>	<p>- Pas de biais de publication identifié.</p>
--------------------------------------	--	--	--	---

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>He <i>et al.</i>, 2015 (134)</p>	<p>- 10 ECR. - Pays : Asie 5, Europe 4, Amérique latine 1. - Ttt séquentiel 10-14j vs ttt concomitant 5-14j : 8 études. - Ttt séquentiel 10-14j vs ttt hybride 14j : 3 études. - Ttt concomitant 5-14j vs ttt hybride 14j : 3 études.</p>	<p>- 3 501 patients. - Ttt séquentiel 10-14j vs ttt concomitant 5-14j : 1 220 et 1 321 patients respectivement. - Durée du ttt séquentiel : 10j (8/9 études), 14j (1/9 étude). - Ttt séquentiel 10-14j vs ttt hybride 14j : 410 patients dans chaque gp. - Ttt concomitant 5-14j vs ttt hybride 14j : 480 et 370 patients respectivement.</p>	<p>- <u>Ttt séquentiel 10-14j vs ttt concomitant 5-14j</u> * taux d'éradication (ITT) : 85,2 et 86 %, RR=1,01 (IC 95 % 0,97-1,04, p=0,75, I²= 46 %) * taux d'éradication (PP) : 87,3 et 88,8 %, RR=1,00 (IC 95 % 0,96-1,03, p=0,92 I²= 31 %) * événements indésirables : RR 0,88 (IC 95 % 0,78-1,00, p=0,05, I²= 6 %). * Comparaison des taux d'éradication (ITT) ttt séquentiel vs ttt concomitant selon la durée du ttt concomitant (analyse en sous-groupes) : Ttt concomitant 10j (4 études) : RR=0,95 (IC 95 % 0,91-1,00, p=0,03). Ttt concomitant 5j (3 études) : RR=1,06 (IC 95 % 1,00-1,12, p=0,03). Ttt concomitant 14j (2 études) : RR=1,00 (IC 95 % 0,92-1,09, p=0,97). - <u>Ttt séquentiel 10-14j vs ttt hybride 14j</u> * taux d'éradication (ITT) : 85,9 et 84,9 %, RR=1,02 (IC 95 % 0,85-1,22, p=0,86 I²= 89 %) * taux d'éradication (PP) : 88,8 et 92,28 %, RR=0,97 (IC 95 % 0,86-1,09, p=0,57 I²= 85 %) * événements indésirables : RR 0,81 (IC 95 % 0,64-1,02, p=0,07, I²= 0 %). - <u>Ttt concomitant 5-14j vs ttt hybride 14j</u> * taux d'éradication (ITT) : 86,7 et 84,9 %, RR=1,03 (IC 95 % 0,97-1,08, p=0,37 I²= 0 % ??) * taux d'éradication (PP) : 92,9 et 92 %, RR=1,01 (IC 95 % 0,93-1,10, p=0,57 I²= 74 %) * événements indésirables : RR 1,18 (IC 95 % 0,99-1,41, p=0,07, I²=0 %).</p>	<p>- Pas de biais de publication identifié. - Qualité des études : score de Jadad ≥ 3 pour 10/10 études. - Variabilité des durées de ttt. - Hétérogénéité significative.</p>
-------------------------------------	---	---	---	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Hsu <i>et al.</i>, 2015 (135)</p>	<p>- 8 ECR. - Pays : Asie et Italie. - Ttt hybride 14j vs ttt séquentiel 10-14j : 5 études. - Ttt hybride 14j vs ttt concomitant 5-14j : 3 études.</p>	<p>- Ttt hybride vs ttt séquentiel : 627 et 617 patients respectivement. - Ttt hybride vs ttt concomitant : 370 et 480 patients respectivement.</p>	<p>- <u>Ttt hybride</u> : * taux d'éradication : 88,5 % en ITT et 93,3 % en PP * événements indésirables : 24,7 % (de 9,0 à 47,1 %) : principalement douleurs abdominales, diarrhée, dysgueusie, céphalées, légers à modérés le plus souvent. * Observance : 96,2 %. - <u>Comparaison ttt hybride 14j vs ttt séquentiel 10-14j</u> * taux d'éradication (ITT) : 87,2 et 84,5 %, RR=1,01 (IC 95 % 0,92-1,11, I²= 80 %). Populations non italiennes (analyse en sous-grp) : 89,9 et 81,7 %, RR=1,09 (IC 95 % 1,01-1,18). Populations italiennes (analyse en sous-grp) : 81,5 et 90,5 %, RR=0,90 (IC 95 % 0,83-0,98). Pas de différence significative quelle que soit la durée du ttt séquentiel : * événements indésirables : 24,8 et 24,4 % (ns) * observance : 95,4 et 96,3 % (ns). - <u>Comparaison ttt hybride 14j vs ttt concomitant 5-14j</u> * taux d'éradication (ITT) : 85,4 et 86,3 %, RR=0,98 (IC 95 % 0,93-1,02). Pas de différence significative ttt hybride 14j vs ttt concomitant 14j (exclusion des études avec ttt concomitant de 5j) : * événements indésirables : 34,4 et 37,1 % (ns) * observance : 95,9 et 94,4 % (ns).</p>	<p>- Variabilité des protocoles d'éradication : durée, type d'IPP, type d'imidazolé. - Hétérogénéité importante.</p>
<p>Kale-Pradhan <i>et al.</i>, 2015 (171)</p>	<p>- 6 ECR. - Pays : Asie 4, Europe 2.</p>	<p>- 738 patients dans le gp ttt séquentiel à base de fluoroquinolone. - 733 patients dans le gp ttt séquentiel standard (n=355) + trithérapie standard : (n=378). - Ciprofloxacine 1 étude, levofloxacine 5 études.</p>	<p>- <u>Ttt séquentiel à base de fluoroquinolone vs ttt séquentiel standard ou trithérapie standard à base de clarithromycine</u> : * taux d'éradication (ITT) : 87,8 % et 71,1 %, RR=1,21 (IC 95 % 1,09-1,35), I²= 74 % * événements indésirables (3 études) : 19 et 20 % (ns) * événements indésirables ayant entraîné un arrêt de ttt : 0,8 et 1,2 % (ns) * pas de différence significative d'efficacité du <u>ttt séquentiel à base de fluoroquinolone selon la durée du ttt, le type d'IPP, le type de fluoroquinolone (ciprofloxacine ou levofloxacine) ou la dose de fluoroquinolone.</u> - <u>Ttt séquentiel à base de fluoroquinolone vs trithérapie standard à base de clarithromycine (analyse en sous-groupes)</u> : * taux d'éradication (ITT) : 83,6 % et 64,0 %, RR=1,32 (IC 95 % 1,09-1,60). - <u>Ttt séquentiel à base de fluoroquinolone vs ttt séquentiel standard (analyse en sous-groupe)</u> * taux d'éradication (ITT) : 87,4 % et 78,6 %, RR=1,12 (IC 95 % 1,04-1,21).</p>	<p>- Pas d'aveugle dans les études, score de Jadad ≤ 3. - Hétérogénéité importante. - Pas de données d'efficacité sur les souches résistantes aux <u>fluoroquinolones.</u> - Pas de biais de publication identifié.</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Kim <i>et al.</i>, 2015 (137)</p>	<p>- 7 ECR (dont 3 multicentriques). - Pays : Asie 4, Europe 2, Amérique latine 1.</p>	<p>- 2 412 patients : 1 256 dans le gp ttt concomitant et 1 156 dans le gp quadrithérapie séquentielle. - Durée du ttt séquentiel : 10j (6 études), 14j (1 étude). - Durée du ttt concomitant : 5 (2 études), 7, 10 (3 études) ou 14j.</p>	<p>- Ttt concomitant 5-14j vs quadrithérapie séquentielle 10-14j : * taux d'éradication (ITT) : 86,1 % et 83,8 %, OR=1,12 (IC 95 % 0,80-1,57, p=0,53, I²=NR) * taux d'éradication (PP) : 89,5 % et 86,8 %, OR=1,15 (IC 95 % 0,79-1,68, p=0,45, I²=NR) * événements indésirables : 37,8 et 33,5 %, OR=1,23 (IC 95 % 0,97-1,56, p=0,09, I²=0%) * observance : 92,7 et 92,4 %, OR=0,95 (IC 95 % 0,72-1,24, p=0,68, I²=0 %). - Taux d'éradication (ITT) selon la durée du ttt concomitant (analyse en sous-groupes) : * ttt concomitant 10j vs ttt séquentiel 10j : OR=1,52 (IC 95 % 0,98-2,35, p=0,06, I²=NR) * ttt concomitant 5j vs ttt séquentiel 10j : OR=0,64 (IC 95 % 0,31-1,32, p=0,23, I²=NR) - Analyse des taux d'éradication selon l'existence d'une antibiorésistance (3 études) * résistance à la clarithro : 100 % vs 50-100 % * résistance au métronidazole : 95 à 100 % vs 86 à 96 % * résistance à la clarithro et au métronidazole : 67 à 100 % vs 33 à 50 %.</p>	<p>- Probable biais de publication. - Pas d'aveugle dans les études incluses. - Variabilité des durées de ttt. - Hétérogénéité significative.</p>
<p>Li <i>et al.</i>, 2015 (117)</p>	<p>- 143 ECR (efficacité), 99 ECR (tolérance).</p>	<p>- 32 056 patients (efficacité), 22180 (tolérance). - Age moyen : 47 ans. - Sex ratio (%H) : 53 %.</p>	<p>Voir texte.</p>	<p>- Hétérogénéité modérée. - Qualité des études incluses variable (pas toujours d'aveugle par ex.). - Pas d'évaluation des profils de sensibilité aux ATB de <i>H. pylori</i> dans la majorité des études. - Protocoles d'éradication variables (type d'IPP, d'ATB, dose, modalités d'administration).</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Lopez-Gongora et al., 2015 (113)</p>	<p>- 13 études : 6 ECR et 3 quasi ECR en 1^{re} ligne, 4 ECR en 2^e ligne, pas d'étude en 3^e ligne. - Pays : NR.</p>	<p>- Ttt de 1^{re} ligne : 1 958 patients * gp ttt probabiliste : trithérapie (IPP+ 2 ATB parmi les suivants : amoxi, clarithromycine, métronidazole, tinidazole, levofloxacine 7-14j (11 études), quadrithérapie avec bismuth (1 étude). * gp ttt guidé : IPP+amoxi+clarithro si sensible à la clarithro, IPP+amoxi+nitroimidazole si résistant à la clarithro 7-14j. - Ttt de 2^{ème} ligne : 455 patients. - Endoscopie chez tous les patients (randomisation après l'endoscopie). - Souches résistantes : 7 à 54 %. - Méthode d'analyse de la sensibilité bact : Etest, dilution en gélose principalement.</p>	<p>- Taux d'éradication ttt guidé par sensibilité bact vs ttt probabiliste en 1^{re} ligne (ITT) : * RR=1,16 (IC95 % 1,1-1,23, p<0,00001, I²=33 %). * NNT=8. - Taux d'éradication ttt guidé par sensibilité bact vs ttt probabiliste en 2^e ligne (ITT) : * RR=1,11 (IC95 % 0,82-1,51, p=0,5, I²=87 %). - Analyse en sous-groupes : Ttt probabiliste par quadrithérapie avec bismuth (RR=1,18 (IC95 % 1,11-1,26, p<0,00001, I²=26 %) - Evénements indésirables : légers à modérés le plus souvent (26 à 65 % des patients), sévères dans 1 étude (4 % des patients).</p>	<p>- Probable biais de publication (funnel plot). - Risque de biais modéré à élevé dans la plupart des études.</p>
---	---	--	--	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Losurdo <i>et al.</i>, 2015 (131)</p>	<p>- 7 ECR. - Pays : Asie 4, Amérique du Sud 1, Turquie 2.</p>	<p>- 2 710 patients. - Adultes (10/11 études), âge moyen 40 ans.</p>	<p>- Taux d'éradication (ITT) de la méta-analyse : * trithérapie 14j vs quadrithérapie 10j : 80,6 % et 81,9 %, RR=0,99 (IC 95 % 0,94-1,05, p=0,75, I²=51 %). - Effet de la résistance à la clarithro sur le taux d'éradication trithérapie 14j vs quadrithérapie 10j (analyse en sous-groupes) : * pays à taux de résistance élevé (> 15 %) : 81,1 et 84,1 %, RR=0,95 (IC 95 % 0,90-1,00, p=0,03, I²=6 %) * pays à taux de résistance faible (< 15 %) : 80,2 et 80,0%, RR=1,02 (IC 95 % 0,95-1,11, p=0,56, I²=57 %). - Effet de la résistance au métronidazole sur le taux d'éradication trithérapie 14j vs quadrithérapie 10j (analyse en sous-groupes) : * pays à taux de résistance élevé (> 15 %) : 80,2 et 82,7 %, RR=0,99 (IC 95 % 0,91-1,08, p=0,82, I²=67 %) * pays à taux de résistance faible (< 15 %) : 81,1 et 80,9 %, RR=0,98 (IC 95 % 0,93-1,03, p=0,49, I²=4 %). - Fréquence des effets indésirables (6 études). * Quadrithérapie 10j vs trithérapie 14j : 13 et 10 %, RR=1,21 (IC 95 % 0,95-1,54, p=0,12).</p>	<p>- Pas d'étude européenne incluse - Pas de biais de publication identifié</p>
<p>Teng <i>et al.</i>, 2015 (151)</p>	<p>- 15 ECR. - Pays : NR. - Comparaison esoméprazole vs oméprazole chez les patients infectés par <i>H. pylori</i> : 8 études. * esoméprazole 40 mg vs oméprazole 20 mg : 3 études * esoméprazole 20 mg vs oméprazole 20 mg : 3 études.</p>	<p>- Comparaison esoméprazole vs oméprazole chez les patients infectés par <i>H. pylori</i> : 2 598 patients, âge moyen 39 à 59 ans. - Ttts : trithérapies * amoxi + clarithro 6 études * métronidazole + clarithro 2 études * durée du ttt ATB 7j dans 8/8 études, durée de l'IPP 7j dans 5 études, 4 semaines dans 3 études.</p>	<p>- Esoméprazole 40 mg vs oméprazole 20 mg : taux d'éradication (ITT) : RR=1, 16 (IC95 % 1,01-1,32, I²=53 %). - Esoméprazole 20 mg vs oméprazole 20 mg : taux d'éradication (ITT) : RR=1, 01 (IC95 % 0,96-1,05, I²=0 %). - Pas de différence significative d'événements indésirables.</p>	<p>- Trithérapie de 7j le plus souvent qui n'est plus recommandée. - Qualité des études incluses variable (pas toujours d'aveugle par ex.).</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Feng <i>et al.</i>, 2014 (122)</p>	<p>- 36 ECR. - Pays : Asie 19, Europe 11, Amérique latine 3, Afrique du Nord 2, Amérique du Nord 1.</p>	<p>- 10 316 patients : 4 901 dans le gp quadrithérapie séquentielle, 5 415 dans le gp trithérapie.</p>	<p>- Taux d'éradication (ITT) de la méta-analyse : * quadrithérapie 10j vs trithérapie 7 à 14j : 84,1 % et 75,1 %, RR=1,13 (IC 95 % 1,09-1,17, p< 0,00001, I²= 73 %), NNT= 10 - Taux d'éradication selon la durée de la trithérapie (analyse en sous-groupes) : * quadrithérapie 10j vs trithérapie 7j (19 études) : 88,3 % et 72,8 %, RR=1,21 (IC 95 % 1,18-1,25, p< 0,00001, I²= 7%), NNT= 7 * quadrithérapie 10j vs trithérapie 10j (15 études) : 79,8 % et 74,0 %, RR=1,08 (IC 95 % 1,03-1,14, p=0,004, I²= 57 %), NNT= 17 * quadrithérapie 10j vs trithérapie 14j (6 études) : 82,0 % et 80,8 %, RR=1,03 (IC 95 % 0,96-1,11, p=0,39, I²= 72 %). - Taux d'éradication selon l'existence d'une résistance (analyse en sous-groupes) : * résistance à la clarithromycine (4 études) : quadrithérapie 10j vs trithérapie 7 à 14j : 80,9 % et 40,7 %, RR=1,98 (IC 95 % 1,33-2,94, p=0,0007) * résistance au métronidazole (4 études) : quadrithérapie 10j vs trithérapie 7 à 14j : 85,8 % et 83,9 %, RR=1,02 (IC 95 % 0,87-1,20, p=0,77) * résistance à la clarithromycine et au métronidazole (3 études) : quadrithérapie 10j vs trithérapie 7 à 14j : 48,3 % et 48 %, RR=0,94 (IC 95 % 0,63-1,42, p=0,78) - Fréquence des effets indésirables (26 études) : * quadrithérapie 10j vs trithérapie 7 à 14j : 19,0 % et 18,2 %, RR=1,01 (IC 95 % 0,91-1,13, p=0,80).</p>	<p>- Absence d'aveugle dans la majorité des études (34/36). - Hétérogénéité importante. - Pas de biais de publication identifié. - Analyse de sensibilité : pas d'impact sur les résultats.</p>
---------------------------------------	---	--	---	---

