



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ANNEXES AU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Évaluation des actes de biologie médicale relatifs à la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori*

Avril 2019

Sommaire

Annexe 1.	Liste des tableaux	4
Annexe 2.	Recherche documentaire.....	5
Annexe 3.	Stratégie diagnostique de l'infection à <i>H. pylori</i> - HAS, 2017 (2).....	9
Annexe 4.	Algorithme de traitement en cas d'infection à <i>H. pylori</i> chez l'adulte - HAS, 2017 (3)	10
Annexe 5.	Stratégie de prise en charge de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'enfant présentée par la SFP, mai 2017	11
Annexe 6.	Présentation des recommandations internationales.....	13
Annexe 7.	Risques de biais associés aux essais sélectionnés pour évaluer l'exactitude diagnostique de tests évalués	25
Annexe 8.	Présentation et résultats des études analysées portant sur le TRU ¹³ C pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à <i>H. pylori</i>	27
Annexe 9.	Présentation de l'HTA portant sur l'évaluation de l'exactitude diagnostic du TRU ¹³ C et grille INAHTA	34
Annexe 10.	Présentation et résultats des études analysées portant sur la recherche d'antigène fécal pour le dépistage de l'infection à <i>H. pylori</i> chez les patients asymptomatiques à risque d'infection à <i>H. pylori</i>	38
Annexe 11.	Présentation et résultats des études analysées portant sur la PCR pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i>	47
Annexe 12.	Présentation et résultats des études analysées portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i>	57
Annexe 13.	Point de vue des parties prenantes	72
Références		119
Fiche descriptive		122

Annexe 1. Liste des tableaux

Tableau 13.	Stratégie de recherche documentaire.	5
Tableau 14.	Présentation des recommandations portant sur la prise en charge d'une infection à <i>H. pylori</i>	13
Tableau 15.	Adaptation des items du QUADAS 2 à l'évaluation des tests (69).	25
Tableau 16.	Présentation des études analysées portant sur le TRU ¹³ C pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à <i>H. pylori</i>	27
Tableau 17.	Critères d'inclusion/d'exclusion des études portant le TRU ¹³ C pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à <i>H. pylori</i>	30
Tableau 18.	Résultats des études portant sur le TRU ¹³ C pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à <i>H. pylori</i>	31
Tableau 19.	Présentation de l'HTA portant sur l'évaluation de l'exactitude diagnostic du TRU ¹³ C.	34
Tableau 20.	Grille INAHTA.	36
Tableau 21.	Présentation des études analysées portant sur la recherche d'antigène fécal pour le dépistage de l'infection à <i>H. pylori</i> chez les patients asymptomatiques à risque d'infection à <i>H. pylori</i>	38
Tableau 22.	Critères d'inclusion/d'exclusion des études portant la recherche d'antigène fécal pour le dépistage de l'infection à <i>H. pylori</i>	42
Tableau 23.	Résultats des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le dépistage de l'infection à <i>H. pylori</i>	43
Tableau 24.	Présentation des études analysées portant sur la PCR pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i>	47
Tableau 25.	Critères d'inclusion/d'exclusion des études portant sur la PCR pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i>	51
Tableau 26.	Résultats des études portant sur la PCR pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i>	52
Tableau 27.	Présentation des études analysées portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i>	57
Tableau 28.	Critères d'inclusion/d'exclusion des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i>	65
Tableau 29.	Résultats des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i>	67

Annexe 2. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques automatisées

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

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références
Recommandations			
Etape 1	"Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H pylori Field: Title	01/2012-02/2019	
ET			
Etape 2	Consensus OR guideline* OR recommend* OR guidance [title]		66
Méta-analyses, revues systématiques			
Etape 3	"Helicobacter Infections/diagnosis"[Mesh] OR [("Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H Pylori Field: Title) AND ("Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] Or diagnosis OR diagnostic OR PCR OR Polymerase Chain Reaction)] Field: Title/Abstract]	01/2012-02/2019	
ET			
Etape 4	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" [title/abstract]		112
Diagnostic de l'infection à Helicobacter pylori - Tests d'amplification génique comparés aux autres techniques			
Études comparatives			
Etape 5	["Helicobacter Infections/diagnosis"[Majr] Field: Title OR ("Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H pylori Field: Title) AND ("Nucleic Acid Amplification Techniques"[Mesh] OR "Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR diagnosis OR molecular test* OR molecular method* OR molecular based assays OR PCR Field: Title/Abstract)] AND "Comparative Study" [Publication Type] or compar* Field: Title	01/2007-02/2019	248

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références
Diagnostic de l'<i>Helicobacter pylori</i> - Tests non invasifs			
Etape 6	[("Helicobacter Infections"[Majr]) OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H Pylori Field: Title) AND "Urea/analysis"[Majr:NoExp] OR "Breath Tests"[Mesh] OR urease test Or urease breath test OR urea breath test OR urea test OR "Feces/chemistry"[Majr:NoExp] Or "Feces/microbiology" [Majr:NoExp] OR fecal antigen detection or fecal antigen test OR stool samples OR stool antigen OR non-invasive [Title] OR [("Helicobacter Infections"[Majr]) OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H Pylori Field: Title) AND "Urea/analysis"[Majr:NoExp] AND "Breath Tests"[Mesh] AND Reference Standards [Majr] OR sensitivity or specificity or performance OR quality Or Diagnostic accuracy Field: Title	01/1990-02/2019	761
Diagnostic de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> - Tests d'amplification génique dans l'identification de la résistance aux antibiotiques			
Tous types d'études			
Etape 7	""Helicobacter Infections/diagnosis"[Mesh] OR "Helicobacter Infections"[Majr] OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H pylori [Tittle] AND "Nucleic Acid Amplification Techniques"[Mesh] OR "Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR diagnosis OR molecular test* OR molecular method* OR molecular based assays OR PCR OR phenotypic methods OR genotypic methods [Title/abstract] AND "Levofloxacin"[Mesh] OR "Clarithromycin"[Mesh] OR "Macrolides"[Mesh] OR "Fluoroquinolones"[Mesh] Or antibiotic resistance OR Levofloxacin OR Clarithromycin OR Macrolides OR Fluoroquinolones[Title/abstract]	01/2012-02/2019	345
Diagnostic de l'<i>Helicobacter pylori</i> - Complément			
Revue systématique, méta-analyses			
Etape 8	[("Helicobacter Infections"[Majr]) OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H Pylori Field: Title) AND "Feces/chemistry"[Majr:NoExp] Or "Feces/microbiology"[Majr:NoExp] OR fecal antigen detection or fecal antigen test OR stool samples OR stool antigen Or urease test Or urease breath test OR urea breath test OR urea test (title) OR [("Helicobacter Infections"[Majr]) OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H Pylori Field: Title) AND "Urea/analysis"[Majr:NoExp] AND "Breath Tests"[Mesh] AND "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" Field: Title/Abstract	01/2000-02/2019	11

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références
Diagnostic de l'<i>Helicobacter pylori</i> - Complément			
Essais contrôlés randomisés			
Etape 9	[("Helicobacter Infections"[Majr]) OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H Pylori Field: Title) AND "Feces/chemistry"[Majr:NoExp] Or "Feces/microbiology"[Majr:NoExp] OR fecal antigen detection or fecal antigen test OR stool samples OR stool antigen Or urease test Or urease breath test OR urea breath test OR urea test (title) OR [("Helicobacter Infections"[Majr]) OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H Pylori Field: Title) AND "Urea/analysis"[Majr:NoExp] AND "Breath Tests"[Mesh] AND "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] Or random*[title]	01/2000-02/2019	25
Diagnostic de l'<i>Helicobacter pylori</i> - Complément			
Essais comparatifs			
Etape 10	[("Helicobacter Infections"[Majr]) OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H Pylori Field: Title) AND "Feces/chemistry"[Majr:NoExp] Or "Feces/microbiology"[Majr:NoExp] OR fecal antigen detection or fecal antigen test OR stool samples OR stool antigen Or urease test Or urease breath test OR urea breath test OR urea test (title) OR [("Helicobacter Infections"[Majr]) OR "Helicobacter pylori"[Majr] Or helicobacter OR H Pylori Field: Title) AND "Urea/analysis"[Majr:NoExp] AND "Breath Tests"[Mesh] AND "Comparative Study" [Publication Type] Or compar*[title]	01/2000-02/2019	201
	Nombre total de références obtenues		1 769

Une veille bibliographique a été maintenue sur le sujet jusqu'en février 2019.

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

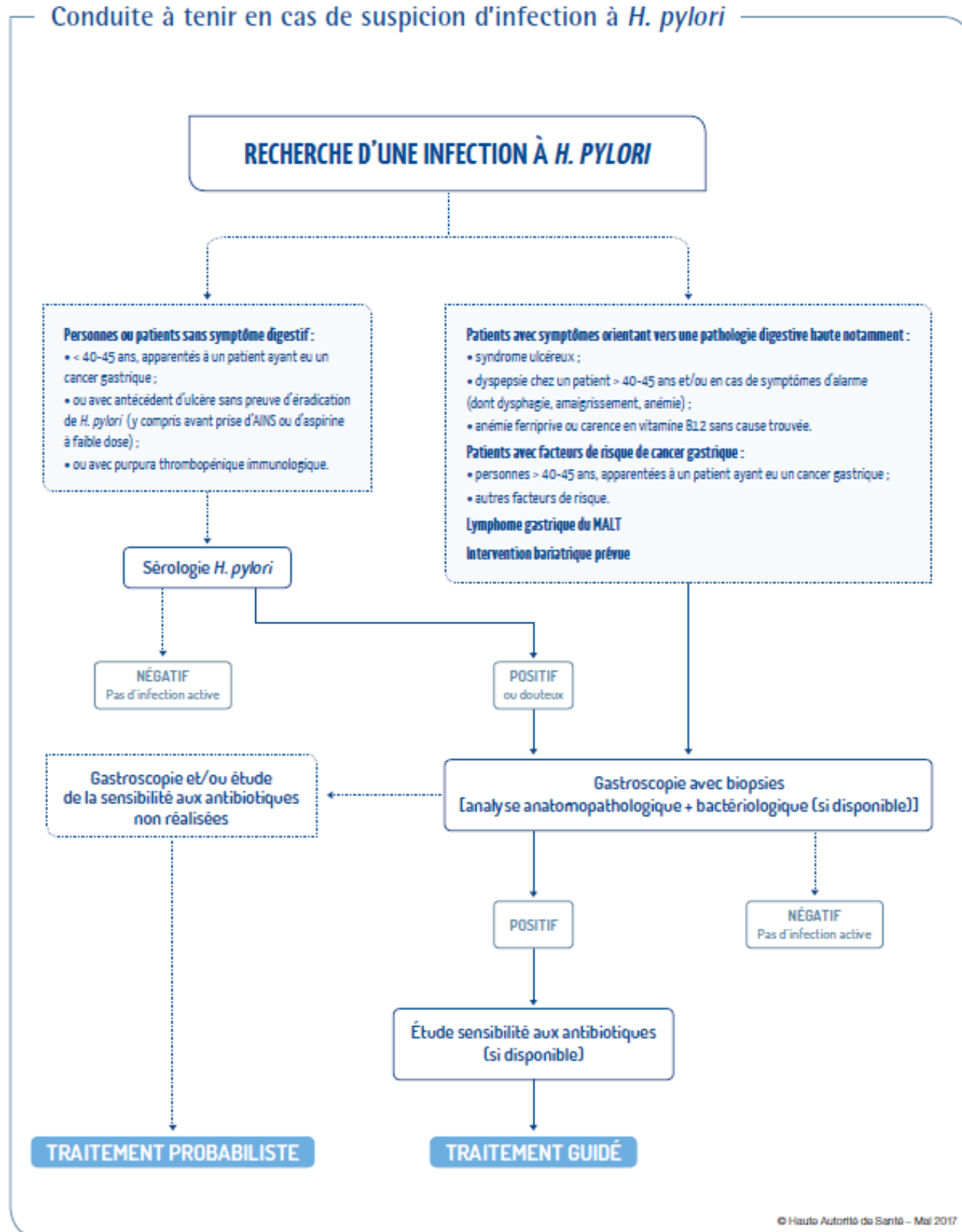
Les sites Internet internationaux des sociétés pertinentes cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

- *Adelaide Health Technology Assessment*
- *Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña*
- *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia*
- *Agency for Healthcare Research and Quality*
- *Agency for Healthcare Research and Quality/National Quality Measures Clearinghouse*

- *Agency for Healthcare Research and Quality /Patient Safety Network*
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*
- *American College of Physicians*
- *American Medical Association*
- *Australian Government - Department of Health and Ageing*
- *Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center*
- *Bibliothèque médicale Lemanissier*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- *Centers for Disease Control and Prevention*
- *California Technology Assessment Forum*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé*
- *CISMeF*
- *CMAInfobase*
- *Collège des médecins du Québec*
- *Cochrane Library Database*
- *Centre for Review and Dissemination databases*
- *Department of Health (UK)*
- *ECRI Institute*
- *Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision*
- *Euroscan*
- *GIN (Guidelines International Network)*
- *Haute Autorité de santé*
- *Horizon Scanning*
- *Institute for Clinical Systems Improvement*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*
- *Institut national du cancer*
- *Institut national de veille sanitaire*
- *Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*
- *Iowa Healthcare collaborative*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*
- *National Horizon Scanning Centre*
- *National Health and Medical Research Council*
- *National Health committee*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- *National Institutes of Health*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Société nationale française de gastroentérologie*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*
- *World Gastroenterology Organisation*
- *World Health Organization*

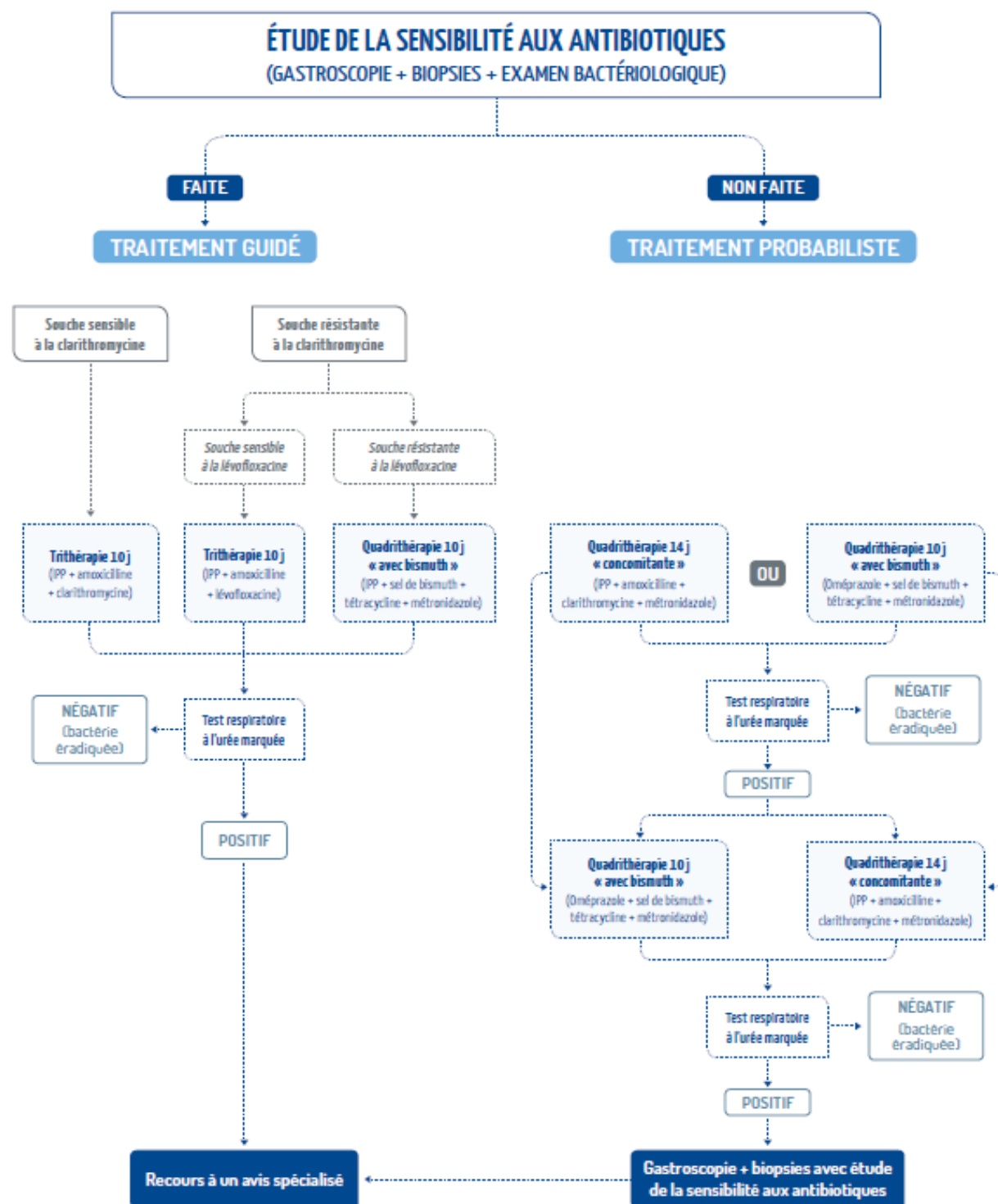
Annexe 3. Stratégie diagnostique de l'infection à *H. pylori* - HAS, 2017 (2)

Conduite à tenir en cas de suspicion d'infection à *H. pylori*



Annexe 4. Algorithme de traitement en cas d'infection à *H. pylori* chez l'adulte - HAS, 2017 (3)

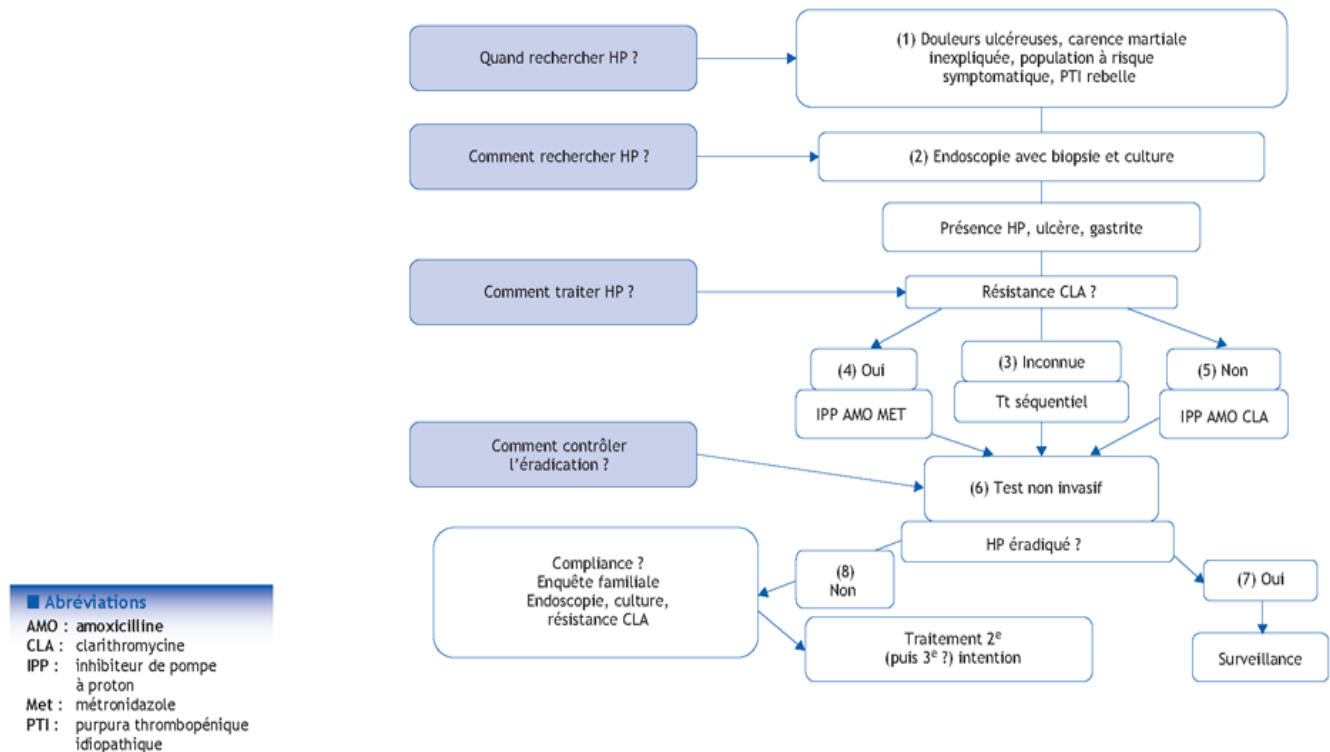
Algorithme de traitement en cas d'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte*



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

© Haute Autorité de Santé – Mai 2017

Annexe 5. Stratégie de prise en charge de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant présentée par la SFP¹, mai 2017



© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Avec le soutien institutionnel de Blédina.

Arbre décisionnel – Commentaires

(1) Épigastalgies réveillant l'enfant la nuit, avec retentissement sur la croissance, sensibilité épigastrique à la palpation. Il est recommandé de chercher *Helicobacter pylori* (HP) en cas de carence martiale et de purpura thrombopénique idiopathique rebelle, en cas d'antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer gastrique, et chez les enfants symptomatiques originaires des zones géographiques endémiques ou placés dans un centre pour enfants handicapés. Il n'est pas recommandé de rechercher HP devant des douleurs abdominales d'allure fonctionnelle.

(2) Le diagnostic de l'infection à HP est fait par endoscopie digestive haute (qui objective une gastrite et/ou un ulcère gastroduodénal), permettant de prélever des biopsies au niveau antrofundique. Le diagnostic positif de l'infection à HP est évoqué sur la présence du germe sur les coupes histologiques, un test rapide à l'uréase positif, et/ou une culture bactérienne positive. Les tests de dépistages non invasifs comme la sérologie, le test respiratoire à l'urée ¹³C (UBT), la détection de l'antigène HP dans les selles (HpSa), le PCR sur l'exsudat gingival sont utilisés pour des études épidémiologiques et non pour le diagnostic d'une infection aiguë.

L'avantage de la culture est la réalisation d'un antibiogramme permettant la recherche de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques. L'examen bactériologique inclut la mise en évidence de HP par PCR et/ou culture. La PCR s'effectue directement à partir de la biopsie. Elle permet de

¹ <http://pap-pediatrie.fr/hepato-gastro/diagnostic-et-prise-en-charge-des-infections-helicobacter-pylori-chez-lenfant>

détecter simultanément la présence de HP et sa résistance à la clarithromycine en recherchant les principales mutations responsables.

(3) En l'absence de culture bactérienne, quatre associations thérapeutiques peuvent être proposées en traitement probabiliste, en insistant sur la nécessité absolue d'une bonne observance (risque importants de résistance secondaire) (doses : tableau 1) :

- traitement séquentiel, préféré en première intention (IPp + amoxicilline pendant cinq jours, puis IPp + clarithromycine + imidazolé pendant cinq jours) ;
- IPp + amoxicilline + clarithromycine ;
- IPp + amoxicilline + imidazolé ;
- sels de bismuth + amoxicilline + imidazolé (dans les pays où les sels de bismuth sont autorisés et disponibles, ce qui n'est pas le cas de la France).

Tableau I. Doses des médicaments utilisés pour l'éradication de l'HP

Amoxicilline	50-60 mg/kg en deux prises
Clarithromycine	20-30 mg/kg en deux prises
Oméprazole	2 mg/kg en deux prises à jeun
Métronidazole	20-30 mg/kg en deux prises

La durée théorique du traitement triple (hors traitement séquentiel) est de sept jours. Cependant, plusieurs auteurs préconisent une durée de 10-14 jours.

Lorsque l'antibiogramme est disponible (ou les résultats de la PCR) :

- **(4)** si la souche est résistante à la clarithromycine, l'association IPp + amoxicilline + imidazolé sera préférée pour une durée de 10-14 jours ;
- **(5)** si la souche de HP est sensible à la clarithromycine, l'association IPp + amoxicilline + clarithromycine sera prescrite pour une durée de sept jours.

(6) L'UBT et la détection de l'antigène HP dans les selles selon la méthode ELISA sont considérés comme des tests non invasifs fiables pour contrôler l'éradication de HP. Ces tests doivent être réalisés au moins six-huit semaines après la fin du traitement et au moins quatre semaines après l'arrêt des IPP.

(7) Si le test respiratoire ou la détection d'antigènes dans les selles sont négatifs l'infection à HP est considérée comme éradiquée. La persistance d'épigastralgies malgré l'éradication bactérienne, est due à la persistance de la gastrite histologique nécessitant un traitement par un IPP pendant quatre-huit semaines supplémentaires, il en est de même en cas de lésion ulcérée.

(8) En cas d'échec d'éradication, UBT et/ou le HpSA sont positifs, en particulier après un traitement incluant de la clarithromycine, la résistance de HP à cet antibiotique doit être recherchée :

- en effectuant une nouvelle endoscopie avec prélèvement de biopsies. Le nouveau traitement sera adapté en fonction des résultats ;
- il faut bien évaluer la compliance thérapeutique ;
- une enquête familiale à la recherche d'une infection à HP peut être utile en cas de persistance de l'infection malgré un traitement bien adapté à l'antibiogramme et une bonne compliance thérapeutique. Certaines habitudes culturelles, comme le fait de manger avec les doigts dans un plat commun, sont à déconseiller.

Annexe 6. Présentation des recommandations internationales

Tableau 2. Présentation des recommandations portant sur la prise en charge d'une infection à *H. pylori*.

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> / antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
Adultes			
<i>Guidelines for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea, 2013 revised edition (34)</i>			
Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'adulte.	En baisse chez les moins de 40 ans. Estimations : - en 1998 (5 732 sujets sains) : 46,6 % (66,9 % chez les adultes et 17,2 % <15 ans) ; - en 2005 (15 916 adultes sains) : 59,6 %. Augmentation progressive de la résistance à la clarithromycine et augmentation considérable de la résistance aux fluoroquinolones (actuellement à 30 % ou plus) ces dix dernières années.	- Adultes infectés par <i>H. pylori</i>. - L'endoscopie est recommandée à la place d'une stratégie « <i>test and treat</i> » de <i>H. pylori</i> pour une dyspepsie non explorée. Niveau de preuve : C ; catégorie de la recommandation : 1	- Le test respiratoire à l'urée marquée, la recherche d'antigène fécal et la sérologie sont recommandés comme tests diagnostiques non invasifs de l'infection à <i>H. pylori</i>. Les antibiotiques ou les IPP doivent être interrompus deux semaines avant le test. Niveau de preuve B, niveau de la recommandation 1 - Le test rapide à l'uréase et l'histologie sont les tests de diagnostic invasifs recommandés pour l'infection à <i>H. pylori</i>. Niveau de preuve B, grade de la recommandation 1 - Le TRUM ou la recherche d'Ag fécal sont les méthodes non invasives recommandées et l'histologie ou le test rapide à l'uréase sur biopsies gastriques de l'antré et du corps sont les tests invasifs recommandés pour confirmer l'éradication de <i>H. pylori</i>. Ces tests doivent être effectués au moins quatre semaines après l'éradication ou deux semaines après l'utilisation d'IPP. Niveau de preuve B, grade de la recommandation 1 - Récemment, une nouvelle méthode simple a été développée pour la résistance à la clarithromycine utilisant une PCR qui peut être facilement mise en œuvre par les cliniques de soins primaires, mais nécessite davantage de données cliniques.

