



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS EN SANTÉ PUBLIQUE

Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*

Pertinence et populations concernées

Avril 2010

Ces recommandations en santé publique sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service documentation – information des publics
2, 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

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en avril 2010.
© Haute Autorité de Santé – 2010

Sommaire

Participants	5
1 Rédacteurs	5
2 Documentation	5
3 Secrétariat	5
Préambule	6
1 Définition du dépistage d'après la définition de l'OMS publiée en 1970	6
2 Dépister n'est pas diagnostiquer	6
Méthode de travail – Recommandations en santé publique	7
1 Méthode des recommandations en santé publique	7
1.1 Choix du thème de travail	7
1.2 Cadrage du sujet	7
1.3 Groupe de travail (si nécessaire)	7
1.4 Groupe de lecture (si nécessaire)	7
1.5 Version finale des recommandations en santé publique	7
1.6 Validation par le Collège de la HAS	8
1.7 Diffusion	8
1.8 Travail interne à la HAS	8
2 Gestion des conflits d'intérêt	8
3 Recherche documentaire	8
3.1 Méthode	8
3.2 Résultats	9
Présentation de la saisine et du contexte	10
1 Demandeur et intitulé	10
2 Contexte de la demande	10
3 Contexte du dépistage de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	11
3.1 État des lieux des recommandations françaises et internationales sur le dépistage d' <i>Helicobacter pylori</i>	11
3.2 Conclusion	12
1 Analyse de la demande	13
2 Méthodologie	13
2.1 Critères d'évaluation a priori d'un programme de dépistage	13
2.2 Recherche bibliographique systématique	14
2.3 Critères de sélection des études	14
Évaluation de la pertinence du dépistage de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>.....	15
1 Infection à <i>Helicobacter pylori</i> et pathologies associées	15
1.1 Histoire naturelle et épidémiologie de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	15
1.2 <i>Helicobacter pylori</i> et cancer de l'estomac	16
1.3 <i>Helicobacter pylori</i> et ulcère gastrique ou duodéal	18
1.4 Prévention primaire de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	19

2 Tests de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	20
3 Traitement de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	22
3.1 Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	22
3.2 L'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> permet-elle de prévenir le cancer gastrique ?	22
3.3 L'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> permet-elle de prévenir l'ulcère ?	24
4 Populations cibles potentielles du dépistage de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	25
4.1 Autres facteurs de risque du cancer gastrique	25
4.2 Autres facteurs de risque de l'ulcère gastrique ou duodénal	25
4.3 Conclusion	25
5 Inconvénients du dépistage de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	26
6 Évaluation médico-économique du dépistage de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	27
Synthèse.....	33
Recommandations de la HAS pour le dépistage de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> en France.....	35
Références	36
Annexes.....	39
Annexe 1 : Courrier du 6 août 2008 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	39
Annexe 2 : Courrier du 7 novembre 2007 de la Caisse nationale d'assurance maladie	40
Annexe 3 : Recommandations du consensus européen Maastricht III	42
Annexe 4 : Recherche documentaire	43
Bases de données bibliographiques	43
Sites consultés	44
Fiche descriptive.....	46

Participants

1 Rédacteurs

D^r Grégoire Jeanblanc, chef de projet, SEESP, HAS, Saint-Denis ;
Héloïse Pham-Orsetti, interne de santé publique, SEESP, HAS, Saint-Denis.

2 Documentation

M^{me} Marie Georget, documentaliste, HAS, Saint-Denis ;
M^{me} Laurence Frigère, assistante-documentaliste, HAS, Saint-Denis.

3 Secrétariat

M^{me} Aurore Tattou et M^{me} Sabrina Missour, assistantes du Service évaluation économique et santé publique, HAS, Saint-Denis.

Service évaluation économique et santé publique :
Chef de service, M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON ;
Adjoint au chef de service, M. le D^r Olivier SCEMAMA.

Service documentation et information des publics :
Chef de service, M^{me} le D^r Frédérique PAGES, docteur ès sciences ;
Adjoint au chef de service, M^{me} Christine DEVAUD.

Préambule

1 Définition du dépistage d'après la définition de l'OMS publiée en 1970

Il existe différents types de dépistage (1) :

- Systématique, dit « de masse » : la population recrutée est non sélectionnée. Dans le cas particulier du critère d'âge ou de sexe, le dépistage est considéré comme généralisé à l'ensemble de la tranche d'âge considérée ou aux sujets masculins ou féminins ;
- sélectif ou ciblé : la population recrutée est sélectionnée sur des critères préalablement définis (facteurs de risque mis en évidence par des études contrôlées) ;
- organisé ou communautaire : la population est recrutée dans la communauté. Le dépistage est proposé dans le cadre de campagnes de dépistage, et il s'appuie sur la participation volontaire des sujets ;
- opportuniste : la population est recrutée pour le dépistage lors d'un recours aux soins : hospitalisation, visite médicale, centre de santé ou de dépistage, médecine du travail ;
- multiple : il consiste en la recherche simultanée de plusieurs affections par l'utilisation simultanée de plusieurs tests de dépistage.

2 Dépister n'est pas diagnostiquer

Le dépistage ne répond pas à une demande explicite des populations : le professionnel prend l'initiative de l'examen, clinique ou biologique, de personnes a priori en bonne santé, car ne présentant pas de signes de la maladie. Il est une étape avant le diagnostic de certitude. Les outils utilisés pour le dépistage sont parfois différents des examens diagnostiques, car ils doivent pouvoir être utilisés sans risque sur de larges populations à un coût unitaire faible. Ils permettent de sélectionner dans la population générale les personnes porteuses d'une affection définie, et de différencier, avec une certaine marge d'erreur, les sujets probablement sains des sujets probablement malades. Ces derniers seront ensuite référés aux médecins et soumis à d'autres tests pour que le diagnostic soit établi ou récusé.

Méthode de travail – Recommandations en santé publique

1 Méthode des recommandations en santé publique

L'évaluation des actions de santé publique constitue une aide à la décision publique. Les recommandations en santé publique consistent à réunir les arguments permettant de juger de l'opportunité à mettre en place ces actions et d'en préciser les modalités.

La méthode de travail repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature scientifique disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe pluridisciplinaire de professionnels et de représentants d'usagers ou de patients concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes des recommandations en santé publique sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes :

1.2 Cadrage du sujet

Un cadrage du sujet est réalisé par les chefs de projet du Service évaluation économique et de santé publique, afin d'évaluer l'intérêt de la question posée et la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'étude et le calendrier envisagé, de proposer les axes de réponse aux objectifs poursuivis.

Une note détaillée est présentée à la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) pour validation.

1.3 Groupe de travail (si nécessaire)

Un groupe de travail pluridisciplinaire est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique différente, et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un ou deux chefs de projet coordonnent le travail du groupe. Ils rédigent les recommandations issues des discussions du groupe de travail.

1.4 Groupe de lecture (si nécessaire)

Un groupe de lecture est constitué par la HAS, selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier, et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire scientifique et les recommandations avant la dernière réunion du groupe de travail. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la Commission spécialisée de la HAS (CEESP).

1.5 Version finale des recommandations en santé publique

Les commentaires du groupe de lecture (le cas échéant) sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail (si le sujet a nécessité la constitution d'un groupe de travail), qui modifie si besoin l'argumentaire, et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations, ainsi que le processus de réalisation sont discutés par la Commission évaluation économique et de santé publique. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

Les résultats de l'analyse de la littérature effectuée par les services de la HAS et validés par le Collège ont conclu au fait que les critères d'évaluation a priori d'un programme de dépistage appliqués au dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* ont permis de conclure sur la question de la pertinence de la mise en place d'un dépistage généralisée en France sans qu'il soit besoin de faire appel à un groupe d'experts.

1.6 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la CEESP, le Collège de la HAS valide le rapport final, et autorise sa diffusion.

1.7 Diffusion

La HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.8 Travail interne à la HAS

Un ou deux chefs de projet de la HAS assurent la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS. Ils sélectionnent, analysent et synthétisent la littérature médicale, économique et scientifique pertinente, et coordonnent les réunions du groupe de travail. Ils rédigent l'argumentaire scientifique des recommandations.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques.

2 Gestion des conflits d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêt à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

3 Recherche documentaire

3.1 Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet, et a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 1999 à février 2010.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données *Medline* ;
- pour la littérature francophone : la base de données *Pascal* et la Banque de données en santé publique ;
- The Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

3.2 Résultats

Nombre de références identifiées : 342 ;
Nombre de références analysées : 130 ;
Nombre de références retenues : 43.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillés dans l'*Annexe 4*.

Présentation de la saisine et du contexte

1 Demandeur et intitulé

Dans un courrier en date du 6 août 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) attirait l'attention de la HAS sur « l'insuffisance actuelle de la prise en charge » de l'infection à *Helicobacter pylori* et l'importance de l'élaboration de « messages sur le dépistage et le diagnostic », en complément de ses travaux de recommandations thérapeutiques. L'AFSSAPS souhaitait donc « qu'un travail commun soit engagé sur la thématique *Helicobacter pylori* ». Suite à ce courrier, la HAS a inscrit à son programme de travail 2009 le thème suivant : « Infections à *Helicobacter pylori* : pertinence d'un dépistage et définition des populations ciblées » (cf. *Annexe 1*).

2 Contexte de la demande

Dans un courrier daté du 7 novembre 2007 adressé à la HAS, la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) faisait état d'une campagne d'information sur l'infection à *Helicobacter pylori*, réalisée par le Groupe d'étude français des Helicobacter (GEFH) et à destination du grand public. Le courrier de la CNAM commentait : « les données actuelles ne permettent pas, à notre connaissance, de recommander un dépistage systématique de masse des infections à *Helicobacter pylori*. Il est à craindre cependant que la tonalité assez alarmiste des informations consignées dans les plaquettes de cette campagne, ne conduise, de fait, à un dépistage de cette nature (réalisé, par ailleurs, sans suivi, ni méthode, ni évaluation)» (cf. *Annexe 2*).

Dans le courrier du 6 août 2008, l'AFSSAPS signalait également son inquiétude vis-à-vis de la campagne d'information du GEFH – qualifiée d'« encourageant le grand public au dépistage systématique » –, et notait une « préoccupation du corps médical sur l'insuffisance actuelle de la prise en charge dans ce domaine ».

3 Contexte du dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*

3.1 État des lieux des recommandations françaises et internationales sur le dépistage d'*Helicobacter pylori*

a Recommandations en France

Il n'existe actuellement pas de dépistage organisé de l'infection à *Helicobacter pylori* en France. Les recommandations disponibles en France traitent des indications du diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*, et ont été définies au niveau européen dans le consensus européen Maastricht III en mars 2005 (*European Helicobacter pylori study group*) (2) (cf. *Annexe 3*). Elles ont été reprises par l'Afssaps dans ses recommandations de bonnes pratiques pour l'utilisation des antisécrotoires chez l'adulte (3). En France, le diagnostic et le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* sont actuellement recommandés dans les cas suivants :

- dyspepsie (niveau de preuve 1a, grade de la recommandation A dans le consensus européen Maastricht III) ;
- ulcère ou récurrence d'ulcère gastrique ou duodénal avec ou sans complications, après confirmation systématique du diagnostic par endoscopie (1a, grade A) ;
- gastrite atrophique (2a, grade B) ;
- patients ayant bénéficié d'une résection gastrique pour cancer (3b, grade B) ;
- personnes ayant des antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer gastrique (3b, grade B) ;
- traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au long cours, en association au traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (1b, grade A).

Chez les personnes présentant des symptômes de reflux gastro-œsophagien, le diagnostic et le traitement d'*Helicobacter pylori* ne sont en revanche pas recommandés (1b, grade A).

Deux des situations précédentes sont des situations de diagnostic chez des sujets asymptomatiques, et sont donc assimilables à un dépistage ciblé :

- personnes ayant des antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer gastrique, chez lesquelles un risque de cancer gastrique significativement supérieur à celui de la population générale est retrouvé (4) ;
- personnes nécessitant un traitement par AINS au long cours, chez lesquelles l'éradication d'*Helicobacter pylori* est recommandée en raison de l'augmentation importante du risque d'ulcère hémorragique (RR = 6,13 (2)) liée aux effets conjugués de l'infection à *Helicobacter pylori* et du traitement par AINS.

En dehors de ces deux situations, la Société française d'endoscopie digestive a conclu, dans ses recommandations sur les places respectives de l'endoscopie et du test respiratoire dans le diagnostic et le contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori*, que le dépistage systématique de l'infection à *Helicobacter pylori*, notamment chez les sujets asymptomatiques n'était pas justifié (5). Depuis, plusieurs auteurs, dont les membres du Groupe d'étude français des *Helicobacter*, se sont prononcés en défaveur du dépistage d'*Helicobacter pylori* en population générale asymptomatique, et l'ont considéré comme « non recommandé » et « non licite » (6,7).

b Recommandations à l'étranger

Le consensus européen Maastricht III ne comportait aucune recommandation concernant le dépistage d'*Helicobacter pylori* en population asymptomatique.