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Kim <i>et al.</i>, 2014 (123)</p>	<p>- 9 ECR (dont 3 multicentriques). - Pays : Asie.</p>	<p>- 3 074 patients : 1 564 dans le gp quadrithérapie séquentielle, 1 509 dans le gp trithérapie.</p>	<p>- Comparaison des taux d'éradication : * quadrithérapie 10j vs trithérapie 7 à 14j (ITT) : 81,3 % et 70,8 %, OR=1,77 (IC 95 % 1,48-2,12, p=0,000) * quadrithérapie 10j vs trithérapie 7 à 14j (PP) : 87,6 % et 77,1 %, OR=1,99 (IC 95 % 1,60-2,48, p=0,000) - Pas de différence d'événements indésirables : OR=0,95 (IC 95 % 0,80-1,13, p=0,56). - Comparaison des taux d'éradication selon la durée de la trithérapie (analyse en sous-groupe) : * quadrithérapie 10j vs trithérapie 7j (5 études) (ITT) : OR=1,79 (IC 95 % 1,36-2,36, p=0,000) * quadrithérapie 10j vs trithérapie 10j (3 études) (ITT) : OR=1,65 (IC 95 % 1,17-2,32, p=0,004) * quadrithérapie 10j vs trithérapie 14j (3 études) (ITT) : OR=1,45 (IC 95 % 0,88 -2,38, p=0,15) - Comparaison des taux d'éradication selon l'utilisation de métronidazole ou tinidazole (analyse en sous-groupe) : * quadrithérapie (métronidazole) 10j vs trithérapie (6 études) (ITT) : OR=1,40 (IC 95 % 0,68-2,88, p=0,36) * quadrithérapie (tinidazole) 10j vs trithérapie (3 études) (ITT) : OR=1,43 (IC 95 % 1,03-2,00, p=0,034).</p>	<p>- Pas de biais de publication identifié. - Qualité des études incluses : score de Jadad ≥ 3 dans 8/9 études. - Hétérogénéité significative. - Inclusion dans l'analyse de traitements d'éradication variables en durée (trithérapie 7, 10 ou 14j) ou en types d'ATB (quadrithérapie séquentielle avec métronidazole ou tinidazole). - Etudes asiatiques uniquement.</p>
--------------------------------------	---	---	--	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Peedikayil et al., 2014 (147)</p>	<p>- 7 ECR. - Pays : Asie 4, Europe 2, Moyen Orient 1.</p>	<p>- 1 782 patients (888 dans le gp lévofloxacine, 894 dans le gp clarithromycine). - Trithérapie standard à base de clarithromycine : IPP+amoxicilline+ clarithromycine. - Trithérapie à base de lévofloxacine : IPP+amoxicilline+lévofloxacine 4 études, IPP+clarithromycine +lévofloxacine 2 études, IPP+azithromycine+ lévofloxacine 1 étude.</p>	<p>- Comparaison trithérapie standard à base de clarithromycine vs trithérapie à base de lévofloxacine 7j : * taux d'éradication ITT : 81,4 et 79,5 %, RR=0,97 (IC95 % 0,93-1,02), I²=71 % * événements indésirables : 5,4 et 5,3 %, RR=1,06 (IC95 % 0,72-1,57) I²=88 %.</p>	<p>- Majorité d'études asiatiques. - Score de Jadad à 3 pour 6/7 études. - Inclusion dans l'analyse de protocoles de trithérapie à base de lévofloxacine variables. - Hétérogénéité importante, non investiguée. - Pas de biais de publication identifié.</p>
--------------------------------------	--	---	--	---