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> / antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
<i>Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report, 2015 (25)</i>			
Mise à jour des indications du diagnostic et du traitement de <i>H. pylori</i> et de son lien avec le cancer gastrique.	• Prévalence de l'infection : environ 50 % chez les adultes. • Taux estimés de résistance à la clarithromycine (selon trois études) variant entre 10 % et 35 % à travers le pays avec des variations interrégionales. • Augmentation de la prévalence de la résistance primaire à la lévofloxacine.	• Adultes infectés par <i>H. pylori</i>. • La stratégie « <i>test and treat</i> » est appropriée pour la prise en charge initiale de la dyspepsie non explorée, car la prévalence de <i>H. pylori</i> chez les adultes en Italie est supérieure à 20 %. Cette approche est applicable aux patients de moins de 50 ans sans symptômes d'alarme. Niveau de preuve : 1a ; catégorie de recommandation : A Tous les patients dyspeptiques âgés de plus de 50 ans ou présentant des signes ou symptômes d'alarme doivent être orientés vers l'endoscopie.	• Le TRUM et le test monoclonal de détection des antigènes de <i>H. pylori</i> dans les selles ont tous deux montré une précision diagnostique élevée dans le cadre du diagnostic et du contrôle de l'éradication. Niveau de preuve : 1a ; classe de recommandation : A • Les conditions suivantes réduisent la sensibilité du TRUM et de la recherche d'antigène fécal : l'utilisation d'antibiotiques au cours du mois précédent, l'incapacité à arrêter les inhibiteurs de la pompe à protons pendant au moins deux semaines, un ulcère hémorragique, une gastrite atrophique et des tumeurs malignes gastriques. Niveau de preuve : 1b ; classe de recommandation : B • Une sérologie IgG positive avec des anticorps dirigés contre <i>H. pylori</i> indique seulement une infection passée, mais pas nécessairement en cours. Niveau de preuve : 1b ; classe de recommandation : A • La culture avec un test de sensibilité aux antibiotiques est limitée à quelques centres. Par conséquent, elle ne peut pas être considérée comme un examen de routine. Niveau de preuve : 1b ; catégorie de la recommandation : A • Les tests moléculaires peuvent être une alternative valide à la détection de résistances à la clarithromycine et/ou aux fluoroquinolones sur biopsies gastriques. Niveau de preuve : 1b ; catégorie de la recommandation : B

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> et l'antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
<i>Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report, 2016 (30)</i>			
Le but de ce rapport est de servir de guide de l'état de l'art pour la gestion de l'infection à <i>H. pylori</i> et les manifestations cliniques associées et aussi comme une source d'inspiration pour de nouvelles recherches cliniques dans le domaine.	- NR car les recommandations visent différents pays et recommandations adaptées selon des seuils de prévalence de l'infection. - Les taux de résistance de <i>H. pylori</i> aux antibiotiques augmente dans la plupart des régions du monde. Niveau de preuve : modéré ; niveau de recommandation : fort.	- Une stratégie « <i>test and treat</i> » est appropriée pour la dyspepsie non explorée. Cette approche est soumise à la prévalence régionale de <i>H. pylori</i> et à des considérations coûts/bénéfices. Elle ne s'applique pas aux patients présentant des symptômes d'alarme ou aux patients plus âgés. Niveau de preuve: élevé ; catégorie de recommandation : fort <u>Argumentaire</u> : le dépistage de <i>H. pylori</i> peut ne pas être approprié lorsque la prévalence de <i>H. pylori</i> dans la population diminue à 10 %, car cela peut entraîner une proportion importante de faux positifs, ce qui conduit à des traitements inutiles. Cela est plus susceptible de se produire avec les tests sérologiques moins sensibles et spécifiques qu'avec le test respiratoire à l'urée. - Les stratégies « <i>screen-and-treat</i> » de <i>H. pylori</i> sont recommandées dans les communautés à haut risque de cancer gastrique. Niveau de preuve : modéré ; catégorie de recommandation : fort. - Une stratégie « <i>screen-and-treat</i> » de la gastrite à <i>H. pylori</i> devrait être envisagée dans les communautés présentant un risque intermédiaire ou faible de cancer gastrique. Niveau de preuve : faible ; catégorie de recommandation : faible.	- Le TRUM est le test non invasif le plus étudié et le plus recommandé dans le contexte d'une stratégie « <i>test and treat</i> ». Le test monoclonal de détection des antigènes peut également être utilisé. Les tests sérologiques ne peuvent être utilisés qu'après validation. Des tests sérologiques rapides (« maison ») sur sang total devraient être évités à cet égard. Niveau de preuve : 2a. Niveau de recommandation : B - Des tests sérologiques de précision élevée, validés localement, peuvent être utilisés pour le diagnostic non invasif de <i>H. pylori</i>. Niveau de preuve : 2a. Niveau de recommandation : B. - Il est recommandé d'effectuer un test de sensibilité à la clarithromycine lorsqu'un traitement standard à base de clarithromycine est envisagé en traitement de première ligne, excepté dans les populations ou régions avec une faible résistance (<15 %) à la clarithromycine bien documentée. Ce test peut être réalisé soit par une méthode standard (antibiogramme) après culture ou par un test moléculaire directement sur un échantillon de biopsie gastrique. Niveau de preuve : très faible ; catégorie de recommandation : faible. - Après l'échec du traitement de deuxième intention, une culture avec un test de sensibilité ou une détermination moléculaire de la résistance génotypique est recommandée afin de guider le traitement. Niveau de preuve : très faible ; catégorie de recommandation : faible.

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> / antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
		- Le dépistage par endoscopie devrait être considéré comme une option dans les communautés et les individus à risque accru de cancer gastrique. Niveau de preuve : très faible ; catégorie de recommandation : faible. - Une stratégie basée sur l'endoscopie doit être envisagée chez les patients présentant des symptômes dyspeptiques, en particulier dans les populations à faible prévalence de <i>H. pylori</i>. Niveau de preuve : très faible ; catégorie de recommandation : faible.	
<i>The Irish Helicobacter pylori Working Group consensus for the diagnosis and treatment of H. pylori infection in adult patients in Ireland, 2017 (35)</i>			
Diagnostic et traitement de l'infection à <i>H. pylori</i> chez des patients adultes	- Prévalence relativement faible de l'infection à <i>H. pylori</i> en Irlande. - Manque de données nationales sur la prévalence de la résistance à la clarithromycine.	Adultes : tous les patients présentant des symptômes liés au tractus gastro-intestinal supérieur doivent être testés pour <i>H. pylori</i>. Recommandation : forte ; niveau de preuve : élevé.	- Le test respiratoire à l'urée est le test non invasif recommandé pour <i>H. pylori</i>. Recommandation : forte. Qualité de la preuve : élevée. (Cependant, dans un établissement aux ressources limitées, l'introduction d'un test d'antigène fécal validé localement et accrédité par le <i>National Accreditation Board</i> irlandais est acceptable, à condition que des processus soient en place pour minimiser l'impact du stockage et du transport des échantillons sur la précision du kit. Il existe une grande variabilité dans la précision des kits de tests sérologiques pour <i>H. pylori</i>, avec des sensibilités et des spécificités de 79-85 % et 79-82 %, respectivement. A ce titre, les tests sérologiques doivent être validés localement avant utilisation.) - La résistance à la clarithromycine peut être contrôlée par des méthodes moléculaires. Recommandation : forte. Niveau de preuve : modéré.

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> et antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
<i>H. pylori</i> Management in ASEAN: the Bangkok Consensus Report, 2017 (26)			
Épidémiologie et maladies associées, tests diagnostiques, prise en charge, suivi après éradication	- Intermédiaire à élevée (dans les pays d'Asie). - La résistance à l'amoxicilline et à la tétracycline est faible et stable. La résistance au métronidazole est généralement élevée dans les pays asiatiques. La résistance à la clarithromycine a augmenté dans de nombreuses régions et réduit les taux d'éradication de la trithérapie standard.	- Le dépistage communautaire de <i>H. pylori</i> par des tests non invasifs suivis d'une éradication pour la prévention du cancer gastrique peut être rentable en fonction du poids de la maladie dans cette communauté. Niveau de preuve : élevé. Niveau de recommandation : faible - Actuellement, le dépistage communautaire du cancer gastrique par endoscopie n'est pas réalisable dans la plupart des pays asiatiques. Niveau de preuve : modéré. Niveau de recommandation : faible. - Chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal avec saignement et un test initial de <i>H. pylori</i> sur biopsie négatif, ce test doit être confirmé par un test ultérieur. Niveau de preuve : modéré. Niveau de recommandation : fort.	- Les tests diagnostiques de l'infection à <i>H. pylori</i> dans la région asiatique sont les suivants : le test respiratoire à l'urée, le test antigénique sur les selles (monoclonal) et le test rapide à l'uréase validé localement/l'histologie. Le choix du test dépend de la préférence du patient, de sa disponibilité et de son coût. Niveau de preuve : haut. Niveau de recommandation : fort. Niveau de consensus : A) tout à fait d'accord : 100 %. - Les tests basés sur la biopsie doivent être effectués chez les patients ayant une gastroscopie lorsqu'une recherche de <i>H. pylori</i> est indiquée. Niveau de preuve : modéré. Catégorie de la recommandation : fort. Niveau de consensus : A) fortement d'accord : 94,7 % - B) accepté avec des réserves : 5,3 %. <u>Argumentaire</u> : d'autres tests basés sur la biopsie incluent l'histologie, la culture, la PCR et l'immunohistochimie. Bien que la plupart de ces derniers tests offrent une plus grande précision ainsi qu'une utilité clinique (par exemple un profil de sensibilité aux antibiotiques), ces tests ont pour inconvénient d'être plus coûteux et de manquer de standardisation et de disponibilité par rapport au test rapide à l'uréase. - L'indication principale pour les tests de sensibilité aux antibiotiques est d'effectuer une thérapie basée sur la sensibilité ou adaptée et actuellement, cela est le plus souvent fait après l'échec de la thérapie de deuxième intention. Niveau de preuve : élevé. Catégorie de la recommandation : fort. Niveau de consensus : A) fortement d'accord : 100 %. <u>Argumentaire</u> : un test de sensibilité devrait être disponible à partir de cultures et/ou de tests moléculaires et devrait être utilisé sauf lorsque la probabilité de résistance aux antibiotiques choisis est faible. Après deux échecs de traitement avec différents médicaments, un test de sensibilité aux antibiotiques est nécessaire pour permettre un choix approprié de traitement de secours basé sur le modèle de résistance aux antibiotiques.

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> et antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
<i>Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of Helicobacter pylori infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale, 2017 (27)</i>			
Mise à jour de recommandations pour améliorer la prise en charge clinique de l'infection à <i>H. pylori</i> dans des régions telles que Taiwan, où la prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> et du cancer gastrique sont élevées.	Prévalence élevée de l'infection.	Une approche « <i>screen-to-treat</i> » pour la prise en charge de l'infection à <i>H. pylori</i> pourrait réduire de manière rentable l'incidence du cancer gastrique dans les populations à risque intermédiaire et élevé. Niveau de preuve : 2a. Recommandation : B.	- L'analyse histologique et le test rapide à l'uréase sur biopsies gastriques peuvent avec précision détecter une infection à <i>H. pylori</i>. Niveau de preuve : 2b. Accord : 100 %. Recommandation : A. - Le TRUM et la recherche d'antigène fécal peuvent détecter de manière non invasive et précise l'infection à <i>H. pylori</i>. Niveau de preuve : 2a. Accord : 100 %. Recommandation : A. - Le TRUM est préférable pour la détection de l'infection à <i>H. pylori</i> chez les patients présentant des ulcères peptiques hémorragiques. Niveau de preuve : 2a. Accord : 96 %. Recommandation : A. - Le TRUM ou la recherche d'antigène fécal sont efficaces pour le dépistage de masse de l'infection active à <i>H. pylori</i>. Niveau de preuve : 2b. Accord : 92 %. Recommandation : A. - Un test sérologique, bien que moins spécifique, est efficace pour évaluer la prévalence de <i>H. pylori</i> dans les études épidémiologiques. Niveau de preuve : 2b. Accord : 92 %. Recommandation : A.

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> / antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
IVth Brazilian Consensus on <i>Helicobacter pylori</i> , 2018 (29)			
Établir des recommandations actualisées sur la prise en charge actuelle de l'infection à <i>H. pylori</i> .	• Prévalence élevée, avec une variabilité dépendant de la zone géographique et du niveau de développement de la population étudiée. Dans les populations à statut socio-économique précaire, résidant dans les zones urbaines et rurales, la prévalence de l'infection peut atteindre 70-90 % chez les enfants ≤ 10 ans et les adultes. • Taux de résistance primaire à la clarithromycine entre 2,5 et 16,9 % selon études.	• La stratégie « <i>test and treat</i> » est recommandée pour des patients âgés de moins de 40 ans présentant une dyspepsie non explorée et sans signes d'alarme. Le test de choix pour le traitement et le contrôle de l'éradication est le ¹³C-TRU. Niveau de recommandation : A. Niveau de preuve : 1B.	• Le TRUM est la méthode non invasive de référence pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i>. La recherche d'Ag fécal utilisant un Ac monoclonal est une bonne alternative. Cependant, la disponibilité de ces deux tests est limitée au Brésil. Niveau de recommandation : A. Niveau de preuve : 1A. • Le contrôle de l'éradication de <i>H. pylori</i> après traitement doit être réalisé au moins quatre semaines après la fin du traitement. Le ¹³C-TRU et la recherche d'Ag fécal avec un Ac monoclonal sont les méthodes de choix. L'histologie est une méthode invasive alternative. Niveau de recommandation : A. Niveau de preuve : 1A. • Les tests moléculaires devraient être utilisés pour évaluer la résistance aux antibiotiques de <i>H. pylori</i> après un 2nd ou 3^{ème} échec de traitement. Cependant, le manque de disponibilité des cultures bactériennes et des antibiogrammes limite l'utilisation de ces tests. Niveau de recommandation : C. Niveau de preuve : 4. • Les tests sérologiques validés localement sont des méthodes de choix pour des études de dépistage en population générale. La sérologie peut être utilisée comme test initial pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i>, en particulier en présence de saignements gastro-intestinaux, de gastrite atrophique, de lymphome du MALT, et de cancer gastrique. Niveau de recommandation : B. Niveau de preuve : 2A. • La prise d'IPP devrait être arrêtée au moins deux semaines avant de réaliser des tests diagnostiques de l'infection à <i>H. pylori</i>, excepté la sérologie. La prise d'antibiotiques et de sels de bismuth devraient arrêter au moins quatre semaines avant de réaliser des tests de diagnostic. Niveau de recommandation : B. Niveau de preuve : 2B.

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> / antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
<i>Fifth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection, 2018 (33)</i>			
Mise à jour de recommandations pour la prise en charge de l'infection à <i>H. pylori</i>	- La prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'adulte peut atteindre 50 % en Chine. - Taux de résistance primaire à la clarithromycine : 20-50 %, métronidazole : 40-70 %, lévofloxacine : 20-50 %.	- La stratégie « <i>test and treat</i> » est appropriée pour la prise en charge de la dyspepsie non explorée. La mise en œuvre de cette stratégie devrait dépendre de facteurs tels que : l'incidence locale du cancer du tube digestif supérieur, le rapport coût/bénéfice, et la volonté du patient. Il ne convient pas pour l'application chez les patients âgés de > 35 ans, présentant des symptômes d'alarme ou des antécédents familiaux de cancer gastrique, ou des patients dans des zones à risque élevé cancer gastrique. Niveau de preuve : modéré. Niveau de recommandation : conditionnel. - La détection de <i>H. pylori</i> doit être réalisée chez des patients avec des symptômes de dyspepsie et même chez ceux qui n'ont pas de lésions évidentes de la muqueuse gastrique à l'endoscopie car <i>H. pylori</i> peut être positif dans un sous-ensemble de ces patients. Qualité des preuves : moyenne. Niveau de recommandation : fort.	- Le TRUM est le test le plus étudié et la meilleure méthode non invasive recommandée pour détecter <i>H. pylori</i>, le test d'antigène fécal monoclonal est une alternative, le test sérologique peut être utilisé dans certaines conditions spécifiques (ulcère peptique hémorragique, lymphome gastrique du MALT et atrophie gastrique sévère). Niveau de preuve : moyenne. Niveau de recommandation : conditionnel. Niveau de consensus : 100 %. - Si un test sensible doit également être réalisé, la culture ou des méthodes de biologie moléculaire peuvent être recommandées pour détecter <i>H. pylori</i>. Niveau de preuve : moyenne. Niveau de recommandation : fort. Niveau de consensus : 95,2 %. - Le TRUM est la meilleure option pour le contrôle après le traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> et le test d'antigène fécal monoclonal est une alternative. Le test doit être effectué au moins quatre semaines après la fin du traitement. Niveau de preuves : haute. Niveau de recommandation : forte. Niveau de consensus : 100 %. - Pour la détection de <i>H. pylori</i> avant le traitement, sauf pour la sérologie et les techniques de biologie moléculaire, les IPP doivent être interrompus pendant au moins deux semaines, et les antibiotiques ou les composés de bismuth doivent être interrompus au moins quatre semaines avant le test. Niveau de preuves : faible. Niveau de recommandation : forte. Niveau de consensus : 100 %.

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> / antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
			Enfants : Il n'est pas recommandé de détecter <i>H. pylori</i> systématiquement chez les enfants de moins de 14 ans. La stratégie « tester et traiter » est recommandée chez les enfants atteints d'ulcère peptique et est suggérée chez les enfants avec symptômes de dyspepsie après une évaluation endoscopique. Niveau de preuves: faible. Niveau de recommandation : fort. Niveau de consensus : 100 %.
<i>The fourth Mexican consensus on Helicobacter pylori, 2018 (32)</i>			
Mise à jour recommandations sur <i>H. pylori</i> .	- Prévalence infection à <i>H. pylori</i> : 10 % chez les jeunes adultes et jusqu'à 15 % chez les enfants âgés de 11 à 14 ans. - Résistance à la clarithromycine : 13 % [7-20 %], au métronidazole : 60 % [47-72 %], à l'amoxicilline : 4 % [0-13 %], aux tétracyclines : 2 % [0-9 %] et au métronidazole / clarithromycine : 13 % [6-21 %].	- La stratégie de « recherche et traitement » relative à <i>H. pylori</i> est recommandée comme première option, avant le traitement empirique antisécrétoire ou l'endoscopie, chez les patients de moins de 55 ans atteints de dyspepsie non explorée et sans signes d'alarme. Niveau de preuve et force de la recommandation : C2, faible (Accord complet 45 %, complet désaccord 45 %, incertain 10 %). - La décision de réaliser une endoscopie doit être basée sur le contexte clinique du patient et, si l'on soupçonne une infection à <i>H. pylori</i>, des biopsies gastriques doivent être effectuées. Niveau de preuve et force de la recommandation : B1, fort (En accord complet 88 %, en accord partiel 12 %).	- Le test non invasif le plus sensible et le plus spécifique pour diagnostiquer une infection à <i>H. pylori</i> et confirmer la réponse au traitement est le test respiratoire à l'urée. Une autre alternative est le test d'antigène fécal à base d'anticorps monoclonaux. Niveau de preuve et force de la recommandation : A1, forte (En accord complet 88 %, en accord partiel 6 %, incertain 6 %). - L'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i> doit être confirmée par un test respiratoire ou par un test d'antigène fécal à base d'anticorps monoclonaux au moins quatre semaines après la fin du traitement. Niveau de preuve et force de la recommandation : A1, forte (En accord complet 82 %, en accord partiel 18 %).

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> / antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
<i>Houston Consensus Conference on Testing for Helicobacter pylori Infection in the United States, 2018 (28)</i>			
Recommandations pour des tests de diagnostic appropriés et stratégies de traitement axées sur l'éradication des infections actives à <i>H. pylori</i> .	• Prévalence relativement faible en population générale mais plus élevée dans de larges sous-populations. • Profil de résistance de <i>H. pylori</i> pas bien connu.	NR	• Recommande l'utilisation de tests pour une infection active à <i>H. pylori</i> (TRUM, Ag fécal) pour le diagnostic initial (100 % d'accord / tout à fait d'accord, Grade 1A). • Recommande que tous les patients traités pour <i>H. pylori</i> reçoivent une confirmation de l'éradication en post-traitement. Recommande également que seulement les tests qui évaluent une infection active, tels que le TRUM, l'AG fécal ou l'histologie (si une endoscopie est nécessaire pour d'autres raisons), soient utilisés à cette fin (100 % d'accord / tout à fait d'accord). • Recommande que des tests de diagnostic validés sur selles ou biopsies de muqueuse gastrique pour la culture et la recherche de sensibilité aux antibiotiques, ou l'analyse moléculaire soient disponibles partout (100 % d'accord / tout à fait d'accord, Grade 1). • Suggère que les antibiotiques pouvant être systématiquement évalués pour leur sensibilité comprennent l'amoxicilline, la clarithromycine, la lévofloxacine, le métronidazole, et la tétracycline (100 % d'accord / tout à fait d'accord, Grade 2C).

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> et antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
Enfants et adolescents			
<i>Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016) (37)</i>			
Mise à jour de recommandations pour la prise en charge de l'infection à <i>H. pylori</i> dans la population pédiatrique d'Amérique du Nord et d'Europe.	NR	Ne recommande pas la stratégie « <i>test and treat</i> » pour l'infection à <i>H. pylori</i> chez les enfants. GRADE : forte recommandation. Qualité de la preuve : faible (indirect). Accord : 100 %. Le diagnostic initial de l'infection par <i>H. pylori</i> ne doit pas être basé sur des tests non invasifs (c.-à-d. TRUM, recherche d'antigène fécal) ou d'autres méthodes non invasives. Un test non invasif positif, cependant, soutient le diagnostic dans les cas où l'histologie positive est le seul test invasif disponible.	- Recommande de ne pas effectuer de tests basés sur des anticorps (immunoglobulines G [IgG], IgA) pour <i>H. pylori</i> dans le sérum, le sang total, l'urine et la salive en milieu clinique. GRADE : forte recommandation. Qualité de la preuve : élevée. Accord : 86 %. - Suggère que des tests de diagnostic non invasifs de l'infection à <i>H. pylori</i> puissent être envisagés pour rechercher des causes de purpura thrombocytopénique immunitaire chronique (PTI). GRADE : faible recommandation. Qualité de la preuve : faible. Accord : 93 %. - Le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> devrait être basé soit sur une culture positive ou sur gastrite à <i>H. pylori</i> sur l'histopathologie avec au moins un autre test sur biopsie positif (test rapide à l'uréase ou techniques moléculaires si disponibles, incluant la PCR ou l'hybridation <i>in situ</i> par fluorescence). Catégorie de la recommandation : forte. Niveau de preuve : élevé. Consensus : 100 %. Au cours de saignements de l'appareil digestif supérieur, les méthodes basées sur biopsies gastriques (histopathologie, culture ou test rapide à l'uréase) peuvent donner des résultats faussement négatifs. Les techniques moléculaires peuvent avoir une meilleure précision dans ce contexte. - Recommande qu'une sensibilité antimicrobienne soit obtenue pour la (les) souche (s) infectante (s) de <i>H. pylori</i> (par culture ou techniques moléculaires sur biopsies) et, que le traitement d'éradication soit adapté en conséquence. Catégorie de la recommandation : forte. Niveau de preuve : faible. Consensus : 86 %.

Champ	Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> et antibiorésistance	Stratégie de dépistage/ diagnostique	Recommandations des auteurs
			• Les méthodes moléculaires, en particulier les kits disponibles dans le commerce basés sur la PCR en temps réel, sont appropriées pour détecter <i>H. pylori</i> et la résistance à la clarithromycine sur des échantillons de biopsies gastriques ou dans le suc gastrique. A ce stade, ces techniques ne peuvent pas être recommandées pour la détection de la résistance aux antibiotiques dans les selles.

Annexe 7. Risques de biais associés aux essais sélectionnés pour évaluer l'exactitude diagnostique de tests évalués

Les risques de biais des études sélectionnées ont été appréciés à l'aide de la grille (69) du QUADAS 2 et après l'avoir adapté aux spécificités des tests à évaluer. Les risques de biais associés à chacun des questionnements prévus par cette grille ont été alors qualifiés de faibles, d'incertains ou d'élevés. Un domaine a ainsi été jugé à risque incertain ou élevé de biais si au moins une des deux questions du domaine était elle-même associée à un risque incertain ou élevé de biais.

Tableau 3. Adaptation des items du QUADAS 2 à l'évaluation des tests (69).

DOMAINE 1 : SELECTION DES PATIENTS	
<i>Le processus de sélection des sujets a-t-il pu introduire un biais ?</i>	- ce risque sera jugé <u>faible</u> en cas d'inclusion consécutive de sujets répondant aux critères de sélection ; - ce risque sera jugé <u>incertain</u> en présence de critères de sélection non explicites ; - ce risque sera jugé <u>élevé</u> si le statut clinique des sujets était connu à l'inclusion.
<i>Des sujets consentants inclus ont-ils été écartés des estimations diagnostiques publiées ?</i>	- ce risque sera jugé <u>faible</u> si moins de 10 % des sujets inclus ont été exclus des estimations diagnostiques présentées ; - ce risque sera jugé <u>incertain</u> si 10 à 20 % des sujets inclus ont été exclus pour des motifs indépendants du test index ; - ce risque sera jugé <u>élevé</u> si plus de 20 % des sujets ont été exclus ou si plus de 10 % des sujets ont été exclus pour des raisons inconnues ou non indépendantes du test index.
DOMAINE 2 : TEST INDEX	
<i>Le test index a-t-il été interprété en insu du test de référence ?</i>	- ce risque sera jugé <u>faible</u> en cas de test index réalisé systématiquement avant ou en insu du test de référence ; - il sera qualifié <u>d'incertain</u>, en l'absence d'insu explicite.
<i>Les performances diagnostiques du test évalué ont-elles été estimées selon un seuil prévu au protocole ?</i>	- ce risque sera jugé <u>faible</u> en cas d'utilisation d'un seuil défini au protocole pour interpréter le résultat du test index ; - ce risque a été jugé <u>incertain</u> en cas de formulation imprécise ; - ce risque a été jugé <u>élevé</u> en cas de seuil choisi à partir des résultats observés afin d'optimiser l'estimation des performances du test index.
DOMAINE 3 : TEST DE REFERENCE	
<i>Le test de référence a-t-il été interprété en insu du test du test index ?</i>	- ce risque sera jugé <u>faible</u> en cas de test de référence réalisé systématiquement en insu du test index ; - il sera qualifié <u>d'incertain</u>, en l'absence d'insu explicite.
<i>Le test de référence a-t-il permis de classer correctement chaque sujet testé ?</i>	- ce risque sera jugé <u>faible</u> si l'interprétation du test de référence était : un statut infecté correspondait à une culture positive et/ou à un test rapide à l'uréase et un examen histologique positifs ; et un statut non infecté correspondait à une négativité des trois tests ; - ce risque sera jugé <u>incertain</u> en l'absence de description du statut infecté et/ou non infecté ; - ce risque sera jugé <u>élevé</u> en cas de définition inappropriée du statut infecté et/ou non infecté.

DOMAINE 4 : RISQUE DE BIAIS ASSOCIE A LA PROCEDURE DE VERIFICATION

Est-ce que chaque patient avait reçu le test de référence ?

- ce risque sera jugé faible en cas de test de référence réalisé systématiquement pour chaque patient ;
- ce risque sera jugé incertain en l'absence de précisions suffisantes ;
- ce risque sera jugé élevé en cas non réalisation systématique volontaire du test de référence (ex. vérification uniquement des résultats « discordants »).

Un délai « acceptable » séparerait-il le test index du test de référence ?

- ce risque sera jugé faible si un mois au plus séparerait le test index du test de référence ;
- il sera jugé incertain en l'absence de précisions suffisantes ;
- ce risque sera jugé élevé si plus d'un mois séparerait le test index du test de référence.

