



Eradication de l'Hélicobacter-Pylori en Tunisie: la pratique chez l'adulte

*Dr Lamia Kallel
Hôpital Mahmoud El Matri l'Ariana*

Novembre 2016

Hélico Bacter Pylori (Hp) : Prix Nobel 2005 pour Warren et Marshal

1982: culture de la bactérie



1994: adoption de la Trithérapie anti Hp



Hélico-Bacter Pylori



L'UREASE

Urée → NH₃ et CO₂



microenvironnement alcalin
dans un estomac très acide

Modes et facteurs de risque de transmission de l'H. Pylori

TRANSMISSION ORO-ORALE

(+/- féco-orale ?)

Enfance ++

Intra-familiale (mère → enfant)

Facteurs de risque:

↓ hygiène, ↑ promiscuité

↓ niveau de vie

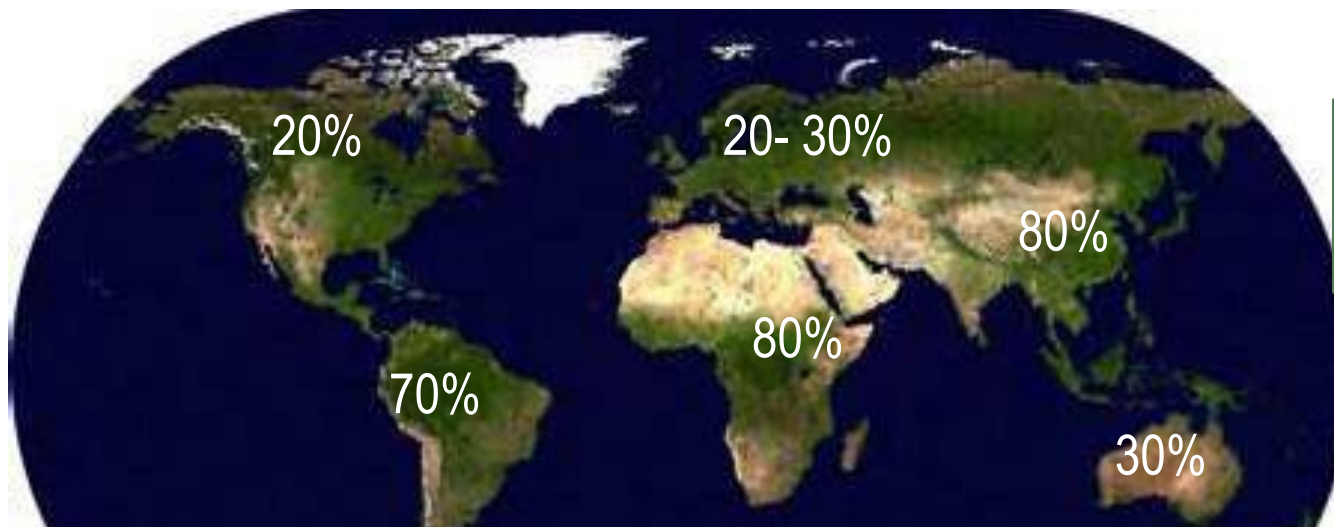
H. Pylori , Modifications épidémiologiques : Sud >> Nord

Recommandations : pays du nord (Asie à part)

AGA
Canada: **TORONTO**
2016

Angleterre: **NICE** 2016
Italie: 2015

MAASTRICHT 2015



ASIE

TUNISIE ?