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Wang <i>et al.</i>, 2014 (136)</p>	<p>- 6 ECR. - Pays : Asie 3, Italie 3. - Ttt hybride 14j vs ttt séquentiel 10-14j : 5 études. - Ttt hybride 14j vs ttt concomitant 5-14j : 3 études.</p>	<p>- 1 985 patients (ttt hybride 935, ttt concomitant 480, ttt séquentiel 570).</p>	<p>- <u>Ttt hybride 14j vs séquentiel 10-14j</u> * taux d'éradication (ITT) : 87,4 et 84,7 %, RR=1,02 (IC 95 % 0,93-1,12, p=0,80, I²= 0 %) * taux d'éradication (PP) : 92,5 et 87,5 %, RR=1,03 (IC 95 % 0,94-1,13) * événements indésirables : RR 1,14 (IC 95 % 0,87-1,48, p=0,32, I²= 13 %) * observance : > 95 % dans les 2 grp, RR 1,00 (IC 95 % 0,90-1,10) * Taux d'éradication (ITT) ttt hybride vs ttt séquentiel selon la durée du ttt séquentiel (analyse en sous-groupes) : Ttt séquentiel 10j : RR=1,02 (IC 95 % 0,91-1,12). Ttt séquentiel 14j : RR=1,03 (IC 95 % 0,87-1,21). * Taux d'éradication (ITT) selon la dose d'IPP (analyse en sous-groupe) : IPP 40 mg : RR=1,07 (IC 95 % 0,95-1,20). IPP 20 mg : RR=0,95 (IC 95 % 0,83-1,10).</p> <p>- <u>Ttt hybride 14j vs ttt concomitant 5-14j</u> * taux d'éradication (ITT) : 85,4 et 86,3 %, RR=0,99 (IC 95 % 0,89-1,10, p=0,96, I²= 0 %) * taux d'éradication (PP) : 91,5 et 92,5 %, RR=0,99 (IC 95 % 0,89-1,10) * événements indésirables : RR 0,89 (IC 95 % 0,73-1,08, p=0,97, I²= 0 %) * observance : > 95 % dans les 2 grp, RR 1,01 (IC 95 % 0,89-1,15) * Taux d'éradication (ITT) ttt hybride vs ttt concomitant selon la durée du ttt concomitant (analyse en sous-groupe) : Ttt concomitant 5j : RR=1,00 (IC 95 % 0,85-1,18). Ttt concomitant 14j : RR=0,99 (IC 95 % 0,87-1,12). * Taux d'éradication (ITT) selon la dose d'IPP (analyse en sous-groupes) : IPP 40 mg : RR=0,99 (IC 95 % 0,84-1,16). IPP 20 mg : RR=0,99 (IC 95 % 0,85-1,14).</p>	<p>- Qualité des études incluses variable (pas d'aveugle par ex., effectifs faibles). - Pas de biais de publication identifié.</p>
---------------------------------------	--	---	---	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Xiao <i>et al.</i>, 2014 (146)</p>	<p>- 9 ECR. - Pays : Asie 5, Espagne 2, Italie 2. - Durée du ttt 7j pour le 2 gpes : 7 études. - Durée du ttt 10j pour le 2 gpes : 3 études.</p>	<p>- 2 512 patients (1 275 dans le gp lévofloxacine et 1 237 dans le gp clarithromycine).</p>	<p>- <u>Trithérapie à base de lévofloxacine 7-10 j vs trithérapie à base de clarithromycine 7-10j</u> * taux d'éradication (ITT) : 80,2 et 77,4 %, RR=1,03 (IC 95 % 0,94-1,13) * événements indésirables et événements indésirables ayant entraîné un arrêt du ttt : ns</p> <p>- <u>Comparaison des taux d'éradication (ITT) (Analyse en sous-groupe)</u> * selon la durée de ttt dans les 2 groupes 7 jours : RR=1,00 (0,90-1,10) 10 jours : RR=1,17 (1,03-1,32) * selon le pays de réalisation de l'étude Europe : RR=1,15 (IC 95 % 1,06-1,23) Asie : OR=0,91 (IC 95 % 0,86-0,97)</p>	<p>- Pas d'aveugle dans la plupart des études. - Variabilité des trithérapies (molécules et doses). - Hétérogénéité importante. - Pas de données d'efficacité sur les souches résistantes aux fluoroquinolones. - Pas de biais de publication identifié.</p>
<p>Ye <i>et al.</i>, 2014 (145)</p>	<p>- 10 ECR. - Pays : Asie 5, Europe 5.</p>	<p>- 2 676 patients (1 455 caucasiens et 1 221 asiatiques)</p>	<p>- <u>Trithérapie à base de lévofloxacine 7-10j vs trithérapie à base de clarithromycine 7-10j</u> * taux d'éradication (ITT) : 81,5 et 77,2 %, OR=1,28 (IC 95 % 0,88-1,85), I²= 70 % * taux d'éradication (PP) : 84,5 et 81,2 % OR=1,23 (IC 95 % 0,82-1,84), I²= 70 % * événements indésirables : 20,7 et 21,9 %, OR=0,87 (IC 95 % 0,59-1,29), I²= 0 %</p> <p>- <u>Trithérapie à base de lévofloxacine 7-10j vs trithérapie à base de clarithromycine 7-10j</u> * taux d'éradication (ITT) chez les caucasiens : OR=1,76 (IC 95 % 1,34-2,22) * taux d'éradication (ITT) chez les asiatiques : OR=0,85 (IC 95 % 0,47-1,52)</p>	<p>- Pas d'aveugle dans les études, score de Jadad médian= 3. - Variabilité des trithérapies ((molécules, dose, durée). - Hétérogénéité importante. - Pas de données d'efficacité sur les souches résistantes aux fluoroquinolones. - Pas de biais de publication identifié.</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Gatta <i>et al.</i>, 2013 (125)</p>	<p>- 46 ECR (dont 11 abstracts). - Pays : Asie 27, Europe 15 (dont 12 en Italie), Afrique du Nord 2, Amérique du Sud : 2. - Ttt séquentiel 10j vs trithérapie à base de clarithro 7j : 22 études. - Ttt séquentiel 10j vs trithérapie à base de clarithro 10j : 14 études. - Ttt séquentiel 10j vs trithérapie à base de clarithro 14j : 7 études. - Ttt séquentiel 10j vs quadrithérapie avec bismuth 10 à 14j : 5 études. - Ttt séquentiel 10j vs quadrithérapie sans bismuth (ou ttt concomitant=IPP+ amoxi+ clarithro+ métronidazole) 5 ou 10j) : 6 études. - Ttt séquentiel 10j vs ttt séquentiel 14j : 2 études. - Ttt séquentiel 10j std vs ttt séquentiel à base de lévofloxacine (1000 mg/j ou 500 mg/j) : 3 études. - Ttt séquentiel 10j vs ttt hybride (IPP+ amoxi 7j puis IPP+ amoxi + clarithro+ métronidazole 7j) : 2 études.</p>	<p>- Ttt séquentiel 10j vs trithérapie 7j : 2 449 et 2 566 patients respectivement. - Ttt séquentiel 10j vs trithérapie 10j : 1 368 et 1 378 patients respectivement. - ttt séquentiel 10j vs trithérapie 14j : 1 224 et 1 227 patients respectivement. - Ttt séquentiel 10j vs quadrithérapie avec bismuth : 546 et 545 patients respectivement. - Ttt séquentiel 10j vs quadrithérapie sans bismuth : 1 039 et 1 031 patients respectivement. - Ttt séquentiel 10j vs ttt séquentiel 14j : 340 patients dans chaque gp. - Ttt séquentiel 10j std vs ttt séquentiel à base de lévofloxacine : 355 et 356 patients respectivement. - Ttt séquentiel 10j vs ttt hybride : 300 patients dans chaque gp.</p>	<p>- <u>Ttt séquentiel 10j vs trithérapie à base de clarithro 7 j</u> * taux d'éradication (ITT) : 86,5 et 71,5 %, RR=1,21 (IC 95 % 1,17-1,25, I²= 29 %), NNT= 6 * événements indésirables : RR 1,11 (IC 95 % 0,97-1,27, I²= 0 %) - <u>Ttt séquentiel 10j vs trithérapie à base de clarithro 10 j</u> * taux d'éradication (ITT) : 84,3 et 75,3 %, RR=1,11 (IC 95 % 1,04-1,19, I²= 67%), NNT= 10 * événements indésirables : RR 0,94 (IC 95 % 0,79-1,13, I²= 0 %) - <u>Ttt séquentiel 10j vs trithérapie à base de clarithro 14 j</u> * taux d'éradication (ITT) : 80,8 et 81,3 %, RR=1,00 (IC 95 % 0,94-1,06, I²= 54%) * événements indésirables : RR 0,98 (IC 95 % 0,76-1,33, I²= 0 %) - <u>Ttt séquentiel 10j vs quadrithérapie avec bismuth 10 à 14j</u> * taux d'éradication (ITT) : 86,2 et 84,9 %, RR=1,01 (IC 95 % 0,95-1,06, I²= 21 %) (pas d'impact de la durée de la quadrithérapie avec bismuth sur les résultats) * événements indésirables : RR 1,08 (IC 95 % 0,71-1,63, I²= 26 %) - <u>Ttt séquentiel 10j vs quadrithérapie sans bismuth (ttt concomitant)</u> * taux d'éradication (ITT) : 81,7 et 81,3 %, RR=0,99 (IC 95 % 0,94-1,05, I²= 52 %) (pas d'impact de la durée de la quadrithérapie sans bismuth sur les résultats) * événements indésirables : RR 0,92 (IC 95 % 0,77-1,10, I²= 33 %) - <u>Ttt séquentiel 10j vs ttt séquentiel 14j</u> * taux d'éradication (ITT) : 87,6 et 89,7 % * événements indésirables : pas de différence significative.</p>	<p>- Qualité des études incluses : seulement 4/46 à faible risque de biais (pas d'aveugle dans la majorité des études). - Majorité d'études asiatiques. - Biais de publication identifiés. - Hétérogénéité parfois significative.</p>
	<p>- Taux d'éradication du ttt séquentiel en</p>		<p>service évaluation de la pertinence des soins et amélioration des pratiques et des parcours / mai 2017</p>	