Annexe 8. Présentation et résultats des études analysées portant sur le TRU¹³C pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*

Tableau 4. Présentation des études analysées portant sur le TRU¹³C pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Diagnostic, adultes					
Monteiro <i>et al.</i> , 2001 (45) France	104 patients non traités avec symptômes de dyspepsie	Étude prospective multicentrique selon un schéma d'étude apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient).	Comparer l'exactitude diagnostique de quatre tests non invasifs, en particulier l'immunoblot et le test d'Ag fécal aux tests standards basés sur biopsies (histologie, culture et test rapide à l'uréase) et la PCR sur un échantillon de patients dyspeptiques n'ayant pas été traités pour une infection à <i>H. pylori</i> .	• TRU¹³C (75 mg) (Respylo kit). Seuil : DOB 3,5 ‰.	Étude prospective multicentrique (quatre hôpitaux). Inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion NR. Indication de l'endoscopie NR dans la partie « méthode » (juste décrit dans les résultats que 43 patients dyspeptiques/104 inclus). TRU¹³C réalisé le même jour ou le lendemain de l'endoscopie. Pas de lecture des tests en aveugle des autres tests ou NR. Examen histologique réalisé par le même pathologiste, autres tests NR. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Indications de l'endoscopie reportée pour 93 cas : 47 cas douleurs épigastriques, autres indications NR. Un résultat manquant pour le test rapide à l'uréase. Taux de refus de participation NR. Cinq patients exclus pour résultats discordants : analyse de sensibilité réalisée pour ces patients exclus + critères de performance diagnostique recalculés en utilisant une approche empirique pour définir les cas positifs. Conflit d'intérêts : kits utilisés dans cette étude fournis par les fabricants.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Gatta <i>et al.</i> , 2003 (46) Italie	200 patients avec symptômes de dyspepsie	Étude prospective selon un schéma d'étude apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient).	Évaluer l'exactitude diagnostique du TRUM à base de comprimés (50 et 100 mg ¹³ C-urée plus acide citrique) dans le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> et la confirmation de l'éradication, par rapport à un « gold standard » basé sur la biopsie et un TRU ¹³ C conventionnel utilisant 75 mg d'urée ¹³ C.	• TRU¹³C (comprimés 50 et 100 mg) (Diabact AB, Uppsala, Sweden). 100 mg: DOB 1,5 %. 50 mg : pas de seuil recommandé par le fabricant.	Étude prospective. Inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion renseignée. Un seul opérateur pour toutes les endoscopies. Lecture de chaque test en aveugle des résultats des autres tests. TRU¹³C réalisés à 1j (50 mg), 3j (100 mg) et 5j (75 mg) après endoscopie. Test rapide à l'uréase utilisé non décrit. Définition du « statut non infecté » inadéquate. Pas d'exclusion mais taux de refus de participation NR. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.
Leodolter <i>et al.</i> , 2003 (48) France, Allemagne, Italie, Autriche	449 patients avec symptômes de dyspepsie	Étude multicentrique selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient).	Évaluer l'exactitude de deux tests urinaires en comparaison des méthodes de détection invasives, et comparer ces résultats à ceux d'un test ELISA d'IgG sérique et un test sur sang total dans une population européenne.	• TRU¹³C (100 mg) (Pylobactell, Torbet Laboratories, Norwich, UK). Seuil : DOB > 4 %.	Estimation de l'exactitude diagnostique du TRUM, pas objectif de l'étude. Étude multicentrique (Autriche, France, Allemagne et Italie). <i>A priori</i>, étude prospective mais NR. <i>A priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion NR. Information partielle sur l'âge des patients (uniquement âge moyen). Lecture des tests et opérateur(s) NR. TRU¹³C réalisé 1 à 2 h après endoscopie. Calcul taille d'échantillon. Taux de refus de participation NR. 6 % (27 patients) de cas exclus : 11 cas, un seul test disponible et 16 cas, que histologie ou test rapide à l'uréase positif. Gestion des cas discordants ou données manquantes par exclusion, pas d'analyse de sensibilité. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Ohara <i>et al.</i> , 2004 (47) Japon	260 patients avec examen endoscopique programmé	Étude multicentrique selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient).	Évaluer les performances diagnostiques du TRU ¹³ C à base de comprimés en utilisant une combinaison de tests basés sur biopsies et un TRU ¹³ C à base de solution comme tests de référence.	• TRU¹³C (comprimé 100 mg). Seuil : 2,5 ‰.	Étude multicentrique (dix centres). <i>A priori</i>, étude prospective mais NR. <i>A priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion renseignée. Indication de l'endoscopie NR. 3 à 17j entre la réalisation des deux tests TRU¹³C et examen endoscopique réalisé au moment du 1^{er} test ou avant 2^{ème} test. Lecture des tests et opérateur(s) NR. Définition du « statut non infecté » inadéquate. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. 6 patients exclus (erreurs techniques et évaluation du statut infecté ou non par biopsie n'a pas pu être réalisé) + 3 patients exclus pour évaluation du TRU¹³C basé sur une solution. Pas d'analyse de sensibilité pour les cas exclus. Résultats discordants entre les tests discutés. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Tableau 5. Critères d'inclusion/d'exclusion des études portant le TRU¹³C pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Diagnostic, adultes			
Monteiro <i>et al.</i> , 2001 (45) France	104 patients	Patients pour lesquels une endoscopie est programmée.	Traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> dans les six mois précédents, prise d'antibiotiques le mois précédent, ou consommation d'antiacides, sels de bismuth ou sucralfate dans les deux semaines précédentes. Antécédent de troubles de la coagulation ou autres maladies contre-indiquant la réalisation d'une endoscopie et/ ou des biopsies gastriques.
Gatta <i>et al.</i> , 2003 (46) Italie	200 patients	Symptômes de dyspepsie depuis au moins deux mois.	Recherche ou traitement d'une infection à <i>H. pylori</i> , prise d'antibiotiques, préparation de bismuth ou d'antiacides (IPP, anti-H2) dans les quatre semaines précédentes.
Leodolter <i>et al.</i> , 2003 (48) France, Allemagne, Italie, Autriche	449 patients	Symptômes de dyspepsie.	Antécédent de traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> ou prise d'IPP, d'antibiotiques, de préparation contenant du bismuth, d'antagonistes des récepteurs H2 ou d'IPP dans les quatre semaines précédant l'étude, résection gastrique partielle, infection de la vessie ou des voies urinaires ou dysfonctionnement rénal sévère connu.
Ohara <i>et al.</i> , 2004 (47) Japon	260 patients	Patients avec examen endoscopique programmé.	Antécédent de traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> ou prise d'antibiotiques, de composés contenant du bismuth, d'antagonistes des récepteurs H2 ou de sodium dans les quatre semaines précédant l'étude.

Tableau 6. Résultats des études portant sur le TRU¹³C pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Tests de référence	Caractéristiques des patients	Prévalence de l'infection	Résultats
Diagnostic, adultes					
Monteiro et al., 2001 (45) France	104 patients (69 hommes et 35 femmes) 50 ans [17-87 ans]	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration hématoxyline et éosine + Giemsa) (1 antrale et 1 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale). - Culture (2 antrales). - Culture+ et/ou histologie et test rapide à l'uréase+. Non infectés si les trois tests sont négatifs.	- Normal : 46 (44,2 %). - Œsophagite : 13 (12,5 %) - Duodénite : 9 (8,7 %) - Ulcère duodénal : 11 (10,6 %) - Ulcère gastrique : 5 (4,8 %) - Autre pathologie (telle que hernie hiatale) : 8 (7,7 %)	45,5 % (45 patients)	TRU¹³C (solution, 75 mg), DOB 3,5 ‰ : Sensibilité = 93,3 % [88,4-98,2] Spécificité = 98,1 % [95,5-100] VPP = 97,7 % VPN = 94,6 % (Analyse réalisée sur 99 patients) Autres résultats : Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 88,9 % [82,7-95,1] Spécificité = 94,4 % [84,6-98,8] VPP = 90,9 % VPN = 90,7 % Sérologie (Pyloritest EIA-G kit) : Sensibilité = 95,6 % [91,5-99,6] Spécificité = 92,6 % [87,4-97,8] VPP = 91,5 % VPN = 96,2 %

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Tests de référence	Caractéristiques des patients	Prévalence de l'infection	Résultats
Gatta <i>et al.</i> , 2003 (46) Italie	200 patients (87 hommes et 113 femmes) 53±15 ans	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration hématoxyline et éosine + Giemsa) (2 antrales et 2 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale). - TRU¹³C (75 mg) (HelicoKit 75 mg, Italmichimici, Pomezia (Rome), Italy), DOB 5 ‰ - Culture (1 antrale). - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+. - Sinon, non infectés.	- Normal : 146 - Œsophagite : 34 - Ulcère duodénal : 15 - Ulcère gastrique : 5	56 % (113 patients)	TRU¹³C (solution, 75 mg), DOB 5 ‰ : Sensibilité = 100 % [96,7-100] Spécificité = 100 % [95,7-100] (Analyse réalisée sur 200 patients) TRU¹³C (solution, 100 mg), DOB 1,5 ‰ : Sensibilité = 100 % [96,7-100] Spécificité = 98,85 % [93,77-99,8] RV+ = 87 [16,05-492] RV- = 0 [0,00-0,03] (Analyse réalisée sur 200 patients). TRU¹³C (50 mg) : résultats sans intervalles de confiance.
Leodolter <i>et al.</i> , 2003 (48) France, Allemagne, Italie, Autriche	449 patients (240 femmes et 209 hommes) 53,9 ans	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration Giemsa) (2 antrales et 2 corps). - Test rapide à l'uréase (PyloriTek) sur biopsies gastriques (1 antrale et 1 corps). - Culture (1 antrale et 1 corps). + comparateur : TRU¹³C (100 mg, Pylobactell, Torbet Laboratories, Norwich, UK) DOB 4 ‰. - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+. - Non infectés si les trois tests sont négatifs.	Ulcère peptique : 35 (8 %)	51 % (216 patients)	TRU¹³C (solution, 100 mg), DOB 4 ‰ : Sensibilité = 93 % [89-96] Spécificité = 93,1 % [89-96] VPP = 93,4 % [89-96] VPN = 92,6 % [88-96] (Analyse réalisée sur 422 patients).

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Tests de référence	Caractéristiques des patients	Prévalence de l'infection	Résultats
Ohara <i>et al.</i> , 2004 (47) Japon	260 patients (122 hommes et 133 femmes) 48,4±16,3 ans [20-80 ans]	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration hématoxyline et éosine + Giemsa + immunohistochimie) (1 antrale et 1 corps). - Test rapide à l'uréase (Helicohek) sur biopsies gastriques (1 antrale et 1 corps). - Culture (1 antrale et 1 corps). + comparateur : TRU¹³C (100 mg, Otsuka Pharmaceuticals) seuil : 2,5 ‰ - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+. Sinon, non infectés.	- Normal : 45 (17,6 %) - Gastrite : 135 (52,9 %) - Ulcère duodénal : 44 (17,3 %) - Ulcère gastrique : 64 (25,1 %) - Cancer gastrique : 3 (1,2 %) - Autre : 38 (14,9 %)	50,8 % - 51,2 % selon le TRU ¹³ C utilisé	TRU¹³C (solution, 100 mg), DOB 2,5 ‰ : Sensibilité = 97,7 % [93,3-99,5] Spécificité = 97,6 % [93,0-99,5] (Analyse réalisée sur 251 patients). TRU¹³C (comprimé, 100 mg), DOB 2,5 ‰ à 20 min : Sensibilité = 97,7 % [93,4-99,5] Spécificité = 98,4 % [94,3-99,8] (Analyse réalisée sur 254 patients).

Annexe 9. Présentation de l'HTA portant sur l'évaluation de l'exactitude diagnostique du TRU¹³C et grille INAHTA

Tableau 7. Présentation de l'HTA portant sur l'évaluation de l'exactitude diagnostique du TRU¹³C.

Auteur, année, référence, pays	<i>Carbon-13 Urea Breath Test for Helicobacter Pylori Infection in Patients with Uninvestigated Ulcer-Like Dyspepsia: An Evidence-Based Analysis, OHTAC, octobre 2013 (50)</i>
Type	Revue basée sur les preuves (recherche systématique de la littérature : plusieurs bases de données + recherche manuelle d'études additionnelles + consultation d'experts).
Objectifs	Déterminer l'exactitude diagnostique et l'utilité clinique du TRU ¹³ C pour la détection de l'infection à <i>H. pylori</i> chez des patients adultes présentant une dyspepsie non explorée de type ulcéreuse et sans signes d'alarme, pour qui une endoscopie n'est pas indiquée.
Sélection littérature	Un lecteur pour sélection des articles et extraction des données.
Critères d'inclusion	Études : • en anglais ; • incluant des patients adultes présentant une dyspepsie non explorée de type ulcéreuse et sans signes d'alarme ; • évaluant le TRU¹³C en tant que test de diagnostic de première ligne ou test post-traitement ; • utilisant comme référence des méthodes basées sur l'endoscopie, avec au moins deux tests concordants.
Critères d'exclusion	Études : • avec seulement des enfants ou patients âgés ; • dont les données extraites ne permettent pas de calculer la sensibilité et la spécificité ; • utilisant un seul test comme test de référence.
Comparateur	Composite : au moins deux tests. Neuf études : culture, si négative : examen histologique + test rapide à l'uréase
Nombre d'études incluses	19 études transversales
Critères de jugement	Sensibilité, spécificité, rapport de vraisemblance positif, rapport de vraisemblance négatif, courbe ROC. Effet sur la prise en charge du patient ou la prise de décision clinique. Résultats importants pour le patient.
Prévalence estimée d' <i>H. pylori</i> dans la population canadienne	23 %
Résultats	19 études : • Sensibilité = 98,1 % [96,3-99,0] ($I^2=75$ %) • Spécificité = 95,1 % [90,3-97,6] ($I^2=88,7$ %) • RV+ = 19,9 [9,9-39,9] • RV- = 0,02 [0,01-0,04] • AUC = 98,8 % [97,4-100] 6 études comparant le TRU ¹³ C à la sérologie : TRUM : • Sensibilité = 95,0 % [90,1-97,5] • Spécificité = 91,6 % [81,3-96,4] • RV+ = 11,3 [4,8-26,6] • RV- = 0,05 [0,03-0,11] • AUC = 97,3 % [95,2-99,4]

Auteur, année, référence, pays	<i>Carbon-13 Urea Breath Test for Helicobacter Pylori Infection in Patients with Uninvestigated Ulcer-Like Dyspepsia: An Evidence-Based Analysis, OHTAC, octobre 2013 (50)</i>
	Sérologie (comparaison directe au TRU¹³C) : • Sensibilité = 92,9 % [82,6-97,3] • Spécificité = 71,1 % [63,8-77,5] • RV+ = 3,2 [2,4-4,3] • RV- = 0,10 [0,04-0,28] • AUC = 91,9 % [83,7-100]
Analyse critique des auteurs	Méthode GRADE : faible qualité Hétérogénéité
Conclusions	• Le TRU¹³C est un test précis avec une sensibilité et une spécificité élevées pour à la fois le diagnostic et le suivi du traitement. • Dans les comparaisons directes avec la sérologie, le TRU¹³C a une sensibilité comparable mais une spécificité plus élevée. • Il n'y a pas de protocole standardisé pour effectuer les TRU¹³C non commerciaux et la procédure peut varier en fonction de nombreux facteurs. • En outre, les études qui ont évalué les performances du TRU¹³C ont utilisé différents tests de référence composites. • Il y a peu de données sur l'utilisation du TRU¹³C au-delà de la précision des tests.
Remarques de la HAS	Les conclusions des auteurs ne tiennent pas compte de la faible qualité méthodologique des études incluses. Très peu de données sur les caractéristiques des études incluses et notamment sur les types de TRU¹³C utilisés.

Tableau 8. Grille INAHTA.

Étude	<i>Carbon-13 Urea Breath Test for Helicobacter Pylori Infection in Patients with Uninvestigated Ulcer-Like Dyspepsia: An Evidence-Based Analysis, OHTAC, octobre 2013 (50)</i>		
Élément	Oui	Partiellement	Non
Préliminaires			
1. Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?			×
2. Identification des auteurs ?	×		
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?	×		
4. Indication d'une validation externe du rapport ?	×		
5. Bref résumé en langage non technique ?	×		
Pourquoi ?			
6. Question posée et contexte de l'évaluation ?	×		
7. Indication du champ de l'évaluation ?	×		
8. Description de la technologie de santé évaluée ?		× (Peu de détails sur la technique)	
Comment ?			
9. Détails sur les sources d'information ?	×		
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?			×
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?			× (Pas d'argumentaire sur la qualité méthodologique des études retenues)
Quoi ?			
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?	×		
13. Interprétation des résultats de l'évaluation ?			× (Les auteurs ne tiennent pas compte de la faible qualité méthodologique des études incluses)

Étude	Carbon-13 Urea Breath Test for Helicobacter Pylori Infection in Patients with Uninvestigated Ulcer-Like Dyspepsia: An Evidence-Based Analysis, OHTAC, octobre 2013 (50)		
Implications			
14.Présentation des conclusions de l'évaluation ?	×		
15.Énoncé des conséquences médico-légales ?			NA
16.Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?	×		
17.Suggestions d'actions complémentaires ?			×

NA : Non applicable

Annexe 10. Présentation et résultats des études analysées portant sur la recherche d'antigène fécal pour le dépistage de l'infection à *H. pylori* chez les patients asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*

Tableau 9. Présentation des études analysées portant sur la recherche d'antigène fécal pour le dépistage de l'infection à *H. pylori* chez les patients asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Diagnostic, adultes					
Monteiro <i>et al.</i> , 2001 (45) France	104 patients non traités avec symptômes de dyspepsie	Étude prospective multicentrique selon un schéma d'étude apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Comparer l'exactitude diagnostique de quatre tests non invasifs, en particulier l'immunoblot et le test d'Ag fécal aux tests standards basés sur biopsies (histologie, culture et test rapide à l'uréase) et la PCR sur un échantillon de patients dyspeptiques n'ayant pas été traités pour une infection à <i>H. pylori</i> .	Premier Platinum Hp SA (IEA, AC polyclonal) (Seuil DO_{450nm}=0,160, zone grise=0,140-0,160).	Étude prospective multicentrique (quatre hôpitaux). Inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion NR. Indications de l'endoscopie (NR dans la partie méthode) reportée pour 93 cas : 47 cas douleurs épigastriques, autres indications NR. Moment de réalisation du test d'Ag fécal NR. Pas de lecture des tests en aveugle des autres tests ou NR. Examen histologique réalisé par le même pathologiste, autres tests NR. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Taux de refus de participation NR. Un résultat manquant pour le test rapide à l'uréase. Cinq patients exclus pour résultats discordants : analyse de sensibilité réalisée pour ces patients exclus + critères de performance diagnostique recalculés en utilisant une approche empirique pour définir les cas positifs. Conflit d'intérêts : kits utilisés dans cette étude fournis par les fabricants.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Andrews <i>et al.</i> , 2003 (55) Angleterre	111 patients	Étude selon un schéma d'étude apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Comparer trois kits de dosage immuno-enzymatique d'Ag de selles : Premier Platinum Hp SA, FemtoLab Cnx et Hp Ag – comparé à des méthodes basées sur biopsie pour la détection de <i>H. pylori</i> chez des patients non diagnostiqués auparavant.	• Premier Platinum Hp SA (IEA, Ac polyclonaux) (Seuil DO_{450nm}=0,160, zone grise=0,140-0,160). • FemtoLab Cnx (IEA, Ac monoclonaux) (Seuil DO_{450nm}=0,19). • Hp Ag (IEA, Ac monoclonaux) (Seuil DO_{450nm}=0,15).	<i>A priori</i>, étude prospective mais NR. <i>A priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients, NR. Période d'inclusion NR. Échantillon de selles jusqu'à 48h avant endoscopie. Taux de participation de 35,2 %=148 échantillons 37 échantillons de selles non disponibles, raison NR. Lecture examen histologique par un histopathologiste en aveugle. Lecture des autres tests NR. Résultats équivoques exclus du calcul de sensibilité et spécificité : deux cas pour le test Premier Platinum Hp SA. Pas de calcul nombre de sujets nécessaires. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.
Tanaka <i>et al.</i> , 2003 (52) Japon	136 patients	Étude selon un schéma d'étude apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Évaluer l'exactitude diagnostique du test HpSA comparé aux méthodes de diagnostic basées sur l'endoscopie (culture, histologie et test rapide à l'uréase) avant et après traitement d'éradication.	• Premier Platinum Hp SA (IEA, AC polyclonal) (Seuil DO_{450/630nm}=0,120, zone grise=0,100-0,119).	<i>A priori</i>, étude prospective mais NR. <i>A priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients, NR. Recueil échantillon de selles au même moment que les autres tests. Lecture des tests et opérateur(s) NR. Pas de calcul nombre de sujets nécessaires. Pas de résultats équivoques. Pas d'exclusion. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Gatta <i>et al.</i> , 2004 (51) Italie	303 patients	Étude prospective selon un schéma d'étude apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Évaluer l'exactitude du test ImmunoCard STAT! HpSA pour diagnostiquer une infection à <i>H. pylori</i> avant et après traitement comparé au gold standard avec biopsies.	ImmunoCard STAT! HpSA; Meridian Bioscience Inc, Cincinnati, OH, USA (IEA, Ac monoclonal). Lecture par bandes.	Étude prospective. Inclusion consécutive des patients. Endoscopies réalisées par le même opérateur. Examens histologiques par le même pathologiste. Chaque examen réalisé en aveugle des résultats des autres tests. Délai entre les tests NR. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Taux de refus de participation à l'inclusion : 10,9 % (37 patients non inclus). Pas de résultat invalide. Analyse de sensibilité en excluant les neuf cas dont le résultat du test était douteux (ligne de faible intensité). Pas de déclaration de conflits d'intérêts.
Erzin <i>et al.</i> , 2004 (54) Turquie	185 patients	Étude selon un schéma d'étude apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Comparer l'exactitude diagnostique de deux tests immuno-enzymatiques, FemtoLab <i>H. pylori</i> et Premier Platinum HpSA, pour la détection des antigènes de <i>H. pylori</i> dans des échantillons de selles de patients turques atteints de dyspepsie.	- FemtoLab Cnx (IEA, Ac monoclonaux) (Seuil DO_{450nm}=0,19). - Premier Platinum Hp SA (IEA, AC polyclonal) (Seuil DO_{450nm}=0,16).	<i>A priori</i>, étude prospective mais NR. <i>A priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients, NR. Analyse de tous les échantillons de biopsie par le même pathologiste spécialisé dans les maladies digestives. Prélèvements de selles après endoscopie mais délai NR. Lecture résultats des tests en insu NR. Exclusion des cas discordants. Patients exclus : 7,5 % (14 patients) n'ont pas retourné échantillon de selles et 11 % (20 patients) résultats du test de référence discordants. Pas d'analyse de sensibilité pour les cas discordants exclus. Prévalence élevée de l'infection. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Wu <i>et al.</i> , 2006 (53) Taiwan	308 patients avec symptômes de dyspepsie	Étude selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Comparer le test de recherche d'Ag fécal ImmunoCard STATi HpSA et le TRU ¹³ C au diagnostic actuel de l'infection à <i>H. pylori</i> .	ImmunoCard STAT! HpSA (Meridian Bioscience Inc., Cincinnati Ohio) (Ac mono-clonal). Lecture par bandes.	<i>A priori</i>, étude prospective mais NR. <i>A priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion NR. Recueil de selles dans les trois jours suivants l'endoscopie. Lecture examen histologique et culture par le même pathologiste. Lecture résultats des tests en insu NR. Lecture des résultats du test de recherche d'Ag fécal séparément par trois médecins ou techniciens expérimentés. Résultat positif ≥ 2 lectures positives : quatre résultats de lecture du test discordants. Exclusion si test de recherche Ag fécal invalide. Taux de refus de participation NR. Taux d'exclusion : 17,5 % (54 cas exclus pour données sur test de référence incomplètes ou échantillons de selles inappropriés). Pas de calcul nombre de sujets nécessaires. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Tableau 10. Critères d'inclusion/d'exclusion des études portant la recherche d'antigène fécal pour le dépistage de l'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Diagnostic, adultes			
Monteiro <i>et al.</i> , 2001 (45) France	104 patients	Patients pour lesquels une endoscopie est programmée.	Traitement d'éradication de <i>H. pylori</i> dans les six mois précédents, prise d'antibiotiques le mois précédent, ou consommation d'antiacides, sels de bismuth ou sucralfate dans les deux semaines précédentes. Antécédent de troubles de la coagulation ou autres maladies contre-indiquant la réalisation d'une endoscopie et/ ou des biopsies gastriques.
Andrews <i>et al.</i> , 2003 (55) Angleterre	111 patients	Patients adultes atteints de dyspepsie ayant réalisé une endoscopie gastro-intestinale sur une période de quatre mois.	Prise d'IPP, agents contenant du bismuth, anti-H ₂ ou antibiotiques dans les quatre semaines précédant l'endoscopie.
Tanaka <i>et al.</i> , 2003 (52) Japon	136 patients	Endoscopie pour le diagnostic d'une infection à <i>H. pylori</i> .	Antécédent d'éradication de <i>H. pylori</i> , prise d'antibiotiques ou d'IPP au cours des quatre semaines précédant l'endoscopie, antécédent de chirurgie gastrique.
Gatta <i>et al.</i> , 2004 (51) Italie	303 patients	Patients avec symptômes de dyspepsie avec endoscopie programmée en soins primaires.	Patients sans investigation préalable ou traitement d'une infection à <i>H. pylori</i> . Pas de prise d'antibiotiques, de préparation de bismuth ou de médicaments anti-sécrétoires (anti-H ₂ ou IPP) au cours des quatre semaines précédant l'endoscopie.
Erzin <i>et al.</i> , 2004 (54) Turquie	185 patients	Indication d'endoscopie pour exploration de symptômes de dyspepsie.	< 18 ans, antécédent de chirurgie gastrique et d'éradication de <i>H. pylori</i> , prise d'antibiotiques au cours du mois précédent, prise d'antisécrétoires, de sels de bismuth ou de sucralfate au cours des deux semaines précédentes, antécédents de saignements et de troubles de la coagulation.
Wu <i>et al.</i> , 2006 (53) Taiwan	308 patients	Patients dyspeptiques pour lesquels une recherche d'infection à <i>H. pylori</i> est réalisée.	Traitement d'une infection à <i>H. pylori</i> , prise d'antibiotiques, d'IPP ou bismuth dans le mois précédent. Ulcères peptiques hémorragiques. Chirurgie gastrique antérieure. Utilisation à long terme de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs. Grossesse ou allaitement. Données incomplètes.

Tableau 11. Résultats des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le dépistage de l'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Test de référence/ Définition du statut infecté/non infecté	Caractéristiques des patients (résultats endoscopie)	Prévalence de l'infection	Résultats
Diagnostic, adultes					
Monteiro <i>et al.</i> , 2001 (45) France	104 patients (69 hommes et 35 femmes) 50 ans [17-87 ans]	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration hématoxyline et éosine + Giemsa) (1 antrale et 1 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale). - Culture (2 antrales). - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+. - Non infectés si les trois tests -.	- Normal : 46 (44,2 %) - Œsophagite : 13 (12,5 %) - Duodénite : 9 (8,7 %) - Ulcère duodénal : 11 (10,6 %) - Ulcère gastrique : 5 (4,8 %) - Autre pathologie (telle que hernie hiatale) : 8 (7,7 %)	45,5 % (45 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) Sensibilité = 88,9 % [82,7-95,1] Spécificité = 94,4 % [84,6-98,8] VPP = 90,9 % VPN = 90,7 % (Analyse réalisée sur 99 patients) Résultats analyse de sensibilité : 5 cas discordants considérés comme positifs : Sensibilité = 89,6 % Spécificité = 92,9 % Autres résultats : TRU¹³C (solution, 75 mg), DOB 3,5 ‰ : Sensibilité = 93,3 % [88,4-98,2] Spécificité = 98,1 % [95,5-100] VPP = 97,7 % VPN = 94,6 % Sérologie (Pyloritest EIA-G kit) : Sensibilité = 95,6 % [91,5-99,6] Spécificité = 92,6 % [87,4-97,8] VPP = 91,5 % VPN = 96,2 % Pas de différence significative entre les différents tests évalués.