Au Royaume-Uni, sur la base d'un rapport du *Health Technology Assessment* (HTA) publié en 2003 (8), le *National Screening Committee* conclut que ni le dépistage d'*Helicobacter pylori*, ni le dépistage

du cancer gastrique en population générale asymptomatique ne sont recommandés (9). En effet, selon le *National Screening Committee*, bien qu'un dépistage national d'*Helicobacter* en population générale puisse apparaître coût-efficace selon certains scénarios, les bénéfices (années de vie sauvées par la prévention du cancer gastrique) et un rapport coût-bénéfice avantageux n'apparaissent qu'à long terme (plus de 20 ans). Par ailleurs, des preuves supplémentaires sont nécessaires, notamment en ce qui concerne l'efficacité de l'éradication d'*Helicobacter pylori* en prévention du cancer gastrique. Dans le cadre de mises à jour systématiques, ces recommandations du *National Screening Committee* font l'objet d'une actualisation à paraître prochainement (9).

Au Canada, le dépistage d'*Helicobacter pylori* est recommandé chez les personnes ayant un parent au premier degré atteint de cancer gastrique, et chez les personnes originaires de pays à risque élevé de cancer gastrique (recommandations actualisées en 2004 du Groupe d'étude canadien sur *Helicobacter pylori* (10)).

Dans les pays de la région Asie-Pacifique (conférence de consensus Asia-Pacific de 2008), un dépistage d'*Helicobacter pylori* en population asymptomatique est recommandé dans les populations présentant une incidence élevée de cancers gastriques (niveau de preuve I, grade A) (11) ; un tel dépistage n'est en revanche pas recommandé pour les populations à faible incidence de cancer gastrique (niveau de preuve IV, grade C) (12). L'absence de facteur prédictif endogène vis-à-vis du cancer gastrique (en cas d'infection à *Helicobacter pylori* ou non), ne permettait pas de recommander un dépistage ciblé de l'infection à *Helicobacter pylori* dans les pays à forte incidence du cancer gastrique (11).

En Australie – Nouvelle-Zélande, deux rapports de l'*Australia and New Zealand Horizon scanning Network*, publiés en novembre 2008 et juin 2009, n'ont retrouvé aucun argument en faveur de l'éradication d'*Helicobacter pylori* en prévention du cancer gastrique (13,14).

3.2 Conclusion

En France, le diagnostic et le traitement d'*Helicobacter pylori* sont recommandés chez les personnes asymptomatiques dans deux situations : chez les personnes ayant des antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer gastrique, et chez celles nécessitant un traitement par AINS au long cours (situations assimilables à un dépistage ciblé). En dehors de ces situations, il n'y a pas eu de recommandation spécifique pour le dépistage, mais la Société française d'endoscopie digestive ainsi que plusieurs auteurs se sont prononcés en défaveur d'un dépistage en population générale asymptomatique.

À l'étranger, le dépistage d'*Helicobacter pylori* en population générale est actuellement recommandé uniquement dans les pays à forte incidence de cancer gastrique (pays asiatiques). Pour les pays à faible risque de cancer gastrique, il n'existe pas de recommandation en faveur d'un dépistage en population générale, l'attitude recommandée étant, comme en France, un dépistage ciblé chez les individus considérés comme à risque de cancer gastrique (personnes ayant des antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer gastrique) ou à risque d'ulcère gastrique ou duodénal (personnes nécessitant un traitement par AINS au long cours).

Cadre général de l'évaluation

1 Analyse de la demande

Les indications du diagnostic et les modalités de traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* sont actuellement bien définies dans les recommandations de l'Afssaps (3), de la Société nationale française de gastroentérologie (15) et du consensus européen Maastricht III (*European Helicobacter pylori study group*) (2) (cf. partie « Présentation de la saisine et du contexte » et partie « Traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* »).

La HAS a été sollicitée en vue de mener une réflexion sur le dépistage d'*Helicobacter pylori*, sans que le cadre d'un tel dépistage (caractère ciblé ou systématique et objectifs de prévention) ait été envisagé dans les courriers de l'Afssaps et de la CNAM ou dans la campagne d'information du Groupe d'étude français des *Helicobacter*. En novembre 2009, la CNAM et l'Afssaps signalaient que l'évaluation par la HAS du dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* n'était plus une priorité.

2 Méthodologie

2.1 Critères d'évaluation a priori d'un programme de dépistage

La pertinence du dépistage d'*Helicobacter pylori* a été jugée selon les critères d'évaluation a priori d'un programme de dépistage établis par l'Anaes en mai 2004 (1).

Les critères étaient les suivants :

- la maladie :
 - les répercussions de la maladie sur l'individu et la société (en termes de morbidité/mortalité, d'impact socio-économique),
 - l'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie (y compris le développement de la maladie du stade latent au stade déclaré),
 - les interventions de prévention primaire coût-efficaces pouvant être mises en œuvre,
- le test envisagé pour le dépistage :
 - ce test doit être simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible, valide, disponible et acceptable pour une population asymptomatique,
 - un accord est nécessaire dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif,
- l'intervention envisagée chez les patients identifiés par le dépistage :
 - cette intervention doit être efficace, et apporter de meilleurs résultats qu'une intervention plus tardive,
 - les individus susceptibles de bénéficier de cette intervention doivent être identifiés,
- le programme de dépistage :
 - ce programme doit aboutir à une réduction de la mortalité et/ou de la morbidité prouvée par des essais contrôlés randomisés de haute qualité ou faire l'objet d'un consensus international,
 - les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions),
- le rapport coût-efficacité :
 - ce rapport doit être avantageux relativement à une situation de référence (absence de dépistage ou dépistage individuel), et au regard de ce que le financeur est disposé à payer pour privilégier cette intervention de santé.

Dans la présente évaluation, la maladie à dépister est l'infection à *Helicobacter pylori* ; les répercussions de la maladie sont l'ensemble des pathologies liées à l'infection, les deux pathologies principales étant le cancer gastrique et l'ulcère gastrique ou duodénal (*Helicobacter pylori* est en fait le facteur de risque de ces deux pathologies).

Les résultats de l'analyse de la littérature effectuée par les services de la HAS et validés par le Collège ont conclu au fait que les critères d'évaluation a priori d'un programme de dépistage appliqués au dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* ont permis de conclure sur la question de la pertinence de la mise en place d'un dépistage généralisée en France sans qu'il soit besoin de faire appel à un groupe d'experts.

2.2 Recherche bibliographique systématique

Dans le cadre de l'évaluation a priori du programme de dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*, les travaux antérieurs de la HAS, de l'Afssaps et de sociétés savantes ont été revus, permettant de conclure sur certains critères. Certains points ont nécessité une recherche bibliographique systématique :

- le lien épidémiologique entre l'infection à *Helicobacter pylori* et le cancer gastrique (risque relatif de cancer gastrique lié à l'infection à *Helicobacter pylori*) ;
- l'effet de l'éradication d'*Helicobacter pylori* sur la pathogénèse du cancer gastrique et l'efficacité du programme de dépistage d'*Helicobacter pylori*, en termes de réduction de la morbidité et/ou de la mortalité ;
- l'évaluation médico-économique du dépistage d'*Helicobacter pylori* en prévention du cancer gastrique ou de l'ulcère gastrique ou duodénal.

Le lien causal entre l'infection à *Helicobacter pylori* et les ulcères gastriques et duodénaux, ainsi que l'efficacité du traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* en cas d'ulcère ayant été établis, il n'a pas été réalisé de recherche bibliographique systématique sur ces questions. La description des pathologies liées à *Helicobacter pylori* et de leur traitement, les tests disponibles et le traitement d'*Helicobacter pylori* ont fait l'objet de travaux antérieurs de la HAS, de l'Afssaps et de sociétés savantes, et n'ont donc pas nécessité de recherche bibliographique systématique.

2.3 Critères de sélection des études

Les critères retenus pour la sélection des études étaient les suivants :

- pour les études épidémiologiques : les monographies publiées par le Centre international de recherche sur le cancer (organisme de l'OMS) ont permis de répondre clairement à la question du lien épidémiologique entre l'infection à *Helicobacter pylori* et le cancer gastrique ;
- pour les études d'efficacité de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, seules les études synthétiques, méta-analyses et rapports des agences d'évaluation ont été sélectionnées dans les résultats de la recherche documentaire. Les publications évaluant l'efficacité de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, en termes de réduction de l'incidence du cancer gastrique (critère de jugement principal ou secondaire), ont été sélectionnées. Au total, deux méta-analyses ont été retenues et sont présentées dans ce document ;
- pour les études médico-économiques, l'ensemble des études évaluant le dépistage d'*Helicobacter pylori*, avec pour critère d'efficacité la réduction de l'incidence du cancer gastrique ou de l'ulcère gastrique ou duodénal, a été sélectionné. Les études devaient comparer une stratégie de dépistage (quelles que soient ses modalités) à une stratégie sans dépistage (incluant éventuellement le diagnostic opportuniste de l'infection à *Helicobacter pylori*). Au total, six études ont été analysées et sont présentées dans le document.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'*annexe 4*.

Évaluation de la pertinence du dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*

1 Infection à *Helicobacter pylori* et pathologies associées

1.1 Histoire naturelle et épidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori est une bactérie Gram négatif spiralée et flagellée, appartenant à la famille des *Helicobacter*, découverte par JR Warren et BJ Marshall au début des années 1980 (prix Nobel de physiologie et de médecine 2005). Cette bactérie colonise exclusivement la muqueuse gastrique des humains et de certains primates, la transmission se faisant de personne à personne via un mode de transmission encore inconnu. Les voies oro-orale et oro-fécale sont les modes de transmission les plus probables. L'infection s'acquiert principalement durant les deux premières décennies de vie. *Helicobacter pylori* peut être cultivée *in vitro*, et se caractérise par une forte activité uréasique. Les souches d'*Helicobacter pylori* présentent une hétérogénéité génétique importante.

L'infection à *Helicobacter pylori* est répandue dans le monde entier. Sa prévalence est plus importante dans les pays en voie de développement, et peut atteindre jusqu'à 80-90 % de la population des jeunes adultes. 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 (16). En France, le taux d'infection est actuellement de 20 à 50 % dans la population adulte (17). Dans les pays développés comme dans les pays en voie de développement, la prévalence de l'infection est plus importante dans les milieux défavorisés. Aucun autre facteur de risque prédictif de l'infection en population générale n'a été mis en évidence.

L'infection à *Helicobacter pylori* peut être à l'origine de déséquilibres en un point précis de la muqueuse, entre des facteurs d'agression (sécrétions acide et peptique) et des facteurs de défense (mucus, épithélium de surface, vascularisation muqueuse, faculté de la muqueuse à s'opposer à la rétrodiffusion des ions H⁺ et prostaglandines) ; ces déséquilibres sont à l'origine d'ulcères gastriques ou duodénaux. L'infection à *Helicobacter pylori* entraîne également constamment la formation d'une gastrite chronique, anomalie histologique liée à la réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse, le plus souvent asymptomatique, et dont la guérison spontanée est rare. Au cours du temps, apparaissent des signes d'atrophie qui sont plus ou moins associés à une métaplasie intestinale (remplacement des cellules épithéliales gastriques par des cellules de type intestinal), pouvant évoluer vers un cancer (7).

Ainsi, d'après le consensus européen Maastricht III (*European Helicobacter pylori study group*) (2), l'infection à *Helicobacter pylori* joue un rôle causal dans la pathogenèse de :

- l'adénocarcinome gastrique (en dehors de l'adénocarcinome du cardia) ;
- le lymphome MALT ;
- l'ulcère gastrique et ulcère duodéal ;
- l'atrophie gastrique.

Au total, environ 10 % des personnes infectées par *Helicobacter* développeront un ulcère, et 1 % développeront un cancer gastrique (12,18). Les données récentes montrent que les évolutions vers l'ulcère duodéal ou le cancer gastrique sont mutuellement exclusives, et que l'évolution vers l'une ou l'autre des pathologies est fonction de prédispositions génétiques (18).

1.2 *Helicobacter pylori* et cancer de l'estomac

a Lien entre *Helicobacter pylori* et cancer de l'estomac

En 1994, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)¹ a effectué une évaluation du lien épidémiologique entre *Helicobacter pylori* et le cancer gastrique (19). Dans cette évaluation, le CIRC a reconnu *Helicobacter* comme carcinogène de Groupe 1 pour le cancer gastrique chez l'homme (preuve suffisante de carcinogénicité (16)) (cf. *Annexe 5*). La conclusion du CIRC s'appuyait sur les éléments suivants :

- une association significative entre la séropositivité à *Helicobacter pylori* et le taux d'incidence du cancer gastrique à un niveau individuel, mise en évidence par une revue de trois études de cohorte avec études cas-témoins nichées. Le risque relatif global était de 3,8 pour les trois études, et était compris entre 2,8 et 6,0 pour chacune des études. Une tendance significative à l'augmentation du risque relatif de cancer gastrique était observée lorsque la durée de suivi augmentait. Dans ces études de cohorte, le rôle des facteurs confondants (régime alimentaire et autres facteurs de risque de cancer gastrique connus) n'a pas été évalué ;
- un odds-ratio de cancer de l'estomac plus élevé chez les patients présentant une sérologie positive à *Helicobacter pylori*, retrouvé dans trois études cas-témoins, lors d'une revue de neuf études cas-témoins. La représentativité de la population contrôle vis-à-vis de la population dont étaient issus les cas était cependant discutable pour certaines de ces études (méthode de recrutement ou critères d'exclusion introduisant des biais) ;
- une association entre infection à *Helicobacter pylori* et lymphome MALT. Dans deux séries de 110 et 178 patients présentant un lymphome B gastrique, respectivement 92 % et 98 % des patients présentaient une infection à *Helicobacter pylori*. Deux études évaluant l'efficacité de l'éradication d'*Helicobacter* ont montré une régression tumorale des lymphomes MALT après éradication d'*Helicobacter pylori*.