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Gatta <i>et al.</i>, 2013 (125)(suite)</p>			<p>(suite) <u>- Ttt séquentiel 10j std vs ttt séquentiel à base de lévofloxacine</u> * taux d'éradication (ITT) lévofloxacine 1000 mg/j : 78,7 et 90 % lévofloxacine 500 mg/j : 79,5 et 89,6 % (pas de différence significative avec le 1000 mg) * événements indésirables lévofloxacine 1000 mg/j : 24,4 et 24,3 % lévofloxacine 500 mg/j : 14,3 et 13,8 % <u>- Ttt séquentiel 10j vs ttt hybride</u> * taux d'éradication (ITT) : 81,0 et 86,6 % * évènements indésirables : 23 et 27 % <u>- Taux d'éradication (ITT) chez des patients avec résistance à la clarithro</u> * ttt séquentiel : 72,8 % * ttt séquentiel > trithérapie 7j ou 10j * ttt séquentiel vs trithérapie 14j, quadrithérapie sans bismuth, ttt séquentiel à base de lévofloxacine : pas de différence significative <u>- Taux d'éradication (ITT) chez des patients avec résistance au métronidazole</u> * ttt séquentiel : 86,4 % * ttt séquentiel > trithérapie 7j ou 10j * ttt séquentiel < trithérapie 14j * ttt séquentiel vs quadrithérapie sans bismuth, ttt séquentiel à base de lévofloxacine : pas de différence significative <u>- Taux d'éradication (ITT) chez des patients avec résistance à la clarithro et au métronidazole</u> * ttt séquentiel : 37 % * ttt séquentiel < ttt séquentiel à base de lévofloxacine</p>	
---	--	--	---	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Kate <i>et al.</i>, 2013 (172)</p>	<p>- 17 ECR. - Pays : Asie 13, Europe 3, Amérique latine 1.</p>	<p>- Nb de patients : * études asiatiques : 1 261 dans le gp quadrithérapie séquentielle, 1 386 dans le gp trithérapie ; * études européennes : 225 dans le gp quadrithérapie séquentielle, 223 dans le gp trithérapie ; * étude sud-américaine : 486 dans le gp quadrithérapie séquentielle, 488 dans le gp trithérapie.</p>	<p>- Taux moyens d'éradication : * études asiatiques (13 études) : 72,2 à 93,7 % dans le gp quadrithérapie séquentielle (10/14j), 45,3 à 90,7 % dans le gp trithérapie (7/10/14j) ; * études européennes (3 études, Italie, Pologne, Belgique) : 81,9 à 86,5 % dans le gp quadrithérapie séquentielle (10j), 66 à 71,9% dans le gp trithérapie (7j) ; * étude sud-américaine (1 étude) : 76,5 % dans le gp quadrithérapie séquentielle (10j), 82,2% dans le gp trithérapie (14j). - Comparaison taux d'éradication : * études asiatiques (13 études) : ✓ Quadri 10j vs tri 7j : quadri > tri 4/5, quadri < tri 1/5 ✓ Quadri 10j vs tri 10j : Quadri > tri 1/2, pas de différence significative 1/2 ✓ Quadri 10j vs tri 14j : Quadri > tri 1/2, pas de différence significative 1/2 ✓ Quadri 14j vs tri 14j : quadri > tri 4/4 * études européennes (3 études) : taux quadrithérapie séquentielle 10j > trithérapie 7j dans 2/3 études, non significativement différent dans 1/3 études ; * étude sud-américaine (1 étude) : pas de différence significative entre quadrithérapie séquentielle 10j et trithérapie 14j. - Comparaison observance (16/17 études) : pas de différence significative entre quadrithérapie séquentielle (87 à 100 %) et trithérapie (88,1 à 100 %), quelle que soit la durée de ttt. - Comparaison effets indésirables (15/17 études) : pas de différence significative entre quadrithérapie séquentielle et trithérapie, quelle que soit la durée de ttt dans 14/15 études, plus d'effets indésirables dans le gp quadrithérapie (std) dans 1 étude. Effets indésirables rapportés : diarrhée, douleur abdominales, ballonnements, nausées, vomissements, aphtes, céphalées. - Comparaison coûts (3/17 études, Asie) : coûts quadrithérapie séquentielle 10 ou 14j < coût trithérapie 10 ou 14j.</p>	<p>- Inclusion dans l'analyse de traitements d'éradication variables en durée (trithérapie 7, 10 ou 14j, quadrithérapie séquentielle 5 ou 7j), types d'ATB (quadrithérapie séquentielle std ou avec tétracycline ou lévofloxacine). - Qualité des études incluses NR. - Pas d'évaluation des profils de sensibilité aux ATB de <i>H. pylori</i> dans la majorité des études.</p>
---------------------------------------	---	---	---	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Marin <i>et al.</i>, 2013 (153)</p>			<p>- Traitement de 2^e ligne après échec d'une trithérapie IPP+amoxicilline+clarithromycine</p> <p>* trithérapie IPP+amoxicilline+clarithromycine une nouvelle fois (12 études, 265 patients) : taux d'éradication 46 % (IC 95% 34-58), I²=73 %</p> <p>* trithérapie IPP+amoxicilline+métronidazole 7j (24 études, 1 611 patients) : taux d'éradication 87 % (IC 95 % 84-91), I²=75 %</p> <p>* trithérapie IPP+amoxicilline+métronidazole 7-14j vs IPP+amoxicilline+lévofloxacine 7j (2 études) : OR=0,27 (IC95 % 0,04-1,79)</p> <p>* quadrithérapie avec bismuth 7 jours (29 études, 2 097 patients) : taux d'éradication 76 % (IC 95% 72-80), I²=78 %</p> <p>* quadrithérapie avec bismuth 10 jours (2 études, 142 patients) : taux d'éradication 77 % (IC 95% 60-93), I²=76 %</p> <p>* quadrithérapie avec bismuth 14 jours (12 études, 831 patients) : taux d'éradication 82 % (IC 95% 76-88), I²=82 %</p> <p>* trithérapie IPP+amoxicilline+lévofloxacine (19 études) : taux d'éradication 76 % (IC 95 % 72-81), I²=84 %</p> <p>* trithérapie IPP+amoxicilline+lévofloxacine 7-10j vs quadrithérapie avec bismuth (6 études) : OR=1,74 (IC95 % 0,83-1,67), I²=79 %</p> <p>* trithérapie IPP+amoxicilline+lévofloxacine 7j vs quadrithérapie avec bismuth (4 études, 586 patients) : OR=0,92 (IC95% 0,51-1,64), I²=57 %</p> <p>* trithérapie IPP+amoxicilline+lévofloxacine 10j vs quadrithérapie avec bismuth : différence d'efficacité en faveur de la trithérapie (données non présentées).</p> <p>- Traitement de 2^e ligne après échec d'une quadrithérapie séquentielle</p> <p>* trithérapie IPP+amoxicilline+lévofloxacine (5 études, 86 patients) : taux d'éradication 81 % (IC95% 71-91), I²=28 %.</p>	<p>- Hétérogénéité importante.</p> <p>- Qualité méthodologique des études incluses variable.</p>
--	--	--	--	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Venerito <i>et al.</i>, 2013 (126)</p>	<p>- 12 ECR - Pays : Asie 7, Europe 5, Australie 1, Amérique du Nord 1 - Trithérapie 7j vs quadrithérapie avec bismuth 7j : 4 études - Trithérapie 10-14j vs quadrithérapie avec bismuth 10-14j : 5 études - Trithérapie 7j vs quadrithérapie avec bismuth 10j : 2 études</p>	<p>- 2 753 patients</p>	<p>- Quadrithérapie avec bismuth 7-14j vs trithérapie 7-14j : * taux d'éradication (ITT) : 77,6 et 68,9 %, Risk difference (RD) =0,06 (IC 95 % -0,01-0,13, ns, I²=78 %) * événements indésirables : 46 et 46,3 %, ns * observance : 92 et 96 %, RD=-0,03 (IC 95 % -0,05-0,00, ns) - Quadrithérapie avec bismuth 10j vs trithérapie 7j vs (analyse en sous-grp) : * taux d'éradication (ITT) : 83 et 58 %, RD=0,25 (IC 95 % 0,18-0,32, s) - Quadrithérapie avec bismuth 7j vs trithérapie 7j (analyse en sous-grp) : * taux d'éradication (ITT) : 81 et 79 %, RD=0,015 (IC 95 % -0,05-0,08, ns) - Quadrithérapie avec bismuth 10j vs trithérapie 10j (analyse en sous-grp) : * taux d'éradication (ITT) : 82 et 79 %, RD=-0,048 (IC 95 % -0,18-0,08, ns) - Taux d'éradication de la trithérapie souches sensibles vs souches résistantes à la clarithro : 88 et 14,3 %, RD=0,75 (IC 95 % 0,63-0,87, s) - Taux d'éradication de la quadrithérapie avec bismuth souches sensibles vs souches résistantes au métronidazole : 92 et 84,2 %, RD=0,09 (IC 95% -0,06-0,25, ns) - Souches résistantes à la clarithro et au métronidazole – taux d'éradication quadrithérapie avec bismuth vs trithérapie : RD=26,52 (IC95 % 3,43-205,26, s)</p>	<p>- Pas de biais de publication identifié. - Variabilité des posologies utilisées pour la quadrithérapie avec bismuth. - Hétérogénéité importante. - Différences de résultat entre le corps de l'article et le résumé ! - Certaines données non présentées (ex : forrest plot pour les événements indésirables).</p>
---	---	-------------------------	---	---

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Yoon <i>et al.</i>, 2013 (124)</p>	<p>- 17 ECR - Pays : Asie</p>	<p>- 3 419 patients : 1 591 dans le gp quadrithérapie séquentielle, 1 828 dans le gp trithérapie</p>	<p>- Taux d'éradication (ITT) de la méta-analyse. * quadrithérapie 10j vs trithérapie 7 à 14j : 81,8 % et 74,3 %, RR=1,10 (IC 95 % 1,04-1,16, p= 0,0005, I²= 61%), NNT= 14 - Taux d'éradication selon la durée de la trithérapie (analyse en sous-groupe) * quadrithérapie 10j vs trithérapie 7j (10 études) : 81,4 % et 70,6 %, RR=1,15 (IC 95 % 1,09-1,22, p< 0,00001, I²= 37%), NNT= 9 * quadrithérapie 10j vs trithérapie 10j (5 études) : 76,2 % et 73,1 %, RR=1,05 (IC 95 % 0,93-1,20, p=0,42, I²= 76 %) * quadrithérapie 10j vs trithérapie 14j (4 études) : 85,0 % et 80,3 %, RR=1,06 (IC 95% 1,01-1,11, p=0,02, I²= 48 %) - Taux d'éradication selon l'utilisation de métronidazole ou tinidazole (analyse en sous-groupe) * quadrithérapie (métronidazole) 10j vs trithérapie (9 études) : 81,7 % et 74,5 %, RR =1,10 (IC 95 % 1,01-1,19, p=0,03, I²= 71 %) * quadrithérapie (tinidazole) 10j vs trithérapie (8 études) : 80,2 % et 73,8 %, RR =1,09 (IC 95 % 1,03-1,14, p=0,002) - Taux d'éradication selon la pathologie (ulcère peptique ou dyspepsie) (analyse en sous-groupe) * quadrithérapie 10j vs trithérapie en cas d'ulcère peptique (5 études) : 80,3 % et 67,4 %, RR =1,19 (IC 95 % 1,11-1,29, p<0,0001) * quadrithérapie 10j vs trithérapie en cas de dyspepsie (5 études) : 81,4 % et 71,9 %, RR =1,14 (IC 95 % 0,97-1,34, p=0,11) - Fréquence des effets indésirables (15 études) * quadrithérapie 10j vs trithérapie 7 à 14j : 22,6 % et 21,5 %, RR=0,98 (IC 95 % 0,87-1,10, p=0,73 I²= 0 %)</p>	<p>- Qualité des études incluses : score de Jadad ≥ 3 dans 10/16 études. - Inclusion dans l'analyse de traitements d'éradication variables en durée (trithérapie 7, 10 ou 14j) ou en types d'ATB (quadrithérapie séquentielle avec métronidazole ou tinidazole). - Etudes asiatiques uniquement. - Hétérogénéité significative. - Biais de publication identifié - Analyse de sensibilité : pas d'impact sur les résultats.</p>
---------------------------------------	-----------------------------------	--	--	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Yuan <i>et al.</i>, 2013 (129)</p>	<p>- 75 ECR. - Trithérapie std (IPP+ 2 ATB) : 59 études. - Quadrithérapie avec bismuth (IPP+bismuth+2 ATB) : 6 études. - Quadrithérapie sans bismuth (IPP+ 3 ATB) : 1 étude. - IPP dual thérapie ; 2 études. - Quadrithérapie avec bismuth avec anti-H2 : 3 études. - Trithérapie avec bismuth avec anti-H2 : 2 études. - Trithérapie incluant 2 ATB + anti-H2 : 3 études. - Trithérapie incluant 2 ATB + bismuth : 2 études.</p>	<p>- Trithérapie std (IPP+ clarithro+amoxi, IPP+clarithro+nitroimidazole, IPP+amoxi+nitroimidazole, IPP+amoxi+quinolone, IPP+clamoxy+nitrofurane) : 7 722 patients. - Quadrithérapie avec bismuth avec IPP : 1 157 patients. - Quadrithérapie sans bismuth (IPP+ levoflo+nitazoxanide + doxycycline) : 180 patients.</p>	<p>Trithérapie standard - <u>Comparaison des taux d'éradication</u> * Trithérapie std 7j vs 14j (45 études) : 72,9 et 81,9 %, RR=0,66 (IC 95 % 0,60-0,74), NNT=11 Trithérapie std 7j vs 14j incluant IPP+ clarithro+ amoxi (34 études) (analyse en sous-grp) : 74,9 et 83,5 %, RR=0,65 (IC 95 % 0,57-0,75), NNT=12 Trithérapie std 7j vs 14j incluant IPP+ amoxi + nitroimidazole (10 études) (analyse en sous-grp) : 72,7 et 82,0 %, RR=0,67 (IC 95 % 0,52-0,86), NNT=11 Trithérapie std 7j vs 14j incluant IPP+ amoxi + quinolone (2 études) (analyse en sous-grp) : 42,0 et 78,5 %, RR=0,37 (IC 95 % 0,16-0,83), NNT=3 Pas de différence significative pour les autres trithérapies. * Trithérapie std 7j vs 10j (24 études) : 75,7 et 79,9%, RR=0,80 (IC 95 % 0,72-0,89), NNT=21 Trithérapie std 7j vs 10j incluant IPP+ clarithro+ amoxi (17 études) (analyse en sous-grp) : 76,2 et 80,5%, RR=0,80 (IC 95% 0,70-0,91) Pas de différence significative pour les autres trithérapies. * Trithérapie std 10j vs 14j (12 études) : 78,5 et 84,4 %, RR=0,72 (IC 95 % 0,58-0,90), NNT=17 Trithérapie std 10j vs 14j incluant IPP+ clarithro+ amoxi (10 études) (analyse en sous-grp) : 79,7 et 85,8 %, RR=0,69 (IC 95 % 0,52-0,91) Pas de différence significative pour les autres trithérapies. - <u>Comparaison des taux d'événements indésirables :</u> * Trithérapie std 7j vs 14j : 15,5 et 19,4 %, RR=1,21 (IC 95 % 1,06-1,37), NNT=31 Trithérapie std 7j vs 14j incluant IPP+ clarithro+ amoxi (10 études) (analyse en sous-grp) : 16,0 et 19,6 %, 1,21 (IC 95% 1,06-1,39) * Pas de différence significative d'événements indésirables pour les autres durées comparées. * Pas de différence significative de patients ayant arrêté le ttt en raison d'EI pour les différentes durées comparées.</p>	<p>- Hétérogénéité significative. - Qualité des études incluses variable (pas toujours d'aveugle par ex.). - Pas d'évaluation des profils de sensibilité aux ATB de <i>H. pylori</i> dans la majorité des études. - Protocoles d'éradication variables (type d'IPP, d'ATB, dose, modalités d'administration).</p>
---------------------------------------	---	--	---	---