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Test de référence/ Définition du statut infecté/non infecté	Caractéristiques des patients (résultats endoscopie)	Prévalence de l'infection	Résultats
Andrews <i>et al.</i> , 2003 (55) Angleterre	111 patients analysés (58 femmes et 53 hommes) 55 ans [23-86 ans] mais que 72 patients sans prise de médicaments pouvant interagir avec les tests	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration crystal violet rapide) (antrales et corps, nombre NR). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (localisation et nombre NR). - Culture (1 échantillon, localisation NR). - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+. Statut non infecté NR.	NR	36,1 % (25/72 patients)	Résultats sur 72 patients sans prise de médicaments pouvant interagir avec les tests au cours des 4 dernières semaines : Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) Sensibilité = 63,6 % [40,4-82,8] Spécificité = 92,6 % [80,1-98,5] VPP = 82,4 % [56,6-96,2] VPN = 82,6 % [68,6-92,2] FemtoLab <i>H. pylori</i> (IEA, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 88,0 % [68,8-97,5] Spécificité = 97,6 % [88,7-99,9] VPP = 95,7 % [78,1-99,9] VPN = 93,6 % [83,1-98,7] Dia.Pro Hp Ag (EIA, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 56,0 % [34,9-75,9] Spécificité = 97,6 % [88,7-99,9] VPP = 93,6 % [68,1-99,8] VPN = 80,7 % [68,1-90,0]
Tanaka <i>et al.</i> , 2003 (52) Japon	136 patients (106 hommes et 30 femmes) 46 ans [19-79 ans]	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration Giemsa et hématoxyline et éosine) (1 antrale et 1 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale et 1 corps). - Culture (1 antrale et 1 corps). - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+. Non infectés si les trois tests -.	- Normal : 14 - Ulcère duodénal : 39 - Ulcère gastrique : 46 - Ulcère gastroduodénal : 11 - Gastrite chronique : 26	85,3 % (116/136 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) Sensibilité = 98,3 % [95,9-100] Spécificité = 95,0 % [75,1-99,9] VPP = 99,1 % [97,4-100] VPN = 90,5 % [69,6-98,8] (Analyse réalisée sur 136 patients).

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Test de référence/ Définition du statut infecté/non infecté	Caractéristiques des patients (résultats endoscopie)	Prévalence de l'infection	Résultats
Gatta <i>et al.</i> , 2004 (51) Italie	303 patients (134 hommes et 169 femmes) 53±15 ans	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration Giemsa et hématoxyline et éosine) (2 antrales et 2 corps) - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale) - Culture (1 antrale) - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+ Sinon négatif.	- Normal : 200 (66 %) - Ulcère gastrique : 10 (3,3 %) - Ulcère duodénal : 24 (7,9 %) - Œsophagite : 69 (22,8 %)	49,2 % (149/303 patients)	ImmunoCard STAT! HpSA (immuno-chromatographie, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 91,3 % [85,6-94,8] Spécificité = 93,5 % [88,5-96,4] RVP = 14 [7-25,6] RVN = 0,093 [0,05-0,15] (Analyse réalisée sur 303 patients)
Erzin <i>et al.</i> , 2004 (54) Turquie	185 patients inclus 151 patients analysés (75 hommes et 76 femmes) 41,7±16,4 ans [18-83 ans]	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration Giemsa + hématoxyline et éosine) (2 antrales et 1 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale et 1 corps). - Culture (1 antrale et 1 corps). - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+. Négatif si les trois tests -.	- Normal : 74 (49 %) - Ulcère duodénal : 64 (42 %) - Cancer gastrique : 13 (9 %)	86 % (130 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) Sensibilité = 84 % [78-90] Spécificité = 67 % [47-87] VPP = 94 % [90-98] VPN = 40 % [24-56] FemtoLab <i>H. pylori</i> (IEA, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 93 % [89-97] Spécificité = 90 % [78-100] VPP = 98 % [96-100] VPN = 68 % [51-85] (Analyse réalisée sur 151 patients). Autres résultats : Selon l'examen pathologique, concentration d' <i>H. pylori</i> : 16 patients légers, 43 patients modérés et 70 patients élevés. La charge bactérienne n'a pas affecté la sensibilité des deux tests d'antigène dans les selles ($\chi^2=0,92$; $p=0,63$ pour FemtoLab et $\chi^2=0,61$; $p=0,74$ pour Premier Platinum).

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Test de référence/ Définition du statut infecté/non infecté	Caractéristiques des patients (résultats endoscopie)	Prévalence de l'infection	Résultats
Wu <i>et al.</i> , 2006 (53) Taiwan	Groupe avant éradication : 187 patients (112 hommes et 75 femmes) 52,6±14,4 ans [20-89 ans]	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration hématoxyline et éosine) (1 antrale et 1 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale et 1 corps). - Culture (1 antrale et 1 corps). - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+. Statut non infecté NR.	- Ulcère duodénal : 78 - Ulcère gastrique : 25 - Ulcère peptique : 33 - Gastrite : 51	42,9 %	Groupe pré-traitement : 187 patients ImmunoCard STAT! HpSA (immuno-chromatographie, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 94,6 % [91,4-97,8] Spécificité = 78,9 % [73,1-84,7] VPP = 81,3 % [75,7-86,9] VPN = 93,8 % [90,3-97,3] Autre résultats : TRU¹³C : Sensibilité = 96,7 % [94,1-99,3] Spécificité = 85,3 % [80,2-90,4] VPP = 86,4 % [81,5-91,3] VPN = 96,4 % [93,7-99] Sensibilité et spécificité comparable entre les tests.

Annexe 11. Présentation et résultats des études analysées portant sur la PCR pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*

Tableau 12. Présentation des études analysées portant sur la PCR pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Type de PCR, gène et mutations recherchées	Commentaires HAS
Adultes					
Burucoa <i>et al.</i> , 2008 (56) France	259 biopsies gastriques (229 patients)	Étude prospective selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et les tests de référence sont appliqués à chaque patient)	Développer une méthode rapide et fiable en une seule étape pour détecter le type sauvage et les trois mutations génétiques les plus fréquentes associées à la résistance de <i>H. pylori</i> à la clarithromycine directement sur des biopsies gastriques, basé sur une PCR en temps réel utilisant des amorces Scorpion avec un thermocycleur SmartCycler (Cepheid, Sunnyvale, CA).	PCR-scorpion multiplex ARNr 23S A2143G, A2142G, A2142C.	Étude prospective. Processus de sélection des patients pas clairement reporté (<i>a priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients). Indication de l'endoscopie et données cliniques NR. Pour la majorité des cas, une seule biopsie par patient (199 patients avec un seul échantillon de biopsie, localisation NR). Lecture des tests et opérateur(s) NR. Valeur seuil de la PCR scorpion déterminée en fonction des résultats observés. Résultats sans intervalles de confiance. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Effectif	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Type de PCR, gène et mutations recherchées	Commentaires HAS
Woo <i>et al.</i> , 2009 (57) Corée du Sud	212 patients	Étude prospective selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Développer une PCR multiplexe pour détecter des mutations dans le gène de l'ARNr 23S responsables de la résistance à la clarithromycine et évaluer son exactitude diagnostique comparée aux tests de sensibilité aux antibiotiques sur culture de biopsies gastriques collectées de façon prospective chez des patients dyspeptiques non traités.	DPO-PCR ARNr 23S A2143G, A2142G. 40 cycles.	Étude prospective. Processus de sélection des patients pas clairement reporté (<i>a priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients). Un prélèvement pour culture et un 2^{ème} pour la PCR alors qu'au moins deux prélèvements pour l'examen histologique. Lecture des tests et opérateur(s) NR sauf pour histologie (un pathologiste expérimenté). Pas de calcul des performances diagnostiques (sensibilité et spécificité). Séquençage pour des échantillons contenant la mutation A2143G ou un sous-échantillon contenant uniquement le génotype sauvage pour confirmer le résultat de la DPO-PCR. Un cas manquant pour résultats de concordance culture/histologie/DPO-PCR. Cinq cas manquants (contamination culture) pour résultats de concordance phénotype/génotype (sensibilité aux antibiotiques). Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Effectif	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Type de PCR, gène et mutations recherchées	Commentaires HAS
Lehours <i>et al.</i> , 2011 (58) France	127 biopsies gastriques	Étude rétrospective selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et les tests de référence sont appliqués à chaque patient)	Étudier la performance du kit Seeplex® ClaR- <i>H. pylori</i> ACE (Seegene, Séoul, Corée) comparé aux tests phénotypiques standards et à la PCR - FRET en temps réel développée et utilisée couramment dans notre laboratoire.	• (DPO)-PCR Seeplex® ClaR-<i>H. pylori</i> ACE ADNr 23S (A4142G et A2143G). Seuil selon recommandations des fabricants. • PCR - FRET en temps réel maison (A4142G et A2143G). 50 cycles.	Étude rétrospective. Inclusion consécutive des biopsies. Localisation des prélèvements des biopsies dans l'estomac NR. Age des patients NR. Pas de données cliniques sur les patients. Lecture des tests et opérateur(s) NR. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Résultats sans intervalles de confiance. Histologie disponible pour 89 biopsies Résultat sensibilité à la clarithromycine pour 43 cultures sur 44. Pas de conflits d'intérêts.
Peng <i>et al.</i> , 2017 (59) Chine	178 patients	Étude selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et les tests de référence sont appliqués à chaque patient)	Établir une technologie de diagnostic facile et précise basée sur le suc gastrique pour identifier l'infection à <i>H. pylori</i> , la sensibilité à la clarithromycine de <i>H. pylori</i> et les polymorphismes du gène CYP2C19 chez les patients.	• PCR conventionnelle ARNr 23S CYP2C19*2 et CYP2C19*3 40 cycles. • PCR en temps réel ARNr 23S (A4142G et A2143G) RnaseP CYP2C19*2 et CYP2C19*3.	<i>A priori</i>, étude prospective mais NR. Inclusion des patients pas claire. Nombre de biopsies prélevées et localisation NR. Lecture des tests et opérateur(s) NR. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. 94/105 biopsies positives pour <i>H. pylori</i> pour la recherche de résistance à la clarithromycine. Résultats sans intervalles de confiance. Pas de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Effectif	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Type de PCR, gène et mutations recherchées	Commentaires HAS
Bénéjat <i>et al.</i> , 2018 (60) France	200 biopsies gastriques	Étude selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et les tests de référence sont appliqués à chaque patient)	Tester deux nouveaux kits de PCR comparé à la culture et à une PCR en temps réel maison afin d'apprécier leur performances et commodité d'emploi.	- Amplidiag <i>H. pylori</i> + ClariR (Mobidiag Espoo, Finland). - RIDA®GENE <i>H. pylori</i> (R-Biopharm, Darmstadt, Germany) ARNr 23S (A2143G, A2142G). Seuils selon recommandations des fabricants.	<i>A priori</i>, étude prospective mais NR. Inclusion consécutive des biopsies gastriques d'une étude épidémiologique sur l'évolution de la résistance aux antibiotiques de <i>H. pylori</i> en France. Date d'inclusion NR. Nombre de biopsies prélevées par patient NR. Valeurs sensibilités et spécificités exprimées sans intervalle de confiance. Critères d'inclusion insuffisamment décrits et d'exclusion des patients NR. Lecture des tests et opérateurs NR. Histologie réalisée pour les cas discordants. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Conflits d'intérêts avec fabricants des tests.
Enfants					
Kalach <i>et al.</i> , 2015 (61) France	403 enfants inclus	Étude prospective selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Évaluer l'utilité de la PCR quantitative en temps réel sur biopsies gastriques pour la détection de l'infection à <i>H. pylori</i> et l'identification de souches résistantes à la clarithromycine chez l'enfant.	PCR quantitative en temps réel (qPCR) ARNr 23S (A2143G, A2142G, A2142C). 50 cycles.	Étude prospective. Inclusion consécutive des patients. Résultats des tests en aveugle des autres tests mais opérateurs(s) NR. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Pas de patient exclu. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Tableau 13. Critères d'inclusion/d'exclusion des études portant sur la PCR pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Adultes			
Burucoa <i>et al.</i> , 2008 (56) France	259 biopsies gastriques (229 patients)	Biopsies de patients ayant eu une endoscopie.	NR
Woo <i>et al.</i> , 2009 (57) Corée du Sud	212 patients	Patients adultes avec des signes de dyspepsie pour qui une gastroscopie est programmée.	Cancer de l'estomac en phase terminale ; maladie chronique sévère, antécédent de traitement pour une infection à <i>H. pylori</i> ; refus de participer.
Lehours <i>et al.</i> , 2011 (58) France	127 biopsies gastriques	Biopsies reçues au laboratoire, pas de pré-sélection selon le site de prélèvement.	NR
Peng <i>et al.</i> , 2017 (59) Chine	178 patients	Patients avec symptômes de dyspepsie.	Pas de traitement d'éradication d' <i>H. pylori</i> (antibiotiques ou IPP, anti-H ₂ , bismuth et antiacides).
Bénéjat <i>et al.</i> , 2018 (60) France	200 biopsies gastriques	Patients adultes ayant eu une endoscopie pour symptômes de dyspepsie.	NR
Enfants			
Kalach <i>et al.</i> , 2015 (61) France	403 enfants	Enfants avec des signes cliniques de gastrite.	Prise d'antibiotiques, d'antiacides ou d'AINS dans les quatre semaines précédentes.

Tableau 14. Résultats des études portant sur la PCR pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Tests de référence Définition statut infecté/ non infecté	Prévalence de l'infection	Résultats	Taux de concordance	Nb de cas discordants/ manquants
Adultes						
Burucoa <i>et al.</i> , 2008 (56) France	259 biopsies gastriques (229 patients)	• PCR-RFLP (ARNr 23S : A2143G et A2142G). • Culture + disque de diffusion et E-test. • Culture+ ou culture+ et/ou PCR-RFLP+.	25 % (58/229 patients)	PCR Scorpion (référence = culture) Sensibilité = 98,3 % [91,1-99,9]² Spécificité = 92,5 % [87,9-95,7] PCR-RFLP (référence = culture) Sensibilité = 97 % [88,5-99,6]³ Spécificité = 94 % [89,7-96,9] (Analyse réalisée sur 259 biopsies). PCR Scorpion (référence = culture + PCR-RFLP) Sensibilité = 98,6 % Spécificité = 98,4 % (Résultats exprimés sans intervalle de confiance). Concordance méthodes génotypiques : 98 %. PCR Scorpion utilisée en routine (214 patients) : parfaite concordance avec culture + E-test excepté pour quelques cas discordants concernant des populations mixtes.	Concordance culture/ méthodes génotypiques : 92 %.	8 % de cas discordants entre les différents tests réalisés. 15 biopsies culture- mais PCR Scorpion+ (dont PCR-RFLP+). Trois biopsies culture et PCR-RFLP- mais PCR Scorpion+.

² Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

³ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Tests de référence Définition statut infecté/ non infecté	Prévalence de l'infection	Résultats	Taux de concordance	Nb de cas discordants/ manquants
Woo <i>et al.</i> , 2009 (57) Corée du Sud	212 patients (85 hommes et 127 femmes) Médiane : 51 ans [19-76 ans]	• Culture sur biopsie gastrique (1 antrale) + E-test + <i>Disk diffusion</i> pour résistance aux antibiotiques. • Examen histologique (coloration hématoxyline et éosine + Giemsa) sur biopsies gastriques (2 à 5 antrales ou angle ou corps). Statut infecté/non infecté NR.	51,9 % (110/212)	DPO-multiplex PCR (référence = culture ou histologie+) Sensibilité = 78 % [68,6-85,7] ⁴ Spécificité = 90,1 % [84,1-95,6] (Analyse réalisée sur 212 patients).	94,1 % (32/34) Prévalence résistance à la clarithromycine = 16,7 %.	36,3 % de cas discordants entre les différents tests réalisés. 49 patients culture- mais DPO-PCR+. Huit patients culture+ mais DPO-PCR- (sept histologie+). 15 patients histologie- et DPO-PCR+ (neuf culture+ ou séquençage ADN+, sx cas séquençage non réalisable). Que culture + : 1 cas Que histologie + : 14 cas Que PCR + : 10 cas Deux cas discordants entre tests phénotypiques de sensibilité aux antibiotiques et DPO-PCR : probablement à la fois souches sensibles et résistantes.
Lehours <i>et al.</i> , 2011 (58) France	127 biopsies gastriques	• Culture + E-test. • Histologie (coloration hématoxyline et éosine + Giemsa) en cas de résultat discordant entre les deux PCR. • Culture+.	34,6 % - 47,2 % selon le test réalisé	DPO-PCR (référence=culture) Sensibilité = 97,7 % [88-99,9] ⁵ Spécificité = 83,1 % [73,3-90,5] PCR-FRET (référence=culture) Sensibilité = 100 % [92-100] ⁶ Spécificité = 80,7 % [70,6-88,6] (Analyse réalisée sur 127 biopsies). Autres résultats : Concordance PCR-FRET/DPO-PCR : 95 % (57/60 cas)	Concordance DPO-PCR/ E-test : 95,3 % (41/43 cas)	13,4 % de cas discordants entre les différents tests réalisés. 44 biopsies culture +, FRET-PCR et DPO-PCR également +, sauf un cas où DPO-PCR-. 16 biopsies culture- mais PCR-FRET, DPO-PCR et l'histologie+ pour 14. Pour les deux biopsies restantes : FRET-PCR+ et histologie+.

⁴ Calcul sensibilité et spécificité : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

⁵ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

⁶ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Tests de référence Définition statut infecté/ non infecté	Prévalence de l'infection	Résultats	Taux de concordance	Nb de cas discordants/ manquants
Peng <i>et al.</i> , 2017 (59) Chine	178 patients (90 femmes et 88 hommes) 41,6±12,8 ans [19-68 ans]	• Prélèvement de quatre biopsies de la muqueuse gastrique (localisation NR). • Histologie (coloration argentique Warthin-Starry). • Test rapide à l'uréase. • Culture + E-test. • Histologie+ et test rapide à l'uréase+ ; négatif si histologie- et test rapide à l'uréase-.	59 % (105/178 patients)	PCR conventionnelle (référence = histologie + test rapide uréase) Sensibilité = 92,4 % [85,5-96,7]⁷ Spécificité = 100 % [95,1-100] VPP = 92,4 % VPN = 90,1 % PCR en temps réel (référence = histologie + test rapide uréase) Sensibilité = 97,1 % [91,9-99,4]⁸ Spécificité = 100 % [95,1-100] VPP = 97,1 % VPN = 96,1 % (Analyse réalisée sur 178 patients).	Concordance entre les différentes méthodes : 83 % (78/94 cas)	10,5 % de cas discordants entre les différents tests réalisés. Trois cas culture- mais PCR en temps réel+. Un cas culture+ et PCR en temps réel-. Faux négatifs (confirmés par PCR sur suc gastrique et séquençage ADN) : Culture : 10 PCR : 8 PCR en temps réel : 3

⁷ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

⁸ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Tests de référence Définition statut infecté/ non infecté	Prévalence de l'infection	Résultats	Taux de concordance	Nb de cas discordants/ manquants
Bénéjat et al., 2018 (60) France	200 biopsies gastriques (femmes : 55,5 %) 18-39 ans : 43 40-59 ans : 88 >60 ans : 69	• Culture (antre et corps) + E-test. • PCR en temps réel maison + histologie en cas de résultat discordant. • Culture+ ou PCR en temps réel maison+.	34 % (culture) - 36,5 % (PCR)	RIDA®GENE <i>H. pylori</i> (référence = culture ou PCR maison) Sensibilité = 100 % (comparé à culture ou PCR maison) Spécificité = 99,2 % [95,7-100]⁹ (comparé à PCR maison) Amplidiag <i>H. pylori</i>+ClariR (référence = culture ou PCR maison) Sensibilité = 100 % (comparé à culture ou PCR maison) Spécificité = 97,6 % [93,3-99,5]¹⁰ (comparé à PCR maison) (Analyse réalisée sur 200 biopsies).	Parfaite corrélation : 22 cas résistants (32,4 %)	4 % de cas discordants entre les différents tests réalisés. Nombre de cas supplémentaires détectés par rapport à la culture : • pour la PCR maison : 5 cas • pour RIDA®GENE : 6 cas dont les 5 cas de la PCR maison • pour Amplidiag <i>H. pylori</i> + Clari® : 8 cas dont les 5 PCR maison + le cas RIDA®GENE Deux des trois cas discordants : examen histologique en faveur d'une infection à <i>H. pylori</i>. Un cas détecté uniquement par Amplidiag et RIDA®GENE : histologie montre atrophie modérée et métaplasie intestinale, compatible avec la présence de <i>H. pylori</i> même si bactérie non observée. Deux cas détectés uniquement par Amplidiag : une inflammation et <i>H. pylori</i>, l'autre : ni inflammation, ni <i>H. pylori</i>. Trois cas : double population génotype sauvage et A2142-3G détectée que par Amplidiag.

⁹ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

¹⁰ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Tests de référence Définition statut infecté/ non infecté	Prévalence de l'infection	Résultats	Taux de concordance	Nb de cas discordants/ manquants
Enfants						
Kalach <i>et al.</i> , 2015 (61) France	403 enfants (215 filles et 188 garçons) 7,5 ans [6 mois-18 ans]	- Examen histologique (coloration hématoxyline et éosine + Giemsa) sur biopsies gastriques (2 antrales et 2 du corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsies gastriques (1 antrale et 1 du corps). - Culture sur biopsies gastriques (1 antrale et 1 du corps) + E-test pour résistance aux antibiotiques. - Culture+, si culture- : histologie et test rapide à l'uréase+. Non infectés si les quatre tests sont négatifs (tests de référence + PCR).	15,3 % (62/403)	62 cas infectés par <i>H. pylori</i> détectés par qPCR, soit 25 cas de plus que le test de référence combiné. qPCR (référence = test de référence combiné + : 37 cas) Sensibilité = 100 % Spécificité = 93,2 % [86,9-99,4] VPP = 59,7 % [47,4-71,9] VPN = 100 % (Analyse réalisée sur 403 patients). Autre résultats : Positivité de l'histologie et du test rapide à l'uréase corrélée à une charge bactérienne élevée.	Taux de concordance (culture/qPCR) calculé à partir de 25/62 cas = 100 %	29 cas discordants (7,7 %) parmi les différents tests diagnostiques. 31 cas discordants : positifs pour la qPCR mais cultures négatives (9 cas de résistance à la clarithromycine). 6 cas avec qPCR+ et culture+ mais pas de test de sensibilité aux antibiotiques.

Annexe 12. Présentation et résultats des études analysées portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori*

Tableau 15. Présentation des études analysées portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Contrôle éradication, adultes					
Vaira <i>et al.</i> , 2000 (62) Italie	279 patients	Étude prospective multicentrique (dix centres) selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Examiner l'utilité du test HpSA pour l'évaluation de l'efficacité du traitement chez les patients infectés par <i>H. pylori</i> symptomatiques.	Premier Platinum HpSA test (Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, Ohio) (IEA, Ac polyclonaux). Seuil : DO_{450nm}=0,160. Zone grise=0,141-0,159.	Étude prospective multicentrique (dix centres). Inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion NR. Age des patients NR. Endoscopie et Ag fécal +TRU¹³C réalisés quatre semaines après le traitement. Lecture des tests et opérateur(s) NR. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Taux de refus de participation : 16 % (pas de données sur ces patients). Parmi les 235 patients inclus, 31 % des patients ont refusé endoscopie pour évaluation suivi du traitement : données manquantes pour le test de référence. Résultats équivoques exclus des analyses (un cas équivoque). Analyse de sensibilité sur les centres. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Vaira <i>et al.</i> , 2002 (64) Italie	84 patients	Étude prospective multicentrique selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Déterminer si le test de recherche d'AG fécal réalisé à différents temps après le traitement d'éradication identifie correctement les personnes avec une infection persistante à <i>H. pylori</i> .	Premier Platinum HpSA test (Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, Ohio) (IEA, Ac polyclonaux). Seuil : DO₄₅₀=0,160. Zone grise=0,141-0,159.	Étude prospective multicentrique (six centres). Inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion NR. Prélèvement de selles aux jours 3, 7, 15, 21, 28 et 35 après fin du traitement d'éradication de <i>H. pylori</i>. Endoscopie à J35. Lecture test recherche Ag fécal par investigateurs entraînés en aveugle des résultats des autres tests. Endoscopie réalisée en aveugle des résultats Ag fécal et TRUM. Taux de refus de participation NR. Trois patients exclus car ne sont pas revenus pour endoscopie. Pas de cas discordants pour le test de référence. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Selon les auteurs, les patients inclus peuvent ne pas être représentatifs des patients dyspeptiques observés dans les établissements de soins primaires + faible effectif. Kits fournis par le fabricant mais pas de rôle dans l'étude ni publication.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Bilardi <i>et al.</i> , 2002 (65) Italie	100 patients	Étude prospective selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Comparer la fiabilité du test HpSA et du TRU ¹³ C en post-traitement en utilisant des tests basés sur biopsies comme tests de référence.	Premier Platinum HpSA test, Meridian Diagnostics, Cincinnati, OH, USA (IEA, Ac polyclonaux). Seuil : DO₄₅₀=0,160. Zone grise=0,141-0,159.	Étude monocentrique prospective. Inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion NR. Recherche Ag fécal au moins quatre semaines après fin traitement. TRUM et HpSA effectués dans les trois jours suivant la 2^{ème} endoscopie. Lecture des tests et opérateur(s) NR. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Pas de résultats équivoques pour test Ag fécal. Pas d'exclusion mais taux de refus de participation NR. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Gatta <i>et al.</i> , 2004 (51) Italie	303 patients	Étude prospective selon un schéma d'étude apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Évaluer l'exactitude du test ImmunoCard STAT! HpSA pour diagnostiquer une infection à <i>H. pylori</i> avant et après traitement comparé au gold standard avec biopsies.	• ImmunoCard STAT! HpSA; Meridian Bioscience Inc, Cincinnati, OH, USA (immunochromatographie, anticorps monoclonaux). Lecture résultat par bandes.	Étude monocentrique prospective. Inclusion consécutive des patients. Endoscopies réalisées par le même opérateur. Examens histologiques par le même pathologiste. Endoscopie répétée quatre à six semaines après traitement selon la même procédure que pour le diagnostic. Échantillons de selles avant et quatre semaines après le traitement. Chaque examen réalisé en aveugle des résultats des autres tests. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Taux de refus de participation à l'inclusion : 10,9 % (37 patients non inclus). Taux de refus de participation pour suivi de traitement : 8,1 % (28 refus). Pas de tests invalides, mais trois résultats douteux pour Ag fécal (vrais positifs). Analyse de sensibilité en excluant les trois cas dont le résultat du test était douteux (ligne de faible intensité). Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Manes <i>et al.</i> , 2005 (63) Italie	346 patients	Étude multicentrique prospective selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Comparer l'exactitude diagnostique du test HpSA, du FemtoLab et du TRUM dans l'évaluation de l'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i> quatre à huit semaines après la fin du traitement antibiotique.	- FemtoLab <i>H. pylori</i> (Connex, Martinsried, Germany) (IEA, Ac monoclonaux). Seuil : densité optique : 0,150. - Premier platinum HpSA (Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, USA) (IEA, Ac polyclonaux). Seuil : densité optique : 0,160 (zone grise : 0,140-0,159).	Étude prospective multicentrique (deux centres). Inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion NR. Lecture des tests et opérateurs(s) NR. Age moyen des patients NR. Délai entre endoscopie et prélèvement de selles NR. TRU¹³C réalisé au même moment que l'endoscopie. Taux de refus de participation NR. Taux d'exclusion : 6,1 % (21 patients exclus car selles non envoyées). Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Déclaration des conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Wu <i>et al.</i> , 2006 (53) Taiwan	308 patients	Étude selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Comparer le test de recherche d'Ag fécal ImmunoCard STATi HpSA et le TRU ¹³ C au diagnostic actuel de l'infection à <i>H. pylori</i> .	ImmunoCard STAT! HpSA (Meridian Bioscience Inc., Cincinnati Ohio) (immuno-chromatographie, anticorps monoclonaux). Lecture résultat par bandes.	<i>A priori</i>, étude rétrospective monocentrique mais NR. <i>A priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients. Deux groupes de patients : un prétraitement et un post-traitement : sélection NR. Période d'inclusion NR. Recueil de selles dans les trois jours suivants l'endoscopie. Traitement > 2 mois. Lecture examen histologique et culture par le même pathologiste. Lecture résultats en insu NR. Lecture des résultats du test de recherche d'Ag fécal séparément par trois médecins ou techniciens expérimentés. Résultat positif ≥ 2 lectures positives. Deux résultats de lecture du test discordants (ligne de faible intensité). Exclusion si test de recherche Ag fécal invalide. Taux de refus de participation NR. Taux d'exclusion : 17,5 % (54 cas exclus pour données sur test de référence incomplètes ou échantillons de selles inappropriés). Pas de calcul nombre de sujets nécessaires. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Contrôle éradication, enfants					
Gosciniak <i>et al.</i> , 2003 (68) Pologne	62 patients infectés	Étude selon un schéma d'étude apparié (le test index et le comparateur sont appliqués à chaque patient)	Comparer une méthode non invasive pour la détection de l'Ag fécal d' <i>H. pylori</i> dans les selles à la culture pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> avant et après traitement.	Premier platinum HpSA (Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, USA) (IEA, Ac polyclonaux). Seuil : densité optique : 0,160 (zone grise : 0,140-0,159).	<i>A priori</i>, étude prospective monocentrique mais NR. <i>A priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion NR. Endoscopie et Ag fécal, le même jour quatre à six semaines après traitement. Lecture des tests et opérateurs(s) NR. Age moyen NR. Pas d'exclusion. Pas de calcul nombre de sujets nécessaires. Résultats sans IC. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.
Yang <i>et al.</i> , 2008 (67) Corée	37 patients infectés	Étude selon un schéma d'étude apparié (le test index et le comparateur sont appliqués à chaque patient)	Évaluer l'exactitude diagnostique du test rapide HpSA comparé au test conventionnel ELISA HpSA et évaluer l'exactitude diagnostique des deux méthodes avant et après éradication chez l'enfant (+ influence de l'âge sur exactitude diagnostique).	- Premier platinum HpSA (Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, USA) (IEA, Ac polyclonaux) Seuil : densité optique : 0,160 (zone grise : 0,140-0,159) - ImmunoCard STAT! HpSA (Meridian Bioscience Inc., Cincinnati Ohio). (immuno-chromatographie, anticorps monoclonaux) Lecture résultat par bandes.	<i>A priori</i>, étude prospective monocentrique mais NR. <i>A priori</i>, pas d'inclusion consécutive des patients. Période d'inclusion NR. Lecture des tests et opérateurs(s) NR. Test Ag fécal au moins quatre semaines après traitement. Délai entre Ag fécal et endoscopie NR. Pas de calcul nombre de sujets nécessaires. Taux d'exclusion : 8,9 % (quatre cas exclus), raisons NR. Exclusion des cas discordants pour le test de référence mais nombre NR. Résultats sans IC. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Auteur, année, pays	Patients inclus	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Test évalué	Commentaires HAS
Moubri <i>et al.</i> , 2018 (66) Algérie	110 patients infectés	Étude prospective monocentrique selon un schéma d'étude complet apparié (le test index et le(s) test(s) de référence sont appliqués à chaque patient)	Évaluer dans une population d'enfants algériens l'exactitude diagnostique du test de recherche d'Ag fécal (IDEIA Hp StAR) avant et après traitement comparé aux résultats des méthodes de diagnostic invasives avant traitement (culture et/ou histologie et test rapide à l'uréase) et également aux résultats du TRUM, de la culture et de l'histologie pour le contrôle du traitement.	• IDEIA Hp StAR (Oxoid, Cambridge UK ou DakoCytomation, Cambridge, UK) : Ac monoclonal et technique IEA. Test+ si ≥ 0 ; DO (densité optique), 150 et test- si < 0 , OD, 150.	Étude prospective monocentrique. Inclusion consécutive des patients. Pas de critères d'exclusion. Contrôle de l'éradication 8 à 12 semaines après traitement. Lecture des tests et opérateurs(s) NR. Taux d'exclusion : 9,2 % (101 sur 110 cas) de patients non analysés car certains tests non réalisés. Test de référence=TRUM ou culture et/ou histologie (interprétation NR de la positivité de culture + histologie). Pas de calcul nombre de sujets nécessaires. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

Tableau 16. Critères d'inclusion/d'exclusion des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Contrôle de l'éradication, adultes			
Vaira <i>et al.</i> , 2000 (62) Italie	279 patients	Patients positifs pour <i>H. pylori</i> sur des tests endoscopiques.	Prise d'antibiotiques, d'IPP ou de composés contenant du bismuth dans les quatre semaines précédentes. Antécédents de chirurgie gastrique.
Vaira <i>et al.</i> , 2002 (64) Italie	84 patients	Patients avec symptômes de dyspepsie consentants orientés pour endoscopie, positifs pour <i>H. pylori</i> sur des tests endoscopiques.	Prise d'IPP, anti-H ₂ , AINS ou antibiotiques dans les quatre semaines précédentes. L'incapacité de revenir pour une endoscopie de suivi était un critère d'exclusion <i>a priori</i> .
Bilardi <i>et al.</i> , 2002 (65) Italie	100 patients	Patients avec symptômes de dyspepsie d'un service d'endoscopie.	Prise d'antibiotiques ou de composés contenant du bismuth dans les quatre semaines précédentes et IPP ou antagonistes-H ₂ dans les deux semaines précédentes, antécédent de chirurgie gastrique ou hémorragie gastro-intestinale récente.
Gatta <i>et al.</i> , 2004 (51) Italie	303 patients	Patients avec symptômes de dyspepsie avec endoscopie programmée en soins primaires.	Patients sans investigation préalable ou traitement d'une infection à <i>H. pylori</i> . Pas de prise d'antibiotiques, de préparation de bismuth ou de médicaments anti-sécrétoires (anti-H ₂ ou IPP) au cours des quatre semaines précédant l'endoscopie.
Manes <i>et al.</i> , 2005 (63) Italie	346 patients	Patients adressés dans services de gastroentérologie pour évaluer le statut infecté/non infecté quatre à huit semaines après un traitement d'éradication.	Prise d'antibiotiques, d'anti-H ₂ ou IPP, de bismuth dans les quatre semaines précédentes. Prise régulière d'AINS, de stéroïdes ou dysfonctionnement hépatique ou rénal grave et malabsorption.
Wu <i>et al.</i> , 2006 (53) Taiwan	308 patients	Patients avec symptômes de dyspepsie pour lesquels une recherche d'infection à <i>H. pylori</i> est réalisée.	Traitement d'une infection à <i>H. pylori</i> , prise d'antibiotiques, d'IPP ou bismuth dans le mois précédent. Ulcères peptiques hémorragiques. Chirurgie gastrique antérieure. Utilisation à long terme de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs. Grossesse ou allaitement. Données incomplètes.

Auteur, année, pays	Effectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Contrôle de l'éradication, enfants			
Gosciniak <i>et al.</i> , 2003 (68) Pologne	62 patients infectés	Examen endoscopique pour douleurs abdominales.	NR
Yang <i>et al.</i> , 2008 (67) Corée	37 patients infectés	Symptômes gastro-intestinaux, incluant douleurs abdominales aiguës, douleurs abdominales aiguës récurrentes, vomissement.	Prise d'antibiotiques, d'antiacides ou IPP, de bismuth dans les quatre semaines précédentes.
Moubri <i>et al.</i> , 2018 (66) Algérie	110 patients infectés	Enfants symptomatiques < 16 ans avec symptômes digestifs et réalisation endoscopie gastro-intestinale.	NR

Tableau 17. Résultats des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Test de référence/ Définition du statut infecté/non infecté	Caractéristiques des patients (résultat endoscopie)	Taux d'éradication	Résultats
Contrôle de l'éradication, adultes					
Vaira <i>et al.</i> , 2000 (62) Italie	235 patients	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration hématoxyline et éosine + Giemsa) (1 antrale et 1 corps) - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale) - Culture (1 antrale) + comparateur : TRU¹³C (5 ‰) - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+. Statut « non infecté » NR.	NR	80,2 % (130 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 93,8 % [85,4-100] Spécificité = 96,9 % [93,9-99,9] VPP = 88,2 % [77,4-99,0] VPN = 98,4 % [96,2-100] (Analyse réalisée sur 162 patients) Autres résultats : TRU¹³C (5 ‰) : Sensibilité = 90,6 % [80,5-100] Spécificité = 99,2 % [97,7-100] VPP = 96,7 % [90,3-100] VPN = 97,7 % [95,1-100]
Vaira <i>et al.</i> , 2002 (64) Italie	84 patients (31 hommes et 53 femmes) 52 ans [18-81]	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration NR) (2 antrales et 2 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale). - Culture (2 antrales et 2 corps). - Culture+ et/ou histologie et test rapide à l'uréase+. Sinon, non infecté.	- Normal : 7 - Œsophagite : 2 - Érythème de l'antrale : 45 - Érosions de l'antrale : 11 - Duodénite érosive : 9 - Ulcère duodénal : 8 - Ulcère gastrique : 2	79 % (66/84 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) à j35 : Sensibilité = 94 % [71-100] Spécificité = 97 % [89-100] (Analyse réalisée sur 81 patients). Autres résultats : TRUM (¹³C ou ¹⁴C) : Sensibilité = 94 % [71-100] Spécificité = 100 % [94-100]

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Test de référence/ Définition du statut infecté/non infecté	Caractéristiques des patients (résultat endoscopie)	Taux d'éradication	Résultats
Bilardi <i>et al.</i> , 2002 (65) Italie	100 patients (42 hommes et 58 femmes) 56±18 ans	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration Giemsa) (2 antrales et 2 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (2 antrales et 2 corps). - Culture (1 antrale et 1 corps). + comparateur : TRU¹³C (solution, 75 mg), seuil 5 ‰. - Culture+ et/ou histologie et test rapide à l'uréase+. Négatif, si les trois tests sont - (échec éradication si au moins un test +).	NR	77 % (77/100 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 87 % [65-88] Spécificité = 88 % [72-90] VPP = 69 % [60-78] VPN = 96 % [92-100] (Analyse réalisée sur 100 patients). Autres résultats : TRU¹³C : Sensibilité = 91 % [83-99] Spécificité = 98 % [96-100] VPP = 95 % [91-99] VPN = 97 % [94-100] Différence de spécificité entre les deux tests significative (p<0,01). VPP de HpSA significativement inférieure à celle du TRUM (69 % vs 95 % ; p<0,02).
Gatta <i>et al.</i> , 2004 (51) Italie	149 patients infectés 303 patients inclus (134 hommes et 169 femmes) 53±15 ans	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration Giemsa et hématoxyline et éosine) (2 antrales et 2 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale). - Culture (1 antrale). - Culture+ et/ ou histologie et test rapide à l'uréase+. Négatif si les trois tests -.	À l'inclusion (303 patients) : - Normal : 200 (66 %) - Ulcère gastrique : 10 (3,3 %) - Ulcère duodéal : 24 (7,9 %) - Œsophagite : 69 (22,8 %)	72,7 % (88/121 patients)	ImmunoCard STAT! HpSA (immunochromatographie, AC monoclonaux) : Sensibilité = 92 % [78-97] Spécificité = 100 % [96-100] RVP = infini [21,2-∞] RVN = 0,08 [infini-∞] (Analyse réalisée sur 121 patients).

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Test de référence/ Définition du statut infecté/non infecté	Caractéristiques des patients (résultat endoscopie)	Taux d'éradication	Résultats
Manes <i>et al.</i> , 2005 (63) Italie	346 patients (172 femmes et 174 hommes) [17-78 ans]	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration Giemsa + hématoxyline et éosine) (2 antrale et 2 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale et 1 corps). - Culture (1 antrale) + comparateur : TRU¹³C (solution, 75 mg), seuil : 5 ‰. - Culture+ et/ou histologie et test rapide à l'uréase+. Négatif si les trois tests -.	NR	71,1 % (231/325 patients)	Résultats selon le seuil du fabricant : Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 73,4 % [63-82] Spécificité = 97,8 % [82-95] VPP = 93,2 % [85-98] VPN = 90 % [86-93] FemtoLab <i>H. pylori</i> (IEA, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 88,3 % [80-94] Spécificité = 94,8 % [91-97] VPP = 87,4 % [79-93] VPN = 95,2 % [92-98] (Analyse réalisée sur 325 patients). Sensibilité et VPN du Femtolab significativement plus élevées que celles du HpSA. Résultats selon un seuil déterminé par courbes ROC : amélioration non significative de la sensibilité des deux tests. Autres résultats : TRU¹³C (solution, 75 mg, seuil : 5 ‰) : Sensibilité = 98,9 % Spécificité = 99,5 % VPP = 98,9 % VPN = 99,5 % Résultats sans IC. Sensibilité du TRU¹³C significativement plus élevée.

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Test de référence/ Définition du statut infecté/non infecté	Caractéristiques des patients (résultat endoscopie)	Taux d'éradication	Résultats
Wu <i>et al.</i> , 2006 (53) Taiwan	Groupe post-éradication (>2 mois) : 67 patients (47 hommes et 20 femmes) 53,5±14,1 ans [19-88 ans]	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration hématoxyline et éosine) (1 antrale et 1 corps). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique (1 antrale et 1 corps). - Culture (1 antrale et 1 corps). + comparateur : TRU¹³C. - Culture+ et/ou histologie et test rapide à l'uréase+. Négativité NR.	Ulcère duodéal : 51 (76,1 %)	NR	ImmunoCard STAT! HpSA (immunochromatographie, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 100 % Spécificité = 92,0 % [86,9-97,1] VPP = 81,0 % [73,6-88,4] VPN = 100 % (Analyse réalisée sur 67 patients) Autres résultats : TRU¹³C : Sensibilité = 94,1 % [88,5-99,7] Spécificité = 92,0 % [85,6-98,4] VPP = 80,0 % [70,4-89,6] VPN = 97,9 % [94,5-100]
Contrôle de l'éradication, enfants					
Gosciniak <i>et al.</i> , 2003 (68) Pologne	62 patients infectés [8-14 ans]	- Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration Giemsa) (2 antrales). - Culture (1 antrale). - Culture et histologie+. Négatif si culture et histologie -.	Gastrite : 62	85,5 % (53/62 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 88,9 % [51,8-99,7] ¹¹ Spécificité = 96,2 % [87-99,5] VPP = 80 % VPN = 98 % (Analyse réalisée sur 62 patients)

¹¹ Calcul IC : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=8&b=2&c=1&d=51&Conf=0.95>

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Test de référence/ Définition du statut infecté/non infecté	Caractéristiques des patients (résultat endoscopie)	Taux d'éradication	Résultats
Yang <i>et al.</i> , 2008 (67) Corée	37 patients infectés 10,3±5,1 ans [2-17 ans]	Plus de trois biopsies de l'antré et du corps pour : - Examen histologique sur biopsies gastriques (coloration Giemsa + hématoxyline et éosine). - Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique. - Culture+ et/ou histologie et test rapide à l'uréase+. Négatif si les trois tests -.	NR	72,7 % (24/33 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 88,9 % [51,8-99,7] ¹² Spécificité = 91,7 % [73-99] VPP = 80 % VPN = 95,7 % (Analyse réalisée sur 33 patients) ImmunoCard STAT! HpSA (immunochromatographie, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 88,9 % [51,8-99,7] ¹³ Spécificité = 91,7 % [73-99] VPP = 80 % VPN = 95,7 %
Moubri <i>et al.</i> , 2018 (66) Algérie	158 enfants inclus (92 filles, 66 garçons) 10,8 ans [5,2-15,9 ans] 110 enfants traités	- Culture (biopsies antrales). - Histologie (coloration Giemsa + hématoxyline et éosine) (2 antrales et 2 corps). - TRUM : DOB 2 à 4 %. - Éradication = TRU¹³C négatif (négatif si <2 %, positif si >4 %). Ou culture et/ou histologie +.	NR	78,2 % (110 enfants)	IDEIA Hp StAR (IEA, Ac monoclonaux) : Résultats avec TRUM comme test de référence : Sensibilité = 78,6 % [58,5-91] Spécificité = 100 % [93,8-100] VPP = 100 % [81,5-100] VPN = 92,4 % [83,6-96,9] Résultats avec culture et/ou histologie comme test de référence : Sensibilité = 100 % [81,5-100] Spécificité = 92,8 % [84,4-97] VPP = 78,6 % [58,5-91] VPN = 100 % [94,1-100] (Analyse réalisée sur 101 patients)

¹² Calcul IC : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=8&b=2&c=1&d=51&Conf=0.95>

¹³ Calcul IC : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=8&b=2&c=1&d=51&Conf=0.95>

Annexe 13. Point de vue des parties prenantes

Réponses du Collège de la Médecine Générale (CMG)



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

QUESTIONNAIRE ET RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL INTITULÉ

« EVALUATION DES ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE RELATIFS À LA PRISE
EN CHARGE DE L'INFECTION À *HELICOBACTER PYLORI* »

Février 2019

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir le point de vue de votre organisation professionnelle ou de votre CNR quant à l'utilité et les conditions de réalisation de trois tests, le TRU¹³C, le test de recherche d'antigène fécal et la PCR associée à la recherche de résistance aux antibiotiques, dans la prise en charge des infections à *H. pylori*. Ce questionnaire vous est envoyé dans le cadre d'une évaluation de la HAS, dans le but d'inscrire le cas échéant ces examens sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Cette évaluation se place dans le cadre de la stratégie diagnostique et thérapeutique définie par la HAS, en collaboration avec le CNP HGE, en mai 2017 sur la prise en charge globale des infections à *H. pylori*.

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les références sources qui répondent aux critères de sélection énoncés dans le rapport (partie 2.2.2) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Veuillez noter que l'ensemble des organismes sollicités a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et dans ce cas, ne pas y répondre. La liste des organismes consultés se trouve page 25 du rapport.

Les points de vue ainsi exprimés seront intégralement reproduits dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, le rapport qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse avant le 11 mars 2019, par voie électronique à l'adresse suivante : (has.seap.secretariat@has-sante.fr). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

A – Le dépistage de l'infection à *H. pylori* à l'aide du TRU¹³C ou de la recherche d'antigène fécal

Pour rappel, cette indication concerne les personnes (ou les patients) adultes sans symptôme digestif, mais à risque d'infection par *H. pylori*. Selon les recommandations de la HAS de mai 2017, cette population présente les caractéristiques suivantes : âge < 40-45 ans et apparenté à un patient ayant eu un cancer gastrique, avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ou avec purpura thrombopénique immunologique. Dans cette indication, ces recommandations préconisent de réaliser une sérologie. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si dans cette indication, le TRU¹³C et/ou la recherche d'antigène fécal sont également valides.

A1

La HAS n'a pas identifié d'études ayant évalué le TRU¹³C ou le test de recherche d'antigène fécal dans cette population « de personnes ou patients adultes sans symptôme digestif » (voir ci-dessus). Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ?

Réponse :

Pas de référence supplémentaire.

A2

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité du TRU¹³C dans cette indication ?

Étayer si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

L'acceptabilité du test est bonne pour les patients. Sa réalisation pose exceptionnellement des difficultés chez des patients insuffisant respiratoire et/ou anxieux. La validité des Tests respiratoires les plus performants est certaine.

A3

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la sérologie dans cette indication ?

Réponse :

Meilleure sensibilité et spécificité du TRU¹³C. Après traitement pas de « faux positif » pour le TRUC alors que l'état des pratiques révélait en 2017 que de nombreuses sérologie étaient pratiquées après traitement sans aucune justification. L'avantage de la sérologie est son coût.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la recherche d'Ag fécal dans cette indication ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

- A4** *La validité sur le plan des performances diagnostiques est excellente pour les tests de recherche d'Ag fécal les meilleurs. L'acceptabilité par les patients est un peu moins bonne que celle du test respiratoire, mais bien meilleure que celle de l'endoscopie : pour les patients estimés à haut risque la recherche de l'antigène fécal est plus simple à réaliser que le test invasif qu'est la fibroscopie chez certains patients refusant la fibroscopie. De plus c'est une alternative au test respiratoire pour les rares patients incapable de souffler lors du test.*

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport à la sérologie dans cette indication ?

Réponse :

- A5** *Spécificité et sensibilité meilleure pour les test les plus performants. Possibilité techniques de réaliser une amplification génique sur selles fraîches (en cours d'évaluation mais semblant prometteuses) pour tester dans le même temps la sensibilité de l'HP aux antibiotiques si test +. Inconvénient le cout.*

Quel est le point de vue de votre organisme sur la comparaison entre le TRU¹³C et le test de recherche d'Ag fécal dans cette indication ? Quels sont les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la recherche d'Ag fécal (ou inversement) ?

Réponse :

- A6** *Inconvénient et avantage liés essentiellement à l'acceptabilité du patient de l'une ou l'autre technique (insuffisant respiratoire, patient anxieux pour l'un ou manipulation des selles pour l'autre) : pouvoir disposer des deux techniques serait un plus. Si validation de tester la sensibilité de l'HP aux antibiotiques par amplification génique pour le test fécal se confirme l'avantage sera évident en termes de diminution de l'antibiorésistance.*

Dans l'hypothèse où le TRU¹³C et/ou la recherche d'Ag fécal seraient validés, quel est le point de vue de votre organisme sur la mise à disposition via un remboursement de deux ou trois examens dans la même indication ?

A7 *Notamment les avantages et/ou inconvénients.*

Réponse :

Voir ci-dessus (avoir le choix de plusieurs tests) mais aussi tester la sensibilité de l'HP aux antibiotiques par amplification génique pour le test fécal.

A6

Quel est le point de vue de votre organisme sur les différentes techniques publiées (immunoenzymatique vs immunochromatographique, anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux) dans ce contexte de dépistage ?

Réponse :

Pas de point de vue de notre organisme.

B – Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* par amplification génique associé à la recherche de résistance aux antibiotiques

Pour rappel, cette indication concerne trois situations selon les recommandations de la HAS de mai 2017 :

- patients adultes symptomatiques (syndrome ulcéreux, dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme [dont dysphagie, amaigrissement, anémie], anémie ferriprive ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée), avec un facteur de risque (personne > 40-45 ans, apparentée à un patient ayant eu un cancer gastrique, ou un autre facteur de risque), avec un lymphome gastrique du MALT ou devant subir une intervention bariatrique, dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients enfants dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients adultes à « faible risque » d'infection à *H. pylori* (voir ci-dessus partie A) pour lesquels un test non invasif réalisé en première intention est positif.

Dans ces indications, ces recommandations préconisent de réaliser une culture bactérienne et un antibiogramme. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si dans ces indications, l'amplification génique (ou PCR) est également valide pour détecter la bactérie et ses résistances aux antibiotiques.

B₁

La HAS n'a pas identifié d'études (hormis une chez l'enfant) réalisant le test de référence (culture + histologie + test rapide à l'uréase) pour évaluer la recherche de la bactérie et de ses résistances dans ces trois indications. Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ?

Réponse :

Non

B₂

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la PCR pour la détection de *H. pylori* dans ces trois indications ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques et des conditions de réalisation du test.

Réponse :

Pas de point de vue.

B₃

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients de la PCR par rapport à la culture pour la détection de *H. pylori* dans ces trois indications ?

Réponse :

Faisabilité meilleure

B₄

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la PCR pour la détection de résistance aux antibiotiques dans ces trois indications ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques et des conditions de réalisation du test.

Réponse :

Suffisamment bonne quand au rapport performances diagnostic/ conditions de réalisation.

B₅

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients de la PCR par rapport à la réalisation d'un antibiogramme pour la détection de résistance aux antibiotiques dans ces trois indications ?

Réponse :

Avantage lié à la faisabilité.

B₆

Selon le point de vue de votre organisme, la PCR va-t-elle remplacer complètement la culture suivie d'un antibiogramme dans ces trois indications ?

Réponse :

Oui en première intention.

B₇

La HAS n'a pas identifié à ce stade d'études évaluant la PCR associés à une recherche de résistance à la lévofloxacin, et répondant aux critères énoncés dans le PICOT. Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ? Quel est le point de vue de votre organisme sur la possibilité de détecter une résistance à la lévofloxacin par biologie moléculaire ?

Réponse :

Non

C – Le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* à l'aide du test de recherche d'antigène fécal

Pour rappel, cette indication concerne les patients (adultes et enfants) traités par une antibiothérapie après détection des résistances (traitement guidé) ou pas (traitement probabiliste), selon les recommandations de la HAS de mai 2017. Dans cette indication, ces recommandations préconisent de réaliser un TRU¹³C. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si, dans cette indication, la recherche d'antigène fécal est également valide.

C₁ Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la recherche d'Ag fécal dans cette indication ? Chez l'adulte ? Chez l'enfant ?

Étayer si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

Pas d'avis

C₂ Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport au TRU¹³C dans cette indication ? Chez l'adulte ? Chez l'enfant ?

Réponse :

Pour les cas où le TRUC se révèle difficile ou impossible à effectuer (rares) la recherche d'AG fécal serait une alternative.

C₃ Dans l'hypothèse où le test de recherche d'Ag fécal serait validé, quel est le point de vue de votre organisme sur la mise à disposition via un remboursement de deux examens dans la même indication ?

Notamment les avantages et/ou inconvénients.

Réponse :

Si prix proche ou Ag fécal moins coûteux accord ; sinon possibilité de garder l'ag fécal en recours.

C₄ Quel est le point de vue de votre organisme sur les différentes techniques publiées (immunoenzymatique vs immunochromatographique, anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux) dans ce contexte de suivi de traitement ?

Réponse :

Pas d'avis

D – Autres questions

D1 Estimez-vous que le document transmis reflète les données publiées dans la littérature ?

Veuillez préciser dans le cas contraire les données non prises en compte et répondant aux critères de sélection énoncés à partir de la page du rapport provisoire¹.

Réponse :

Oui

D2 L'analyse présentée dans ce rapport vous semble-t-elle cohérente, objective et précise ?

Réponse :

Le temps disponible pour une lecture attentive d'un document aussi long ne nous permet pas de répondre à cette question.

D3 En termes de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ? (NB : une relecture de correction typographique et orthographique sera effectuée, il s'agit ici de la lisibilité en termes d'articulations et de déroulé du texte).

Veuillez préciser dans le cas contraire les éléments à clarifier.

Réponse :

Même remarque ; d'une manière générale pour les médecins généralistes le problème récurrent des rapports de la HAS est la difficulté d'appropriation.

D4 Commentaires complémentaires

Réponse :

Néant

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

¹ De nombreuses publications ont été identifiées mais non retenues car elles ne répondaient pas aux critères définis à partir des recommandations de la HAS de mai 2017 et synthétisés dans le PICOT (cf. chapitre 2.3 - Sélection des documents identifiés).