L'évaluation du CIRC n'a en revanche pas retrouvé de corrélation positive entre le taux de prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* et les taux d'incidence et de mortalité du cancer de l'estomac pour une population donnée.

Les résultats préliminaires de l'étude de cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) (20) ont montré un risque de cancer gastrique 3 fois plus important chez les personnes infectées par *Helicobacter pylori* par rapport aux personnes non infectées, confirmant ainsi les conclusions du CIRC. Les mécanismes de cette carcinogenèse induite par *Helicobacter pylori* sont inconnus à ce jour. Une augmentation de la réplication des cellules de la muqueuse gastrique en présence de la bactérie et le rôle des souches d'*Helicobacter pylori* productrices de cytotoxines (CagA) dans l'inflammation de la muqueuse gastrique – via l'expression de l'interleukine 8 dans la muqueuse gastrique – ont été observées (16).

b Cancer de l'estomac (ou cancer gastrique)

Les cancers gastriques sont pour 90 % des adénocarcinomes, 10 % étant des lymphomes non-hodgkiniens (lymphome extraganglionnaire des zones marginales des tissus lymphoïdes annexés aux muqueuses : lymphome MALT) et des léiomyosarcomes. *Helicobacter pylori* joue un rôle dans la pathogénie des cancers non localisés au cardia (fundus et antra), son rôle n'ayant pas été reconnu pour les cancers du cardia (lié au reflux gastro-œsophagien). Les adénocarcinomes non localisés au cardia peuvent être divisés en deux types histologiques :

- un type bien différencié ou intestinal survenant principalement dans la région antrale. Les cancers de type intestinal surviennent après des lésions précancéreuses de type gastrite chronique, atrophie gastrique, métaplasie intestinale ou dysplasie. Les adénocarcinomes de type intestinal sont en décroissance dans les pays développés ; ils sont plus fréquents chez les sujets âgés et de sexe masculin ;

¹ Le CIRC fait partie de l'Organisation mondiale de la santé. Sa mission consiste principalement à coordonner et à mener des recherches sur les causes du cancer chez l'homme et sur les mécanismes de la cancérogenèse.

- un type diffus avec absence de cohésion cellulaire, se traduisant par une infiltration et un épaississement de la paroi gastrique. Les cancers de type diffus surviennent après des lésions précancéreuses de type gastrite chronique non atrophique, et sont plus fréquemment observés chez des sujets plus jeunes. La part relative des adénocarcinomes de type diffus est en augmentation dans les pays développés (16,21).

c Épidémiologie du cancer de l'estomac en France

Avec 6 794 nouveaux cas en 2005, le cancer de l'estomac représentait 2,1 % des cancers incidents, se situant ainsi au 11^e rang des cancers incidents. Le taux d'incidence par sexe en 2005 était de 10,4/100 000 chez l'homme et de 4,1/100 000 chez la femme (taux standardisé sur la population mondiale). La France se situe parmi les pays à faible incidence de cancer gastrique et parmi les plus faibles en Europe de l'Ouest (22). À l'autre extrémité, les pays d'Asie de l'Est (Chine, Japon, Corée) ont des taux d'incidence du cancer gastrique entre 40 et 70/100 000 chez l'homme et entre 20 et 27/100 000 chez la femme (<http://www-dep.iarc.fr/> consulté en février 2010). D'après la base de données PMSI MCO, le nombre de patients prévalents, traités pour cancer de l'estomac en 2007, était de 12 093, dont 7 801 hommes et 4 292 femmes (18).

En 2005, les décès par cancer de l'estomac représentaient 3,3 % des décès par cancer (n = 4756), se situant ainsi au 7^e rang des décès par cancer (18). Le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'INSERM fait état d'un taux de mortalité globale (présentée sous forme de moyennes annuelles sur des périodes de 3 ans) de 11,4/100 000 chez l'homme et de 4,5/100 000 chez la femme (période 2003-2005). Le taux de mortalité prématurée (avant 65 ans) liée au cancer de l'estomac était de 2,9/100 000 chez l'homme et de 1,1/100 000 chez la femme (<http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/> consulté en janvier 2010). Les taux d'incidence et de mortalité du cancer de l'estomac sont actuellement en diminution en France, avec, entre 2000 et 2005, une évolution du taux d'incidence standardisé à la population mondiale de -2,4 % chez l'homme et de -2,5 % chez la femme. Sur cette même période, les taux de mortalité liée au cancer de l'estomac standardisés à la population mondiale ont également diminué (-3,3 % chez l'homme et -3,1 % chez la femme) (18). L'âge moyen au diagnostic est élevé, et est de 74 ans chez la femme et de 71 ans chez l'homme ; l'âge moyen au décès est de 77 ans chez la femme et 72 ans chez l'homme (18).

Le pronostic du cancer de l'estomac est sombre ; pour les diagnostics portés entre 1989 et 1997, la survie relative (survie observée chez les cas, rapportée à la survie en population générale pour des personnes de même sexe et même âge) était de 48 % à 1 an et de 25 % à 5 ans.

d Traitement du cancer gastrique

Le traitement du cancer de l'estomac (23) est basé sur la résection chirurgicale, consistant en une gastrectomie partielle ou totale avec curage ganglionnaire, une exérèse monobloc comprenant les organes de voisinage pouvant être réalisée en cas de nécessité. La chimiothérapie péri-opératoire est également recommandée (Epirubicine-Cisplatine-5FU). La radiothérapie pré, per ou postopératoire est inefficace.

e Contexte politique et législatif de la prise en charge du cancer gastrique

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (24) ne comporte pas d'objectif quantifié annexé relatif au cancer gastrique. En revanche, une directive relative à l'amélioration du dépistage de personnes présentant une infection chronique à *Helicobacter pylori* figure dans le Plan cancer 2009-2013 dans le cadre de la Mesure 13 (« Prévenir les cancers d'origine infectieuse, ce qui implique la prévention, le dépistage et le traitement des infections elles-mêmes ») (25). Cette mesure prévoit « d'élaborer des documents d'information à l'attention des médecins pour améliorer le dépistage des personnes présentant une infection chronique à *Helicobacter pylori*, à l'origine de certains cancers de l'appareil digestif ».

Par ailleurs, le Rapport scientifique 2008-2009 de l'Institut national du cancer (INCa) (26) cite, dans les « exemples de sujets scientifiques pertinents » pour la recherche portant sur les facteurs exogènes liés à l'origine et à la cause du cancer, les « Agents infectieux associés à l'étiologie du cancer, comme les virus (ex. : le virus du papillome humain ou VPH) et les bactéries (ex. : *Helicobacter pylori*) ».

1.3 *Helicobacter pylori* et ulcère gastrique ou duodénal

a Lien entre *Helicobacter pylori* et ulcère gastrique ou duodénal

Dès 1984, les travaux de Warren et Marshall ont permis d'établir le lien entre infection à *Helicobacter pylori* et ulcère (27). Depuis, ces travaux ont été très largement repris, et leurs résultats ont été confirmés. En 1994, Nomura *et al.* (28) ont estimé les risques relatifs chez les individus infectés par *Helicobacter pylori* à 3,2 (IC 95 % [1,6 ; 6,5]) pour l'ulcère gastrique et à 4,0 (IC 95 % [1,1 ; 14,2]) pour l'ulcère duodénal. L'efficacité de l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans le traitement de l'ulcère a été établie (3,4).

b Ulcère gastrique ou duodénal

L'ulcère résulte d'un déséquilibre en un point précis de la muqueuse, entre des facteurs d'agression (sécrétions acide et peptique) et des facteurs de défense (mucus, épithélium de surface, vascularisation muqueuse, faculté de la muqueuse à s'opposer à la rétrodiffusion des ions H⁺ et prostaglandines) (29). Ce déséquilibre résulte de l'intrication de différents facteurs génétiques et d'environnement. L'ulcère (duodénal ou gastrique) se révèle par un syndrome ulcéreux (douleur épigastrique quotidienne, typiquement une crampe, survenant à distance du repas, pouvant être nocturne, calmée par l'alimentation ou un antiacide, et évoluant par périodes de durée et de fréquence variables dans l'année, entrecoupées de rémissions complètes) et, plus rarement, par une brûlure épigastrique ou un syndrome dyspeptique, des vomissements, une hémorragie, une perforation, mais il peut aussi être latent cliniquement. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une lésion ulcéreuse au niveau de l'estomac (ulcère gastrique) ou du duodénum (ulcère duodénal) à l'endoscopie digestive haute.

La majorité des ulcères (60 %) 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.

c Épidémiologie des ulcères gastrique et duodénal en France

Les données épidémiologiques relatives aux ulcères gastrique et duodénal sont rares en France. En 1998, une enquête réalisée par la Société française d'endoscopie digestive auprès de 2 858 gastro-entérologues français faisait état de 47 167 ulcères gastriques et 48 134 ulcères duodénaux avec ou sans complications, pour un total de près de 96 000 cas d'ulcères gastriques et duodénaux (30). *Helicobacter pylori* est un facteur reconnu de ces ulcères, et la prévalence de l'infection chez les malades ulcéreux serait de 70 à 80 % (30). La part des ulcères liée à une infection à *Helicobacter pylori* n'est cependant pas facile à estimer de manière fiable, en l'absence d'estimation de la prévalence des ulcères gastrique et duodénal en France.

En 2007, le taux brut de décès lié à l'ulcère gastrique ou duodénal en France était de 1,3 ‰ (22). Les données PMSI de 1998 permettaient de dénombrer environ 13 400 hospitalisations pour ulcère compliqué (dont 10 500 pour hémorragies et 3 000 pour perforation) (30).

d Traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal

Le traitement de l'ulcère a fait l'objet de recommandations par l'Afssaps en 2007 (31), dans le cadre des recommandations sur les antisécrétoires chez l'adulte. Chez les personnes présentant des symptômes d'ulcère, la réalisation d'une endoscopie (fibroscopie œsogastroduodénale) est systématique, et précède tout traitement. Cette endoscopie permet de réaliser des biopsies gastriques et duodénales afin d'éliminer un cancer gastrique, de confirmer le diagnostic d'ulcère, et de réaliser si besoin un geste thérapeutique. En cas d'infection à *Helicobacter pylori*, un traitement de 7 jours, par inhibiteur de la pompe à protons (IPP), clarithromycine et amoxicilline, est recommandé ; les cas d'ulcère duodénal non compliqué exceptés, ce traitement est poursuivi par un traitement par IPP seul à pleine dose, pendant 3 à 7 semaines selon la symptomatologie clinique (douleurs, hémorragies) et/ou la taille de l'ulcère à l'endoscopie (Accord professionnel). Le contrôle systématique de l'éradication est réalisé par endoscopie 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 un traitement de seconde intention par amoxicilline et imidazolé pendant 14 jours, ainsi qu'un traitement continu par IPP (Grade A).

Selon l'Afssaps (3), 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 donc pas recommandée en France. L'Afssaps souligne que « cette stratégie [« *test and treat* »] 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 ».

e Contexte politique et législatif de la prise en charge de l'ulcère gastrique ou duodéal

L'ulcère gastrique ou duodéal ne figure pas dans les objectifs quantifiés de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (24), et ne fait actuellement l'objet d'aucune politique de santé publique spécifique.

1.4 Prévention primaire de l'infection à *Helicobacter pylori*

Le mode de transmission de l'infection à *Helicobacter pylori* étant inconnu actuellement, toute hypothèse sur les actions de prévention primaire apparaît difficile. La vaccination contre *Helicobacter pylori* est encore à l'étude, mais en l'absence de facteur prédictif de l'infection, la population cible d'une telle vaccination n'est actuellement pas définie (30).

2 Tests de l'infection à *Helicobacter pylori*

Les différentes méthodes invasives et non invasives actuellement utilisées en France pour le diagnostic d'*Helicobacter pylori* ont été revues par la HAS en 2005 et 2006, dans le cadre de l'évaluation de tests diagnostics (32,33).