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Yuan <i>et al.</i>, 2013 (129) (suite)</p>			<p>Quadrithérapie avec bismuth (IPP+2 ATB+ bismuth)</p> <p>- <u>Comparaison des taux d'éradication</u></p> <p>* Quadrithérapie avec bismuth 7j vs 14j (3 études) : 69,1 et 77,9 %, RR=0,71 (IC 95 % 0,44-1,15)</p> <p>* Quadrithérapie avec bismuth 7j vs 10j (2 études) : 81,9 et 87,4 %, RR=0,70 (IC 95 % 0,43-1,14)</p> <p>* Quadrithérapie avec bismuth 10j vs 14j (1 étude) : 92,6 et 91,6 %, RR=1,13 (IC 95 % 0,59-2,18)</p> <p>- <u>Comparaison des taux d'événements indésirables</u></p> <p>* Quadrithérapie avec bismuth 7j vs 14j (3 études) : 13,9 et 15,8 %, RR=1,13 (IC 95 % 0,67-1,92)</p> <p>* Quadrithérapie avec bismuth 7j vs 10j (2 études, évènements indésirables ayant entraîné un arrêt du ttt) : 2,2 et 2,3 %, RR=0,96 (IC 95 % 0,06-14,80)</p> <p>* Quadrithérapie avec bismuth 10j vs 14j (1 étude) : 10,2 et 15,8 %, RR=1,55 (IC 95 % 0,93-2,57)</p>	
<p>Zhang <i>et al.</i>, 2013 (157)</p>	<p>- 7 ECR - Pays : Asie 4, Europe 3</p>	<p>- 1 263 patients (663 dans le gp moxifloxacine, 600 dans le gp trithérapie standard ou quadrithérapie avec bismuth).</p> <p>- Ttt à base de moxifloxacine : trithérapie (IPP+moxifloxacine +métronidazole ou amoxicilline) ou quadrithérapie (IPP+moxifloxacine +métronidazole et/ou amoxicilline et/ou bismuth).</p>	<p>- Comparaison ttt à base de moxifloxacine vs trithérapie standard ou quadrithérapie avec bismuth</p> <p>* taux d'éradication ITT : 79,0 et 68,3 %, OR=1,82 (IC95 % 1,17-2,81)</p> <p>* taux d'éradication PP : 84,2 et 75,8 %, OR=1,82 (IC95 % 0,95-2,86)</p> <p>* taux d'événements indésirables : 15,2 et 27,2 %, OR=0,45 (0,26-0,77)</p> <p>- Comparaison ttt à base de moxifloxacine vs trithérapie standard ou quadrithérapie bismuthique : analyse en sous-groupe</p> <p>* comparaison taux d'éradication ITT selon le pays : Asie : OR=1,27 (IC95 % 0,71-2,29), Europe : OR=2,71 (IC95 % 1,87-3,93)</p> <p>* comparaison taux d'éradication ITT selon la ligne de ttt : 1^{ère} ligne : OR=1,80 (IC95 % 0,71-4,55), 2^{ème} ligne : OR=1,78 (IC95 % 1,16-2,73)</p> <p>* comparaison taux d'éradication ITT ttt à base de moxifloxacine vs quadrithérapie avec bismuth en 2^{ème} ligne : 73,3 et 60,2 %, OR=1,78 (IC95 % 1,16-2,73)</p>	<p>- Qualité des études incluses NR.</p> <p>- Variabilité ++ des traitements comparés.</p> <p>- Pas de données concernant les profils de résistance et l'efficacité sur les souches résistances.</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Zullo <i>et al.</i>, 2013 (173)</p>	<p>- 22 études : 14 ECR et 8 études prospectives non contrôlées.</p> <p>- Utilisation du ttt séquentiel en 1^e ligne : 20 études.</p> <p>- Utilisation du ttt séquentiel en 2^e ligne : 2 études.</p> <p>- Tts séquentiels à base de tétracyclines : 6 études (toutes réalisées en Turquie).</p> <p>- Tts séquentiels à base de quinolones : 9 études (Italie 2, Espagne 1, Turquie 4, Iran 2).</p> <p>- Tts séquentiels standards de durée 14j ou 8j : 4 études.</p>	<p>- Patients adultes (21/22 études) ou enfants (1/22 études).</p>	<p>- Tts séquentiels à base de tétracyclines</p> <p>* taux d'éradication (ITT) toutes durées (6 études) : 50 à 87,9 %</p> <p>* taux d'éradication (ITT) si ttt 14j (5 études) : 73,3 %</p> <p>* comparaison ttt séquentiel 14j vs trithérapie 14j (3 études) : 77,2 et 63,6 %</p> <p>- Tts séquentiels à base de quinolones</p> <p>* taux d'éradication (ITT) toutes durées, tout ATB (9 études) : 65,4 à 96,8 %</p> <p>* taux d'éradication (ITT) si ttt lévoflo 10j (5 études) : 95,8 % si levoflo 250 mg, 90 % si levoflo 500 mg</p> <p>* taux d'éradication (ITT) si ttt lévoflo 14j (2 études) : 82,5 à 86,6 %</p> <p>* taux d'éradication (ITT) si ttt ciproflo 14j (2 études) : 65,4 à 81,4 %</p> <p>* taux d'éradication si ttt levoflo 2^e ligne (2 études, Chine et Turquie) : 95 % et 56,7 % ??</p> <p>- Tts séquentiels standards de durée 14 ou 8j</p> <p>* taux d'éradication (ITT) si ttt 14j (2 études) : 91,8 et 93,7 %</p> <p>* taux d'éradication (ITT) si ttt 8j (1 étude) : 83,3 % (vs 88,6% pour un ttt séquentiel de 10j et 65,5% pour une trithérapie de 7j)</p>	<p>- Qualité des études incluses variable (8 études non contrôlées, pas d'aveugle le plus souvent).</p> <p>- Etudes majoritairement réalisées en Asie (Turquie notamment).</p> <p>- Mélange 1^{re} et 2^e lignes.</p> <p>- Pas de données sur les profils de résistance aux ATB.</p>
--	---	--	--	--

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Di Caro <i>et al.</i>, 2012 (154)</p>	<p>- 14 ECR (10 études publiées, 4 abstracts). - Pays : Asie 7, Europe 7.</p>	<p>- 1 331 patients. - Durée du ttt concomitant : 3-14j (2 études 3j, 1 étude 4j, 8 études 5j, 5 études 7j, 3 études 10j, 1 étude 14j).</p>	<p>- Taux d'éradication moyen de la trithérapie à base de lévofloxacine * trithérapie à base de lévofloxacine 7 ou 10 jours : 76,5 % (IC95 % 54,4-97,6 %) * trithérapie à base de lévofloxacine 7 jours : 70,6 % (IC95 % 40,2-99,1 %) * trithérapie à base de lévofloxacine 10 jours : 88,7 % (IC95 % 56,1-109,9 %) * quadrithérapie avec bismuth : 67,4 % (IC95 % 42,4-91,6 %)</p> <p>- Comparaison taux d'éradication trithérapie à base de lévofloxacine vs quadrithérapie avec bismuth * trithérapie à base de lévofloxacine 7 jours : OR=1,09 (IC95 % 0,63-1,87) * trithérapie à base de lévofloxacine 10 jours : 88,7 et 69,8 %, OR=5,05 (IC95 % 2,74-9,31, p<0,001)</p> <p>- Comparaison taux d'événements indésirables trithérapie à base de lévofloxacine vs quadrithérapie avec bismuth : * globalement : 13,7 et 27,2 %, OR=0,39 (IC 95 % 0,18-0,85, p=0,02) * évènements indésirables ayant entraîné un arrêt de ttt : NR</p> <p>Analyse en sous-groupe * pas de différence d'efficacité de la quadrithérapie avec bismuth selon le pays d'origine * trithérapie à base de lévofloxacine plus efficace en Europe qu'en Asie (78,3 et 67,7 %, p=0,05)</p>	<p>- Traitement de 1^{er} ligne NR. - Variabilité des traitements (posologie de lévofloxacine 300 mg à 1g/j). - Description des quadrithérapies avec bismuths NR (molécules, posologies, durée du ttt), durée 7 jours ? - Taux de résistance et efficacité sur les souches résistantes NR.</p>
<p>Gisbert et Calvet, 2012 (128)</p>	<p>- 19 ECR. - Pays : Europe 6, Asie 12, Amérique latine 1.</p>	<p>- 2 070 patients. - Durée du ttt concomitant : 3-14j (2 études 3j, 1 étude 4j, 8 études 5j, 5 études 7j, 3 études 10j, 1 étude 14j).</p>	<p>- Taux d'éradication moyen du ttt concomitant (ITT) : 88 % (IC95 % 85-91 %) - Taux d'éradication en fonction de la durée du ttt concomitant : 3j 85 %, 4j 88 %, 5j 83 %, 7j 91 %, 10j 90 % - Comparaison ttt concomitant (481 patients) vs trithérapie standard (501 patients) * taux d'éradication (ITT) : 90 et 78 %, OR=2,36 (IC 95 % 1,67-3,34), I²=0 %</p>	<p>- Etudes anciennes (11/19 études publiées avant 2001) et de faible effectif, pas d'aveugle le plus souvent. - Etudes majoritairement réalisées en Asie.</p>