Réponses du Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE)



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

A – Le dépistage de l'infection à *H. pylori* à l'aide du TRU¹³C ou de la recherche d'antigène fécal

Pour rappel, cette indication concerne les personnes (ou les patients) adultes sans symptôme digestif, mais à risque d'infection par *H. pylori*. Selon les recommandations de la HAS de mai 2017, cette population présente les caractéristiques suivantes : âge < 40-45 ans et apparenté à un patient ayant eu un cancer gastrique, avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ou avec purpura thrombopénique immunologique. Dans cette indication, ces recommandations préconisent de réaliser une sérologie. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si dans cette indication, le TRU¹³C et/ou la recherche d'antigène fécal sont également valides.

Réponse du conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE)

La HAS n'a pas identifié d'études ayant évalué le TRU¹³C ou le test de recherche d'antigène fécal dans cette population « de personnes ou patients adultes sans symptôme digestif » (voir ci-dessus). Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ?

Réponse :

A1

-Il n'y a pas à notre connaissance d'études comparatives des méthodes diagnostiques suivant les critères définis (partie 2.2.2) chez des patients asymptomatiques digestifs présentant un purpura thrombopénique immunologique (PTI) ou des antécédents personnels d'ulcère gastroduodénal ou des antécédents familiaux de cancer gastrique.

-La plupart des études publiées y compris antérieurement à 2000 ont concerné des patients ayant des symptômes dyspeptiques (procédure « test and treat »), avec ou sans lésions gastroduodénales.

-Sans exclure un effet éventuel du statut clinique sur les performances diagnostiques de l'infection par *H. pylori*, a priori peu probable, la comparaison des avantages et inconvénients en général des 3 techniques semble justifiée.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité du TRU¹³C dans cette indication ?

Étayer si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

A2

1/ Performances diagnostiques :

Le test respiratoire à l'urée marquée (TRUM) est reconnu comme un test diagnostique fiable d'une infection active par *H. pylori*, ce que confirme l'analyse de ce rapport à partir des 4 études sélectionnées.

Ne permettant pas d'évaluer la nature des lésions endoscopiques et anatomopathologiques, la réalisation d'une gastroscopie reste nécessaire dans cette

indication en cas de résultat positif. D'une part, en raison du risque de développement des lésions préneoplasiques ou néoplasiques gastriques, qui ne semble pas lié à la présence ou non de symptômes digestifs d'appel, et qui pourrait être plus élevé dans la population avec antécédents personnels d'ulcère gastrique ou antécédents familiaux de cancer gastrique. D'autre part, en raison d'un risque plus élevé d'ulcère gastroduodénal latent en rapport avec l'infection en cas d'antécédents personnels d'ulcère gastroduodénal, exposant à un risque élevé de complications notamment hémorragiques après prise d'AINS ou d'aspirine.

2/ conditions de réalisation du test :

Il s'agit d'un test non invasif, sans risque de complication, mais dont la procédure est contraignante : nécessité de s'abstenir de prise récente d'IPP ou d'antibiotiques, achat du kit en pharmacie, réalisation du test en laboratoire à jeun nécessitant les prélèvements d'air expiré avant et 30 minutes après l'ingestion de la solution d'urée, analyse des échantillons le plus souvent centralisée.

3/ Acceptabilité du test par les patients :

En général bonne, mais nécessitant de réaliser les différentes étapes avec notamment une contrainte de temps. En raison de la procédure, test plus difficile à réaliser chez le jeune enfant, ou en cas de difficultés de compréhension.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la sérologie dans cette indication ?

Réponse :

1/Avantages :

-Détection d'une infection active

-Moindre variabilité des performances suivant la nature des tests respiratoires, alors que les tests sérologiques semblent plus hétérogènes. Cependant, la sérologie est de plus en plus centralisée avec utilisation de tests a priori performants, mais pas d'étude récente identifiée.

-Spécificité diagnostique du TRUM considérée en général comme supérieure à la sérologie dans le rapport OHTAC, mais probablement identique en cas de test sérologique performant (cf rapport HAS 2017, 18 ; et étude française comparative de Monteiro et al. Dans ce rapport, 48). Mais, dans cette indication une sensibilité élevée est surtout recherchée, qui ne semble pas différente de la sérologie.

-Chez l'enfant, le test respiratoire est réservé en diagnostic primaire au PTI, suivant les recommandations des pédiatres (38), la sérologie n'étant pas recommandée en raison de la variabilité des performances diagnostiques.

2/Inconvénients :

-Sensibilité nettement diminuée par la prise d'antibiotiques au cours des 4 semaines précédentes ou d'IPP ou cours des 2 semaines précédentes, sans modifications des performances de la sérologie. Idem en cas de gastrectomie partielle (contre-indication du TRUM)

-Ce test est plus contraignant dans sa procédure, mais la sérologie nécessite une prise de sang.

-Ce test est plus coûteux que la sérologie (B60), car il faut rajouter au prix de l'analyse en laboratoire (B65), le prix d'achat du kit (33,75 euros).

A3

-Le non remboursement actuel en diagnostic est un inconvénient majeur pour le patient.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la recherche d'Ag fécal dans cette indication ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

1/ Performances diagnostiques :

*La recherche d'Ag fécal est reconnue comme un test diagnostique fiable d'une infection active par *H. pylori*, ce que confirme l'analyse de ce rapport. Quatre des 6 études sélectionnées ne présentent pas de risque de biais élevé. Globalement, la sensibilité varie de 63,6% à 98,3% plus hétérogènes avec les anticorps polyclonaux et pour la spécificité de 78,9% à 98,3%. Une étude comparant le test fécal au TRUM n'a pas montré de différence significative (55).*

Ne permettant pas d'évaluer la nature des lésions endoscopiques et anatomopathologiques, la réalisation d'une gastroscopie reste nécessaire dans cette indication en cas de résultat positif, comme pour les autres tests non invasifs (cf remarque sur le TRUM).

A4

Se pose la question du choix des anticorps, avec une préférence pour les monoclonaux (Cf A6)

2/ conditions de réalisation du test :

Il s'agit d'un test non invasif, qui impose simplement le recueil des selles, mais nécessite une conservation particulière des selles, ce qui rend le transport onéreux, mais le test pourrait être pratiqué aisément dans un laboratoire de biologie régional après conservation adéquate des selles au laboratoire.

Comme pour le test respiratoire, nécessité de s'abstenir de prise récente d'IPP ou d'antibiotiques.

3/ Acceptabilité du test par les patients :

Il s'agit d'un test fécal, avec ses contraintes propres de recueil des selles, mais qui ne nécessite pas de condition particulière de recueil pour le patient, autre que l'acheminement rapide au laboratoire d'analyse où les selles pourront être stockées dans les conditions requises. L'expérience est limitée en France, mais nous avons connaissance de la réalisation de ce test dans certains hôpitaux publics avec apparemment satisfaction (travail de mémoire de DES de gériatrie à Dijon, à notre connaissance non publié).

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport à la sérologie dans cette indication ?

Réponse :

A5

Les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport à la sérologie recoupent ceux du test respiratoire, à ceci près, que le test fécal est plus commode à réaliser pour le patient, en particulier, l'enfant et le sujet très âgé ou ayant des difficultés de compréhension.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la comparaison entre le TRU¹³C et le test de recherche d'Ag fécal dans cette indication ? Quels sont les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la recherche d'Ag fécal (ou inversement) ?

Réponse :

1/Avantages du TRUM par rapport au du test de recherche d'Ag fécal :

-Moindre variabilité des performances suivant la nature des tests respiratoires, alors que les tests fécaux semblent plus hétérogènes et que certaines recommandations demandent une validation locale (34).

A6

-Cependant, la plupart des recommandations (24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33, 35) concluent à des performances comparables des 2 tests, ce que montre également l'étude française citée dans ce rapport (48).

2/Avantages du test de recherche d'Ag fécal par rapport au TRU¹³C:

-Le test fécal aurait un avantage théorique chez l'enfant et le sujet âgé ou avec des difficultés de compréhension, en raison de sa plus grande facilité de réalisation en diagnostic primaire.

-Le test respiratoire utilise un médicament (urée marquée), certes sans danger, mais dont l'ingestion est nécessaire, alors que le test fécal est réalisé directement sur les selles émises par le patient.

-Par rapport au test respiratoire, le test serait a priori moins coûteux (EIA sur selles) et de réalisation plus simple dans la procédure et au laboratoire.

Dans l'hypothèse où le TRU¹³C et/ou la recherche d'Ag fécal seraient validés, quel est le point de vue de votre organisme sur la mise à disposition via un remboursement de deux ou trois examens dans la même indication ?

Notamment les avantages et/ou inconvénients.

Réponse :

A7

Le test fécal aurait un avantage théorique chez l'enfant et le sujet âgé ou avec des difficultés de compréhension, en raison de sa facilité de réalisation en diagnostic primaire, mais cela ne concernerait que très peu de patients dans l'indication « test non invasif » que ce soit chez l'enfant ou l'adulte selon les recommandations actuelles.

Que ce soit pour le test respiratoire ou le test fécal, leur sensibilité est nettement diminuée par la prise d'antibiotiques au cours des 4 semaines précédentes ou d'IPP ou cours des 2 semaines précédentes, ce qui n'est pas le cas de la sérologie.

On pourrait craindre un risque de mésusage du test respiratoire ou du test de recherche d'Ag fécal détectant une infection active (traitement sans gastroscopie chez le patient avec symptômes digestifs...) avec en plus un surcoût non négligeable du test respiratoire par rapport à la sérologie.

La sérologie, à condition d'utiliser un test garantissant des performances équivalentes aux 2 autres tests, reste à notre avis le meilleur examen dans les indications retenues

chez les patients sans symptôme digestif, en raison de son excellente sensibilité, de sa simplicité et disponibilité et de son faible coût.

En raison de sa sensibilité élevée, la sérologie permet aussi de redresser le diagnostic en cas de résultats faussement négatifs des autres tests dans des circonstances particulières (IPP, antibiotiques, hémorragie digestive, faux négatifs de la culture ou de l'examen histologique...).

*S'agissant des indications des tests non invasifs en diagnostic primaire chez l'adulte (pas d'indication chez l'enfant en dehors du PTI très rare), les prévalences plus élevées de l'infection à *H. pylori* par rapport à la population générale dans les indications retenues les plus fréquentes (antécédents personnels d'ulcère ou antécédents familiaux de cancer gastrique), devraient limiter le risque de faux positif.*

Quel est le point de vue de votre organisme sur les différentes techniques publiées (immunoenzymatique vs immunochromatographique, anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux) dans ce contexte de dépistage ?

Réponse :

A6 *Les 6 études sélectionnées dans ce rapport selon des critères rigoureux sont de qualité variable, 2 études seulement ayant comparé les 2 types d'anticorps avec des résultats peu différents (56, 57), mais avec une tendance en faveur de la supériorité des anticorps monoclonaux (FemtoLab). Cela va dans le sens des recommandations internationales citées dans le rapport (29, 31, 32, 35), mais le niveau de preuve nous paraît faible.*

B – Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* par amplification génique associé à la recherche de résistance aux antibiotiques

Pour rappel, cette indication concerne trois situations selon les recommandations de la HAS de mai 2017 :

- patients adultes symptomatiques (syndrome ulcéreux, dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme [dont dysphagie, amaigrissement, anémie], anémie ferriprive ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée), avec un facteur de risque (personne > 40-45 ans, apparentée à un patient ayant eu un cancer gastrique, ou un autre facteur de risque), avec un lymphome gastrique du MALT ou devant subir une intervention bariatrique, dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients enfants dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients adultes à « faible risque » d'infection à *H. pylori* (voir ci-dessus partie A) pour lesquels un test non invasif réalisé en première intention est positif.

Dans ces indications, ces recommandations préconisent de réaliser une culture bactérienne et un antibiogramme. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si dans ces indications, l'amplification génique (ou PCR) est également valide pour détecter la bactérie et ses résistances aux antibiotiques.

La HAS n'a pas identifié d'études (hormis une chez l'enfant) réalisant le test de référence (culture + histologie + test rapide à l'uréase) pour évaluer la recherche de la bactérie et de ses résistances dans ces trois indications. Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ?

Réponse :

B1 Il n'y a pas à notre connaissance chez l'adulte d'études comparatives des méthodes diagnostiques incluant l'amplification génique (PCR) suivant les critères définis (partie 2.2.2) chez des patients adultes symptomatiques digestifs ou ayant un test de dépistage non invasif positif dans les indications HAS-CNPHGE de 2017 (18).

Sans exclure un effet éventuel du statut clinique sur les performances diagnostiques de l'infection par *H. pylori*, a priori peu probable, la comparaison des avantages et inconvénients en général des différentes techniques, incluant la PCR semble justifiée.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la PCR pour la détection de *H. pylori* dans ces trois indications ?

B2 Étapez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques et des conditions de réalisation du test.

Réponse :

1/Performances diagnostiques

Elles sont considérées d'une manière générale comme excellentes et au moins équivalentes aux autres techniques de référence sur biopsies gastriques et en particulier la culture qui est le gold standard. Elles sont retenues dans les recommandations internationales (25, 29, 34).

Les 5 études réalisées chez l'adulte sélectionnées dans ce rapport sont hétérogènes, et sans test de référence suivant la définition retenue dans PICO, mais restent toutefois pertinentes de notre point de vue, sans risque d'autre biais élevé d'après le rapport (tableau 5).

On dispose aussi de plusieurs études réalisées en France, qui confirment les bonnes performances. Ainsi, l'étude la plus récente réalisée au CNR (avec des résultats optimaux de la culture) (62) montre une sensibilité et une spécificité proche de 100% par rapport à la culture, dont la PCR représente l'alternative éventuelle dans la stratégie diagnostique.

La seule étude menée chez l'enfant, également en France, de bonne qualité méthodologique (tableau 7), a montré une concordance de 100% avec la culture et une sensibilité de 100% et une spécificité de 93% par rapport au test de référence. A signaler une faible prévalence de l'infection dans la population pédiatrique (habituelle en France) expliquant la VPP plus faible.

2/Conditions de réalisation du test

*Des méthodes standardisées sont disponibles et ont été évaluées. Leur mise en œuvre ne semble pas poser de problèmes dans les laboratoires de biologie pratiquant la recherche de *H. pylori*. Elles peuvent être automatisées permettant un grand débit de mesure (cf notamment les discussions interdisciplinaires lors des rencontres du Groupe d'Etudes Français des Hélicobacters). La conservation des biopsies ne nécessite pas de précaution particulière, à l'inverse de la culture.*

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients de la PCR par rapport à la culture pour la détection de *H. pylori* dans ces trois indications ?

Réponse :

B₃

Les 2 principaux avantages de la PCR par rapport à la culture résident dans la facilité d'accès (a priori tous les laboratoires pratiquant la PCR en général) et de réalisation (pas de milieu de transport spécifique, technique automatisée, résultat rapide). Rappelons que pour le gastroentérologue, pratiquant les biopsies lors de la gastroscopie, la nécessité d'un milieu de transport spécifique et d'un acheminement rapide au laboratoire (dans les 48 heures) crée des contraintes limitant l'accès à la culture, d'autant plus que le nombre de centres la pratiquant en routine reste limité (18).

Cependant, la culture reste la méthode de référence, dont il n'est pas possible de se passer dans des situations particulières (caractéristiques des souches, possibilité de détection de la résistance à tous les antibiotiques, la PCR étant limitée actuellement à la clarithromycine).

B₄

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la PCR pour la détection de résistance aux antibiotiques dans ces trois indications ?

Étayer si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques et des conditions de réalisation du test.

Réponse :

1/Performances diagnostiques

L'intérêt de la PCR réside dans la détection combinée et rapide de l'infection par *H. pylori* et également la détection des mutations conférant la résistance à la clarithromycine et à un moindre degré de la lévofloxacine.

Ainsi, l'étude la plus récente réalisée au CNR montre une parfaite corrélation des cas résistants entre culture et PCR (62), de même que l'étude réalisée chez l'enfant (63).

2/Conditions de réalisation du test

Ce sont les conditions de réalisation de la PCR pour les kits disposant de la détection des mutations conférant la résistance.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients de la PCR par rapport à la réalisation d'un antibiogramme pour la détection de résistance aux antibiotiques dans ces trois indications ?

Réponse :

B₅

-Comme souligné dans les fiches sur la pertinence des actes diagnostiques et thérapeutiques de la HAS et du CNPHGE (18), l'intérêt de la PCR en pratique gastroentérologique est de remplacer en première ligne la culture et l'antibiogramme par une PCR permettant la confirmation du diagnostic (technique complémentaire de l'histologie réalisée aussi pour apprécier les lésions muqueuses gastriques, notamment préneoplasiques) et la détection de la résistance à la clarithromycine. Le but étant d'optimiser la stratégie thérapeutique de première ligne.

Selon le point de vue de votre organisme, la PCR va-t-elle remplacer complètement la culture suivie d'un antibiogramme dans ces trois indications ?

Réponse :

B₆

Non, car la culture reste la méthode de référence pour caractériser précisément les souches infectantes en particulier sur le plan génotypique (pathogénicité, virulence...), et pour pratiquer un antibiogramme testant la sensibilité de la souche à tous les antibiotiques, la PCR étant limitée actuellement à la clarithromycine. Ce point est capital en cas d'échec des traitements de première et deuxième ligne recommandés (18).

En revanche, la généralisation de l'usage de la PCR, en cas de remboursement, permettrait de remplacer la culture pour le choix du traitement de première ligne basé sur la sensibilité à la clarithromycine (trithérapie ciblée au lieu de quadrithérapie empirique).

B₇

La HAS n'a pas identifié à ce stade d'études évaluant la PCR associés à une recherche de résistance à la lévofloxacine, et répondant aux critères énoncés dans le PICOT. Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ? Quel est le point de vue de votre

organisme sur la possibilité de détecter une résistance à la lévofloxacine par biologie moléculaire ?

Réponse :

Pas d'études identifiées à notre connaissance selon les critères de sélection, mais d'autres études ne montrant pas de performance diagnostique suffisante, en raison semble-t-il de l'absence de détection de toutes les mutations conférant la résistance à la lévofloxacine.

C – Le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* à l'aide du test de recherche d'antigène fécal

Pour rappel, cette indication concerne les patients (adultes et enfants) traités par une antibiothérapie après détection des résistances (traitement guidé) ou pas (traitement probabiliste), selon les recommandations de la HAS de mai 2017. Dans cette indication, ces recommandations préconisent de réaliser un TRU¹³C. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si, dans cette indication, la recherche d'antigène fécal est également valide.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la recherche d'Ag fécal dans cette indication ? Chez l'adulte ? Chez l'enfant ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

1/Performances diagnostiques

*La recherche d'Ag fécal est reconnue comme un test diagnostique fiable d'une infection active par *H. pylori*, aussi bien avant qu'après traitement (recommandations 24, 25, 27, 29, 35, 31, 2, ce que confirme l'analyse de ce rapport.*

Les 6 études recensées selon le mode de sélection, sont hétérogènes sur plusieurs points comme souligné dans le rapport, notamment sur le plan de la qualité méthodologique. Néanmoins, pour des taux d'éradication compris entre 80 et 90% les valeurs de sensibilité sont homogènes, égale ou supérieure à 90%. Les valeurs prédictives négatives sont proches de 100% et les valeurs prédictives positives correctes. Les performances ne sont pas différentes de celles du test respiratoire dans 2 études italiennes (64, 66). Dans l'autre étude italienne (67), de meilleure qualité méthodologique, la recherche d'Ag fécal a de moins bonnes sensibilité et valeur prédictive positive que le test respiratoire, mais le test avec anticorps polyclonaux était le même que dans les 2 études précédentes (tableau 9). Une autre étude, également italienne et sans risque de biais majeur, montre une sensibilité moindre du test fécal (aussi bien avec anticorps monoclonaux que polyclonaux) par rapport au test respiratoire (65). La dernière étude réalisée à Taiwan n'a pas montré de performances différentes du test fécal et du test respiratoire avec des valeurs de sensibilité et spécificité supérieure à 90% (55).

Les 3 études recensées chez l'enfant sont de qualité méthodologique variable, toutes ayant au moins un risque de biais élevé. Comme les précédentes, aucune n'a été réalisée en France. Les taux d'éradication étaient compris entre 73 et 85%. L'étude algérienne (68) a utilisé comme référence le test respiratoire avec une sensibilité de 78,6% avec les anticorps monoclonaux, qui était de 100% par rapport au diagnostic sur biopsies gastriques (culture et/ou histologie).

Que ce soit pour le test respiratoire ou le test fécal, la sensibilité est nettement diminuée par la prise d'antibiotiques au cours des 4 semaines précédentes ou d'IPP ou cours des 2 semaines précédentes.

2/Conditions de réalisation du test et acceptabilité par les patients :

Mêmes remarques que pour la réponse A4

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport au TRU¹³C dans cette indication ? Chez l'adulte ? Chez l'enfant ?

C₂

Réponse :

Concernant les performances diagnostiques, les résultats obtenus avec la recherche d'antigène fécal semblent plus hétérogènes et parfois inférieurs (cf réponse C1) à ceux du test respiratoire, mais globalement satisfaisants chez l'adulte et l'enfant.

Le test fécal aurait un avantage théorique chez l'enfant et le sujet âgé ou avec des difficultés de compréhension, en raison de sa facilité de réalisation.

Dans l'hypothèse où le test de recherche d'Ag fécal serait validé, quel est le point de vue de votre organisme sur la mise à disposition via un remboursement de deux examens dans la même indication ?

Notamment les avantages et/ou inconvénients.

C₃

Réponse :

Le test fécal pourrait être moins performant que le test respiratoire, mais avec une plus grande facilité de réalisation chez certains patients.

On pourrait envisager un remboursement du test fécal, mais globalement, le test respiratoire remboursé s'est largement implanté en France pour le contrôle d'éradication, alors qu'il ne semble y avoir qu'une expérience très limitée du test fécal. La nécessité de disposer d'un 2^{ème} test de contrôle d'éradication remboursé nous semble de ce fait relative.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les différentes techniques publiées (immunoenzymatique vs immunochromatographique, anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux) dans ce contexte de suivi de traitement ?

C₄

Réponse :

Seule l'étude de Manes et al. (65), a comparé les 2 types de tests, en montrant la supériorité des anticorps monoclonaux, ce qui va dans le sens des recommandations internationales.

L'étude chinoise (69) en contrôle d'éradication chez l'enfant ne met pas en évidence de différence entre les 2 types d'anticorps, mais l'effectif étudié est faible (N=37)

D – Autres questions

D1 Estimez-vous que le document transmis reflète les données publiées dans la littérature ?

Veillez préciser dans le cas contraire les données non prises en compte et répondant aux critères de sélection énoncés à partir de la page du rapport provisoire¹.

Réponse :

Oui

D2 L'analyse présentée dans ce rapport vous semble-t-elle cohérente, objective et précise ?

Réponse :

Oui

D3 En termes de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ? (NB : une relecture de correction typographique et orthographique sera effectuée, il s'agit ici de la lisibilité en termes d'articulations et de déroulé du texte).

Veillez préciser dans le cas contraire les éléments à clarifier.

Réponse :

Page 9 : la référence 19 ne correspond pas aux recommandations de la Société Française de Pédiatrie.

Page 32 : les résultats pour la recherche d'antigène fécal correspondent à l'annexe 10 et non 9 citée.

Effectivement des corrections typographiques sont nécessaires, en particulier à certains endroits PICO et non PICOT.

D4 Commentaires complémentaires

Réponse :

Les parties prenantes seront-elles sollicitées pour donner leur avis sur la synthèse et les conclusions ?

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

¹ De nombreuses publications ont été identifiées mais non retenues car elles ne répondaient pas aux critères définis à partir des recommandations de la HAS de mai 2017 et synthétisés dans le PICOT (cf. chapitre 2.3 - Sélection des documents identifiés).

Réponses du Conseil national professionnel d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI)



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

A – Le dépistage de l'infection à *H. pylori* à l'aide du TRU¹³C ou de la recherche d'antigène fécal

Pour rappel, cette indication concerne les personnes (ou les patients) adultes sans symptôme digestif, mais à risque d'infection par *H. pylori*. Selon les recommandations de la HAS de mai 2017, cette population présente les caractéristiques suivantes : âge < 40-45 ans et apparenté à un patient ayant eu un cancer gastrique, avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ou avec purpura thrombopénique immunologique. Dans cette indication, ces recommandations préconisent de réaliser une sérologie. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si dans cette indication, le TRU¹³C et/ou la recherche d'antigène fécal sont également valides.

A1

La HAS n'a pas identifié d'études ayant évalué le TRU¹³C ou le test de recherche d'antigène fécal dans cette population « de personnes ou patients adultes sans symptôme digestif » (voir ci-dessus). Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ?

Réponse :

Non

A2

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité du TRU¹³C dans cette indication ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

L'usage du TRU dans cette indication semble valide simple et performante.

A3

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la sérologie dans cette indication ?

Réponse :

La spécificité du TRUC dans cette indication est supérieure à la sérologie et doit pouvoir éviter de réaliser des endoscopies ou des traitements antibiotiques inutiles.

A4

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la recherche d'Ag fécal dans cette indication ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

Les performances des différents tests de recherche d'Ag fécal n'ont pas tous des performances égales. Ce test est très bien accepté chez l'enfant mais un peu moins bien chez l'adulte.

A5

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport à la sérologie dans cette indication ?

Réponse :

Il n'y a pas d'avantage en France.

A6

Quel est le point de vue de votre organisme sur la comparaison entre le TRU¹³C et le test de recherche d'Ag fécal dans cette indication ? Quels sont les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la recherche d'Ag fécal (ou inversement) ?

Réponse :

Le TRUC a de meilleures performances et est possiblement mieux accepté par les patients.

Avantages du TRU : excellentes performances aussi bien en diagnostic qu'en test d'éradication.

Inconvénients : aller faire le test au laboratoire.

Avantages de l'antigène fécal/ Il suffit d'amener les selles au laboratoire.

Inconvénients : les tests ne sont pas d'égale performance et faible adhésion des patients adultes.

A7

Dans l'hypothèse où le TRU¹³C et/ou la recherche d'Ag fécal seraient validés, quel est le point de vue de votre organisme sur la mise à disposition via un remboursement de deux ou trois examens dans la même indication ?

Notamment les avantages et/ou inconvénients.

Réponse :

Un algorithme simple doit être proposé en positionnant le TRUC en première intention et la sérologie en alternative en cas de non indication du TRUC (Prise d'IPP ou d'antibiotiques).

A6

Quel est le point de vue de votre organisme sur les différentes techniques publiées (immunoenzymatique vs immunochromatographique, anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux) dans ce contexte de dépistage ?

Réponse :

Non compétant.

B – Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* par amplification génique associé à la recherche de résistance aux antibiotiques

Pour rappel, cette indication concerne trois situations selon les recommandations de la HAS de mai 2017 :

- patients adultes symptomatiques (syndrome ulcéreux, dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme [dont dysphagie, amaigrissement, anémie], anémie ferriprive ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée), avec un facteur de risque (personne > 40-45 ans, apparentée à un patient ayant eu un cancer gastrique, ou un autre facteur de risque), avec un lymphome gastrique du MALT ou devant subir une intervention bariatrique, dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients enfants dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients adultes à « faible risque » d'infection à *H. pylori* (voir ci-dessus partie A) pour lesquels un test non invasif réalisé en première intention est positif.

Dans ces indications, ces recommandations préconisent de réaliser une culture bactérienne et un antibiogramme. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si dans ces indications, l'amplification génique (ou PCR) est également valide pour détecter la bactérie et ses résistances aux antibiotiques.