- Méthodes nécessitant la réalisation de biopsies gastriques antrales ± fundiques sous endoscopie :
 - la culture : cette méthode est totalement spécifique et sensible, elle permet par ailleurs la réalisation d'un antibiogramme, mais implique des contraintes de transport importantes ;
 - l'examen histologique : la sensibilité et la spécificité de cet examen sont supérieures à 90 %, à condition que l'analyse soit standardisée et réalisée par un anatomopathologiste expérimenté. L'avantage de cette technique est de permettre l'évaluation des lésions histologiques de la muqueuse gastrique ;
 - le test à l'uréase : ce test repose sur la forte activité uréasique d'*Helicobacter pylori*, qui hydrolyse l'urée en ammoniac. Les performances du test dépendent du nombre d'échantillons analysés, du site des biopsies, de la charge bactérienne et de l'utilisation d'antibiotiques ou d'inhibiteurs de la pompe à protons ;
 - l'amplification génique de l'ADN d'*Helicobacter pylori* à partir de biopsies gastriques, voire d'échantillons de selles : cette méthode très sensible permet de détecter des facteurs de virulence de la bactérie (cagA, vacA, etc.), et requiert des conditions de prélèvement et de transport moins contraignantes que pour la culture.
- Méthodes ne nécessitant pas la réalisation d'une endoscopie (cf. *Tableau 1*) :
 - le test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C. Ce type de test présente une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 %. La méthode repose sur l'hydrolyse de l'urée en ammonium et en bicarbonate par l'uréase bactérienne produite par *Helicobacter pylori*, le bicarbonate ainsi formé étant ensuite transformé en gaz carbonique expiré ; l'enrichissement isotopique de l'air expiré avant et après absorption d'urée marquée permet ainsi de détecter la présence de *Helicobacter pylori* ;
 - les tests sérologiques : basés sur le dosage d'IgG anti-*Helicobacter* spécifiques dans le sang, ces tests nécessitent d'être évalués dans chaque type de population avant utilisation. Ils ne reflètent pas toujours une infection active, et ne peuvent pas être utilisés pour évaluer précocement le résultat de l'éradication, car le taux des anticorps, élevé pendant l'infection, ne diminue progressivement que dans les 4 à 6 mois qui suivent la disparition de la bactérie ;
 - la détection des antigènes dans les selles par une technique immuno-enzymatique. Une importante variabilité inter tests et de lot à lot a été observée. Les tests HpSA employant des anticorps polyclonaux sont les plus utilisés, de nouveaux tests appliquant des anticorps monoclonaux étant en cours d'évaluation.

Tableau 1 – Comparaison des performances du test respiratoire à l'urée marquée avec trois autres tests non invasifs de diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori* (33).

	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %
Culture	100 (IC 95% :96.3-100)	100 (IC 95% 96.3-100)	100	100
TRU	93.3 (IC 95%: 88.4-98.2)	98.1 (IC 95%: 95.5-100)	97.7	94.6
Sérologie (ELISA)	95.6 (IC 95% : 91.5-99.6)	92.6 (IC 95% : 87.4-97.8)	91.5	96.2
Sérologie (Immunoblot)	95.6 (IC 95% :91.5-99.6)	92.6 (IC 95% : 87.4-97.8)	91.5	96.2
HpSA	88.9 (IC 95% : 82.7-95.1)	94.4 (IC 95% : 84.6-98.8)	90.9	90.7

TRU : test respiratoire à l'urée marquée au 13C.

Source : Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence. HELIKIT 75 mg, poudre pour solution buvable CIP : 343 132-1. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2006.

Dans l'hypothèse de la mise en place d'un dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*, les tests non invasifs, de type sérologie (meilleure sensibilité) ou test respiratoire à l'urée marquée (meilleure acceptabilité), pourraient constituer des tests de dépistage simples à mettre en œuvre, fiables, reproductibles, valides et acceptables par la population.

3 Traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*

3.1 Éradication d' *Helicobacter pylori*

Le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* a fait l'objet de recommandations de l'Afssaps (émises en 2005 et en cours de réactualisation) (17) :

- traitement de 1^{re} intention : inhibiteurs de la pompe à protons + clarithromycine + amoxicilline pendant 7 jours (clarithromycine + imidazolé en cas de contre-indication aux bêta-lactamines, amoxicilline + imidazolé en cas de contre-indication à la clarithromycine) ;
- traitement de 2^{de} intention : inhibiteurs de la pompe à protons + amoxicilline + imidazolé pendant 14 jours.

En raison du risque d'échec du traitement d'éradication, estimé à 30 % en France après un traitement de première ligne, il est maintenant recommandé de vérifier systématiquement le succès de ce traitement par un test respiratoire, sauf si l'endoscopie de contrôle est nécessaire, en cas d'ulcère compliqué ou d'ulcère gastrique. En cas de traitement d'éradication réussi, la prévention de la récurrence ulcéreuse se maintient au cours du temps aussi bien en cas d'ulcère duodénal que gastrique, dispensant d'un traitement antisécrétoire au long cours. Cette efficacité à long terme s'explique par la rareté chez l'adulte de la récurrence de l'infection à *Helicobacter pylori* (3).

3.2 L'éradication d' *Helicobacter pylori* permet-elle de prévenir le cancer gastrique ?

L'antibiothérapie aboutit à une éradication efficace et prolongée d'*Helicobacter pylori*. La question de l'effet de cette éradication, dans l'hypothèse d'un dépistage, sur la pathogénèse du cancer gastrique (principale complication grave de l'infection) reste posée.

La recherche bibliographique nous a permis d'identifier deux méta-analyses portant sur l'efficacité de l'éradication d'*Helicobacter pylori* sur la réduction de l'incidence du cancer gastrique (prévention du cancer gastrique). Une revue *Cochrane* est en cours sur le sujet, et son protocole a été publié récemment (34).

a Méta-analyse étudiant la réduction du risque de cancer gastrique après éradication de l'infection par *Helicobacter*(35)

Les études incluses dans cette méta-analyse étaient des études randomisées contrôlées comparant, chez des personnes présentant une infection à *Helicobacter pylori* et des lésions histologiques gastriques (gastrite superficielle, dysplasie, et même au cancer gastrique pour l'une des études), un groupe recevant un traitement d'éradication à un groupe non traité (groupe placebo dans quatre des études considérées). Sur les sept études, seules deux ont été réalisées en double-aveugle. Le critère d'efficacité principal était l'incidence de cancer gastrique pour deux études sur les sept considérées, et la progression de lésions préneoplasiques pour les cinq restantes (l'incidence du cancer gastrique était un critère d'efficacité secondaire).

Au total, sept études ont été incluses dans la méta-analyse, pour un total de 6 695 patients analysables. À l'inclusion, les personnes étaient asymptomatiques, et une endoscopie de dépistage leur était proposée avant la randomisation. Le traitement d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* dans les groupes traitement n'était conforme aux recommandations de l'Afssaps (2005) que dans deux des sept études considérées, mais l'éradication d'*Helicobacter pylori* a été confirmée dans toutes les études. La population considérée dans ces études présentait un âge moyen de 42 à 51 ans, et le ratio H/F était de 1. Le taux d'éradication était de 73 % à 88,9 % dans les groupes traitement, et de 5 % à 15,2 % dans les groupes contrôle. La durée moyenne de suivi des patients était comprise entre 3 et 10 ans, selon les études, avec un contrôle endoscopique à divers intervalles.

Les résultats de cette méta-analyse ont montré un risque relatif de cancer gastrique significativement plus faible dans le groupe ayant bénéficié d'une éradication d'*Helicobacter pylori* : RR = 0,65, IC 95 % [0,43 ; 0,98], avec respectivement 1,1 % (37 sur 3 388) des patients traités et 1,7 % (56 sur 3 307) des patients non traités ayant développé un cancer gastrique. L'analyse en sous-groupe des études, selon leur critère principal, a montré les résultats suivants :

- pour les cinq études pour lesquelles le critère d'efficacité principal a été la progression des lésions préneoplasiques : RR = 0,66, IC 95 % [0,41 ; 1,04] ;
- pour les deux études pour lesquelles le critère principal a été l'incidence du cancer gastrique : RR = 0,46, IC 95 % [0,26 ; 0,82].

Cette méta-analyse présente plusieurs points faibles :

- pour cinq des sept études considérées, le critère d'efficacité principal n'était pas l'incidence de cancer gastrique, mais la progression de lésions préneoplasiques, avec pour conséquence dans ces 5 études une puissance insuffisante pour détecter une différence dans l'incidence de cancer gastrique entre les deux groupes, et un temps de suivi trop court. Pour les 2 études ayant l'incidence du cancer gastrique comme critère principal, l'analyse de ce critère a été réalisée en intention de traiter, avec une puissance suffisante ;
- le nombre de perdus de vue a été supérieur à 20 % des patients inclus dans trois des études considérées ;
- sur les sept études considérées, seules deux ont été réalisées en double-aveugle, et le contrôle par placebo a été réalisé pour quatre études. Cependant, le contrôle du taux d'éradication dans chacun des groupes a permis d'éliminer ces biais dans l'évaluation de l'efficacité du traitement d'éradication de l'infection à *Helicobacter*.

b Méta-analyse étudiant l'impact de l'éradication de l'infection par *Helicobacter* sur les lésions histologiques gastriques (36)

Les études incluses dans cette méta-analyse étaient pour la plupart des études observationnelles comparant, chez des patients présentant une infection à *Helicobacter pylori*, un groupe recevant un traitement d'éradication à un groupe non traité. Au total, huit études ont été incluses, dont sept études observationnelles et une étude randomisée contrôlée. Le nombre total de patients analysables était de 605 dans le groupe recevant un traitement d'éradication, et de 504 dans le groupe ne recevant pas de traitement d'éradication, la stratégie alternative à l'éradication n'étant pas précisée. Les caractéristiques des patients à l'inclusion n'étaient pas présentées notamment en termes d'histologie. Seul le cancer gastrique était un critère d'exclusion. L'atrophie gastrique et la métaplasie intestinale étaient les critères de jugement principaux, avec l'hypothèse que l'atrophie gastrique et la métaplasie intestinale sont des facteurs prédictifs du cancer gastrique en tant que potentiel « point de non-retour » dans la progression de la carcinogénèse.

Les résultats de cette méta-analyse ont montré un effet de l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* sur l'atrophie gastrique, au niveau antral et au niveau du corps, avec un odds-ratio au niveau de l'antrum de 0,554 [0,372 ; 0,825], $p = 0,004$, et un odds-ratio au niveau du corps de 0,209 [0,081 ; 0,538], $p < 0,001$. D'après cette méta-analyse, le traitement d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* était sans effet sur les lésions de métaplasie intestinale, que ce soit au niveau antral ou au niveau du corps, avec pour la métaplasie intestinale de l'antrum un odds-ratio de 0,795 [0,587 ; 1,078], $p = 0,14$, et pour la métaplasie intestinale du corps un odds-ratio de 0,891 [0,663 ; 1,253], $p = 0,506$. Les auteurs concluaient donc que la métaplasie intestinale était le « point de non-retour ».

Cette méta-analyse présente plusieurs points faibles :

- les études incluses ont été pour la majorité des études observationnelles, une seule étude sur les 8 considérées étant une étude randomisée contrôlée ;
- le critère de jugement principal n'était pas l'incidence du cancer gastrique, mais la progression de l'atrophie gastrique et de la métaplasie intestinale ;
- l'absence des caractéristiques des patients à l'inclusion ;
- le taux d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* n'a pas été précisé dans la méta-analyse ; de nombreux biais sont donc possibles, et rendent difficile l'interprétation des résultats.

c Conclusion

D'après ces deux méta-analyses, l'éradication d'*Helicobacter* permettrait une réduction du risque relatif de cancer gastrique chez les patients traités par rapport aux patients non traités (RR = 0,65, IC 95 % [0,43 ; 0,98] (35)), ainsi qu'une régression des lésions d'atrophie gastrique (36) ; en revanche, aucun effet sur les lésions de métaplasie intestinale n'a été observé.

Les résultats de ces méta-analyses restent cependant discutables. Dans la méta-analyse de Fuccio, la réduction du risque relatif de cancer gastrique était observée à partir d'études randomisées contrôlées dont la majorité n'avait pas pour critère d'efficacité principal l'incidence du cancer gastrique, et le résultat était significatif mais avec un intervalle de confiance approchant 1. Dans la méta-analyse de Rokkas *et al.*, l'évaluation de l'efficacité de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, en termes de régression des lésions histologiques, était réalisée à partir d'études observationnelles pour la plupart, sans que les caractéristiques histologiques à l'inclusion ou l'efficacité de l'éradication aient été examinées, et le résultat qualifiant la métaplasie intestinale de « point de non-retour » était en contradiction avec les résultats de la méta-analyse de Fuccio *et al.* Par ailleurs, les résultats de ces méta-analyses sont difficilement transposables à la population française en situation de dépistage, les patients des études analysées vivant dans des pays de forte incidence de cancer gastrique (> 20/100 000/an : Chine, Japon et une étude en Colombie), avec des incidences plus de quatre fois supérieure à celle de la France chez l'homme, et entre cinq et dix fois supérieure chez la femme. La revue *Cochrane*, en cours évaluant l'effet de l'éradication d'*Helicobacter pylori* en prévention du cancer gastrique, est donc particulièrement attendue (34).

Cependant, les deux méta-analyses ainsi que la revue *Cochrane* n'ont pas évalué véritablement l'efficacité du dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*, c'est-à-dire en comparant l'incidence du cancer gastrique entre un groupe dépisté (avec traitement des personnes infectées) et un groupe non dépisté. Aucune publication de cette nature n'a été identifiée dans la recherche bibliographique.

3.3 L'éradication d'*Helicobacter pylori* permet-elle de prévenir l'ulcère ?

Il a été établi que « l'éradication d'*Helicobacter pylori* permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récurrences et des complications » (31).