Séro prévalence > 64%

Consensus 2006

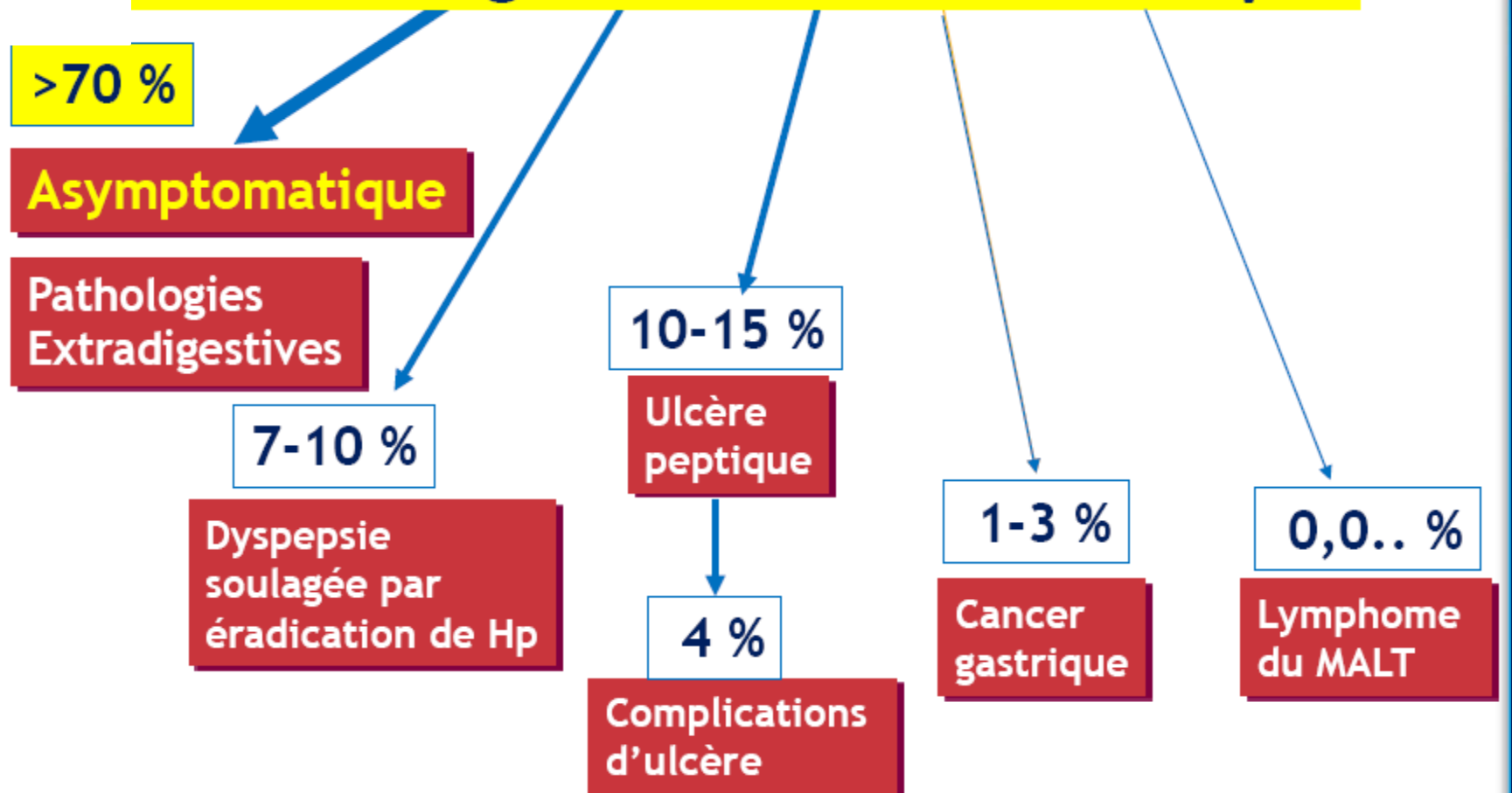
« traitement de la maladie ulcéreuse non compliquée »

Devenir de l'infection chronique par Hp?

H. Pylori



Gastrite aiguë \Rightarrow Gastrite chronique



Hélico-Bacter Pylori = Bactérie Carcinogène

Virulence ilot Cag A , Vac A...

Terrain génétique de l'hôte

Polymorphisme des gènes IL1 β
IL1R, IL8 , IL10, TNF α

Régime riche en sel , nitrate ,
Pauvre en fruits, tabac

H. pylori →

>30 ans

Muqueuse normale

Gastrite chronique active

Atrophie

Métaplasie intestinale

Dysplasie

Cancer gastrique distal

Plan

- ▶ Introduction et épidémiologie
- ▶ Comment détecter Hp en Tunisie ?
- ▶ Quelles sont les indications d'éradication d'Hp en Tunisie?
- ▶ Comment éradiquer Hp en Tunisie?
- ▶ Conclusion



Comment détecter Hp en pratique en Tunisie?

(diagnostic et contrôle de l'éradication)

Diagnostic de l'infection par H. Pylori ?

Techniques Invasives

(FOGD + Biopsies gastriques)

**Techniques
non invasives**

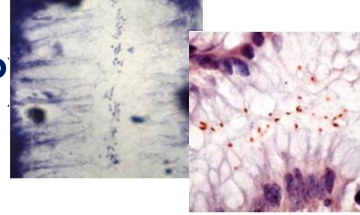


Techniques Invasives

(FOGD + Biopsies gastriques)

Techniques non invasives

- **Anapath** → Examen direct
- Sensibilité ++, mais faux négatifs (ATB /IPP)
Dg initial +/- contrôle



- Test à l'uréase rapide
- Diagnostic immédiat



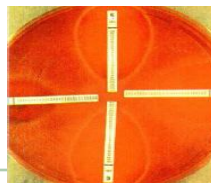
Test rapide de l'uréase

- Bactériologie :

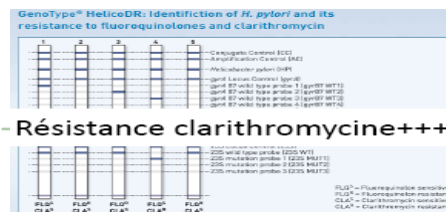
Culture,



antibiogramme



recherche de
résistance par
amplification génique



Techniques

Invasives

(FOGD + Biopsies
gastriques)

- Anapath

Dg initial +/- contrôle

- Test à l'uréase
rapide

- Bactériologie

Techniques non invasives

- **Sérologie** (Anticorps anti Hp)

Signe un contact présent ou ancien

Pas de place dans contrôle éradication:
car l'Ac persiste très longtemps après
éradication

- **Test respiratoire urée marquée ^{13}C**

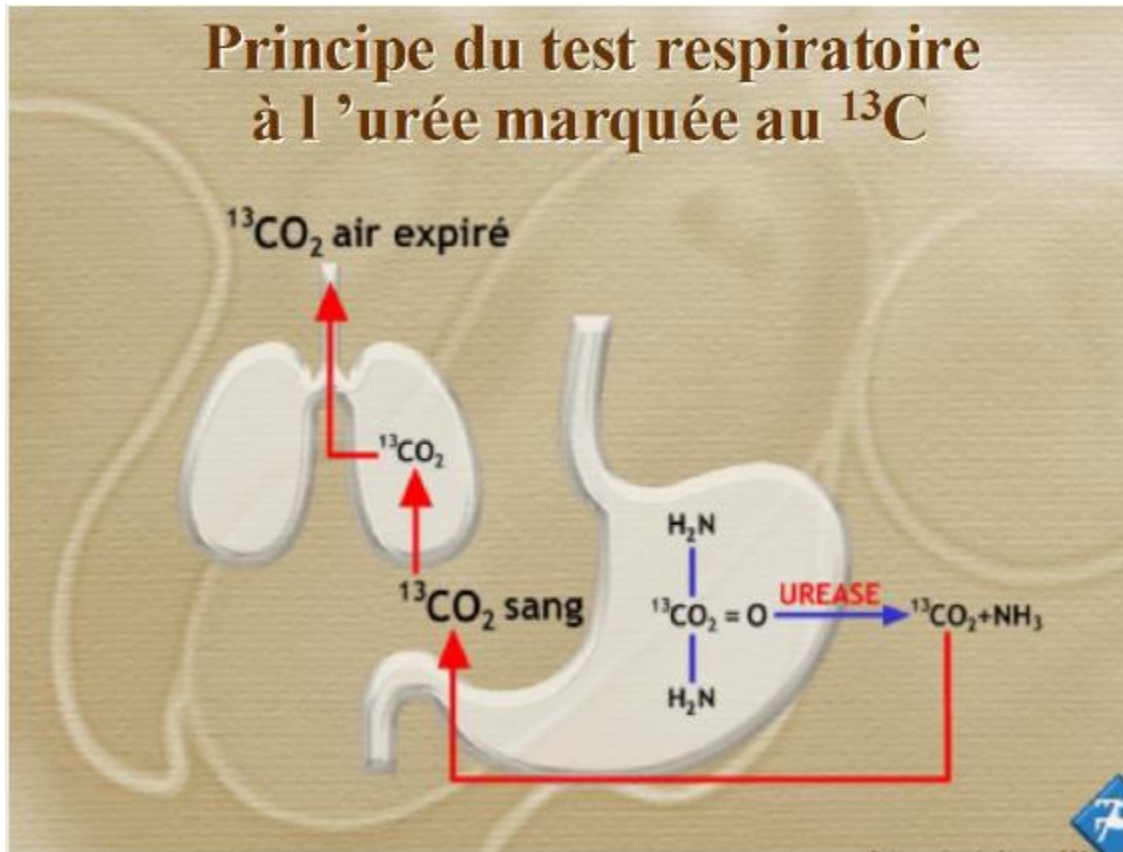
Dg initial (infection en cours) + Contrôle
arrêt ATB > 4 semaines et IPP > 2 semaines

- **Antigènes dans les selles**

Dg initial (infection en cours) + Contrôle

Moindre fiabilité ?

$\text{Hp} \rightarrow \text{Uréease} : \text{Urée} \rightarrow \text{NH}_3 + \text{CO}_2$
Micro environnement alcalin dans l'estomac



- A jeun
- Au moins 4 semaines après un traitement antibiotique
- Au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP (3 jours au moins Canada)

Diagnostic de l'infection par H. Pylori en Tunisie

Techniques

Invasives

(FOGD + Biopsies
gastriques)

- **Anapath**

Dg initial +/- contrôle

Techniques non invasives

- **Sérologie** (Anticorps anti Hp)

Signe un contact présent ou ancien

Pas de place dans contrôle éradication:
car l'Ac persiste très longtemps après
éradication

- **Test respiratoire urée marquée I3C**

**Dg initial (infection en cours) + Contrôle
éradication**

arrêt ATB > 4 semaines et IPP > 2 semaines

- **Antigènes dans les selles**

Dg initial (infection en cours) + Contrôle éradication :
moindre fiabilité encore ?

- Test à l'uréase
rapide

- Bactériologie

**Bactériogramme
indisponible en
Tunisie**

Contrôle de l'éradication d'H. Pylori en Tunisie?

Techniques

Invasives

(FOGD + Biopsies
gastriques)

- **Anapath**

Dg initial +/- contrôle

- Test à l'uréase
rapide

- Bactériologie

Techniques non invasives +++

- **Sérologie** (Anticorps anti Hp)

Signe un contact présent ou ancien

Pas de place dans contrôle éradication:
car l'Ac persiste très longtemps après
éradication

- **Test respiratoire urée marquée I3C**

**Dg initial (infection en cours) +
Contrôle éradication**

Disponibilité ??

- **Antigènes bactériens dans les selles**

Dg initial (infection en cours) + Contrôle éradication :
moindre fiabilité encore ?



**Quand éradiquer Hp en Tunisie
en pratique?**

Eradication d'Hp en pratique en Tunisie :

visée « curative » en présence d'une maladie / lésion

**Traitement
de la maladie ulcéreuse
gastrique ou duodénale**

**Traitement en présence
de lésions néoplasiques
/pré néoplasiques**

Cas particuliers des patients
sous AINS/ Aspirine faible dose
Anti-coagulants



Eradication d'Hp au cours de la maladie ulcéreuse en Tunisie : en pratique

- **Maladie ulcéreuse duodénale non compliquée**

>98 à 100% des ulcères duodénaux sont liés à Hp

→ **la présence d'Hp est retenue par présomption**

→ Pas de **contrôle systématique de l'éradication**

- ▶ Le contrôle d'éradication de HP : indiqué en cas de persistance des symptômes ou en cas de facteurs de risque.
- ▶ **Le breath test** : meilleur moyen de contrôle de l'éradication d'HP. Il sera idéalement effectué 4 à 8 semaines après la fin de la trithérapie mais quelle **disponibilité?**



Eradication d'Hp au cours de la maladie ulcéreuse duodénale compliquée en Tunisie

Maladie ulcéreuse duodénale compliquée

(Hémorragie / Perforation)

- Pas de consensus établi
- Prise en charge en chirurgie → pas de suivi gastro systématique
- **Attitude pratique fonction des équipes...**
 - Eradication par présomption vs Mise en évidence d'Hp
 - Pas de contrôle de l'éradication d'Hp vs contrôle



Eradication d'Hp au cours de la maladie ulcéreuse en Tunisie

► **Maladie ulcéreuse gastrique:**

- **Risque de cancer sous jacent**
- **Seuls 70 à 80% des ulcères gastriques sont liés à Hp**

→ Biopsies des berges de l'ulcère

et Biopsies gastriques pour **statut Hp systématique avant éradication**

→ FOGD de contrôle systématique

- biopsies de contrôle systématiques des berges de l'ulcère ou de sa cicatrice

→ biopsies antrales et fundiques dans le même temps pour

► **vérifier systématiquement l'éradication d'Hp**

Cas particuliers (consensus tunisien):

Les recommandations tunisiennes chez les patients consommant les AINS au long cours :

- ☐ Préciser le statut HP **chez tout patient** (ulcéreux ou non ulcéreux)devant être mis sous AINS au long cours. Si positif, un traitement **d'éradication doit être prescrit** afin de prévenir l'ulcère ou ses complications.

→ En pratique: presque jamais fait chez les non ulcéreux
peu appliqué chez les anciens ulcéreux !

- ☐ Sujets sous AINS et à haut risque (sujets de plus de 60 ans, antécédents de MUGD ou complications ulcéreuses) : un traitement d'entretien à base d'antisécrétoires est nécessaire.

Cas particuliers (consensus tunisien):

❑ Patients consommant de l'aspirine à faible dose :

Si antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'hémorragie digestive, il est recommandé de tester et d'éradiquer HP. Un traitement d'entretien n'est pas recommandé.

❑ Patients consommant des anticoagulants :

Le contrôle d'éradication de HP est nécessaire après traitement d'un ulcère duodéal en poussée.

→ En pratique : c'est loin d'être fait systématiquement

Le traitement anti-sécrétoire d'entretien à simple dose est

► recommandé chez ces patients

Indications d'éradication d'Hp en pratique en Tunisie

**Traitement
de la maladie ulcéreuse
gastrique ou duodénale**

Avec des considérations
spécifiques si prise
d'AINS/Anti-coagulants
(peu suivies)

**Traitement en présence de
lésions néoplasiques/pré
néoplasique**

Lymphome du MALT

**ATCDs de Gastrectomie
partielle pour ADK gastrique**

**Découverte « fortuite? »
de métaplasie intestinale –
atrophie gastrique**



Hp et risque de cancer de l'estomac chez parent premier degré

Antécédents familiaux de cancer gastrique

Etudes cas-témoins

Yaghoobi et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010

| Study | Country | Family history | Case group | | Control group | | RR (95% CI) |
|---|---------|--|------------|------------|---------------|-------|-----------------|
| | | | n | N | n | N | |
| (Lissowska et al, 1999) | Poland | First degree relative | | 464 | | 480 | 3.5 (2.0-6.2) |
| (Brenner et al, 2000) | Germany | | 10 | 68 (15%) | 12 | 239 | 2.9 (1.3-6.5) |
| (La Vecchia et al, 1992) | Italy | First degree relatives | 79 | 628 (13%) | 87 | 1776 | 2.6 (1.9-3.4) |
| (Palli et al, 2001) | Italy | First degree relatives | 40 | 126 (32%) | 74 | 561 | 1.8 (1.6-2.0) |
| (García González et al, 2007) | Spain | One first degree or two | 51 | 290 (18%) | 17 | 286 | 3.0 (1.8-5.0) |
| Risque cancer gastrique apparentés premier degré patients cancer gastrique, en Europe : X1,8 à 3,5 | | | | | | | 10.1 (6.1-16.8) |
| (García González et al, 2007) | Spain | First degree relatives | 17 | 87 (23%) | 30 | 277 | 6.6 (4.2-10.4) |
| (Huang et al, 1999) | Japan | First degree relatives | 207 | 887 (23%) | 3608 | 28619 | 2.2 (1.5-3.3) |
| (Ikeguchi et al, 2001) | Japan | First, second and third degree relatives | 216 | 926 (23%) | 254 | 2025 | 5.7 (1.3-26) |
| (Nagase et al, 1996) | Japan | | 49 | 136 (36%) | 28 | 136 | 1.5 (1.3-1.8) |
| (Eto et al, 2006) | Japan | First degree relative | 543 | 1400 (39%) | 1475 | 13467 | 1.9 (1.6-2.1) |
| (Hong et al, 2006) | Korea | First degree relatives | 94 | 108 (87%) | 21 | 238 | 1.9 (1.6-2.2) |
| (Chen et al, 2004) | Taiwan | First degree relatives | 47 | 176 (27%) | 54 | 579 | 2.7 (1.7-4.4) |
| | | | | | | | 3.5 (3.3-3.8) |
| | | | | | | | 9.9 (6.5-15) |
| | | | | | | | 2.5 (1.3-4.8) |

Méta-analyse apparentés premier degré patients cancer gastrique (11 études) :

- **Prévalence *H. pylori* : OR=1,92** [1,42-2,6], $p=0,0001$
- **Atrophie : OR=2,20** [1,26-3,82], $p=0,005$
- **Métaplasie Intestinale : OR=1,98** [1,36-2,88], $p=0,0001$

Rokkas et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010

Pays du Nord et prévention cancer gastrique :
Dépistage Ciblé en cas d'ATCDs Familiaux 1^{er}
Degré de Cancer gastrique

âge < 40 ans



Tests non invasifs

âge > 40 ans



**FOGD avec biopsies
gastriques**

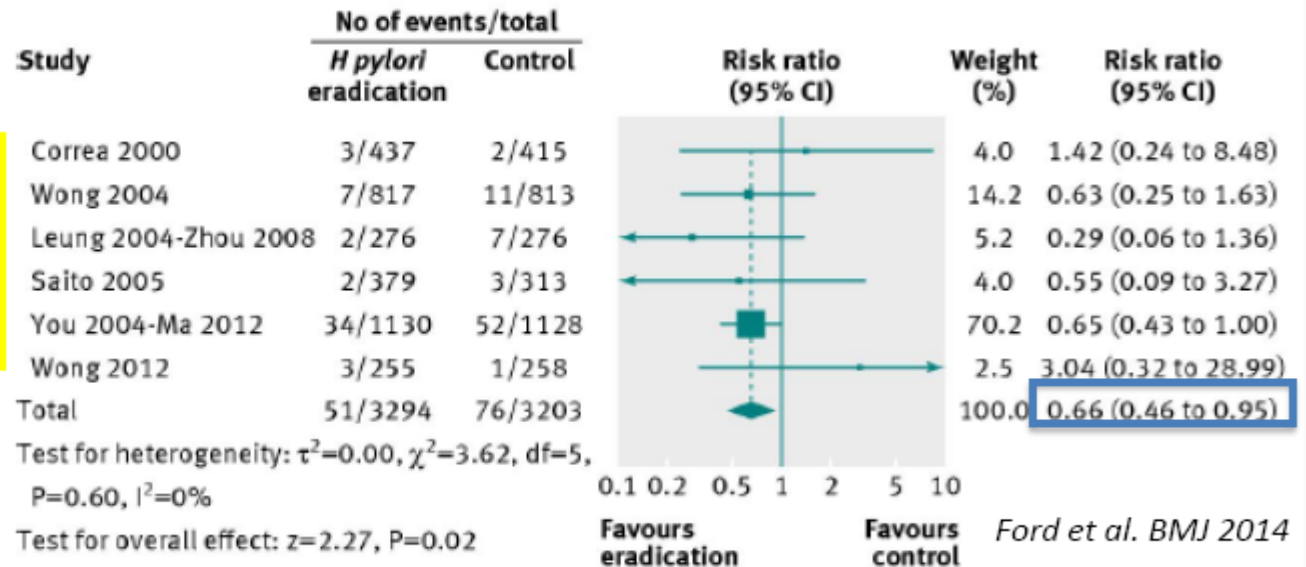
- recherche d'Hp
- recherche de lésions
pré néoplasiques



Prévention du Cancer gastrique: dépistage ciblé ou dépistage de masse? Selon l'incidence d'Hp et celle du cancer gastrique?

Eradication *H. pylori* et prévention cancer gastrique Méta-analyse (lésions préneoplasiques incluses)

-Cancers : 1,6% vs 2,4%
-NPT chinois : 15
-NPT américaines : 245



TUNISIE :

Pas de recommandations

Peu de données sur l'incidence actuelle du cancer de
l'estomac?

Indications d'éradication d'Hp en Tunisie : des question d'actualité restent posées

- ▶ Dépistage Hp et Cancer de l'estomac :
 - ▶ Patients sous IPP au long cours : Faut-il dépister et éradiquer Hp chez eux pour diminuer le risque d'atrophie gastrique (déjà induit par Hp)?
 - ▶ Dyspepsie et Hp :
 - Dyspepsie « fonctionnelle » (FOGD normale) : soulagée dans 10% des cas par une simple éradication d'Hp ?
 - Dyspepsie non explorée : quelle place au test and treat ?
-



Dyspepsie non explorée : peut-on/doit-on chercher et éradiquer Hp ?

- Dyspepsie non explorée, sans signes d'alarmes, < 45 ans
deux alternatives avant l'étape de la FOGD

IPPP de façon empirique ou Hp : Test and Treat

puis ré
(problèm
dans c

TUNISIE ?
Accessibilité pour la FOGD++
Mais examen invasif...

Hp > 30%

Comment éradiquer Hp en Tunisie en pratique?

Principes de l'éradication d'Hp :

- La cure fait appel à une association d'antibiotiques et un anti-secrétoire acide et tient compte des points suivants :
 - traitement anti-bactérien **probabiliste**
 - peu de molécules sont capables de diffuser dans la lumière gastrique et d'agir sur Hp
 - notion de **résistance naturelle d'Hp aux ATB**
 - nécessité de neutraliser l'acidité gastrique pour que la forme active de l'ATB ne soit pas détruite.

Principes de l'éradication d'Hp :

➤ En découle :

- Un taux d'éradication différent de 100 % (50 → 94%)
 - La notion de pack : possibilité de recours à 2 à 3 lignes de TT successifs!
 - La nécessité d'une modification régulière des consensus (Adaptation aux caractéristiques de chaque région)?
-

Antibiotiques

- Amoxicilline : 1g x 2/j
- Clarithromycine : 500mgx2/j
- Les imidazolés :
 Métronidazole : 500mgx2/j / 500mgx3/j
 ou Tinidazole : 500mgx2/j
- Les cyclines : Tétracycline : 500mgx4/j
 Doxycycline : 100mgx2/j
- Les quinolones : Lévofoxacine : 250mgx2/j
- Rifabutine* : 150mgx2/j

A part:

Subcitra de Bismuth *: 120mgx4/j

Anti -secrétaires

- ▶ Anti-H2
- ▶ Inhibiteurs de la pompe à protons

* Indisponible en Tunisie

Antibiotiques

- Amoxicilline
- Clarithromycine
- Les imidazolés
- Les cyclines
- Les quinolones
- Rifabutine

Subcitrate de Bismuth

Anti -secrétaires

► Anti-H2

Famotidine : 40mgx2/j

Ranitidine : 300mgx2/j

► Inhibiteurs de la pompe à protons

Oméprazole : 20mgx2/j

Lansoprazole : 30mgx2/j

Pantoprazole : 40mgx2/j

Esoméprazole : 20mgx2/j

Rabéprazole : 20mgx2/j (ND Tunisie)



Consensus Tunisien de 2006

1-Trithérapie : - La durée du traitement est de 7 jours. Une durée de 10 ou 14 jours peut être proposée.

- IPP + Amoxicilline + Clarithromycine: association de référence.

- Si allergie à l'Amoxicilline (A) : IPP + Métronidazole (M)+ Clarithromycine (C)
- Si non disponibilité de la Clarithromycine : IPP + Amoxicilline + Métronidazole
- Si intolérance ou non disponibilité des IPP : anti H2 + 2 antibiotiques.

2- Quadrithérapie : Toujours indisponible en Tunisie

- IPP double dose + Subcitra de Bismuth (120mgx4/j) + Métronidazole (500mgx3/j) + Tétracycline (500mgx4/j).

Quadrithérapie bismuthée = PYLERA (10 jours)

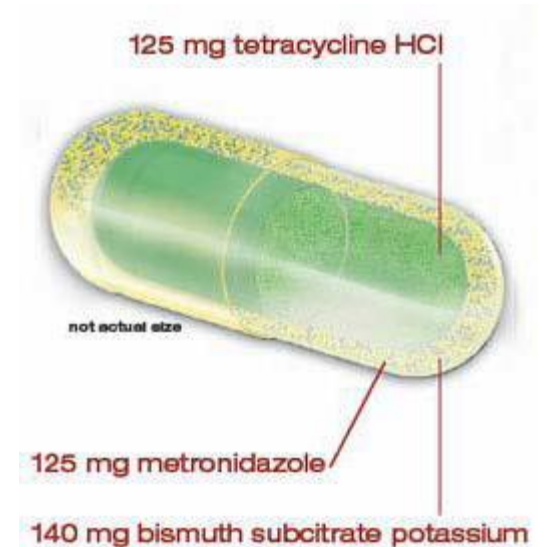
AMM USA-Europe France et Allemagne

► Gélule à trois médicaments:

140 mg Sous- citrate de Bismuth

125mg Métronidazole

125mg Tétracycline



Quadrithérapie Bismuthée= Pyléra

3 gélules * 4 fois/jour

+ Oméprazole 20mg* 2/jour

Attendu en Tunisie depuis 2006: AMM en cours de finalisation

Consensus Tunisien de 2006

2- Traitement de 2^{ème} ligne :

En cas d'échec du traitement de 1^{ère} ligne :

- Remplacement de la clarithromycine par le métronidazole ou inversement en fonction du 1^{er} traitement prescrit.
- Augmentation de la durée de traitement à 14j (Association recommandée Oméprazole + A+ M)
- Le choix des antibiotiques peut se faire sur les données de l'antibiogramme chaque fois que la fibroscopie est refaite.



Consensus Tunisien de 2006

3-Traitement de 3^{ème} ligne :

- Antibiogramme recommandé
- Quadrithérapie (IPP+ B +M+ T)
- Si le Bismuth est non disponible, trithérapie avec d'autres antibiotiques (Quinolone, Rifabutine).

Amoxicilline + Lévofloxacine 250 mg * 2/ j (500 mg * 2/ jours) + IPP * 14 j



Tunisie :

-
- Le taux d'éradication est très loin de 100% :
estimé à 64% - 84% en 2006
et entre 50 -70% actuellement!!
 - Place du contrôle de l'éradication d'HP ++



Evolution de la cure anti H. Pylori en Tunisie

1995- 2010

Trithérapie standard 7-14 jours
2^{ème} ligne Amox+Clar/Metro+IPP
3^{ème} ligne Amox+Levo+IPP



2010 -2015

Quadrithérapie Séquentielle de 10 jours
2^{ème} ligne Amox-Lévo-IPP
3^{ème} ligne?



2016

Quadrithérapie Concomittante 14 jours
2^{ème} ligne (pas de Bismuth) ? 3^{ème} ligne?



► **Futur**

Bithérapie forte dose ?
Quadrithérapie Hybride/ Contre hybride?

2010- 2015

Quadrithérapie séquentielle (10j)

IPP matin et soir

et

Amoxicilline 2g (en deux prises)

5 J

Puis

IPP matin et soir

Clarithromycine 1g (en deux prises)

Métronidazole 1g (en deux prises)

5 J

Taux initiaux d'éradication (premières études): 91 à 93%
mais



Quadrithérapie Séquentielle (QS) ...has been !

Taux d'éradication
Quadrithérapie Séquentielle = 80- 85%*

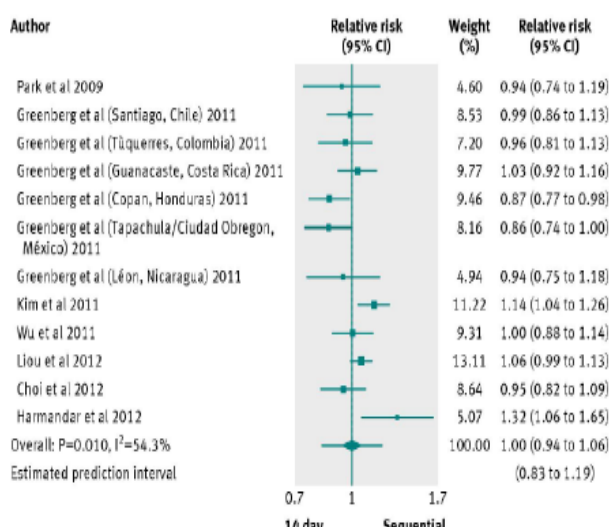
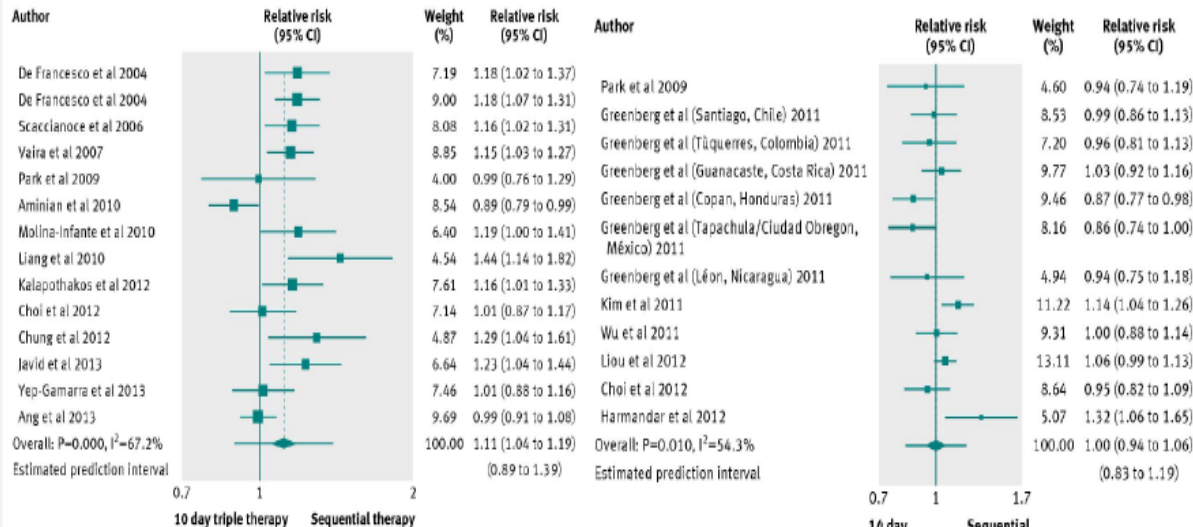
Méta-analyses Q séquentielle versus trithérapie

TT10j

QS10j

TT14j

QS10j



• QS 14j > TT 14j

Liou et al. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:470-81

Evolution de la cure anti H. Pylori

1995- 2010

Trithérapie standard 7 jours



2010 -2015

Quadrithérapie Séquentielle 10 jours



2016

Quadrithérapie Concomittante ou
Bismuthée 10-**14** jours



Futur

Bithérapie forte dose ?
Quadrithérapie Hybride/ Contre hybride?
Autre?

Conclusion

- ❑ Dans le monde : élargissement des indications de dépistage et augmentation des résistances aux ATB
- ❑ Besoins en Tunisie: ++
 - Disponibilité des tests non invasifs de détection et de contrôle de l'éradication
 - Introduction des sels de Bismuth sur le marché
 - Faisabilité des antibiogrammes/recherche de résistance génotypique en 3^{ème} intention du moins.
 - **Nécessité d'études cliniques et épidémiologiques nationales pour une actualisation du consensus tunisien fondée sur nos propres données régionales ++**