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>McNicholl <i>et al.</i>, 2012 (150)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 35 ECR. - Pays : NR. - Rabéprazole vs IPP 1G : 20 études. - Esoméprazole vs IPP 1G : 12 études. - Rabéprazole vs Esoméprazole : 5 études. 	<ul style="list-style-type: none"> - 7 360 patients. - Rabéprazole vs IPP 1G : 1 795 et 1969 patients respectivement. - Esoméprazole vs IPP 1G : 1 240 et 1 358 patients respectivement. - Rabéprazole vs Esoméprazole : 772 et 802 patients respectivement. - Ttts ATB : IPP+ clarithro + amoxi (32/35 études), durée 7j (31/35 études), posologies variables. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rabéprazole vs IPP 1G : taux d'éradication (ITT) * Rabéprazole toutes doses vs IPP 1G : 80,5 % et 76,2 %, OR=1,21 (IC 95 % 1,02-1,42, p=0,02, I²=0%), NNT=23 * pas d'impact de la dose de rabéprazole (10 ou 20 mg) (analyse en sous-grp) - Esoméprazole vs IPP 1G : taux d'éradication (ITT) * Esoméprazole toutes doses vs IPP 1^{ère} G : 82,3 % et 77,6 %, OR=1,32 (IC 95 % 1,01-1,73, p=0,04, I²=34 %), NNT=21 * Esoméprazole 40mg vs IPP 1G (analyse en sous-grp) : OR=2,27 (IC 95 % 1,07-4,82, I²=71%, NNT=9) * Esoméprazole 20 mg vs IPP 1G (analyse en sous-grp) : OR=1,04 (IC 95 % 0,80-1,35) - Rabéprazole vs Esoméprazole : taux d'éradication (ITT) 76,7 et 78,7 %, OR=0,90 (IC 95 % 0,70-1,17, I²=11 %) - Effet du genotype CYP2C19 (poor metabolisers and extensive metabolisers) : taux d'éradication (ITT) * PM vs EM en cas d'utilisation de rabéprazole ou esoméprazole : OR, 1,19 (IC95 % 0,73-1,95) * PM vs EM en cas d'utilisation d'IPP 1G : OR, 1,76 (IC95 % 0,99-3,12) * Rabéprazole ou esoméprazole vs IPP 1G chez les patients PM : OR, 0,91 (IC95 % 0,41-1,98) * Rabéprazole ou esoméprazole vs IPP 1G chez les patients EM : OR, 1,37 (IC95 % 1,02-1,84) 	<ul style="list-style-type: none"> - Variabilité des types, durées de ttt et posologies des ATB. - Trithérapie de 7j le plus souvent qui n'est plus recommandée.
<p>Wu <i>et al.</i>, 2011 (156)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 7 ECR. - Pays : Asie principalement. 	<ul style="list-style-type: none"> - 787 patients : 435 dans le gp moxifloxacine, 352 dans le gp quadrithérapie avec bismuth. 	<ul style="list-style-type: none"> - Taux d'éradication trithérapie IPP+amoxi+moxifloxacine vs quadrithérapie avec bismuth : 74,9 et 61,4%, OR=1,89 (IC95% 1,38-2,58, p<0,0001). - Taux d'événements indésirables IPP+amoxi+moxifloxacine vs quadrithérapie avec bismuth : 10,1 et 27,8%, OR=0,27 (IC95% 0,18-0,41, p<0,00001). - Taux d'événements indésirables ayant entraîné un arrêt de ttt IPP+amoxi+moxifloxacine vs quadrithérapie avec bismuth : 1,4 et 8,2%, OR=0,18 (IC95% 0,08-0,40, p<0,0001). 	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes principalement asiatiques. - Variabilité des protocoles de ttt (doses, durée). - Faible hétérogénéité. - Possible biais de publication.

Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*

<p>Li <i>et al.</i>, 2010 (155)</p>	<p>- 20 ECR inclus. - Pays : NR.</p>	<p>- 2 584 patients</p>	<p>- Comparaison taux d'éradication trithérapie à base de lévofloxacine vs quadrithérapie avec bismuth (13 études) : OR=1,43, IC95 % 0,82-2,51 * trithérapie à base de lévofloxacine 7j vs quadrithérapie avec bismuth 7j (analyse en sous-groupe, 9 études) : OR=1,04, IC95 % 0,78-1,39, I2=55 % * trithérapie à base de lévofloxacine 10j vs quadrithérapie avec bismuth 7j (analyse en sous-groupe, 4 études) : OR=4,79, IC95 % 2,95-7,79, I2=0 %</p> <p>- Comparaison événements indésirables trithérapie à base de lévofloxacine vs quadrithérapie avec bismuth (11 études) : OR=0,41, IC95 % 0,27-0,61 * événements indésirables ayant entraîné un arrêt de ttt trithérapie à base de lévofloxacine vs quadrithérapie avec bismuth : OR=0,13, IC95 % 0,06-0,33</p> <p>- Comparaison taux d'éradication trithérapie à base de clarithromycine vs quadrithérapie avec bismuth (3 études) : OR=0,53, IC95 % 0,35-0,80 - Comparaison taux d'éradication trithérapie à base de moxifloxacine vs quadrithérapie avec bismuth (3 études) : OR=1,78, IC95 % 0,98-3,22</p>	<p>- Qualité des études incluses NR. - Durée de la quadrithérapie avec bismuth 7j : non recommandée ne France.</p>
---	--	-------------------------	---	--

Références bibliographiques

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61(5):646-64.
2. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchère JL, *et al.* Révision des recommandations françaises sur la prise en charge par *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro Oncol Dig* 2012;19(7):475-502.
3. 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* 2016.
4. Ministère du travail de l'emploi et de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011.
5. Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'infection à *Helicobacter Pylori* : pertinence et populations concernées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_976382/fr/depistage-de-l-infection-a-helicobacter-pylori-pertinence-et-populations-concernees
6. De Korwin JD. Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* et du cancer gastrique. *Rev Prat* 2014;64:189-93.
7. Calvet X, Ramirez Lazaro MJ, Lehours P, Megraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013;18 Suppl 1:5-11.
8. Centre international de recherche sur le cancer. Revue des cancérogènes pour l'homme. Monographies du CIRC 2015;100B.
9. Société française d'endoscopie digestive, Chollet R, Létard JC, Vaillant E, Delchier JC, Canard JC, *et al.* Prévention du cancer de l'estomac. Fiche de recommandation sur la prévention des cancers digestifs par endoscopie. Paris: SFED; 2014.
10. Institut de veille sanitaire, Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - tumeurs solides. Saint-Maurice: InVS; 2013.
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
11. Institut national de veille sanitaire, Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 : tumeurs solides. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2016.
<http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/./Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>
12. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Cancer de l'estomac. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1105137/fr/ald-n-30-cancer-de-l-estomac
13. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, *et al.* Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151(2):121-8.
14. Ley C, Mohar A, Guarner J, Herrera-Goepfert R, Figueroa LS, Halperin D, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(1):4-10.
15. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(2):187-94.
16. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi144-8.

17. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;4(CD003840).
18. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. Ann Intern Med 1994;120(12):977-81.
19. Société nationale française de gastroentérologie, Vallot T. Les ulcères gastroduodénaux. Dans: Le livre blanc de l'Hépatogastroentérologie. Paris: SNFGE; 2001.
20. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;29(9):938-46.
21. Institut de veille sanitaire, FRANCIM, CepiDC. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Estimations à partir des données des registres du réseau FRANCIM et du CepiDC. Fiche estomac. Saint-Maurice: INVS; 2008.
22. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62(1):34-42.
23. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. Helicobacter 2010;15(1):21-7.
24. Ducournau A, Benejat L, Sifre E, Bessede E, Lehours P, Megraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. Clin Microbiol Infect 2016;22(8):715-8.
25. Puig I, Baylina M, Sanchez-Delgado J, Lopez-Gongora S, Suarez D, Garcia-Iglesias P, et al. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *Helicobacter pylori* first-line treatment. J Antimicrob Chemother 2016.
26. Comité interministériel pour la santé. 1ère réunion du Comité interministériel pour la santé. Maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. 13 grandes mesures interministérielles 40 actions - 17 novembre 2016. Paris: Ministère des Affaires sociales et de la Santé; 2016.
- http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf
27. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, Direction générale de l'offre de soins, Direction générale de la santé, Direction générale de la cohésion sociale. Instruction n°DGOS/PF2/DGCS/2015/202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015. Paris: DGOS; 2015.
- <http://www.cclin-arlin.fr/nosobase/Reglementation/2015/instruction/propias2015.pdf>
28. Heluwaert F, Nahon S, Lesgourgues B, Courillon-Mallet A. Pylori Hebdo : résultats d'un enquête de pratique sur la prise en charge de *Helicobacter Pylori* dans 31 centres ANGH (Association nationale des hépatogastroentérologues des hôpitaux généraux) en 2014 [abstract]. Dans: Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter* (GEFH) 24ème réunion annuelle - vendredi 29 janvier 2016 2016.
29. Institut national du cancer. Médecins traitants: acteurs de la prévention du cancer de l'estomac. Boulogne Billancourt : INCA; 2013.
- <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medecins-traitants-Acteurs-de-la-prevention-du-cancer-de-l-estomac>
30. Institut national du cancer. Gastroentérologues : acteurs de la prévention du cancer de l'estomac. Boulogne Billancourt : INCA; 2013.
- <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Gastroentérologues-Acteurs-de-la-prevention-du-cancer-de-l-estomac>
31. Institut national du cancer. Oncologues médicaux et chirurgiens digestifs : acteurs de la prévention du cancer de l'estomac. Boulogne Billancourt: INCA; 2013.
- <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Oncologues-medicaux-et-chirurgiens-digestifs-Acteurs-de-la-prevention-du-cancer-de-l-estomac>

32. Institut national du cancer. Prévention du cancer de l'estomac. Brochure patients. Boulogne Billancourt: INCA; 2013.
33. Baconnier M, Brusset B, Capony P, Heluwaert F, Hosari A, Maillard E, *et al.* Pratiques de prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori* en médecine générale et collaboration généraliste / gastroentérologue en 2014 ? [abstract]. Dans: Le livre des résumés des journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'Oncologie digestive (JFHOD). Paris: SNFGE; 2014. p. 343.
34. Blin P, Rouyer M, Guiard E, Zerbib F, Diquet B, Megraud F, *et al.* Conditions d'utilisation en vie réelle du Pylera en France à partir de données de l'assurance maladie [abstract] Congrès JFHOD 2017. 2016.
35. Lamarque D, Buruoca C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Heluwaert F, Lehours P, M_egraud F, Moussata D, Amiot A, Breurec S, Raymond J. Recommandations sur le traitement de l'infection _a *Helicobacter pylori* chez l'adulte. *H_epato Gastro* 2017 ; 24 : 157-170. doi : 10.1684/hpg.2017.1418
36. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, *et al.* Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis* 2015;47(11):903-12.
37. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, *et al.* Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64(9):1353-67.
38. Rollan A, Arab JP, Camargo MC, Candia R, Harris P, Ferreccio C, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection in Latin America: a Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol* 2014;20(31):10969-83.
39. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, *et al.* III Conferencia española de consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36(5):340-74.
40. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, *et al.* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772-81.
41. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les antisécrotoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis: Afssaps; 2007.
42. Wong CS, Chia CF, Lee HC, Wei PL, Ma HP, Tsai SH, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res* 2013;182(2):219-26.
43. Tang CL, Ye F, Liu W, Pan XL, Qian J, Zhang GX. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012;17(4):286-96.
44. American Gastroenterological Association Institute, Yang YX, Brill J, Krishnan P, Leontiadis G. Guideline on the role of upper gastrointestinal biopsy to evaluate dyspepsia in the adult patient in the absence of visible mucosal lesions. *Gastroenterology* 2015;149(4):1082-7.
45. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, *et al.* Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(3):241-7.
46. Du LJ, Chen BR, Kim JJ, Kim S, Shen JH, Dai N. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22(12):3486-95.
47. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(6):649-63.
48. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(12):CD010623.
49. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, *et al.* Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(2):105-10.