Cependant, l'effet de l'éradication chez des sujets asymptomatiques dépistés positifs, dans le cadre d'un dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*, n'est pas connu, notamment en ce qui concerne la réduction de l'incidence de l'ulcère gastrique et/ou duodénal et de ses complications. La recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier d'études évaluant l'efficacité de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, en termes de réduction de l'incidence de l'ulcère gastrique et/ou duodénal et de ses complications en situation de dépistage.

4 Populations cibles potentielles du dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*

Dans l'hypothèse d'un dépistage d'*Helicobacter pylori*, réalisé avec l'objectif de prévenir la survenue du cancer gastrique ou des ulcères gastrique et duodénal et de leurs complications, les populations susceptibles de bénéficier du dépistage seraient :

- les populations asymptomatiques à risque d'être infectées ;
- les populations asymptomatiques présentant un risque accru de cancer gastrique autres que l'infection à *Helicobacter pylori* ;
- les populations asymptomatiques présentant un risque accru d'ulcère gastrique ou duodénal autres que l'infection à *Helicobacter pylori*.

4.1 Autres facteurs de risque du cancer gastrique

En 2002, le CIRC a reconnu le tabac comme carcinogène de Groupe 1 (preuve suffisante de la carcinogénicité chez l'homme (19)) pour de nombreuses localisations, et notamment pour le cancer de l'estomac. Cette conclusion était fondée sur une revue de la littérature ayant analysé de nombreuses études de cohorte et études cas-témoins (37). Le risque de cancer de l'estomac est proportionnel à la durée du tabagisme et au nombre de cigarettes fumées, et décroît progressivement après le sevrage tabagique (37). D'après l'INCa, la fraction attribuable au tabac pour le cancer de l'estomac était en 2005 de 25 % (31 % pour les hommes et 14 % pour les femmes). En 2005, le risque relatif pour un fumeur d'avoir un cancer de l'estomac par rapport à un non-fumeur était similaire dans les deux sexes (1,7 pour les hommes et 1,4 pour les femmes) (18).

Les autres facteurs de risque de cancer de l'estomac évoqués sont le sel, les aliments salés et les nitrites, sans qu'il ait été à ce jour établi de preuve formelle (18,20) p. 38-40. Le rôle protecteur de la consommation de fruits et de légumes non féculents a également été évoqué (18,20). L'évaluation menée par le CIRC sur le rôle carcinogène de l'alcool n'a retrouvé aucune association entre le cancer gastrique et la consommation d'alcool (38).

Par ailleurs, la présence d'antécédents familiaux de cancer gastrique a été reconnue comme facteur de risque de cancer gastrique (12).

4.2 Autres facteurs de risque de l'ulcère gastrique ou duodénal

Outre l'infection à *Helicobacter pylori* et le traitement au long cours par anti-inflammatoires non stéroïdiens, les autres facteurs favorisant la survenue d'un ulcère sont :

- la consommation d'alcool ;
- le tabagisme qui augmente la sécrétion acide ;
- le stress n'est un facteur reconnu que dans le cadre d'hospitalisation en réanimation notamment en cas de polytraumatisme.

4.3 Conclusion

Les populations asymptomatiques présentant un risque accru de cancer ou d'ulcère gastrique ou duodénal sont donc les sujets présentant des antécédents familiaux de cancer gastrique au 1^{er} degré et les sujets prenant un traitement au long cours par anti-inflammatoires non stéroïdiens – populations déjà ciblées dans les recommandations actuelles de diagnostic et traitement de l'infection à *Helicobacter* –, ainsi que les sujets fumeurs.

En dehors de ces facteurs de risque, du fait de l'absence de facteur prédictif de l'infection à *Helicobacter pylori* et de facteur prédictif de l'évolution vers le cancer gastrique ou la maladie ulcéreuse chez les personnes infectées (cf. partie « Infection à *Helicobacter pylori* et les pathologies associées »), toute la population française serait donc considérée comme faisant partie de la population asymptomatique à risque d'être infectée par *Helicobacter pylori*, et serait donc concernée par le dépistage.

5 Inconvénients du dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*

En 2007, dans l'argumentaire des recommandations de bonne pratique sur les antisécrétoires chez l'adulte, l'Afssaps notait que le risque d'échec du traitement d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* était estimé à 30 % en France, après un traitement de première ligne, et qu'il était recommandé de vérifier le succès de ce traitement. « Cette vérification doit être réalisée idéalement par un test respiratoire, sauf si l'endoscopie de contrôle est nécessaire, en cas d'ulcère compliqué ou d'ulcère gastrique » (3).

Dans le même document, l'Afssaps signalait que « le taux de résistance de *Helicobacter* à la clarithromycine en France est en augmentation constante. Lors d'une étude nationale, il était de 14 % pour la période 1996-97 et de 18 % pour la période 1999-2001 (*Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*). Des études ponctuelles, réalisées depuis, ont montré une augmentation de cette résistance. Le dernier consensus européen propose de tester cet antibiotique ou de ne pas l'utiliser si le taux de résistance atteint 15 à 20 %, dans la mesure où l'objectif est d'avoir un taux d'éradication supérieur à 80 %. Ces résultats expliquent que les taux d'éradication observés sont de l'ordre de 70 % et sont en faveur de la recherche de cette résistance avant de prescrire cet antibiotique ».

Par ailleurs, « la bonne observance au traitement d'éradication, garante d'une efficacité de l'éradication et d'une limitation de l'émergence de souches bactériennes résistantes, est limitée par la galénique du traitement, qui comporte 6 à 12 comprimés par jour, et par les effets indésirables qui surviennent dans 5 à 20 % des cas : troubles intestinaux à type de douleurs abdominales, diarrhée, goût métallique dans la bouche (clarithromycine), allergie à l'amoxicilline (une allergie connue étant une contre-indication). Des céphalées et des symptômes divers mais bénins à type d'anorexie, nausées, asthénie, ont été rapportés dans un faible pourcentage de cas » (3).

Au total, la mise en place du dépistage et du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* en population générale s'accompagnerait d'effets indésirables liés au traitement dans 5 à 20 % des cas traités, et d'un échec du traitement de 1^{re} ligne avec mise en place d'un traitement de 2^e ligne dans 30 % des cas traités. À un niveau populationnel, l'augmentation du nombre de patients, recevant une antibiothérapie d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*, contribuerait à augmenter le taux de résistance à la clarithromycine, ce taux étant actuellement d'environ 20 %, et connaissant une augmentation en France depuis plusieurs décennies.

6 Évaluation médico-économique du dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*

La recherche bibliographique nous a permis de sélectionner cinq études médico-économiques comparant une situation de dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* chez des individus asymptomatiques, avec traitement des individus infectés, à une situation sans dépistage. Aucune étude dans le contexte du système de santé français n'a été identifiée. Ces cinq études ont adopté le point de vue du payeur public (cf. *Tableau 2*).

L'étude de Leivo *et al.* (39), réalisée en population générale dans un pays où les prévalences d'infection à *Helicobacter pylori* et de cancer gastrique sont très faibles, a obtenu un coût incrémental de 412 \$ par cas dépisté et traité. Cette étude ayant été réalisée à titre exploratoire, ce coût n'était pas rapporté à un résultat d'efficacité.

Dans le modèle de Roderick *et al.* évaluant différentes stratégies de dépistage en population générale asymptomatique en Angleterre et au Pays de Galles (8,40), le rapport coût-efficacité semble très favorable : £ 5 866/LYS (*life year saved*) pour un dépistage de l'ensemble de la population prévalente de 40-49 ans puis de la population incidente de 40 ans, avec un taux d'actualisation de 6 %, au terme d'un horizon temporel d'une durée de 80 ans. Cependant, les analyses de sensibilité effectuées dans cette étude ont permis de déterminer que pour obtenir un rapport coût-efficacité inférieur à £ 10 000/LYS, un suivi d'au moins 40 ans était nécessaire si le taux d'actualisation considéré était de 6 % ; avec un taux d'actualisation de 1,5 %, un suivi d'au moins 20 ans était nécessaire. Les auteurs soulignent que le pronostic des pathologies et leurs traitements étant susceptibles de connaître des évolutions au cours du temps, l'allongement du temps de suivi rend plus fragile les hypothèses du modèle, et donc leurs résultats.

Les trois études avec modèle de Markov réalisées par Xie *et al.* ont trouvé un rapport coût-efficacité favorable dans les populations où les prévalences de l'infection à *Helicobacter pylori* et du cancer gastrique sont importantes. En ciblant les hommes chinois de Singapour âgés de 35 à 44 ans (prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* : 20,0 à 43,3 % selon l'âge ; prévalence du cancer gastrique : 3 à 342/100 000 selon l'âge), un rapport d'environ 13 600 \$/QALY était ainsi obtenu avec le dépistage sérologique (41). Ce rapport augmentait dans l'étude ciblant les hommes et femmes chinois de Singapour âgés de 40 ans (population présentant de plus faibles prévalences pour l'infection à *Helicobacter pylori* et le cancer gastrique), et atteignait 25 881 \$/QALY pour le dépistage par sérologie (42) ; pour une population d'hommes canadiens de 35 ans, ce rapport était de \$ 33 000/QALY (43). Par ailleurs, les analyses de sensibilité réalisées dans ces trois études montraient que les taux de prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* et du cancer gastrique étaient des paramètres influents, et qu'une diminution de ces taux de prévalence entraînait une augmentation rapide du rapport coût-efficacité.

Ces études médico-économiques ont montré que le dépistage d'*Helicobacter pylori* en population générale pourrait être coût-efficace dans certains scénarios. Cependant plusieurs points limitent la transposabilité des résultats au contexte français :

- Deux de ces études ont été réalisées dans des populations où les prévalences de l'infection à *Helicobacter pylori* et du cancer gastrique sont élevées ; les analyses de sensibilité montraient que le rapport coût-efficacité augmentait rapidement avec une diminution de ces prévalences ;
- Le périmètre des coûts pris en compte variait entre les études. Chez les patients non dépistés, le diagnostic opportuniste n'a été pris en compte que dans deux des cinq études. La réalisation d'un test de vérification systématique de l'éradication et des traitements de 2^e ligne n'a été prise en compte que dans une seule des cinq études. Or, ces hypothèses sont particulièrement importantes dans le contexte français, où un taux d'échec de 30 % du traitement de 1^{re} ligne impose une vérification systématique de l'éradication, et où le diagnostic et le traitement d'*Helicobacter pylori* sont recommandés chez les sujets présentant des symptômes d'ulcère ou de dyspepsie (2). Dans l'hypothèse d'un dépistage d'*Helicobacter pylori* réalisé en France, les coûts comprendraient également un antibiogramme réalisé avant le traitement, (3) ainsi que la prise en charge des effets indésirables du traitement ;
- L'impact d'une augmentation de la résistance bactérienne, liée à une administration large d'antibiotiques dans le cadre d'un dépistage en population générale, n'a été pris en compte dans aucune des études médico-économiques.

Enfin, dans l'hypothèse d'un dépistage d'*Helicobacter pylori* en population générale asymptomatique et d'un traitement par antibiothérapie qui pourrait être dispensé à un tiers de la population française, plusieurs coûts devront être pris en compte :

- Coûts directs et indirects du dépistage (coûts des tests et coûts organisationnels) ;
- Coûts liés à l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques, le taux de résistance d'*Helicobacter pylori* à la clarithromycine étant en augmentation constante depuis plusieurs décennies ;
- Coûts liés au traitement d'éradication, au contrôle systématique de l'éradication, et à un éventuel traitement de 2^e ligne (30 % des cas), coût lié à la réalisation d'antibiogrammes, et coût lié aux effets secondaires des traitements (5 à 20 % des cas).

Tableau 2 – Synthèse des études coût-efficacité du dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*.