B₁

La HAS n'a pas identifié d'études (hormis une chez l'enfant) réalisant le test de référence (culture + histologie + test rapide à l'uréase) pour évaluer la recherche de la bactérie et de ses résistances dans ces trois indications. Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ?

Réponse :

Non

B₂

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la PCR pour la détection de *H. pylori* dans ces trois indications ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques et des conditions de réalisation du test.

Réponse :

La PCR est valide dans ces trois indications.

La sensibilité et la spécificité de la PCR varient selon les techniques utilisées (PCR temps réel maison ou kits commercialisés) mais se situent au-delà de 90%.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients de la PCR par rapport à la culture pour la détection de *H. pylori* dans ces trois indications ?

Réponse :

B₃ *La PCR a l'avantage d'être réalisable facilement dans de nombreux laboratoires de ville ne disposant pas de temps de technicien et de compétences microbiologique nécessaires pour réaliser des cultures. Le circuit pré analytique est peut être moins contraignant et donc gage d'une meilleur qualité des résultats. La PCR peut ainsi être un outil diagnostic pragmatique pour la confirmation diagnostic d'une infection à HP.*

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la PCR pour la détection de résistance aux antibiotiques dans ces trois indications ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques et des conditions de réalisation du test.

Réponse :

B₄ *En France la PCR est valide pour la détection de la résistance à la clarythromycine. Elle ne répond pas à la question de la résistance aux autres antibiotiques à l'inverse de la culture.*

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients de la PCR par rapport à la réalisation d'un antibiogramme pour la détection de résistance aux antibiotiques dans ces trois indications ?

Réponse :

B₅ *La PCR a l'avantage d'être réalisable facilement dans de nombreux laboratoires de ville ne disposant pas de temps de technicien et de compétences microbiologique nécessaires pour réaliser des cultures. Le circuit pré analytique est peut-être moins contraignant et donc gage d'une meilleur qualité des résultats. La PCR peut ainsi être un outil diagnostic pragmatique pour la documentation de la sensibilité à la clarythromycine et donc permettre une prescription large de traitement « documenté » moins lourd autant concernant la durée (10j vs 14j) que l'impact écologique puisque le traitement de 14 jours comporte 3 antibiotiques dont du métronidazole. Cependant elle ne permet de tester la sensibilité d'autres molécules et pourrait être mis en défaut en cas de modification de l'épidémiologie moléculaire de la résistance à la clarythromycine puisque seulement quelques mutations sont recherchées (La mutation A2142T, bien que peu fréquente, n'est pas détectée par certains kits par exemple. Cette discordance peut être rattrapée par la comparaison des résultats de la PCR avec l'antibiogramme).*

Selon le point de vue de votre organisme, la PCR va-t-elle remplacer complètement la culture suivie d'un antibiogramme dans ces trois indications ?

Réponse :

La PCR ne doit pas remplacer la culture suivie d'un antibiogramme lorsque cela est possible pour le laboratoire.

B₆

Il est indispensable de maintenir la réalisation de culture et d'antibiogramme pour suivre l'épidémiologie de la résistance sur l'ensemble du territoire et dans des structures non expertes. La réalisation d'antibiogramme uniquement dans des centres experts crée un biais de recrutement entraînant une sur évaluation de la résistance aux antibiotiques puisqu'ils centraliseront les prélèvements des patients en échec d'éradication.

Par ailleurs la réalisation de cultures et d'antibiogramme dans les CHU, CHG et les grosses structures de laboratoire de ville privé est nécessaire pour créer ou maintenir les compétences techniques nécessaires à la réalisation de ces examens qui restent indispensables et incontournable en cas de résistance secondaire ou d'échec thérapeutique.

La HAS n'a pas identifié à ce stade d'études évaluant la PCR associés à une recherche de résistance à la lévofloxacine, et répondant aux critères énoncés dans le PICOT. Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ? Quel est le point de vue de votre organisme sur la possibilité de détecter une résistance à la lévofloxacine par biologie moléculaire ?

B₇

Réponse :

Des études sont en cours permettant de détecter la résistance à la lévofloxacine par PCR mais le grand nombre de mutations responsables de la résistance à la lévofloxacine complique la tâche.

C – Le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* à l'aide du test de recherche d'antigène fécal

Pour rappel, cette indication concerne les patients (adultes et enfants) traités par une antibiothérapie après détection des résistances (traitement guidé) ou pas (traitement probabiliste), selon les recommandations de la HAS de mai 2017. Dans cette indication, ces recommandations préconisent de réaliser un TRU¹³C. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si, dans cette indication, la recherche d'antigène fécal est également valide.

C1 Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la recherche d'Ag fécal dans cette indication ? Chez l'adulte ? Chez l'enfant ?

Étayer si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

Non compétant.

C2 Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport au TRU¹³C dans cette indication ? Chez l'adulte ? Chez l'enfant ?

Réponse :

Non compétant.

C3 Dans l'hypothèse où le test de recherche d'Ag fécal serait validé, quel est le point de vue de votre organisme sur la mise à disposition via un remboursement de deux examens dans la même indication ?

Notamment les avantages et/ou inconvénients.

Réponse :

Non compétant.

C4 Quel est le point de vue de votre organisme sur les différentes techniques publiées (immunoenzymatique vs immunochromatographique, anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux) dans ce contexte de suivi de traitement ?

Réponse :

Non compétant.

D – Autres questions

Estimez-vous que le document transmis reflète les données publiées dans la littérature ?

D1 *Veuillez préciser dans le cas contraire les données non prises en compte et répondant aux critères de sélection énoncés à partir de la page du rapport provisoire¹.*

Réponse :

Oui

L'analyse présentée dans ce rapport vous semble-t-elle cohérente, objective et précise ?

Réponse :

Partiellement objective. Concernant la réalisation de culture et d'antibiogramme, le rapport note page 13 : « Elle est délicate et difficile en raison des exigences de transport des biopsies, de la croissance lente et des conditions de culture spécifiques (peu de centres expérimentés) (40) ». La culture avec antibiogramme est la technique de référence, et la seule permettant d'établir la sensibilité de la souche pour plusieurs antibiotiques. De plus, aucune technologie ou matériel non déjà présent dans l'ensemble des laboratoires de biologie français n'est nécessaire. Dans le rapport de la HAS, la technique de référence est balayée d'une phrase et d'une unique. Pourtant, de nombreux microbiologistes de terrain s'accordent pour dire que la réalisation d'antibiogramme n'est pas plus complexe que pour d'autres bactéries, elle est seulement plus longue. Il existe par ailleurs des milieux de transport de biopsies adaptés sans avoir recours à la carboglace comme cela est indiqué de le texte. Après avoir obtenu une culture (4 à 7j) l'antibiogramme est rendu en 3 j.

D2 *Il semblerait que la non promotion de la réalisation des antibiogrammes d'HP dans la pratique courante soit le fait de personnes désirant s'approprier le monopole de la culture entraînant une perte des compétences de bactériologistes déjà familiarisés avec cette culture.*

La SPILF est particulièrement attachée à la réalisation d'antibiogramme, une étude récente (doi: 10.1093/jac/dkz046) montre des taux d'éradications de plus de 90% avec une bithérapie associant amoxicilline 750 mg x4 /j plus IPP. Ce schéma thérapeutique ne comprend pas de clarythromycine et le succès thérapeutique est attribué à l'optimisation de l'usage de l'amoxicilline en augmentant la dose et en fractionnant les prises. Il est probable que ce type de stratégie soit rapidement adopté car efficace, écologique et participant à une logique de bon usage des antibiotiques. Dans ce cas, la stratégie basée sur la détection de la résistance à la clarythromycine par PCR n'aurait aucun sens et la culture serait indispensable pour surveiller l'évolution des taux de résistance à l'amoxicilline bien que ceux-ci soient très bas. L'infection à HP est une pathologie bactérienne similaire à toutes les infections bactériennes, elle nécessite une identification, une culture et un usage optimisé des antibiotiques. Dans les autres infections bactériennes comme les mycobactériose, les techniques moléculaires sont complémentaires aux cultures.

¹ De nombreuses publications ont été identifiées mais non retenues car elles ne répondaient pas aux critères définis à partir des recommandations de la HAS de mai 2017 et synthétisés dans le PICOT (cf. chapitre 2.3 - Sélection des documents identifiés).

Enfin, la mise à disposition de multiples techniques de diagnostics non invasif comme l'antigène fécal présente un risque de mésusage pouvant entraîner une prescription ou maitrisée de traitement probabiliste de 14 jours aux conséquences écologique potentielle lourde.

D3

En termes de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ? (NB : une relecture de correction typographique et orthographique sera effectuée, il s'agit ici de la lisibilité en termes d'articulations et de déroulé du texte).

Veuillez préciser dans le cas contraire les éléments à clarifier.

Réponse :

Non

Commentaires complémentaires

D4

Réponse :

Une incitation de la HAS à la réalisation de culture avec antibiogramme devrait être entreprise afin de permettre une augmentation des traitements adaptés par rapport aux traitements probabilistes.

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Réponses du Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNP-BAIHH)



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

A – Le dépistage de l'infection à *H. pylori* à l'aide du TRU¹³C ou de la recherche d'antigène fécal

Pour rappel, cette indication concerne les personnes (ou les patients) adultes sans symptôme digestif, mais à risque d'infection par *H. pylori*. Selon les recommandations de la HAS de mai 2017, cette population présente les caractéristiques suivantes : âge < 40-45 ans et apparenté à un patient ayant eu un cancer gastrique, avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ou avec purpura thrombopénique immunologique. Dans cette indication, ces recommandations préconisent de réaliser une sérologie. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si dans cette indication, le TRU¹³C et/ou la recherche d'antigène fécal sont également valides.

La HAS n'a pas identifié d'études ayant évalué le TRU¹³C ou le test de recherche d'antigène fécal dans cette population « de personnes ou patients adultes sans symptôme digestif » (voir ci-dessus). Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ?

A1

Réponse :

Une critique de ces deux méthodes est faite dans l'article *Anticancer Res. 2019 Mar;39(3):1091-1104. doi: 10.21873/anticancer.13218. GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for Helicobacter pylori Infection and Its Clinical Sequelae. A Critical Review.* Syrjänen K1,2, Eskelinen M3, Peetsalu A4, Sillakivi T4, Sipponen P5, Härkönen M6, Paloheimo L7, Mäki M7, Tiusanen T7, Suovaniemi O6,7, DiMARIO F8, Fan ZP9 avec plusieurs références.

A2

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité du TRU¹³C dans cette indication ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

À notre connaissance, le TRU¹³C est surtout recommandé pour vérifier la guérison après traitement anti-helicobacter, 6 semaines après l'arrêt des atb et des antiH2.

A3

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la sérologie dans cette indication ?

Réponse :

L'inconvénient majeur du TRU¹³C est qu'il n'est pratiqué que par de rares laboratoires qui en ont l'exclusivité du fait de l'équipement nécessaire. L'avantage pourrait être de ne pas avoir à faire de ponction sanguine mais en fait la ponction sanguine est un acte très courant.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la recherche d'Ag fécal dans cette indication ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

- A4** Réponse :
La recherche de l'antigène fécal est intéressant mais difficile à réaliser du fait là encore du recueil de selles (dépend du patient, fait à la maison, doivent être rapportées au laboratoire...) et de leur conservation au froid. Ces conditions font que la sensibilité est probablement en défaut en pratique courante contrairement aux données qui peuvent être obtenues lors d'études pendant lesquelles l'attention aux prélèvements de selles est importante.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport à la sérologie dans cette indication ?

- A5** Réponse :
La sérologie a l'avantage d'être réalisée sur la ponction sanguine faite au laboratoire. L'avantage pratique de l'antigène fécal est important chez l'enfant pour lequel on ne veut pas faire de prélèvement sanguin. On voudrait alors que la VPP soit intéressante (même si dépend du test utilisé) donc utiliser le test qui a la plus forte spécificité. Effectivement en France la prévalence chez les enfants étant plus faible que dans les études citées, la spécificité doit être proche de 100 %.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la comparaison entre le TRU¹³C et le test de recherche d'Ag fécal dans cette indication ? Quels sont les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la recherche d'Ag fécal (ou inversement) ?

- A6** Réponse :
À notre connaissance, comme dit précédemment, le TRU13C est limité à de rares laboratoires ce qui complique sa pratique. Les tests d'antigène fécal peuvent être de réalisation courante dans tout LABM. A l'inverse, l'antigène fécal nécessite le recueil des selles et leur apport au laboratoire en le conservant, ce qui est toujours difficile en pratique pour les personnes, en particulier non malades (ici pas de symptômes, pas de diarrhée).

Dans l'hypothèse où le TRU¹³C et/ou la recherche d'Ag fécal seraient validés, quel est le point de vue de votre organisme sur la mise à disposition via un remboursement de deux ou trois examens dans la même indication ?

- A7** *Notamment les avantages et/ou inconvénients.*
Réponse :
Nous sommes plutôt favorables à l'existence de plusieurs types d'examen afin de pouvoir dépister le plus possible les infections à *Helicobacter pylori* qui méritent d'être détectées et traitées le plus précocement possible.

A6

Quel est le point de vue de votre organisme sur les différentes techniques publiées (immunoenzymatique vs immunochromatographique, anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux) dans ce contexte de dépistage ?

Réponse :

La spécificité doit être le critère majeur à prendre en compte, ce qui est en faveur des anticorps monoclonaux et des tests immunoenzymatiques.

B – Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* par amplification génique associé à la recherche de résistance aux antibiotiques

Pour rappel, cette indication concerne trois situations selon les recommandations de la HAS de mai 2017 :

- patients adultes symptomatiques (syndrome ulcéreux, dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme [dont dysphagie, amaigrissement, anémie], anémie ferriprive ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée), avec un facteur de risque (personne > 40-45 ans, apparentée à un patient ayant eu un cancer gastrique, ou un autre facteur de risque), avec un lymphome gastrique du MALT ou devant subir une intervention bariatrique, dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients enfants dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients adultes à « faible risque » d'infection à *H. pylori* (voir ci-dessus partie A) pour lesquels un test non invasif réalisé en première intention est positif.

Dans ces indications, ces recommandations préconisent de réaliser une culture bactérienne et un antibiogramme. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si dans ces indications, l'amplification génique (ou PCR) est également valide pour détecter la bactérie et ses résistances aux antibiotiques.

La HAS n'a pas identifié d'études (hormis une chez l'enfant) réalisant le test de référence (culture + histologie + test rapide à l'uréase) pour évaluer la recherche de la bactérie et de ses résistances dans ces trois indications. Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ?

Réponse :

L'article suivant compare la PCR et l'histologie et la culture. Il a été fait dans une équipe clinique experte sur l'infection à *H. Pylori* et où les patients ont sûrement été bien catégorisés (peut être avec tests à l'uréase même si cela n'est pas comparé avec la PCR).

B1

Gastroenterol Clin Biol. 2007 Oct;31(10):792-5. Routine use of real-time PCR for detection of *Helicobacter pylori* and of clarithromycin resistance mutations. Tankovic J1, Chaumette-Planckaert MT, Deforges L, Launay N, Le Glaunec JM, Soussy CJ, Delchier JC.

Cet autre papier étudie la corrélation quantitative entre la culture, l'histologie et le TRU13C et montre peu de corrélation.

Gastroenterol Clin Biol. 1998 Apr;22(4):407-12. [Comparison of quantifying *Helicobacter pylori* gastric infection by culture, histology and C13 urea breath test].

[Article in French] Auroux J1, Lamarque D, Tankovic J, Benamouzig R, Mahé S, Chaumette MT, Delchier JC.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la PCR pour la détection de *H. pylori* dans ces trois indications ?

Étayer si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques et des conditions de réalisation du test.

B₂

Réponse :

La sensibilité et la spécificité de la PCR sont très bonnes lorsque ce test est réalisé sur les biopsies gastriques. Dans ces 3 indications, comme la prévalence est assez élevée, si la PCR est positive cela permet de traiter le patient rapidement.

La détection conjointe de la résistance aux antibiotiques, en particulier à la clarithromycine, permet de choisir le meilleur traitement en première intention.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients de la PCR par rapport à la culture pour la détection de *H. pylori* dans ces trois indications ?

Réponse :

B₃

À notre connaissance et selon les résultats obtenus dans plusieurs laboratoires, la culture est fastidieuse, dépend de nombreuses conditions (délai court entre prélèvement et mise en culture, utilisation de milieux frais, incubation en micro-aérophilie contrôlée, expertise du technicien et du biologiste). Au total la culture peut être positive dans seulement 50 % des cas, et donc est souvent abandonnée par le laboratoire.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la PCR pour la détection de résistance aux antibiotiques dans ces trois indications ?

Étayer si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques et des conditions de réalisation du test.

B₄

Réponse :

La détection de la résistance est toujours justifiée et utile mais seulement pour les antibiotiques et pour les résistances qui sont associées à des mutations connues et ponctuelles, donc la clarithromycine, les fluoroquinolones, éventuellement la rifampicine si la résistance s'étend. La résistance au métronidazole ne peut pas être détectée avec un test moléculaire jusqu'à présent.

Les éventuels résultats discordants avec la culture (faux S ou faux R) sont soit dues à plusieurs populations (hétérorésistance), ce qui est bien connu pour *H. pylori* dans l'estomac, soit à des mécanismes rares non liés aux mutations les plus fréquentes.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients de la PCR par rapport à la réalisation d'un antibiogramme pour la détection de résistance aux antibiotiques dans ces trois indications ?

Réponse :

B₅

L'avantage sur la culture est évident car elle est plus souvent positive et plus facile à réaliser que la culture et encore plus que la subculture de *H. pylori* (conversion rapide en stade de croissance incultivable lors de la subculture) nécessaire à la réalisation de l'antibiogramme.

L'inconvénient est le risque de contamination d'ADN mais celui-ci est faible lorsque l'équipe a une formation et une expérience et est bien organisée (salles de pre-PCR).

Selon le point de vue de votre organisme, la PCR va-t-elle remplacer complètement la culture suivie d'un antibiogramme dans ces trois indications ?

Réponse :

B₆

Oui sauf dans les laboratoires de références qui ont besoin de surveiller la résistance au métronidazole et à l'amoxicilline (voir article 14. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, Bessède E, Lehours P, Mégraud F. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug;22(8):715-8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.06.003. Epub 2016 Jun 23.

La HAS n'a pas identifié à ce stade d'études évaluant la PCR associés à une recherche de résistance à la lévofloxacine, et répondant aux critères énoncés dans le PICOT. Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ? Quel est le point de vue de votre organisme sur la possibilité de détecter une résistance à la lévofloxacine par biologie moléculaire ?

Réponse :

B₇

Le test HelicoDR fait la détection moléculaire de la résistance à la lévofloxacine. Il est décrit dans l'article suivant : Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, Corbel C, Lascos C, Deforges L, Soussy CJ, Delchier JC, Mégraud F. J Clin Microbiol. 2009 Nov;47(11):3600-7. doi: 10.1128/JCM.00744-09. Epub 2009 Sep 16.

Helicobacter. 2017 Dec;22(6). doi: 10.1111/hel.12447. Epub 2017 Oct 23. GenoType® HelicoDR test in comparison with histology and culture for *Helicobacter pylori* detection and identification of resistance mutations to clarithromycin and fluoroquinolones. Pastukh N1, Binyamin D1,2, On A2,3, Paritsky M2,4, Peretz A1,2.

World J Gastroenterol. 2016 Sep 7;22(33):7587-94. doi: 10.3748/wjg.v22.i33.7587. Detection of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in Brazil: A national survey. Sanches BS1, Martins GM1, Lima K1, Cota B1, Moretzsohn LD1, Ribeiro LT1, Breyer HP1, Maguilnik I1, Maia AB1, Rezende-Filho J1, Meira AC1, Pinto H1, Alves E1, Mascarenhas R1, Passos R1, de Souza JD1, Trindade OR1, Coelho LG1.

C – Le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* à l'aide du test de recherche d'antigène fécal

Pour rappel, cette indication concerne les patients (adultes et enfants) traités par une antibiothérapie après détection des résistances (traitement guidé) ou pas (traitement probabiliste), selon les recommandations de la HAS de mai 2017. Dans cette indication, ces recommandations préconisent de réaliser un TRU¹³C. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si, dans cette indication, la recherche d'antigène fécal est également valide.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la recherche d'Ag fécal dans cette indication ? Chez l'adulte ? Chez l'enfant ?

Étayer si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

C₁

Réponse :

Compte tenu de la difficulté de réaliser le test TRU¹³C en pratique courante, la recherche d'antigène peut être pertinente, en particulier chez l'enfant où cela est plus facile à réaliser et acceptable.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport au TRU¹³C dans cette indication ? Chez l'adulte ? Chez l'enfant ?

C₂

Réponse :

Chez l'adulte, la détection de l'antigène fécal serait moins sensible que le TRU¹³C (risque de faux négatif). Chez l'enfant ce risque est compensé par la facilité du test et la difficulté du test respiratoire.

Dans l'hypothèse où le test de recherche d'Ag fécal serait validé, quel est le point de vue de votre organisme sur la mise à disposition via un remboursement de deux examens dans la même indication ?

C₃

Notamment les avantages et/ou inconvénients.

Réponse :

Il est utile d'avoir les deux tests car dans plus de 50% des cas, il n'y a pas de test de confirmation de négativité après traitement (perdu de vue, manque de suivi, difficulté de faire les tests).

C₄

Quel est le point de vue de votre organisme sur les différentes techniques publiées (immunoenzymatique vs immunochromatographique, anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux) dans ce contexte de suivi de traitement ?

Réponse :

Les tests les plus sensibles sont les plus indiqués afin d'avoir une VPN élevée.
Voir la publication Burucoa et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, Raymond J, Fauchère JL. *Helicobacter*. 2013 Jun;18(3):169-79. doi: 10.1111/hel.12030. Epub 2013 Jan 14.

D – Autres questions

D1 Estimez-vous que le document transmis reflète les données publiées dans la littérature ?

Veuillez préciser dans le cas contraire les données non prises en compte et répondant aux critères de sélection énoncés à partir de la page du rapport provisoire¹.

Réponse :

Il pourrait y avoir plus de références utiles.

D2 L'analyse présentée dans ce rapport vous semble-t-elle cohérente, objective et précise ?

Réponse :

Oui

D3 En termes de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ? (NB : une relecture de correction typographique et orthographique sera effectuée, il s'agit ici de la lisibilité en termes d'articulations et de déroulé du texte).

Veuillez préciser dans le cas contraire les éléments à clarifier.

Réponse :

C'est bien fait, bonne lisibilité et forme.

Commentaires complémentaires

D4 *Réponse :*
Il est très utile d'inciter les médecins et les biologistes à s'intéresser au dépistage de l'infection à Helicobacter pylori, à son diagnostic, et à son traitement.

Cette infection est trop souvent encore négligée alors que si elle est guérie, c'est pour la vie !!!

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

¹ De nombreuses publications ont été identifiées mais non retenues car elles ne répondaient pas aux critères définis à partir des recommandations de la HAS de mai 2017 et synthétisés dans le PICOT (cf. chapitre 2.3 - Sélection des documents identifiés).

Réponses du Centre national de référence des campylobacters et des hélicobacters (CNRCH)



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

A – Le dépistage de l'infection à *H. pylori* à l'aide du TRU¹³C ou de la recherche d'antigène fécal

Pour rappel, cette indication concerne les personnes (ou les patients) adultes sans symptôme digestif, mais à risque d'infection par *H. pylori*. Selon les recommandations de la HAS de mai 2017, cette population présente les caractéristiques suivantes : âge < 40-45 ans et apparenté à un patient ayant eu un cancer gastrique, avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ou avec purpura thrombopénique immunologique. Dans cette indication, ces recommandations préconisent de réaliser une sérologie. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si dans cette indication, le TRU¹³C et/ou la recherche d'antigène fécal sont également valides.

La HAS n'a pas identifié d'études ayant évalué le TRU¹³C ou le test de recherche d'antigène fécal dans cette population « de personnes ou patients adultes sans symptôme digestif » (voir ci-dessus). Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ?

A1 Réponse :
Non effectivement ce type d'étude n'existe pas dans la littérature, probablement parce qu'il n'est pas habituel de rechercher *H. pylori* chez des sujets sains. La sérologie a été surtout utilisée pour des nombreuses études de séroprévalence épidémiologiques. Vous citez dans vos références la publication de Monteiro L et al. (Am J Gastroenterol 2001) qui va dans le sens d'une intégration possible des tests de détection antigénique de *H. pylori* dans les selles sans que cela soit précisément décrit dans la population que vous définissez plus haut.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité du TRU¹³C dans cette indication ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

A2 Réponse :
La validité du TRU¹³C dans cette indication est a priori très bonne car le TRU¹³C est considéré comme le meilleur test non-invasif (VPP et VPN excellentes) à condition que le patient ne soit pas sous IPP.
Il n'y a pas de problème de conservation (transport à température ambiante) à condition que les tubes soient bien fermés. Le TRU¹³C est bien accepté par les patients et peut être utilisé chez la femme enceinte et chez l'enfant en âge de comprendre comment souffler dans un tube.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la sérologie dans cette indication ?

A3

Réponse

Avantages : Le TRU¹³C détecte une infection active contrairement à la sérologie qui peut rester positive en cas d'infection ancienne même si les cas sont rares en l'absence d'éradication par un traitement antibiotique. Le TRU¹³C est vraiment un test non invasif contrairement à la sérologie qui nécessite une piqure veineuse.

Inconvénients : L'approche permettant la réalisation du test peut être perçue comme complexe. Le patient doit se faire prescrire le test, l'acheter en Pharmacie, se rendre dans un laboratoire d'analyses médicales, y passer 30-45 min le temps de réaliser le test qui par la suite est envoyé dans un laboratoire spécialisé.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la recherche d'Ag fécal dans cette indication ?

A4

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

Réponse :

Les performances sont presque aussi bonnes que le TRU¹³C.

Cette recherche est à considérer quand le TRU¹³C ne peut être réalisé notamment chez les enfants en bas âges incapables de souffler dans des tubes.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport à la sérologie dans cette indication ?

A5

Réponse :

Avantages : La recherche d'antigènes fécaux est potentiellement réalisable au coup par coup contrairement à la sérologie faite habituellement en série. Les performances des tests ELISA ou immunochromatographiques rapides dernières générations sont comparable au TRU¹³C. Un autre avantage est que les laboratoires d'analyses médicales pourront réaliser eux-mêmes les tests sans avoir potentiellement à les transmettre à un laboratoire spécialisé.

Inconvénients : Conservation à +4°C des échantillons de selles. Problème d'acceptabilité chez l'adulte de donner ses selles.

A6

Quel est le point de vue de votre organisme sur la comparaison entre le TRU¹³C et le test de recherche d'Ag fécal dans cette indication ? Quels sont les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la recherche d'Ag fécal (ou inversement) ?

Réponse :

cf. réponses A4 et A5.

Dans l'hypothèse où le TRU¹³C et/ou la recherche d'Ag fécal seraient validés, quel est le point de vue de votre organisme sur la mise à disposition via un remboursement de deux ou trois examens dans la même indication ?

Notamment les avantages et/ou inconvénients.

Réponse :

A7 *Avis plutôt favorable car chaque test a une utilisation plutôt spécifique (recherche d'Ag fécal chez l'enfant par exemple). Il y a un risque limité que les trois tests soient prescrits en même temps.*

La recherche d'antigènes dans les selles sera disponible dans tous les laboratoires d'analyses médicales mais ne renseignera pas sur la sensibilité aux macrolides. La place de ces tests est donc plus en contrôle de traitement d'éradication qu'en primo diagnostic où nous prôtons une antibiothérapie ciblée.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les différentes techniques publiées (immunoenzymatique vs immunochromatographique, anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux) dans ce contexte de dépistage ?

Réponse :

A6 *Il y a un avantage net en termes de sensibilité et spécificité pour les tests utilisant des Ac monoclonaux. Les tests ELISA constituent la référence mais les tests immunochromatographiques dernière génération donnent de bons résultats (ex : Bionexia-bioMérieux, Sensibilité et Spécificité >92 %).*

B – Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* par amplification génique associé à la recherche de résistance aux antibiotiques

Pour rappel, cette indication concerne trois situations selon les recommandations de la HAS de mai 2017 :

- patients adultes symptomatiques (syndrome ulcéreux, dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme [dont dysphagie, amaigrissement, anémie], anémie ferriprive ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée), avec un facteur de risque (personne > 40-45 ans, apparentée à un patient ayant eu un cancer gastrique, ou un autre facteur de risque), avec un lymphome gastrique du MALT ou devant subir une intervention bariatrique, dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients enfants dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients adultes à « faible risque » d'infection à *H. pylori* (voir ci-dessus partie A) pour lesquels un test non invasif réalisé en première intention est positif.

Dans ces indications, ces recommandations préconisent de réaliser une culture bactérienne et un antibiogramme. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si dans ces indications, l'amplification génique (ou PCR) est également valide pour détecter la bactérie et ses résistances aux antibiotiques.

La HAS n'a pas identifié d'études (hormis une chez l'enfant) réalisant le test de référence (culture + histologie + test rapide à l'uréase) pour évaluer la recherche de la bactérie et de ses résistances dans ces trois indications. Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ?

B1

Réponse :

Effectivement les études comparant les trois tests mentionnés à la PCR n'existent pas dans la littérature. Le problème étant le manque de sensibilité du test rapide à l'uréase. Aussi la plupart des études comparent la PCR aux gold standard que sont la culture et l'histologie.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la PCR pour la détection de *H. pylori* dans ces trois indications ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques et des conditions de réalisation du test.

B2

Réponse :

Avis excellent pour des raisons de sensibilité-spécificité-rapidité-accessibilité. Les tests commercialisés sont excellents en termes de sensibilité et spécificité (Rbiopharm, Mobidiag par exemple) et les appareils de PCR temps réel adaptés à l'utilisation de ces kits de PCR, présents dans la plupart des laboratoires d'analyses médicales. Ces tests de PCR sont par ailleurs d'une grande praticabilité. La culture n'est disponible que dans un nombre limité de centres ce qui renforce l'intérêt de la PCR en particulier les formats de PCR en temps réel automatisables facilement.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients de la PCR par rapport à la culture pour la détection de *H. pylori* dans ces trois indications ?

B₃ Réponse :
Avantages : La PCR donne des résultats plus rapides et plus sensibles. La culture est lente (10-12 jours pour rendre un résultat négatif) et peut être faussement négative dans 3 à 10% des cas (versus PCR ou histologie) mêmes dans des laboratoires experts. Les performances de la PCR pour la détection de *H. pylori* (et de sa résistance aux macrolides) sont indépendantes de la viabilité de la bactérie puisque par définition on ne détecte que l'ADN. Il y a donc en pratique moins de problème de transport si la culture n'est pas associée.
Inconvénients : La détection de *H. pylori* est associée à la détection des mutations associées à la résistance d'un nombre limité de molécules (macrolides essentiellement).

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la PCR pour la détection de résistance aux antibiotiques dans ces trois indications ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques et des conditions de réalisation du test.
B₄ Réponse :
Avantages : Notre avis est excellent dans les trois indications, notamment dans la détection des mutations associées à la résistance aux macrolides.
Inconvénients : Dans notre expérience de routine, certains cas de double population (S/R) *in vivo* sont possibles et dans de rares cas non détectés par PCR. Ce phénomène est cependant marginal. Il existe également lorsque le diagnostic est réalisé par culture combinée à un antibiogramme.
Une crainte pourrait être de voir émerger au sein des souches de *H. pylori* de nouvelles mutations ou un autre mécanisme de résistance que celles détectées par PCR. Ce risque est cependant limité car depuis 20 ans (expérience du CNR) nous n'avons pas vu émerger de nouveaux mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *H. pylori*.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients de la PCR par rapport à la réalisation d'un antibiogramme pour la détection de résistance aux antibiotiques dans ces trois indications ?

B₅ Réponse :
Inconvénients : La PCR ne teste qu'un nombre limité d'antibiotiques : principalement la détection des mutations associées à la résistance aux macrolides (vrai pour les PCR temps réel commercialisées) ou aux fluoroquinolones (vrai pour les bandelettes d'hybridations- Helico-DR).
Avantages : cf. notre réponse en B3. Par ailleurs, même si ce n'est pas encore publié, grâce à des essais réalisés par le Pr C Burucoa au CHU de Poitiers, à l'aide du kit Amplidiag *H. pylori* (Mobidiag), il semble que la PCR de détection de *H. pylori* et des mutations associées à la résistance aux macrolides, soit réalisable potentiellement directement sur échantillons de selles.

Selon le point de vue de votre organisme, la PCR va-t-elle remplacer complètement la culture suivie d'un antibiogramme dans ces trois indications ?

B₆

Réponse :

En première intention OUI car les patients ont besoin d'un traitement ciblé ou orienté basé ou non sur l'utilisation de Clarithromycine. Le but étant d'éliminer les 20% de cas Clari-R (taux de résistance primaire, données 2018 du CNRCH) afin d'avoir une excellente efficacité de la trithérapie avec un impact positif potentiel plus limité sur le microbiote digestif : moindre complexité et durée plus courte des traitements ciblés versus les traitements probabilistes comme par exemple la quadrithérapie concomitante.

La HAS n'a pas identifié à ce stade d'études évaluant la PCR associés à une recherche de résistance à la lévofloxacine, et répondant aux critères énoncés dans le PICOT. Votre organisme a-t-il connaissance de telles études ? Si oui, veuillez-nous indiquer lesquelles (références) ? Quel est le point de vue de votre organisme sur la possibilité de détecter une résistance à la lévofloxacine par biologie moléculaire ?

B₇

Réponse :

Un test existe et a été publié : il s'agit d'une hybridation de produits de PCR standard multiplex sur bandelette (Helico-DR (Cambau et al, J Clin Microbiol 2009). Les performances de cette approche sont limitées par plusieurs facteurs :

- grande variabilité des mutations présentes potentiellement au sein de la QRDR du gène *gyrA* ;*
- difficulté en routine pour les laboratoires de biologie d'imaginer une approche basée sur l'amplification par PCR en point final de la QRDR suivie d'un séquençage ;*
- absence de kit temps réel commercial actuellement disponible.*

C – Le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* à l'aide du test de recherche d'antigène fécal

Pour rappel, cette indication concerne les patients (adultes et enfants) traités par une antibiothérapie après détection des résistances (traitement guidé) ou pas (traitement probabiliste), selon les recommandations de la HAS de mai 2017. Dans cette indication, ces recommandations préconisent de réaliser un TRU¹³C. L'objectif de la présente évaluation est de savoir si, dans cette indication, la recherche d'antigène fécal est également valide.

Quel est le point de vue de votre organisme sur la validité de la recherche d'Ag fécal dans cette indication ? Chez l'adulte ? Chez l'enfant ?

Étalez si possible votre réponse sur le plan des performances diagnostiques, des conditions de réalisation du test et sur celui de l'acceptabilité du test par les patients.

C1

Réponse :

Chez adulte cette approche est valide mais pas populaire. La sensibilité et la spécificité des tests utilisant des anticorps monoclonaux comme indiqué précédemment est proche du TRU¹³C. Ces tests sont cependant bien acceptés chez l'enfant.

Comme pour le TRU¹³C une condition à respecter est que le prélèvement soit réalisé en l'absence de prise d'antibiotique ou d'IPP.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport au TRU¹³C dans cette indication ? Chez l'adulte ? Chez l'enfant ?

C2

Réponse :

Notre réponse sera la même qu'en diagnostic primaire. Cf nos réponses dans la partie A du questionnaire.

Dans l'hypothèse où le test de recherche d'Ag fécal serait validé, quel est le point de vue de votre organisme sur la mise à disposition via un remboursement de deux examens dans la même indication ?

C3

Notamment les avantages et/ou inconvénients.

Réponse : Notre réponse sera la même qu'en diagnostic primaire. Cf nos réponses dans la partie A du questionnaire.

Quel est le point de vue de votre organisme sur les différentes techniques publiées (immunoenzymatique vs immunochromatographique, anticorps monoclonaux vs anticorps polyclonaux) dans ce contexte de suivi de traitement ?

C4

Réponse :

Notre réponse sera la même qu'en diagnostic primaire. Cf nos réponses dans la partie A du questionnaire.

D – Autres questions

D1 Estimez-vous que le document transmis reflète les données publiées dans la littérature ?

Veuillez préciser dans le cas contraire les données non prises en compte et répondant aux critères de sélection énoncés à partir de la page du rapport provisoire¹.

Réponse :

Oui un gros travail de revue et d'analyse de la littérature a été effectué lors de l'élaboration de ce rapport.

D2 L'analyse présentée dans ce rapport vous semble-t-elle cohérente, objective et précise ?

Réponse :

Oui ce travail de synthèse et de revue de la littérature est très complet.

D3 En termes de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ? (NB : une relecture de correction typographique et orthographique sera effectuée, il s'agit ici de la lisibilité en termes d'articulations et de déroulé du texte).

Veuillez préciser dans le cas contraire les éléments à clarifier.

Réponse :

Nous proposons que quelques éléments soient modifiés dans le rapport.

-1-Contexte-1.2 L'infection à *Helicobacter pylori* -page 7 : Les lésions de la muqueuse gastrique sont également liées à l'inflammation (innée et adaptative) induite par l'infection à *H. pylori*. Le LPS de *H. pylori* n'est pas sécrété mais présent naturellement à la surface de sa membrane externe. Mettre *vacA* en italique (*vacA*) quand vous parlez du gène. La persistance de l'infection n'est liée à la production d'IL-8. La persistance de l'infection s'explique par de multiples stratégies de mimétismes antigéniques mis en place par cette bactérie : faible reconnaissance des TLR des antigènes normalement reconnus (flagelline, LPS), possibilité de réguler l'expression d'adhésines, production d'une gamma-glutamyl transpeptidase, induction d'une réponse inflammatoire T régulatrice. L'IL-8 est relié à la sévérité de l'infection via l'inflammation. L'oncoprotéine CagA est associée aux maladies les plus sévères (ulcères, adénocarcinome) via l'induction de cascades d'événements cellulaires tels que l'activation de voies métaboliques oncogéniques et l'induction d'un phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse menant à l'apparition de cellules souches cancéreuses.

¹ De nombreuses publications ont été identifiées mais non retenues car elles ne répondaient pas aux critères définis à partir des recommandations de la HAS de mai 2017 et synthétisés dans le PICOT (cf. chapitre 2.3 - Sélection des documents identifiés).

1.3 Présentation des différents tests diagnostiques-page 13 :

- **L'examen bactériologique** : L'envoi des biopsies en sérum physiologique n'est pas à recommander. Les conditions de transport des biopsies gastriques sont strictes pour pouvoir rechercher *H. pylori* par culture. Il est recommandé dans l'idéal d'envoyer au laboratoire 2 biopsies antrales et 2 biopsies fundiques. Plus le nombre de biopsies est élevé, plus la détection de la bactérie et surtout la détection de bactéries résistantes est performante. Les infections multiples (plusieurs souches génétiquement différentes) ou mixtes (la même souche mais avec sous clones sensible et résistant) dans la même biopsie sont possibles.

Les échantillons doivent être adressés rapidement au laboratoire en utilisant un milieu de transport spécifique à +4°C (par exemple milieu Portagerm Pylori, bioMérieux). Au-delà de 24 h de transport, il est préférable décongeler les biopsies dans un tube sec et les acheminer en carboglace ou en azote liquide.

Après broyage les biopsies sont ensemencées sur géloses sélectives maison ou commercialisées contenant non pas éventuellement mais toujours des suppléments de croissance et de sélectivité. Les géloses sont incubées en microaérobie et non en microaérophilie comme indiqué.

Les antibiogrammes sont lisibles en 48-72H dès que le nombre de colonies est suffisant pour atteindre un inoculum de 3McF et non en 7 à 12 jours comme indiqué.

- **Amplification génique** : enlever toute mention comme cité précédemment d'utilisation de transport en sérum physiologique surtout si une culture doit être réalisée (en parallèle ou en seconde intention) à une détection par PCR.

- **PICOT** : Vous considérez comme référence « culture+histologie+test rapide à l'urée ». Ceci a effectivement été utilisé par le passé. Le test rapide à l'urée manque cependant de sensibilité en routine. Aussi utiliser ce test dans la référence est à notre avis trop sévère et une source de biais dans les évaluations des performances des tests diagnostiques et dans votre analyse de la littérature tout au long de votre rapport.

- **page 41-Résultat de concordance phénotypique/génotypique pour la résistance à la clarithromycine** : Le CASFM-EUCAST propose des cut-off en CMI pour interpréter les antibiogrammes de *H. pylori*. Ces antibiogrammes doivent donc être réalisés par technique du Etest. Enlever toute mention de diffusion en disque : cette méthodologie n'a jamais été validée en pratique pour *H. pylori*. La référence de Peng et al 2017 (ref-61) est très discutable. Depuis 20 ans environ, le CNR ainsi que de nombreux laboratoires experts réalisent des détections par PCR des mutations associées à la résistance aux macrolides chez *H. pylori* en parallèle de la détermination de la sensibilité *in vitro*. La corrélation est parfaite et les principales mutations sont A2142G, A2142C et A2143G. Les données disponibles dans le rapport 2017(disponible on line sur le site internet du CNR, www.cnrch.fr) sont récapitulées ci-dessous :

« La résistance à la clarithromycine conditionne soit l'utilisation de cette molécule dans la stratégie thérapeutique soit les chances de succès thérapeutiques en cas de traitement empirique. Le tableau ci-dessous compare les résultats obtenus par Etest et ceux obtenus par PCR de détection des mutations associées à la résistance aux macrolides et ce pour les 235 cultures positives au CNRCH en 2017.

Phénotype clarithromycine	Génotype clarithromycine	Nombre de patients Nb. (%)
Sensible	WT	135/235 (57,4%)
	A2142-3G + WT	4/235 (1,7%)
Résistant	WT	1/235 (0,4%)
	A2142-3G	77/235 (32,8%)
	A2142C	3/235 (1,3%)
	A2142-3G + WT	15/235 (6,4%)

Les discordances étaient donc rares en 2017 au CNRCH entre phénotype et génotype : 0,4% uniquement de discordance majeure due à un cas interprété Résistant *in vitro* mais de génotype WT par PCR. La CMI lue était de 1mg/L soit une dilution au-dessous du cut-off épidémiologique utilisé (0,5 mg/L). Pour 4 cas, seule la population sensible a été retrouvée par culture alors que la PCR a détecté la présence d'une double population A2142-3G + WT. Ceci pourrait être interprété comme une discordance mineure (1,7%). Dans 15 cas, c'est la population résistante qui a été vue par culture alors que la PCR détectait une double population A2142-3G + WT. Ces résultats démontrent l'intérêt en routine de coupler culture (et antibiogramme) et PCR. »

La corrélation phénotype/génotype pour les macrolides et d'autres marqueurs de résistance a été évaluée récemment par Wagner et al dans un article publié début 2019 : « Genetic Determinants and Prediction of Antibiotic Resistance Phenotypes in *Helicobacter pylori*. Lauener FN, Imkamp F, Lehours P, Buissonnière A, Benejat L, Zbinden R, Keller PM, Wagner K. J Clin Med. 2019 Jan 7;8(1). pii: E53. doi: 10.3390/jcm8010053. » Cet article va dans le sens d'une parfaite corrélation génotype/phénotype surtout si les antibiogrammes sont réalisés et lus correctement.

Ainsi l'article de Peng et al. décrit une situation isolée, et à notre sens très discutable sur le plan analytique et ne peut faire l'objet d'une mise en doute de l'intérêt de la détermination de la sensibilité aux macrolides par PCR en pratique courante.

Commentaires complémentaires

Réponse :

Nous insistons sur l'importance d'une mise à remboursement de la PCR qui peut changer (et avoir un impact) sur la prise en charge du patient dans la mesure où on essaye de diminuer l'utilisation des antibiotiques, de mieux cibler, et ainsi de préserver le microbiote.

D4

La culture n'est disponible que dans un nombre limité de centres ce qui renforce l'intérêt de la PCR en particulier les formats de PCR en temps réel automatisables facilement.

La recherche d'antigènes dans les selles sera disponible dans tous les laboratoires d'analyses médicales mais ne renseignera pas sur la sensibilité aux macrolides. La place de ces tests est donc plus en contrôle de traitement d'éradication qu'en primo diagnostic où nous prôtons une antibiothérapie ciblée.

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Références

1. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie. Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_rapport_elaboration.pdf
2. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie. Diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Pertinence des soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
3. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie. Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Pertinence des soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
4. Haute Autorité de Santé. Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*. Analyse des bases de données privées et médico-administratives. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_analyse_bases_de_donnees.pdf
5. Mégraud F. Infection à *Helicobacter pylori* : bonne pratiques. Presse Med 2010;39:815-22.
6. de Korwin JD, Lehours P. *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. Encyclop Méd Chir Gastro-entérologie 2010;9-000-B-60.
7. Société française de microbiologie. Remic 5.2 : Référentiel en microbiologie médicale de la Société française de microbiologie. Paris: SFM; 2015.
8. De Korwin JD. Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* et du cancer gastrique. Rev Prat 2014;64:189-93.
9. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62(1):34-42.
10. Raymond J, Bergeret M, Kalach N. Infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant. Presse Med 2008;37(3 Pt 2):513-8.
11. Iwanczak B, Laszewicz W, Iwanczak F, Dzierzanowska-Fangrat K, Rozynek M, Dzierzanowska D, et al. Genotypic and clinical differences of seropositive *Helicobacter pylori* children and adults in the polish population. J Physiol Pharmacol 2014;65(6):801-7.
12. Collégiale des universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Ulcère gastrique et duodénal. Gastrite. Item 290. Dans: Abrégé d'Hépatogastro-entérologie Paris 2012.
13. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Rapp C, Pulcini C, Tattevin P. E. Pilly 2016 : Maladies infectieuses et tropicales. Nantes: CMIT; 2015.
14. Société française d'endoscopie digestive, Chollet R, Létard JC, Vaillant E, Delchier JC, Canard JC, et al. Prévention du cancer de l'estomac. Fiche de Recommandation sur la prévention des cancers digestifs par endoscopie. Paris: SFED; 2014.
15. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, Société nationale française de gastro-entérologie, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, Société française de microbiologie, Société de pathologie infectieuse de langue française, et al. Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure d' *Helicobacter Pylori*. Conférence de consensus. Texte du consensus. Jeudi 12 et vendredi 13 octobre Paris: ANDEM; 1995.
<http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/helico.pdf>
16. Gottrand F. Quels sont les problèmes spécifiques posés chez l'enfant? Gastroenterol Clin Biol 2003;27(3 Pt 2):484-7.
17. Ertem D. Clinical practice: *Helicobacter pylori* infection in childhood. Eur J Pediatr 2013;172(11):1427-34.
18. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. Pediatrics 2010;125(3):e651-69.
19. Roma E, Miele E. *Helicobacter pylori* infection in Pediatrics. Helicobacter 2015;20 (Suppl 1):47-53.
20. Société française de Pédiatrie, Kalach N, Raymond J. Diagnostic et prise en charge des infections à *Helicobacter pylori* chez l'enfant ; 2017.
<http://pap-pediatrie.fr/hepato-gastro/diagnostic-et-prise-en-charge-des-infections-helicobacter-pylori-chez-lenfant>
21. Ducournau A, Benejat L, Sifre E, Bessede E, Lehours P, Megraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. Clin Microbiol Infect 2016;22(8):715-8.
22. Alfaresi MS, Abdulsalam AI, Elkoush AA. Analysis of *Helicobacter pylori* antimicrobial susceptibility and virulence genes in gastric mucosal biopsies in the United Arab Emirates. Indian J Gastroenterol 2007;26(5):221-4.
23. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchère JL, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge par *Helicobacter pylori*. Hépatogastro Oncol Dig 2012;19(7):475-502.
24. de Korwin JD. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement à *Helicobacter pylori*. Presse Med 2013;42(3):309-17.
25. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. Dig Liver Dis 2015;47(11):903-12.
26. Mahachai V, Vilaichone RK, Pittayanon R, Rojborwonwitaya J, Leelakusolvong S, Maneerattanaporn

- M, *et al.* *Helicobacter pylori* management in ASEAN: The Bangkok consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(1):37-56.
27. Sheu BS, Wu MS, Chiu CT, Lo JC, Wu DC, Liou JM, *et al.* Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter* 2017;22(3).
28. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF, *et al.* Houston consensus conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(7):992-1002 e6.
29. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos M, Zaterka S, *et al.* IVth brazilian consensus conference on *helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol* 2018;55(2):97-121.
30. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66(1):6-30.
31. Rollan A, Arab JP, Camargo MC, Candia R, Harris P, Ferreccio C, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection in latin America: a Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol* 2014;20(31):10969-83.
32. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, Gonzalez-Huezo MS, Perez-Perez G, Torres-Lopez J, Abdo-Francis JM, *et al.* The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 2018;83(3):325-41.
33. Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, *et al.* Fifth chinese national consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2018;23(2):e12475.
34. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(7):1371-86.
35. Smith S, Boyle B, Brennan D, Buckley M, Crotty P, Doyle M, *et al.* The Irish *Helicobacter pylori* Working Group consensus for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adult patients in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(5):552-9.
36. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, *et al.* [Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition]. *Korean J Gastroenterol* 2013;62(1):3-26.
37. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranet S, Casswall T, *et al.* Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(6):991-1003.
38. de Korwin JD. Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori*. *Post'U* 2016;19.
39. de Korwin JD, Kalach N, Raymond J, Burucoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. *Encyclop Méd Chir Gastro-entérologie* 2014;9(3):9-021-E-20.
40. Société française de microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Recommandations 2016. Paris: SFM; 2016. http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM2016_V1_0_FEVRIER.pdf
41. Ministère du travail de l'emploi et de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011.
42. Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes, Direction générales de l'offre de soins, Direction générale de la santé, Direction générale de la cohésion sociale. Instruction n°DGOS/PF2/DGCS/2015/202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015. Paris: DGOS; 2015. <http://www.cclin-arlin.fr/nosobase/Reglementation/2015/instruction/propias2015.pdf>
43. Comité interministériel pour la santé. 1ère réunion du Comité interministériel pour la santé. Maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. 13 grandes mesures interministérielles 40 actions - 17 novembre 2016. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2016. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf
44. Haute Autorité de Santé. Evaluation des actes de biologie médicale relatifs à la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori*. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/cadrage_helicobacter_pylori_vd.pdf
45. Monteiro L, de Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, *et al.* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):353-8.
46. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, *et al.* A rapid, low-dose, 13C-urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(6):793-8.
47. Ohara S, Kato M, Saito M, Fukuda S, Kato C, Hamada S, *et al.* Comparison between a new 13C-urea breath test, using a film-coated tablet, and the conventional 13C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004;39(7):621-8.
48. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, Schutze K, Hirschl A, Megraud F, *et al.* European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(9):927-31.
49. Peng NJ, Lai KH, Lo GH, Hsu PI. Comparison of noninvasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre 2009;18(1):57-61.
50. Ontario Health Technology Advisory Committee. Carbon-13 Urea breath test for *Helicobacter Pylori* infection

in patients with uninvestigated ulcer-like dyspepsia : OHTAC recommendation. Toronto: OHTAC; 2013.

51. Gatta L, Perna F, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Bernabucci V, *et al.* A rapid immunochromatographic assay for *Helicobacter pylori* in stool before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(4):469-74.

52. Tanaka A, Watanabe K, Tokunaga K, Hoshiya S, Imase K, Sugano H, *et al.* Evaluation of *Helicobacter pylori* stool antigen test before and after eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(6):732-8.

53. Wu IC, Wang SW, Yang YC, Yu FJ, Kuo CH, Chuang CH, *et al.* Comparison of a new office-based stool immunoassay and (13)C-UBT in the diagnosis of current *Helicobacter pylori* infection. *J Lab Clin Med* 2006;147(3):145-9.

54. Erzin Y, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Dirican A, *et al.* Comparison of two different stool antigen tests for the primary diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish patients with dyspepsia. *Helicobacter* 2004;9(6):657-62.

55. Andrews J, Marsden B, Brown D, Wong VS, Wood E, Kelsey M. Comparison of three stool antigen tests for *Helicobacter pylori* detection. *J Clin Pathol* 2003;56(10):769-71.

56. Burucoa C, Garnier M, Silvain C, Fauchere JL. Quadruplex real-time PCR assay using allele-specific scorpion primers for detection of mutations conferring clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2008;46(7):2320-6.

57. Woo HY, Park DI, Park H, Kim MK, Kim DH, Kim IS, *et al.* Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens. *Helicobacter* 2009;14(1):22-8.

58. Lehours P, Siffre E, Megraud F. DPO multiplex PCR as an alternative to culture and susceptibility testing to detect *Helicobacter pylori* and its resistance to clarithromycin. *BMC Gastroenterol* 2011;11:112.

59. Peng X, Song Z, He L, Lin S, Gong Y, Sun L, *et al.* Gastric juice-based real-time PCR for tailored *Helicobacter pylori* treatment: a practical approach. *Int J Med Sci* 2017;14(6):595-601.

60. Benejat L, Ducournau A, Lehours P, Megraud F. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter* 2018;23(5):e12512.

61. Kalach N, Gosset P, Dehecq E, Decoster A, Spyckerelle C, Papadopolos S, *et al.* Usefulness of gastric biopsy-based real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(3):307-12.

62. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G, *et al.* Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95(4):925-9.

63. Manes G, Zanetti MV, Piccirillo MM, Lombardi G, Balzano A, Pieramico O. Accuracy of a new monoclonal stool antigen test in post-eradication assessment of *Helicobacter pylori* infection: comparison with the polyclonal stool antigen test and urea breath test. *Dig Liver Dis* 2005;37(10):751-5.

64. Vaira D, Vakil N, Menegatti M, van't Hoff B, Ricci C, Gatta L, *et al.* The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002;136(4):280-7.

65. Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iritano E, Gambaro C, Mele MR, *et al.* Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(10):1733-8.

66. Moubri M, Burucoa C, Kalach N, Larras RR, Nouar N, Mouffok F, *et al.* Performances of the IDEIA HpStAR Stool Antigen Test in Detection of *Helicobacter pylori* Infection Before and After Eradication Treatment in Algerian Children. *J Trop Pediatr* 2018.

67. Yang HR, Seo JK. *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) tests in children before and after eradication therapy: comparison of rapid immunochromatographic assay and HpSA ELISA. *Dig Dis Sci* 2008;53(8):2053-8.

68. Gosciniak G, Przondo-Mordarska A, Iwanczak B, Blitek A. *Helicobacter pylori* antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(3):376-80.

69. University of Bristol. Quadras-2 [En ligne] 2018. <https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/quadas/migrated/documents/quadas2.pdf>

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Avril 2019
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Évaluer le TRU ¹³ C, l'amplification génique associée à la recherche de mutations de résistance à la clarithromycine, et le test de recherche d'antigène fécal à différentes étapes des stratégies de prise en charge de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'adulte et chez l'enfant en vue d'une éventuelle actualisation de la NABM.
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.5.1 du rapport d'évaluation technologique
Demandeur	Autosaisine HAS
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Alicia AMIGOU, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID). Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	
Recherche documentaire	Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Alicia AMIGOU, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : avril 2019 Collège de la HAS : avril 2019
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Rapport d'évaluation technologique, décision et avis HAS (avril 2019) disponibles sur www.has-sante.fr

~



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