50. Zullo A, Hassan C, Ridola L, De Francesco V, Rossi L, Tomao S, *et al.* Eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(10):824-7.
51. Doorackers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(9).
52. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016;19(1):166-75.
53. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;150(5):1113-24.e5.
54. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
55. Leontiadis GI, Ford AC. *Helicobacter pylori* eradication: gastric cancer prevention. *BMJ Clin Evid* 2015;2015.
56. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Goncalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter* 2013;18(5):325-37.
57. Jung da H, Kim JH, Chung HS, Park JC, Shin SK, Lee SK, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication on the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection of gastric neoplasm: A meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0124725.
58. Heresbach D. Etat précancéreux gastrique et *Helicobacter pylori* en 2012 : consensus et recommandations européennes. *Acta Endosc* 2012;42:212-4.
59. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, *et al.* Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62(6):812-23.
60. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Cancer colorectal adénocarcinome : tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Guide médecin Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_644453/fr/ald-n-30-cancer-colorectal
61. Haute Autorité de Santé. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte : interventions initiales - réinterventions Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte
62. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2016.
63. Haute Autorité de Santé. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_896095/fr/ald-n-2-purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte
64. Yu T, Wu D, Zhao XY. Infection and eradication of *Helicobacter Pylorus* affecting etiology and curative effect of idiopathic thrombocytopenic purpura: a META analysis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2011;19(5):1255-9.
65. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, *et al.* Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 2009;94(6):850-6.
66. Megraud F. Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Rev Prat* 2014;64:201-6.
67. Toward Optimized Practice. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. Edmonton: TOP; 2016.
http://www.topalbertadoctors.org/download/362/h_pylori_guideline.pdf?_20160620094824

68. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Indication à visée diagnostique de l'endoscopie digestive haute en pathologie oeso-gastro-duodénale de l'adulte à l'exclusion de l'échoendoscopie et de l'entéroscopie. Paris: ANAES; 2001.
- <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/endoscopdigrap.pdf>
69. Société française d'endoscopie digestive, Heresbach D, Napoléon B, Delchier JC. Consensus en endoscopie digestive (CED). Indications des biopsies digestives au cours de la fibroscopie ou du dépistage des néoplasies oeso-gastro-duodénales. Paris: Springer; 2009.
- http://www.sfed.org/files/documents_sfed/files/recommandations/Biopsies_FOGD_v2bis.pdf
70. Monteiro L, de Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, *et al.* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):353-8.
71. Roberts CA. Immunohistochemistry detection of helicobacter pylori [En ligne] 2004.
- <http://www.propath.com/companies/press-clippings/26-newsletters/169-immunohistochemistry-detection-of-helicobacter-pylori-fall-2004>
72. Jonkers D, Stobberingh E, de Bruine A, Arends JW, Stockbrugger R. Evaluation of immunohistochemistry for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosal biopsies. *J Infect* 1997;35(2):149-54.
73. Toulaymat M, Marconi S, Garb J, Otis C, Nash S. Endoscopic biopsy pathology of *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison of bacterial detection by immunohistochemistry and Genta stain. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(9):778-81.
74. Loffeld RJ, Stobberingh E, Flendrig JA, Arends JW. *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. Comparison of culture, modified giemsa stain, and immunohistochemistry. A retrospective study. *J Pathol* 1991;165(1):69-73.
75. Marzio L, Angelucci D, Grossi L, Diodoro MG, Di Campli E, Cellini L. Anti-*Helicobacter pylori* specific antibody immunohistochemistry improves the diagnostic accuracy of *Helicobacter pylori* in biopsy specimen from patients treated with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1998;93(2):223-6.
76. Riba A, Trevor J, Strand C. Improved histologic identification of *helicobacter pylori* by immunohistochemistry using a new novocastra monoclonal antibody. *Lab Med* 2011;42(1):35-9.
77. Fléjou JF. Prise en charge des biopsies digestives. *Ann Pathol* 2013;Hors-Série(1):S30-S1.
78. Batts KP, Ketover S, Kakar S, Krasinskas AM, Mitchell KA, Wilcox R, *et al.* Appropriate use of special stains for identifying *Helicobacter pylori*: Recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. *Am J Surg Pathol* 2013;37(11):e12-22.
79. Chatelain D, Attencourt C, Flejou JF. Les classifications des gastrites chroniques : mise au point. *Rev Fr Lab* 2014;458:31-40.
80. Wotherspoon A. Lymphoma of the stomach. Dans: Organization WH, ed. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. p. 57-61.
81. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, *et al.* OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008;40(8):650-8.
82. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, *et al.* The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71(7):1150-8.
83. Megraud F, Floch P, Labenz J, Lehours P. Diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2016;21 Suppl 1:8-13.
84. Atkinson NS, Braden B. *Helicobacter pylori* infection: diagnostic strategies in primary diagnosis and after therapy. *Dig Dis Sci* 2016;61(1):19-24.
85. Allen JI, Katzka D, Robert M, Leontiadis GI. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the role of upper gastrointestinal biopsy to evaluate dyspepsia in the adult patient in the absence of visible mucosal lesions. *Gastroenterology* 2015;149(4):1088-118.

86. Giorgio F, Principi M, De Francesco V, Zullo A, Losurdo G, Di Leo A, *et al.* Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*: Is this the main reason for triple therapy failure? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013;4(3):43-6.
87. Nishizawa T, Suzuki H. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing. *Front Mol Biosci* 2014;1:19.
88. Xuan SH, Wu LP, Zhou YG, Xiao MB. Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in clinical specimens by molecular methods: A review. *J Glob Antimicrob Resist* 2016;4:35-41.
89. Burucoa C, Garnier M, Silvain C, Fauchere JL. Quadruplex real-time PCR assay using allele-specific scorpion primers for detection of mutations conferring clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2008;46(7):2320-6.
90. Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, Corbel C, Lascols C, Deforges L, *et al.* Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2009;47(11):3600-7.
91. Lehours P, Siffre E, Megraud F. DPO multiplex PCR as an alternative to culture and susceptibility testing to detect *Helicobacter pylori* and its resistance to clarithromycin. *BMC Gastroenterol* 2011;11:112.
92. Schmitt BH, Regner M, Mangold KA, Thomson RB, Jr., Kaul KL. PCR detection of clarithromycin-susceptible and -resistant *Helicobacter pylori* from formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Mod Pathol* 2013;26(9):1222-7.
93. Gazi S, Karameris A, Christoforou M, Agnantis N, Rokkas T, Stefanou D. Real-Time PCR detection and quantitation of *Helicobacter pylori* clarithromycin-resistant strains in archival material and correlation with Sydney classification. *Ann Gastroenterol* 2013;26(3):226-32.
94. Ciftci IH, Ugras M, Acarturk G, Asik G, Safak B, Dilek FH. Comparison of FISH, RFLP and agar dilution methods for testing clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 2014;25 (Suppl 1):75-80.
95. Monno R, Giorgio F, Carmine P, Soleo L, Cinquepalmi V, Ierardi E. *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance detected by Etest and TaqMan real-time polymerase chain reaction: a comparative study. *Apms* 2012;120(9):712-7.
96. De Francesco V, Zullo A, Ierardi E, Giorgio F, Perna F, Hassan C, *et al.* Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(2):327-32.
97. Raymond J, Burucoa C, Pietrini O, Bergeret M, Decoster A, Wann A, *et al.* Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from french children: prevalence of the different mutations and coexistence of clones harboring two different mutations in the same biopsy. *Helicobacter* 2007;12(2):157-63.
98. Ben-Menachem T, Decker GA, Early DS, Evans J, Fanelli RD, Fisher DA, *et al.* Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012;76(4):707-18.
99. Lapalus MG, Saurin JC, Fédération des spécialités digestives. Complications de l'endoscopie digestive : gastroscopie et coloscopie. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:909-21.
100. Agudo S, Alarcon T, Urruzuno P, Martinez MJ, Lopez-Brea M. Detection of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance in gastric biopsies of pediatric patients by using a commercially available real-time polymerase chain reaction after NucliSens semiautomated DNA extraction. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67(3):213-9.
101. Woo HY, Park DI, Park H, Kim MK, Kim DH, Kim IS, *et al.* Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens. *Helicobacter* 2009;14(1):22-8.
102. Dong F, Ji D, Huang R, Zhang F, Huang Y, Xiang P, *et al.* Multiple genetic analysis system-based antibiotic susceptibility testing in *Helicobacter pylori* and high eradication rate with phenotypic resistance-guided quadruple therapy. *medicine (Baltimore)* 2015;94(47):e2056.
103. Cerqueira L, Fernandes RM, Ferreira RM, Oleastro M, Carneiro F, Brandao C, *et al.* Validation of a fluorescence in situ hybridization method using peptide nucleic acid probes for detection of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2013;51(6):1887-93.

104. Liou JM, Chang CY, Sheng WH, Wang YC, Chen MJ, Lee YC, *et al.* Genotypic resistance in *Helicobacter pylori* strains correlates with susceptibility test and treatment outcomes after levofloxacin- and clarithromycin-based therapies. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(3):1123-9.
105. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés pour la recherche des anticorps IgG et /ou totaux anti-*helicobacter pylori*. Saint-Denis: Afssaps; 2009.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/70555154851045683a922fb6e38527cf.pdf
106. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Addendum au rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés pour la recherche des anticorps IgG et/ou totaux anti-*helicobacter pylori* Saint-Denis: Afssaps; 2010.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7ac40ef0ce463085dea2aa84d559a6c9.pdf
107. Fauchère JL, Charlier-Bret N, Courillon-Mallet A, De Korwin JD, Raymond J, Buruoa C, *et al.* Evaluation comparative de 29 trousse commercialisées pour le diagnostic sérologique de l'infection par *Helicobacter pylori* : étude multicentrique du Groupe d'étude français des Helicobacter (GEFH). *Feuillets de Biologie* 2011;LII(298).
108. Buruoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Megraud F, Zerbib F, *et al.* Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter* 2013;18(3):169-79.
109. Haute Autorité de Santé. Helikit 75 mg, poudre pour solution buvable. Avis de la commission de la transparence. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_474346/fr/helikit
110. Haute Autorité de Santé. Helicobacter test INFAL. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1758551/fr/helicobacter-test-infai
111. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, *et al.* Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21(4):1305-14.
112. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Stool antigen for *Helicobacter pylori* infection : a review of clinical and cost-effectiveness and guidelines. Rapid response report. Ottawa: CADTH; 2015.
https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jan-2015/RC0620_Stool%20antigen%20test_Final.pdf
113. Lopez-Gongora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Munoz N, *et al.* Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(9):2447-55.
114. Chen H, Dang Y, Zhou X, Liu B, Liu S, Zhang G. Tailored therapy versus empiric chosen treatment for *helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(7):e2750.
115. Martos M, Bujanda L, Salicio Y, Sarasqueta C, Ibarra B, Mendarte U, *et al.* Clarithromycin for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after culture in high-resistance regions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(12):1380-4.
116. Haute Autorité de Santé. Les inhibiteurs à protons chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte-fiche-bum
117. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang C, *et al.* Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4052.
118. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, *et al.* The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016.
119. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(2):177-86 e3; Discussion e12-3.
120. Lim SG, Park RW, Shin SJ, Yoon D, Kang JK, Hwang JC, *et al.* The relationship between the failure to eradicate *Helicobacter pylori* and previous antibiotics use. *Dig Liver Dis* 2016;48(4):385-90.

121. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, *et al.* Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;(6):CD009034.
122. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential therapy or standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: An updated systematic review. *Am J Ther* 2015.
123. Kim JS, Ji JS, Choi H, Kim JH. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asians: systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38(1):118-25.
124. Yoon H, Lee DH, Kim N, Park YS, Shin CM, Kang KK, *et al.* Meta-analysis: Is sequential therapy superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asian adults? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(12):1801-9.
125. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:f4587.
126. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013;88(1):33-45.
127. Lin LC, Hsu TH, Huang KW, Tam KW. Nonbismuth concomitant quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Chinese regions: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2016;22(23):5445-53.
128. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:23-34.
129. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, *et al.* Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;12:CD008337.
130. Liou JM, Chen CC, Lee YC, Chang CY, Wu JY, Bair MJ, *et al.* Systematic review with meta-analysis: 10- or 14-day sequential therapy vs. 14-day triple therapy in the first line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(4):470-81.
131. Losurdo G, Leandro G, Principi M, Giorgio F, Montenegro L, Sorrentino C, *et al.* Sequential vs. prolonged 14-day triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: the meta-analysis may be influenced by 'geographical weighting'. *Int J Clin Pract* 2015;69(10):1112-20.
132. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, Bair MJ, Chang CY, Lee YC, *et al.* Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016;388(10058):2355-65.
133. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, *et al.* IV Conferencia española de consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2016.
134. He L, Deng T, Luo H. Meta-analysis of sequential, concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med* 2015;54(7):703-10.
135. Hsu PI, Lin PC, Graham DY. Hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: A systemic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21(45):12954-62.
136. Wang B, Wang YH, Lv ZF, Xiong HF, Wang H, Yang Y, *et al.* Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015;20(2):79-88.
137. Kim JS, Park SM, Kim BW. Sequential or concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(9):1338-45.
138. Haute Autorité de Santé. Pylera 140 mg/125 mg/125 mg, gélule. Avis de la commission de la transparence du 3 octobre 2012. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
139. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, Santana J, Khan M, Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14(48):7361-70.

140. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Pylera® – Plan de gestion des risques de l'ANSM. Saint-Denis: ANSM; 2014.
- <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PYLERA>
141. Apostolopoulos P, Koumoutsos I, Ekmektzoglou K, Dogantzis P, Vlachou E, Kalantzis C, *et al.* Concomitant versus sequential therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a Greek randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(2):145-51.
142. McNicholl AG, Barenys M, vega A, Huguet-Malavés JM, Marin A, Gisbert J. Non bismuth quadruple concomitant therapies in the eradication of *helicobacter pylori* : standrads vs. optimized (14 days, high dose PPI) regimens in clinical practice United European Gastroenterology Journal 2014;2(Suppl 1).
143. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, *et al.* Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(6):581-9.
144. Chen PY, Wu MS, Chen CY, Bair MJ, Chou CK, Lin JT, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(5):427-37.
145. Ye CL, Liao GP, He S, Pan YN, Kang YB, Zhang ZY. Levofloxacin and proton pump inhibitor-based triple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(5):443-55.
146. Xiao SP, Gu M, Zhang GX. Is levofloxacin-based triple therapy an alternative for first-line eradication of *Helicobacter pylori*? A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(5):528-38.
147. Peedikayil MC, Alsohaibani FI, Alkhenizan AH. Levofloxacin-based first-line therapy versus standard first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(1):e85620.
148. Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, Molina-Infante J, Aisa AP, Castro-Fernandez M, *et al.* *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. *Dig Dis Sci* 2015;60(2):458-64.
149. Haute Autorité de Santé. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation ; 2009.
- http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
150. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(5):414-25.
151. Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, Lin L, Lim BP, Wu TS, *et al.* Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pharm Ther* 2015;40(4):368-75.
152. Xin Y, Manson J, Govan L, Harbour R, Bennison J, Watson E, *et al.* Pharmacological regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: an overview of systematic reviews and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2016;16(1):80.
153. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(7):843-61.
154. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, De Lorenzo A, *et al.* Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J Gastroenterol* 2012;18(40):5669-78.
155. Li Y, Huang X, Yao L, Shi R, Zhang G. Advantages of Moxifloxacin and Levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(13-14):413-22.
156. Wu C, Chen X, Liu J, Li MY, Zhang ZQ, Wang ZQ. Moxifloxacin-containing triple therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter* 2011;16(2):131-8.

157. Zhang G, Zou J, Liu F, Bao Z, Dong F, Huang Y, *et al.* The efficacy of moxifloxacin-based triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Braz J Med Biol Res* 2013;46(7):607-13.
158. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(2):171-7.
159. Muller N, Amiot A, Le Thuaut A, Bastuji-Garin S, Deforges L, Delchier JC. Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(4):517-24.
160. Shaikh T, Fallone CA. Effectiveness of Second through Sixth Line Salvage *Helicobacter pylori* Treatment: Bismuth Quadruple Therapy is Almost Always a Reasonable Choice. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:7321574.
161. Lee HJ, Kim JI, Lee JS, Jun EJ, Oh JH, Cheung DY, *et al.* Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. *World J Gastroenterol* 2015;21(1):351-9.
162. Liu KS, Hung IF, Seto WK, Tong T, Hsu AS, Lam FY, *et al.* Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. *Gut* 2014;63(9):1410-5.
163. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, McConnell JB. Management of *Helicobacter pylori* eradication--the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(2):163-71.
164. World Gastroenterology Organisation, Hunt RH, WXiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, *et al.* *Helicobacter pylori* dans les pays en voie de développement. Milwaukee: WGO; 2010.
- <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-french-2010.pdf>
165. Wong AY, Root A, Douglas IJ, Chui CS, Chan EW, Ghebremichael-Weldeselassie Y, *et al.* Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016;352:h6926.
166. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(3):381-93.
167. Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(6):241-7.
168. Patients sous inhibiteur de la pompe à protons - Guide interactions médicamenteuses Prescrire 2016;(Suppl):211.
169. Blin P, Lelièvre B, Rouyer M, Zerbib F, Diquet FB, Megraud F, *et al.* Etude pharmacocinétique et de sécurité du Pyléra® en pratique courante en France : étude SAPHARY [abstract] Congrès JFHOD 2017 ; 2017.
170. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, *et al.* Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(23):1881-8.
171. Kale-Pradhan PB, Mihaescu A, Wilhelm SM. Fluoroquinolone sequential therapy for *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2015;35(8):719-30.
172. Kate V, Kalayarasan R, Ananthkrishnan N. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review of recent evidence. *Drugs* 2013;73(8):815-24.
173. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Repici A, Bruzzese V, *et al.* Modified sequential therapy regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review. *Dig Liver Dis* 2013;45(1):18-22.

Participants

Groupe de cadrage

Pr Jean-Dominique de Korwin, médecin interniste – gastroentérologue, Nancy. Chef de projet, Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie.

Dr Valérie Lindecker-Cournil, Saint-Denis. Chef de projet, HAS.

Dr Francis Abramovici, médecin généraliste, Lagny sur Marne.

Dr Rémy Cayla, gastroentérologue, Biarritz.

Mme Stéphanie Leclerc, service évaluation économique et santé publique, HAS.

Mme Celia Pessel, service évaluation économique et santé publique, HAS.

Groupe de rédaction

Pr Jean-Dominique de Korwin, médecin interniste – gastro-entérologue, Nancy. Chef de projet, Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie.

Dr Valérie Lindecker-Cournil, Saint-Denis. Chef de projet, HAS.

Dr Francis Abramovici, médecin généraliste, Lagny sur Marne.

Pr Christophe Burucoa, biologiste bactériologiste, Poitiers.

Dr Rémy Cayla, gastro-entérologue, Biarritz.

Dr Jérôme Chetritt, anatomo-cyto-pathologiste, Nantes.

Dr Elisabeth Chorrin-Cagnat, médecin généraliste, Mandres les Roses.

Dr Elise Desot, gastroentérologue, oncologue, Reims.

Dr Sylvain Diamantis, infectiologue, Melun.

Pr Loïc Garçon, hématologue, Amiens.

Pr Tamara Matysiak-Budnik, gastroentérologue, Nantes.

Mme Stéphanie Leclerc, service évaluation économique et santé publique, HAS.

Mme Celia Pessel, service évaluation économique et santé publique, HAS.

Dr Lionel Rebibo, chirurgien digestif, Amiens.

Dr Sabine Trombert, biologiste bactériologiste, Saint-Ouen l'Aumône.

Parties prenantes

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour donner un avis sur les fiches pertinence :

Collège français des médecins rhumatologues*.

Collège de la médecine générale*.

Centre national de référence des Campylobacters et Hélicobacters*.

Conseil national de cancérologie.

Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux - Hygiène hospitalière*.

Conseil national professionnel de cardiologie*.

Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive*.

Conseil national professionnel d'hématologie*.

Conseil national professionnel des pathologistes*.

Conseil national professionnel des internistes.

Conseil national professionnel - Fédération française d'infectiologie*.

Groupe d'études français des Helicobacter*.

Ligue contre le cancer*.

Société de pathologie infectieuse de langue française*.

Société française et francophone de chirurgie de l'obésité*.

Société française du cancer.

Les organismes institutionnels suivants ont été sollicités pour donner un avis sur les fiches pertinence :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.

Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés*.

Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole.

Direction générale de la santé.

Direction générale de l'offre de soins.

Direction de la sécurité sociale.

Institut national du cancer*.

Régime social des indépendants.

Santé publique France.

* Cet organisme a rendu un avis officiel sur les fiches pertinence.

Remerciements

Nous remercions pour leur relecture attentive du rapport d'élaboration le Pr Franck Zerbib et le Pr Marie-Christine Bene.

Fiche descriptive

Titre	Fiches pertinence « Diagnostic de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte » et « Traitement de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte »
Méthode de travail	Méthode d'élaboration des fiches mémo et des fiches pertinence (HAS, 2016).
Objectif(s)	Aider les professionnels dans leur prise de décision concernant les patients adultes infectés par <i>H. pylori</i> et améliorer la pertinence de la prescription des actes et des traitements médicamenteux pour ces patients.
Patients ou usagers concernés	Patients adultes infectés par <i>H. pylori</i> .
Professionnel(s) concerné(s)	Principalement gastro-entérologues, médecins généralistes, oncologues, infectiologues, bactériologistes hospitaliers et biologistes libéraux, pathologistes, chirurgiens digestifs, hématologues, cardiologues, rhumatologues.
Demandeur	Double saisine : HAS et Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP HGE).
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS), Service Évaluation de la Pertinence des Soins et Amélioration des Pratiques et des Parcours. Partenariat avec le CNP HGE.
Financement	Fonds publics.
Pilotage du projet	Coordination : Dr Valérie LINDECKER (chef de projet, HAS, Service Évaluation de la Pertinence des Soins et Amélioration des Pratiques et des Parcours) (chef de service : Dr Marie-Hélène RODDE-DUNET) et Pr Jean-Dominique DE KORWIN (chef de projet, CNP HGE). Secrétariat : Mme Chantal HOTTIN.
Recherche documentaire	De janvier 2012 à octobre 2016 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1). Réalisée par Mme Emmanuelle BLONDET, avec l'aide de Mme Maud LEFEVRE (chef du service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès).
Auteurs du rapport d'élaboration	Dr Valérie LINDECKER (chef de projet, HAS, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS) et Pr Jean-Dominique DE KORWIN (chef de projet, CNP HGE).
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail, parties prenantes consultées : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres des groupes de cadrage et rédaction ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres des groupes de cadrage et rédaction ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS et le CNP HGE en mai 2017.
Actualisation	L'actualisation des deux fiches pertinence « Diagnostic de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte » et « Traitement de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte » sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis leur publication.
Autres formats	-
Documents d'accompagnement	Rapport d'élaboration, fiches pertinence « Diagnostic de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte » et « Traitement de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte », algorithmes, téléchargeables sur www.has-sante.fr



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr