



Traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* : quelle quadrithérapie choisir en première ligne ?

Jean-Dominique de Korwin

Professeur des universités – praticien hospitalier de médecine interne
Université de Lorraine et Département de Médecine Interne et d'immunologie clinique,
CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois-BPC, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy.
jd.dekorwin@chu-nancy.fr
jean-dominique.dekorwin@univ-lorraine.fr

La gastrite à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) doit être considérée comme une maladie infectieuse, même chez les patients asymptomatiques et indépendamment du développement de maladies associées (ulcères gastroduodénaux, cancer gastrique...) [1]. Le traitement d'éradication est actuellement réservé aux patients infectés par *H. pylori* présentant des troubles significativement améliorés, ou des risques graves prévenus, par la guérison de la gastrite infectieuse [2].

H. pylori est une bactérie à Gram négatif colonisant la muqueuse gastrique, sensible à des agents antibactériens comme le bismuth ou à des antibiotiques (principalement : amoxicilline, clarithromycine, métronidazole, tétracyclines, quinolones, rifabutine) avec développement d'une résistance variable. La culture avec antibiogramme et l'amplification génique (PCR qui détecte les mutations génétiques conférant la résistance aux antibiotiques), réalisées à partir des biopsies gastriques prélevées lors de la gastroscopie, sont les seuls tests permettant à la fois de détecter l'infection et de déterminer la sensibilité aux antibiotiques (tous pour la culture). Ces méthodes restent toutefois peu accessibles (peu de centres référents pour la culture, PCR non inscrites à la nomenclature) ou difficiles à réaliser (conditions de transport, technique délicate pour la culture). De ce fait, et en raison de l'efficacité des quadrithérapies actuelles, la culture avec antibiogramme ou la PCR restent optionnelles, mais toujours utiles pour guider le choix des antibiotiques en cas d'échec d'éradication [2].

Les traitements efficaces combinent habituellement des antibiotiques et/ou des agents anti-infectieux à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), dont la puissante efficacité antisécrétoire gastrique permet d'optimiser l'activité anti-infectieuse en élevant le pH de l'estomac [2]. Il est donc recommandé, en première ligne, de recourir à des traitements probabilistes (sans rechercher préalablement la sensibilité aux antibiotiques *in vitro*) garantissant des taux d'éradication de *H. pylori* supérieurs à 80 % [3].

Les trithérapies (IPP et 2 antibiotiques) utilisant la clarithromycine ont été abandonnées, en raison d'une baisse d'efficacité ($\leq 70\%$) due au développement des résistances aux macrolides (20-30 % en France) [2, 3]. Sont recommandées, depuis la fin des années 2000, les quadrithérapies de 10 jours (IPP et 3 agents anti-infectieux) qui supplantent (meilleure efficacité et tolérance similaire) la trithérapie standard de 7 jours (IPP, clarithromycine et amoxicilline) [2, 3], sauf en cas de sensibilité démontrée aux antibiotiques employés [2]. Ainsi, le traitement guidé par la PCR est plus efficace que la trithérapie probabiliste, notamment dans une étude multicentrique française en cours de publication [2, 4].

Les schémas d'éradication de *H. pylori* ont été simplifiés avec 2 lignes de traitement probabilistes, la quadrithérapie séquentielle (10 jours d'IPP avec les 5 premiers jours l'amoxicilline et les 5 derniers clarithromycine et métronidazole) ou la quadrithérapie avec bismuth (en France, une seule spécialité PYLERA®, combinant dans la même gélule sous-citrate de bismuth potassique 140 mg, métronidazole 125 mg et chlorhydrate de tétracycline 125 mg, en association avec l'oméprazole suivant l'AMM européenne) [2, 3].

La stratégie recommandée par le GEFH (Groupe d'Étude Français des *Helicobacter*) consiste à remplacer une quadrithérapie par l'autre en cas d'échec d'éradication [3]. L'avantage est de varier les combinaisons d'antibiotiques en évitant le réemploi de la clarithromycine, la résistance au métronidazole favorisant moins l'échec du traitement [2]. A Hong Kong, un essai randomisé en cross over avec le même schéma a permis d'obtenir 100% d'éradication au final [47]. Des alternatives au traitement séquentiel, apparaissent actuellement, mais ne semblent pas le supplanter tant en ce qui concerne l'efficacité que le coût, plus élevé avec les traitements concomitants (les 3 antibiotiques en même temps que l'IPP, plus simple pour le patient) ou hybride (traitement séquentiel en poursuivant l'amoxicilline dans la 2^e phase en combinaison avec la clarithromycine et le métronidazole) [6].



Le débat reste donc ouvert concernant le choix de première ligne, avec des tenants de la quadrithérapie au bismuth [7]. L'une ou l'autre nous semble pouvoir être privilégiées suivant leurs avantages et leurs inconvénients, sachant que l'on ne dispose pas d'essais contrôlés les comparant directement en ce qui concerne le PYLERA®. L'essai récent de Liu *et al.* [5], à Hong Kong, ne montrait pas de différence significative d'efficacité entre ces 2 quadrithérapies de 10 jours (ésoméprazole comme IPP) en première ligne avec des taux d'éradication élevés : 92,4 % avec bismuth et 89,4 % pour le traitement séquentiel. Les effets secondaires étaient plus nombreux avec la quadrithérapie bismuthée (16,7 % versus 8,1 %, $p = 0,032$). Les modalités de prise de la quadrithérapie avec PYLERA®, 3 gélules 4 fois par jour plus 1 gélule d'oméprazole matin et soir, sont une contrainte pour le patient (140 gélules en 10 jours !). Cependant, c'est une garantie d'efficacité supérieure aux autres combinaisons avec le bismuth (dosages différents, réduction du nombre de prises rendant moins efficace le bismuth à action topique). PYLERA® possède l'avantage d'associer des antibiotiques peu utilisés en France (tétracycline et métronidazole), à l'inverse de la clarithromycine et de l'amoxicilline (traitement séquentiel). Les tenants de l'écologie microbienne, soucieux d'éviter la pression de sélection induite par des antibiotiques fréquemment consommés, choisiront la quadrithérapie bismuthée en première ligne, à l'instar de La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (Info-antibio N°40, novembre 2013). A l'inverse, ceux qui craignent le développement d'une encéphalopathie au bismuth, dont le risque actuel semble faible eu égard à la durée de traitement (10 jours non renouvelables) et à la quantité de bismuth ingéré (expérience américaine rassurante, quelques cas mineurs notifiés en Europe, programme de gestion des risques en France depuis la commercialisation sans actuellement de restriction de prescription), préféreront prescrire la quadrithérapie sans bismuth en première intention.

Dans les 2 cas, il importe d'obtenir la pleine adhésion des patients et de bien les motiver en les informant du risque d'effets secondaires fréquents mais mineurs, pour limiter le défaut d'observance qui est l'autre facteur important d'échec [2, 3, 7].

En cas de 2 échecs successifs, la détection de la résistance aux antibiotiques (clarithromycine, lévofloxacine, tétracycline, rifabutine) est fortement recommandée pour guider la thérapie de recours (trithérapies de 14 jours en remplaçant les antibiotiques inducteurs de résistance ou bithérapie avec fortes doses d'amoxicilline et d'IPP en cours d'évaluation) [2, 3, 6].

Références

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, *et al.*; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-67.
2. de Korwin JD, Kalach N, Raymond J, Burucoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. *EMC-gastroentérologie*, 2014;9 3:1-11 [9-021-E-20] - Doi : 10.1016/S1155-1968(14)62585-2.
3. 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 de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro* 2012;19:475-502.
4. Martos M, Bujanda L, Salicio Y, Sarasqueta C, Ibarra B, Mendarte U, *et al.* Clarithromycin for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after culture in high-resistance regions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1380-4.
5. Liu KS, Hung IF, Seto WK, Tong T, Hsu AS, Lam FY, *et al.* Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical first-line and second-line treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomized, crossover trial. *Gut* 2014;63:1410-5.
6. O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C, Ladas S. Treatment of *Helicobacter pylori* 2015. *Helicobacter* 2015;20(Suppl-1):54-61.
7. Aisène A, Thévenin A. A propos de l'éditorial « De l'antibiorésistance » au « Penser par soi-même » de Hegel. *Hegel* 2015;5(3):198-99.

Liens d'intérêt :

Administrateur du GEFH, recevant des subventions de l'industrie pharmaceutique.