	Type d'étude	Objectif	Critère d'évaluation	Situation de référence	Stratégie envisagée	Population source	Horizon temporel	Périmètre des coûts	Perspective	Hypothèses du modèle	Source des coûts	Taux d'actualisation	Résultats	Paramètres influents (analyses de sensibilité)
Cost-benefit analysis of <i>Helicobacter pylori</i> screening. Leivo <i>et al.</i> 2004 (39)	Étude coût-bénéfice selon un arbre décisionnel	Évaluer les coûts et les bénéfices d'un dépistage d' <i>Hp</i> (en population générale en prenant en compte l'ensemble des pathologies liées à <i>Hp</i>)	Coût incremental des soins par cas dépisté (ITT)	Individus non dépistés avec possibilité de diagnostic et traitement opportuniste (parmi les individus <i>Hp</i> positifs, une proportion présentera une dyspepsie symptomatique traitée par éradication d' <i>Hp</i>)	'- Dépistage en population générale - Test sérologique - Traitement d'éradication pour tous les sujets <i>Hp</i> positifs - Vérification de l'éradication par sérologie à 6 mois - Si échec, proposition d'une 2 ^e ligne de traitement - Si échec de la 2 ^e ligne, proposition d'une gastroscopie avec antibiogramme avant la 3 ^e ligne de traitement	Population générale (hommes et femmes) asymptomatique de 15 à 45 ans en Finlande	Espérance de vie des sujets à partir du moment du dépistage	Coûts médicaux directs relatifs aux soins de santé liés aux pathologies dues à <i>Hp</i> (cancer gastrique, lésions précancéreuses gastriques, ulcère duodénal, ulcère gastrique et dyspepsie) depuis l'âge de dépistage jusqu'au décès Prise en compte des coûts liés aux événements indésirables	Payeur public	Part des cancers gastriques et lésions gastriques précancéreuses dus <i>Hp</i> : proportion variable, différentes valeurs considérées Pas de prise en compte de la survenue successive de plusieurs des pathologies liées à <i>Hp</i> chez un même individu Pas de prise en compte de l'augmentation de la résistance bactérienne liée à l'antibiothérapie Pas de prise en compte des réinfections et des éradications spontanées Taux de participation au dépistage 76 %, Prévalence de l'infection à <i>Hp</i> 13 %, Performances du test sérologique : sensibilité 97 % et spécificité 93 % Efficacité du traitement d'éradication d' <i>Hp</i> en 1 ^{re} ligne 81 %, en 2 ^e ligne 82 % (Données issues d'une étude antérieure, Salomaa <i>et al.</i> 1998)	Coût des soins collectés auprès du Helsinki University Hospital et du Helsinki city department of health Coût des traitements en vigueur en officine (ajustement au niveau des prix 1998/1999)	3 % (coûts et bénéfices)	Coût incremental : 26 \$/cas dépisté Coût incremental plus faible dans le groupe des 45 ans	- Proportion de cancers gastriques et lésions gastriques précancéreuses liés à <i>Hp</i> (73% dans l'hypothèse de base) - Probabilité de survenue des différentes pathologies liées à <i>Hp</i> - Groupe d'âge considéré - Coût du test de dépistage et coût de la consultation au médecin généraliste pour individus dépistés positifs - Les autres coûts sont peu influents

Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* : pertinence et populations concernées

	Type d'étude	Objectif	Critère d'évaluation	Situation de référence	Stratégie envisagée	Population source	Horizon temporel	Périmètre des coûts	Perspective	Hypothèses du modèle	Source des coûts	Taux d'actualisation	Résultats	Paramètres influents (analyses de sensibilité)
<p>The cost-effectiveness of screening for <i>Helicobacter pylori</i> to reduce mortality and morbidity from gastric cancer and peptic ulcer disease: a discrete-event simulation model. Roderick <i>et al.</i> 2003 (8)</p> <p>Cost-effectiveness of population screening for <i>Helicobacter pylori</i> in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. Roderick <i>et al.</i> 2003 (40)</p>	<p>Modèle économique de simulation à événements discrets (<i>patient oriented simulation technique</i>)</p>	<p>Évaluer le rapport coût-efficacité d'un dépistage d'<i>H. pylori</i> en population générale en Angleterre et au Pays de Galles en termes de prévention du cancer gastrique et de l'ulcère</p>	<p>Ratio coût/efficacité incrémental</p>	<p>Individus non dépistés Possibilité de diagnostic et traitement opportuniste des individus présentant une dyspepsie symptomatique (diagnostic par TRUC puis traitement d'éradication d'<i>Hp</i>)</p>	<p>- Dépistage en population générale - TRUC ou test sérologique - Traitement d'éradication pour tous les sujets dépistés et <i>Hp</i> positifs - Pas de confirmation de l'éradication</p>	<p>Population générale (hommes et femmes) asymptomatique en Angleterre et au Pays de Galles Quatre scénarios de dépistage testés : -20-49 puis dépistage des individus de 20 ans pendant 20 ans ; -30-49 puis dépistage des individus de 30 ans pendant 30 ans ; -40-49 puis dépistage des individus de 40 ans pendant 40 ans ; -dépistage des individus de 50 ans pendant 50 ans</p>	<p>20 ans à 80 ans</p>	<p>Coûts médicaux directs (traitement du cancer gastrique, de l'ulcère et de ses complications, comprenant les traitements ambulatoires et hospitalisations)</p>	<p>NHS</p>	<p>- Taux de participation au dépistage: 70 % (soit 25 millions d'individus dépistés et 5 millions traités) - Efficacité du traitement d'<i>Hp</i> en termes de réduction du risque d'ulcère et de cancer gastrique : - après éradication le risque d'ulcère redevient immédiatement celui des non infectés - après éradication le risque de cancer gastrique rejoint celui des non infectés après un délai variable selon les hypothèses (10 ans dans le cas de base) - Réduction de l'incidence de cancer gastrique chez les plus jeunes (prise en compte par modélisation de cohortes d'âge)</p>	<p>Coûts NHS 2000</p>	<p>6 % (coûts et bénéfices)</p>	<p>< £ 10 000/LYS pour l'ensemble des groupes d'âge Amélioration du rapport coût-efficacité avec augmentation de l'âge au dépistage Le scénario de dépistage des 40-49 ans puis dépistage des individus de 40 ans pendant 40 ans paraît être préférable en termes de coût-efficacité et de faisabilité : £ 5 866/LYS</p>	<p>- Taux d'actualisation et horizon temporel - Prévalence de l'infection à <i>Hp</i> - Incidence du cancer gastrique - Risque relatif de cancer gastrique et d'ulcère compliqué associé à l'infection à <i>Hp</i> - Efficacité de l'éradication en termes de réduction du risque de cancer gastrique et d'ulcère peptique (délai avant réduction du risque : 10 ans dans le cas de base) - Proportion d'éradications opportunistes d'<i>Hp</i> en l'absence de dépistage</p>

Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* : pertinence et populations concernées

	Type d'étude	Objectif	Critère d'évaluation	Situation de référence	Stratégie envisagée	Population source	Horizon temporel	Périmètre des coûts	Perspective	Hypothèses du modèle	Source des coûts	Taux d'actualisation	Résultats	Paramètres influents (analyses de sensibilité)
<p>Illustrating Economic evaluation of Diagnostic technologies: Comparing <i>Helicobacter pylori</i> Screening strategies in prevention of Gastric cancer in Canada Xie <i>et al.</i> 2009 (43)</p>	<p>Modèle de Markov (cycles de 1 an)</p>	<p>Évaluation coût-efficacité de l'absence de dépistage vs 3 stratégies de dépistage (différents tests de dépistage) en termes de prévention du cancer gastrique</p>	<p>ICER : coût incrémental par QALY Coût incrémental par cancer gastrique prévenu</p>	<p>Individus non dépistés Pas de traitement d'éradication opportuniste</p>	<p>- Dépistage en population générale - Test sérologique (ELISA), test antigénique des selles ou TRUC - Pas de confirmation de l'éradication</p>	<p>Hommes canadiens asymptomatiques de 35 ans (Cohorte fictive de 10 000 hommes)</p>	<p>Espérance de vie des sujets à partir du moment du dépistage</p>	<p>Coûts médicaux directs liés au cancer gastrique</p>	<p>Budget État ou ministère de la Santé (Canada)</p>	<p>- Prise en compte de la sensibilité et de la spécificité de chaque test : les faux positifs sont traités, les faux négatifs ne reçoivent pas de traitement - Risque relatif de cancer gastrique de 1,42 chez les infectés ; réduction du risque après traitement : non précisée - Efficacité du traitement en termes d'éradication d'<i>Helicobacter</i> 87 % - Pas de prise en compte de l'éradication spontanée - Les personnes en vie plus de 5 ans après un diagnostic de cancer gastrique sont considérées comme guéries</p>	<p>Études antérieures <i>Ontario Drug benefit formulary Ontario case costing initiative</i></p>	<p>3 % (coûts et bénéfices)</p>	<p>Coût incrémental par QALY : \$ 33 000/QALY pour la stratégie de dépistage avec ELISA, \$ 29 800/QALY pour la stratégie de dépistage avec SAT, \$ 50 400/QALY pour la stratégie avec TRUC Coût incrémental par cancer gastrique prévenu : \$ 115 000 pour l'ELISA, \$ 103 000 pour la SAT, \$ 208 000 pour le TRUC</p>	<p>- Consentement à payer (WTP) - Prévalence de l'infection à <i>Hp</i> - Prévalence du cancer gastrique</p>
<p>Cost effectiveness analysis of population based serology screening and C13 urea breath test for <i>Helicobacter pylori</i> to prevent gastric cancer: a Markov model Xie <i>et al.</i> 2008 (41)</p>	<p>Modèle de Markov</p>	<p>Évaluation coût-efficacité de l'absence de dépistage vs 2 stratégies de dépistage avec test sérologique ou TRUC en termes de prévention du cancer gastrique</p>	<p>ICER : coût incrémental par QALY</p>	<p>Individus non dépistés Pas de traitement d'éradication opportuniste</p>	<p>- Dépistage en population générale - Test sérologique ou TRUC - Pas de confirmation de l'éradication</p>	<p>Hommes chinois de Singapour âgés entre 35 et 44 ans (population totale n = 237 000)</p>	<p>Espérance de vie des sujets à partir du moment du dépistage</p>	<p>Coûts médicaux directs liés au dépistage et au cancer gastrique, incluant les coûts liés aux effets indésirables du traitement d'éradication</p>	<p>Payeur public</p>	<p>- Prise en compte de la sensibilité et de la spécificité de chaque test : les faux positifs sont traités, les faux négatifs ne reçoivent pas de traitement - Efficacité du traitement d'éradication d'<i>Hp</i> : 91 % - Les personnes en vie plus de 5 ans après un diagnostic de cancer gastrique sont considérées comme guéries de leur cancer, leurs coûts de santé sont les mêmes que ceux de la population générale - Efficacité du traitement d'<i>Hp</i> en termes de réduction du risque de cancer gastrique : 30 % - Augmentation de l'incidence du cancer gastrique avec l'âge</p>	<p>Non disponible</p>	<p>3 % (coûts et bénéfices)</p>	<p>13 666 \$/LYS ou 13 571 \$/QALY pour le dépistage avec sérologie, 38 792 \$/LYS et 32 528/QALY pour le dépistage avec TRUC Le dépistage par sérologie est plus coût-efficace que celui par TRUC en termes de prévention du cancer gastrique</p>	<p>- Efficacité de l'éradication en termes de réduction du risque de cancer gastrique (avec le dépistage par sérologie, ICER < 28 000 \$/QALY avec une réduction du risque de cancer de 15 %) - Âge au dépistage - Risque relatif de cancer gastrique associé à l'infection à <i>Hp</i> - Coût annuel du traitement du cancer gastrique</p>

Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* : pertinence et populations concernées

	Type d'étude	Objectif	Critère d'évaluation	Situation de référence	Stratégie envisagée	Population source	Horizon temporel	Périmètre des coûts	Perspective	Hypothèses du modèle	Source des coûts	Taux d'actualisation	Résultats	Paramètres influents (analyses de sensibilité)
Cost effectiveness analysis of <i>Helicobacter pylori</i> screening in prevention of gastric cancer in Chinese Xie <i>et al.</i> 2008 (42)	Modèle de Markov	Évaluation coût-efficacité de l'absence de dépistage vs 2 stratégies de dépistage avec test sérologique ou TRUC en termes de prévention du cancer gastrique	ICER : coût incrémental par QALY	Individus non dépistés Pas de traitement d'éradication opportuniste	- Dépistage en population générale - Test sérologique ou TRUC	Hommes et femmes chinois de Singapour âgés de 40 ans (n = 478 000)	Espérance de vie des sujets à partir du moment du dépistage	Coûts médicaux direct liés au dépistage et au cancer gastrique, incluant les coûts liés aux effets indésirables du traitement d'éradication	Payeur public	- Prise en compte de la sensibilité et de la spécificité de chaque test : les faux positifs sont traités, les faux négatifs ne reçoivent pas de traitement - Les personnes en vie plus de 5 ans après un diagnostic de cancer gastrique sont considérées comme guéries de leur cancer, leurs coûts de santé sont les mêmes que ceux de la population générale - Efficacité du traitement d' <i>Hp</i> en termes de réduction du risque de cancer gastrique : 30 %	Non disponible	3 % (coûts et bénéfices)	25 881 \$/QALY pour le dépistage par sérologie, et 53 602 \$/QALY pour le dépistage avec TRUC Le dépistage par sérologie est plus coût-efficace que le dépistage par TRUC	- Prévalence du cancer gastrique - Consentement à payer (WTP)

Synthèse

Helicobacter pylori est une bactérie Gram négatif qui colonise exclusivement la muqueuse gastrique. Son mode de transmission est encore inconnu.

L'infection à *Helicobacter pylori* est fréquente en France (entre 20 et 50 % dans la population adulte). Elle peut entraîner un ulcère gastrique ou duodénal dans environ 10 % des cas et un cancer gastrique dans 1 % des cas. La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* diminue ainsi que l'incidence et la mortalité du cancer gastrique. La France se situe parmi les pays à faible incidence de cancer gastrique et parmi les pays d'Europe de l'Ouest où l'incidence est la plus faible. *Helicobacter pylori* n'est pas le seul facteur de risque reconnu du cancer gastrique (tabac).

La loi n°2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique, ne comporte pas d'objectif quantifié annexé relatif au cancer gastrique.

En France, le diagnostic et le traitement d'*Helicobacter pylori* sont recommandés chez les personnes asymptomatiques dans deux cas : chez les personnes ayant des antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer gastrique (en prévention du cancer gastrique), et chez celles nécessitant un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au long cours (en prévention de l'ulcère gastrique ou duodénal) (consensus européen Maastricht III). Ces deux situations sont assimilables à un dépistage ciblé sur facteur de risque. En dehors de ces situations, il n'y a pas eu de recommandation spécifique pour le dépistage, mais la Société française d'endoscopie digestive s'est prononcée en défaveur d'un dépistage en population générale asymptomatique.

À l'étranger, le dépistage d'*Helicobacter pylori* en population générale est actuellement recommandé uniquement dans les pays à forte incidence de cancer gastrique (pays asiatiques).

Le mode de transmission de l'infection à *Helicobacter pylori* étant inconnu actuellement, toute hypothèse sur les actions de prévention primaire apparaît difficile.

Il n'existe pas de preuves suffisantes de l'efficacité du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* en prévention du cancer gastrique, ni de preuves de l'efficacité d'une stratégie de dépistage et d'éradication d'*Helicobacter pylori* en prévention du cancer gastrique. Les études disponibles, synthétisées au travers de deux méta-analyses, ont évalué l'efficacité de l'éradication d'*Helicobacter pylori* (groupe traité versus non traité) uniquement chez les patients infectés par *Helicobacter pylori*. Elles ont été réalisées dans des pays de forte incidence de cancer gastrique (> 20/100 000/an : Chine, Japon et une étude en Colombie), avec un résultat à la limite de la significativité qui mériterait d'être confirmé. Le plus souvent, l'incidence du cancer gastrique était un critère de jugement secondaire dans ces études qui privilégiaient la régression des lésions préneoplasiques (gastrite atrophique et métaplasie intestinale). Le développement d'études, évaluant l'efficacité d'une stratégie de dépistage et d'éradication d'*Helicobacter pylori*, en prévention du cancer gastrique dans des populations à faible incidence de cancer gastrique, serait utile ; de telles études seront cependant difficiles à mettre en place, car elles nécessiteront un échantillon de grande taille et une période de suivi d'environ 10 ans.

Le caractère symptomatique de la pathologie ulcéreuse, la rareté des complications, l'existence d'une prise en charge encadrée par des recommandations de l'Afssaps et l'efficacité établie de cette prise en charge, en termes de guérison de l'ulcère et de prévention des récurrences, rendent peu pertinente une stratégie de dépistage en prévention de l'ulcère.

Les études médico-économiques évaluées ont montré que le dépistage d'*Helicobacter pylori* en population générale pourrait être coût-efficace dans certains scénarios. Aucune des études identifiées n'a été réalisée dans le contexte français, et plusieurs éléments limitent la transposabilité de ces études au contexte français :

- Deux de ces études ont été réalisées dans des populations où la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* et du cancer gastrique sont élevées ; par ailleurs, les analyses de sensibilité montraient que le rapport coût-efficacité augmentait rapidement avec une diminution de ces prévalences ;
- Les coûts pris en compte variaient entre les études. Chez les patients non dépistés, le diagnostic opportuniste n'a été pris en compte que dans deux des cinq études. La réalisation d'un test de vérification de l'éradication et de traitement de 2^e ligne n'a été prise en compte que dans une seule des cinq études. Or, ces hypothèses sont particulièrement importantes dans le contexte français, où un taux d'échec de 30 % du traitement de 1^{er} ligne impose une vérification systématique de l'éradication, et où le diagnostic et le traitement d'*Helicobacter pylori* sont recommandés chez les sujets présentant des symptômes d'ulcère ou de dyspepsie ;

- L'impact d'une augmentation de la résistance bactérienne liée à une administration large d'antibiotiques, dans le cadre d'un dépistage en population générale, n'a été pris en compte dans aucune des études médico-économiques ;

Les inconvénients du dépistage et du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* en population générale, et notamment l'augmentation de la résistance bactérienne (liée à un traitement par antibiothérapie qui pourrait être dispensé à un tiers de la population française), sont en revanche bien documentés dans le contexte français : effets indésirables liés au traitement dans 5 à 20 % des cas traités, échec du traitement de 1^{re} ligne avec mise en place d'un traitement de 2^e ligne dans 30 % des cas traités, augmentation du taux de résistance à la clarithromycine, ce taux étant d'environ 20 %, et en augmentation en France depuis plusieurs décennies.

Recommandations de la HAS pour le dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* en France

Au terme de cette évaluation, un dépistage d'*Helicobacter pylori* en population générale asymptomatique présenterait des inconvénients, causés par le dépistage et les interventions, nombreux au regard d'avantages incertains.

La HAS ne recommande donc pas le dépistage systématique de l'infection à *Helicobacter pylori* en population générale asymptomatique en France.

Chez les sujets asymptomatiques présentant un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer gastrique, qui présentent un risque accru de cancer gastrique, et chez les sujets asymptomatiques recevant un traitement par AINS au long cours qui présentent un risque accru d'ulcère gastrique, la HAS recommande le dépistage et le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*, en conformité avec le consensus européen Maastricht III.

La HAS rappelle l'importance des recommandations existantes sur les indications du diagnostic et les modalités de traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*, publiées par l'Afssaps (recommandation en cours d'actualisation) en accord avec le consensus européen Maastricht III.

Références

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer a priori un programme de dépistage ? Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
2. Malfertheiner P, Mégraud 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.
3. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte. Argumentaire. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007.
4. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, *et al.* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(2):167-80.
5. Société française d'endoscopie digestive, Canard JM, Ponchon T, Napoléon B, Boyer J, Dalbès P, *et al.* Places respectives de l'endoscopie et du test respiratoire dans le diagnostic et le contrôle de l'éradication de *Hp*. Paris: SFED; 2003.
6. de Korwin JD. Recommandations d'éradication de *Helicobacter pylori* en 2008. *Hépatogastro* 2008;15(5):363-70.
7. Delchier JC. Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. *Presse Médicale* 2008;37(3):519-24.
8. Roderick P, Davies R, Raftery J, Crabbe C, Pearce R, Bhandari P, *et al.* The cost-effectiveness of screening for *Helicobacter pylori* to reduce mortality and morbidity from gastric cancer and peptic ulcer disease: a discrete-event simulation model. *Health Technol Assess* 2003;7(6).
9. National Screening Committee. The UK NSC policy on stomach cancer screening in adults 2010. <<http://www.screening.nhs.uk>> [consulté le 11-3-2010].
10. Hunt R, Fallone C, Veldhuyzen van Zanten S, Sherman P, Smaill F, Flook N, *et al.* Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the management of *Helicobacter pylori*. An evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for *H pylori* infection. *Can J Gastroenterol* 2004;18(9):547-54.
11. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, *et al.* Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(10):1587-600.
12. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, *et al.* Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(3):351-65.
13. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network, Mundy L, Braunack-Mayer A, Hiller J. Rapid testing and targeted population screening for *Helicobacter pylori*. Canberra: AHTA; 2009.
14. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network, Purins A, Mundy L, Hiller J. The target screening and eradication of *Helicobacter pylori*. Canberra: AHTA; 2008.
15. Société nationale française de gastroentérologie. Conférence de consensus *helicobacter pylori*. Révision 1999. Paris: SNFGE; 2001.
16. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Geneva: WHO; 1997.
17. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005.
18. Institut national du cancer. La situation du cancer en France en 2009. Boulogne Billancourt: INCa; 2009.
19. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Preamble. Geneva: WHO; 2006.
20. International Agency for Research on Cancer. Key findings. Key results and current scientific

activity. Epic projet 2010. <<http://epic.iarc.fr/>> [consulté le 2-2-2010].

21. Egan BJ, O'Morain CA. Cancer gastrique : quelle est la meilleure stratégie dans les pays à faible prévalence ? *Acta Endosc* 2007;37(2):149-57.

22. Institut de veille sanitaire. 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.

23. Cancer de l'œsophage. In: Fédération francophone de cancérologie digestive, ed. Thésaurus national de cancérologie digestive. Dijon: FFCD; 2007.

24. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. *Journal Officiel* 2004.

25. Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Ministère de la santé et des sports. Plan cancer 2009-2013. Boulogne-Billancourt: Institut National du Cancer; 2009.

26. Institut national du cancer. Rapport scientifique 2008-2009. Boulogne Billancourt: INCa; 2009.

27. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1(8390):1311-5.

28. 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.

29. Société nationale française de gastroentérologie. Ulcère de l'estomac. Ulcère du duodénum 1999. <<http://www.snfge.asso.fr/>> [consulté le 11-3-2010].

30. Les ulcères gastroduodénaux. In: Société nationale française de gastroentérologie, ed. Le livre blanc de l'hépatogastroentérologie. Paris: SNFGE; 2001.

31. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007.

32. Haute Autorité de Santé. Mesure de la production respiratoire d'isotope stable. *Breath test* au carbone 13. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.

33. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence. HELIKIT 75 mg, poudre pour solution buvable CIP : 343 132-1. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

34. Moayyedi P, Hunt R, Forman D. *Helicobacter pylori* eradication for prevention of gastric neoplasia (Protocol). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Issue 4.

35. 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.

36. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12(Suppl 2):32-8.

37. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking. In: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Geneva: WHO; 2002.

38. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Alcohol Drinking. In: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Geneva: WHO; 1998.

39. Leivo T, Salomaa A, Kosunen TU, Tuominen R, Färkkilä M, Linna M, *et al.* Cost-benefit analysis of *Helicobacter pylori* screening. *Health Policy* 2004;70(1):85-96.

40. Roderick P, Davies R, Raftery J, Crabbe D, Pearce R, Patel P, *et al.* Cost-effectiveness of population screening for *Helicobacter pylori* in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen* 2003;10(3):148-56.

41. Xie F, Luo N, Lee HP. Cost effectiveness analysis of population-based serology screening and ¹³C-Urea breath test for *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a markov model. *World J Gastroenterol* 2008;14(19):3021-7.

42. Xie F, Luo N, Blackhouse G, Goeree R, Lee HP. Cost-effectiveness analysis of *Helicobacter pylori* screening in prevention of gastric cancer in Chinese. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(1):87-95.


43. Xie F, O'Reilly D, Ferrusi IL, Blackhouse G, Bowen JM, Tarride JE, *et al.* Illustrating economic

evaluation of diagnostic technologies: comparing
Helicobacter pylori screening strategies in
prevention of gastric cancer in Canada. J Am Coll
Radiol 2009;6(5):317-23.

Annexes

Annexe 1 : Courrier du 6 août 2008 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

*En FR (disposer la réponse) - + R. Le Moigne + F. Meyer + B. Kerni -
Copie au Collège pour information*

afssaps 

Direction de l'évaluation des Médicaments
et des Produits Biologiques
Service de l'évaluation, de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Dr Anne CASTOT

981

06 AOUT 2008
Enrgt n° 965

Saint-De
Monsie
Présid
2 aven
93200

→ RLN
Pour projet de rapport.
Copie LRP.
+ Print RLN

REÇU LE
11 AOUT 2008
DIRECTION

Monsieur le Président,

Je souhaiterais qu'un travail commun soit engagé entre l'Afssaps et l'Has sur la thématique *Helicobacter pylori*.
En effet la prise en charge est actuellement insuffisante au plan national et il semble important d'œuvrer dans le sens d'une amélioration.

Récemment (septembre à décembre 2007) une campagne d'information a été lancée auprès du grand public par le groupe d'études français des *Helicobacter* (GEFH) présidé par Monsieur le Professeur Delchier. Bien que cette campagne ait été critiquable à certains égards (notamment en encourageant le grand public au dépistage systématique), comme cela a également été souligné par la CNAM, elle semble être le reflet de la préoccupation du corps médical sur l'insuffisance actuelle de la prise en charge dans ce domaine.

A ce titre, Messieurs les Professeurs Delchier et de Korwin nous ont informés avoir sollicité la Haute Autorité de Santé pour initier un travail de recommandations sur le dépistage et le diagnostic. Cette initiative m'apparaît tout à fait importante.


Par ailleurs, elle gagnerait à être étendue pour intégrer également le volet prise en charge thérapeutique dans le but de mettre à disposition des professionnels de santé un document complet et actualisé sur cette thématique majeure en termes de santé publique.

Je vous informe que l'Afssaps a déjà engagé un travail de recommandation thérapeutique sur *Helicobacter pylori* (2005-2007) qu'il conviendrait de compléter ou modifier le cas échéant en fonction des messages sur le dépistage et le diagnostic.


Si cette proposition vous agrée, mes services se tiendront à votre disposition pour définir les modalités de mise en place d'un groupe de travail commun sur cette thématique.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

REÇU LE
26. AOU. 2008
SEESP 73-2008

Adjointe au Directeur Général

Fabienne BARTOLI

Annexe 2 : Courrier du 7 novembre 2007 de la Caisse nationale d'assurance maladie

 **l'Assurance
Maladie**

Caisse Nationale
**Le Directeur Général
Le Médecin Conseil National**

FR + G 11/12

REQU LE 8 - NOV. 2007
PT 1597

Est-ce une faigine ?

Date : 07 NOV. 2007

**Monsieur Laurent DEGOS
Président
Haute Autorité de la Santé
2, avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis la Plaine Cedex**

N/réf. : DIR/CABMCN-D-2007- 12108

Objet : Campagne nationale d'information

Monsieur le Président,

Des spécialistes en gastro-entérologie ont attiré notre attention sur une campagne nationale orchestrée par le *Groupe d'études français des Helicobacter* (avec le soutien des laboratoires Mayoli Spindler¹), ayant « pour objectif de sensibiliser et d'informer le grand public sur *Helicobacter pylori* » (voir documents joints).

Nous sommes, comme ces spécialistes, assez étonnés de l'objet et de l'objectif de cette campagne. En effet, autant il nous paraît primordial de fournir aux professionnels de santé une information rigoureuse, claire, actualisée et pratique sur les situations cliniques où la recherche (ou la non recherche) et l'éradication de cette bactérie sont recommandées, autant cette sensibilisation du grand public nous semble peu opportune.

Les données actuelles ne permettent pas, à notre connaissance, de recommander un dépistage systématique de masse des infections à *Helicobacter pylori*. Il est à craindre cependant que la tonalité assez alarmiste des informations consignées dans les plaquettes de cette campagne, ne conduise, de fait, à un dépistage de cette nature (réalisé, par ailleurs, sans suivi, ni méthode, ni évaluation).

Les recommandations disponibles en France (cf. notamment celles de l' AFSSAPS de septembre 2005) ne préconisent en aucune manière un tel dépistage. Sans avoir établi une revue exhaustive des données de la littérature, je note que le rapport final de la conférence de consensus dite Maastricht III (World Gastroenterology Organisation, août 2006, www.omge.org) conclut qu'il n'a pas été démontré que le dépistage et le traitement des populations infectées par *H. pylori* puissent conduire à une réduction de l'incidence du cancer gastrique, que, s'agissant de la réduction des dyspepsies, les résultats d'un dépistage de masse sont modestes dans les populations occidentales, et enfin, que compte tenu du coût d'une telle

¹ Ce laboratoire commercialise Heli-Kit®, dispositif de diagnostic in vivo de l'infection à *Helicobacter pylori*.

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
50, avenue du Professeur André Lemierre - 75986 Paris Cedex 20
Tél. : 01 72 60 10 00 - Fax : 01 72 60 10 10 - www.ameli.fr

opération, il est peut-être préférable d'avoir recours à une stratégie d'éradications ciblées dans une population dyspeptique.

L'Assurance Maladie a le souci, dans les actions qu'elle conduit, notamment en matière de prévention et de dépistage, de se conformer scrupuleusement aux données actuelles de la science et donc aux recommandations des autorités sanitaires. Les bénéfices que peut en tirer la collectivité en termes de santé publique dépendent directement de cette nécessaire rigueur.

En revanche, il nous semble que la campagne du *Groupe d'études français des Helicobacter*, faute de prendre appui sur des données consolidées et acceptées par la communauté scientifique et médicale, ne parvienne qu'à désorienter les praticiens — comme en atteste déjà le signalement qui nous en a été fait par des médecins libéraux — et à alarmer inutilement nombre de patients, sans toucher du reste tous ceux qui devraient l'être. Il nous semble plus généralement que toute campagne nationale doit être validée par une autorité compétente et ne doit pas être laissée à l'initiative d'organismes privés.

Sans même évoquer à ce stade l'efficacité économique d'une telle action d'information, nous souhaitons recueillir votre avis sur une telle démarche et vous faire part de l'étonnement qu'elle suscite à notre niveau.

Veuillez agréer, Monsieur le Président, l'expression de notre considération distinguée.



Frédéric van ROEKEGHEM



Hubert ALLEMAND

PJ : copie de la plaquette « Campagne nationale d'information sur *Helicobacter pylori* » du groupe d'études français des *Helicobacter*

Annexe 3 : Recommandations du consensus européen Maastricht III

Table 2 Strong recommendations for *H pylori* eradication already considered in the Maastricht II-2000 Consensus Report.

Recommendation (<i>H pylori</i> positive)	Level of scientific evidence	Grade of recommendation
DU/GU (active or not, including complicated PUD)	1a	A
MALToma	1c	A
Atrophic gastritis	2a	B
After gastric cancer resection	3b	B
Patients who are first degree relatives of patients with gastric cancer	3b	B
Patients wishes (after full consultation with their physician)	5	D

DU, duodenal ulcer; GU, gastric ulcer; PUD, peptic ulcer disease; MALToma, mucosa associated lymphoid tissue

Table 3 Recommendations for *H pylori* eradication formulated in the Maastricht III Consensus Report, with levels of scientific evidence and grades of recommendation

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
<i>H pylori</i> eradication is an appropriate option for patients infected with <i>H pylori</i> and investigated non-ulcer dyspepsia	1a	A
<i>H pylori</i> test and treat is an appropriate option for patients with uninvestigated dyspepsia	1a	A
Effectiveness of <i>H pylori</i> test and treat is low in populations with a low <i>H pylori</i> prevalence. In this situation the test and treat strategy or empirical acid suppression is an appropriate option	2a	B
<i>H pylori</i> eradication does not cause GORD	1b	A
<i>H pylori</i> eradication does not affect the outcome of PPI treatment in patients with GORD in Western populations	1b	A
Routine testing for <i>H pylori</i> is not recommended in GORD	1b	A
<i>H pylori</i> testing should be considered for patients receiving long term maintenance treatment with PPIs	2b	B
There is a negative association between the prevalence of <i>H pylori</i> and GORD in Asia, but the nature of this relationship is uncertain	2b	B
In patients receiving long term NSAIDs and who have peptic ulcer and/or ulcer bleeding, PPI maintenance treatment is better than <i>H pylori</i> eradication in preventing ulcer recurrence and/or bleeding	1b	A
<i>H pylori</i> eradication is of value in chronic NSAID users but is insufficient to prevent NSAID related ulcer disease completely	1b	A
In naïve users of NSAIDs, <i>H pylori</i> eradication may prevent peptic ulcer and or bleeding	1b	A

Extrait de : Malfertheiner P, Mégraud 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 (2).

Annexe 4 : Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le *Tableau 3* présente la stratégie de recherche dans les bases de données *Medline* et *Pascal*. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 3 – Stratégie de recherche dans les bases de données *Medline* et *Pascal* : Dépistage d'*Helicobacter pylori*.

Sujet / type d'étude	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<i>Helicobacter pylori</i>			
<i>Medline</i> – <i>Helicobacter pylori</i> / Recommandations			
Étape 1	(<i>Helicobacter</i> Infections OR <i>Helicobacter pylori</i>) de OR (<i>Helicobacter</i> OR <i>pylori</i>)/ti	01/1999 – 12/2009	51
ET			
Étape 2	(Precancerous Conditions OR adenocarcinoma OR Lymphoma, B-cell, Marginal zone OR stomach neoplasms OR peptic ulcer)/de OR (Gastroduodenal ulcer OR Gastric ulcer OR Duodenal ulcer OR stomach ulcer OR Gastric cancer OR MALT lymphoma)/ti, ab		
ET			
Étape 3	health planning guidelines/de OR (guideline OR practice guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/type de publication OR (guideline* OR recommendation*)/ti		
<i>Medline</i> – <i>Helicobacter pylori</i> / Méta-analyses, revues systématiques			
Étape 1 ET Étape 2		01/1999 – 12/2009	52
ET			
Étape 4	meta-analysis/type de publication OR (meta analysis OR metaanalysis OR meta-analysis)/ti OR systematic review/ti, ab		
<i>Medline</i> – Dépistage <i>Helicobacter pylori</i> / Études contrôlées randomisées			
Étape 1		01/1999 – 12/2009	23
ET			
Étape 5	(Mass screening OR Early Detection of Cancer)/de OR (Screening OR (Population AND screening) OR screening programme OR screening criteria OR community screening)/ti, ab		
ET			
Étape 6	(single-blind method OR double-blind method OR random allocation OR cross-over studies)/de OR (controlled clinical trial OR randomized controlled trial)/type de publication OR random*/ti		
<i>Medline</i> – Dépistage <i>Helicobacter pylori</i> / Études de cohortes			
Étape 1 ET Étape 5		01/1999 – 12/2009	53
ET			
Étape 7	(cohort studies OR longitudinal studies OR prospective studies OR follow-up studies)/de OR (cohort study OR cohort studies)/ti		
<i>Medline</i> – Étiologie ulcère ou cancer gastrique – <i>Helicobacter pylori</i> / Études contrôlées randomisées			
Étape 1		01/2004 – 12/2009	82
ET			
Étape 8	(Peptic Ulcer/etiology OR Peptic Ulcer/microbiology OR Peptic Ulcer/physiopathology OR Stomach Neoplasms/etiology OR Stomach Neoplasms/microbiology OR Stomach Neoplasms/physiopathology OR Adenocarcinoma/etiology OR Adenocarcinoma/microbiology OR Adenocarcinoma/physiopathology OR Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone/etiology OR Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone/microbiology OR Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone/physiopathology)/de OU (Causality OR Risk Factors)/de ET Etape 2		
ET			

Étape 6			
Medline – Éradication <i>Helicobacter pylori</i> – Prévention ulcère et cancer	01/2004 – 12/2009		24
gastrique			
/ Études contrôlées randomisées			
Étape 9	Eradication/ti AND (Helicobacter Infections OR <i>Helicobacter pylori</i> OR Helicobacter)/de		
	OU		
	(Helicobacter Infections/drug therapy OR Helicobacter Infections/therapy OR <i>Helicobacter pylori</i> /drug effects)/de		
ET			
Étape 10	(Peptic Ulcer/prevention and control OR Adenocarcinoma/prevention and control OR Stomach Neoplasms/prevention and control OR Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone/prevention and control)/de		
ET			
Étape 6			
Medline – Dépistage <i>Helicobacter pylori</i> – Aspect médico-économique	01/2000 – 02/2010		33
/ pas de niveau de preuve			
Étape 1 ET Étape 5			
ET			
Étape 11	(costs OR cost OR economic*)/ti OR (cost effectiveness OR cost effectiveness OR cost illness)/ti,ab OR (Costs and Cost Analysis OR Cost Allocation OR Cost-Benefit Analysis OR Cost of Illness OR Health Care Costs)/de		
OU			
Étape 5			
ET			
Étape 12	<i>Helicobacter Infections</i> /economics/de		
Pascal – <i>Helicobacter pylori</i>	01/2004 – 12/2009		50
	(<i>helicobacter</i> OR <i>pylori</i>) AND (depistage OR cancer OR ulcer OR adenocarcinome OR lymphome)		

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract.

Sites consultés

Bibliothèque médicale Lemanissier ;
 Bibliothèque interuniversitaire de médecine – BIUM ;
 Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef ;
 Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT ;
 Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD ;
 Expertise collective – INSERM ;
 Institut national du cancer – INCa ;
 Institut de recherche et documentation en économie de la santé – IRDES ;
Adelaide Health Technology Assessment – AHTA ;
 Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé – AETMIS ;
Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ ;
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network – ANZHSN ;
Blue Cross Blue Shield Association – BCBS ;
BMJ Clinical Evidence ;
California Technology Assessment Forum – CTAF ;
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH ;
Canadian Task Force on Preventive Health Care – CTFPHC ;
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE ;
Center for Clinical Effectiveness – CCE ;
Center for Reviews and Dissemination databases ;
Center for disease Control and prevention – CDC ;
 CMA Infobase ;
Cochrane Library ;
 Conseil supérieur de la santé (Belgique) – CSS ;
 Euroscan ;

Guidelines International Network – GIN ;
Guidelines Finder (National Library for Health) ;
Health Economics Resource Centre – University of York – HERC ;
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT ;
Horizon Scanning ;
Institut national de santé publique du Québec ;
Medical Services Advisory Committee – MSAC ;
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA ;
National Guideline Clearinghouse – NGC ;
National Health and Medical Research Council – NHMRC ;
National Horizon Scanning Centre – NHSC ;
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE ;
New Zealand Guidelines Group – NZGG ;
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA ;
Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines – PHAC ;
Réseau d'évaluation en économie de la santé – REES ;
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN ;
Tripdatabase ;
UK National Screening Committee – UK NSC ;
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA ;

Fiche descriptive

TITRE	Dépistage de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> – Pertinence et populations concernées
Méthode de travail	Recommandations en santé publique
Date de mise en ligne	Aout 2010
Date d'édition	Avril 2010
Objectif(s)	Évaluation de la pertinence d'un dépistage de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> en population générale asymptomatique et définition des populations cibles en France
Professionnel(s) concerné(s)	Décideurs publics, médecins généralistes, hépato-gastro-entérologues.
Demandeur	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), Service évaluation économique et santé publique (SEESP) Rédaction : D ^r Grégoire Jeanblanc, chef de projet SEESP, Héroïse Pham-Orsetti, interne de santé publique, SEESP (chef de service : Catherine Rumeau-Pichon)
Pilotage du projet	Secrétariat : Aurore Tattou, Sabrina Missouri Recherche documentaire : Marie Georget, documentaliste HAS, et Laurence Frigère, assistante-documentaliste HAS
Recherche documentaire Auteurs de l'argumentaire	De janvier 1999 à février 2010 342 articles identifiés, 43 articles retenus parmi 130 analysés D ^r Grégoire Jeanblanc, chef de projet SEESP Héroïse Pham-Orsetti, interne de santé publique, SEESP
Validation	Validées par le Collège de la HAS le 28 avril 2010
Autres formats	Synthèse et recommandation Dépistage de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> – Pertinence et populations concernées, SEESP, HAS avril 2010 Téléchargeable gratuitement sur www.has-sante.fr