



# 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**



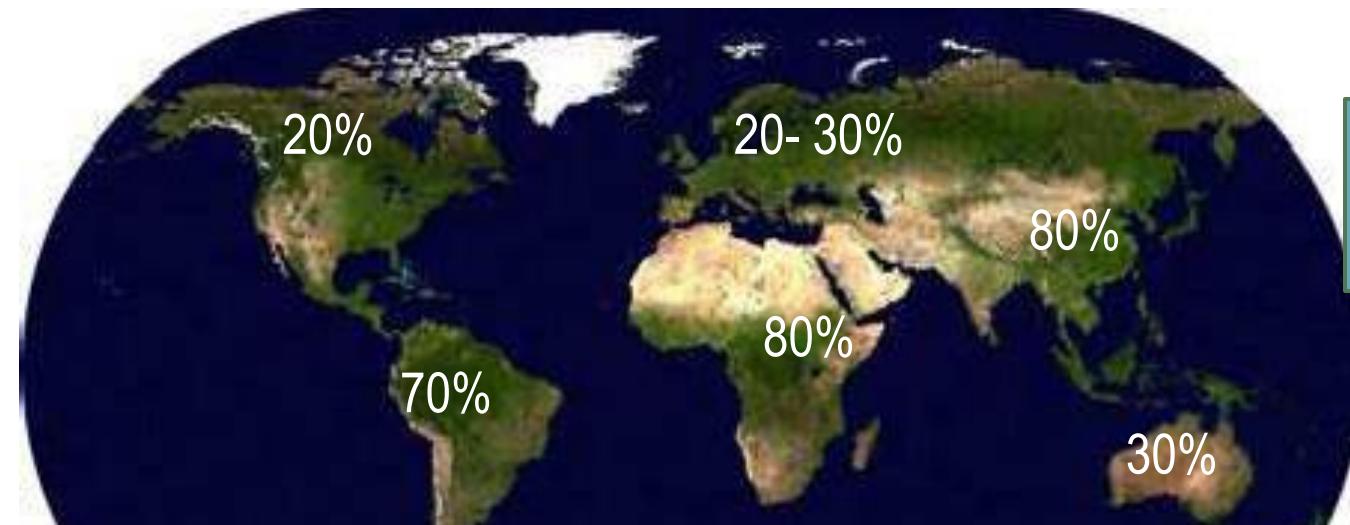
# H. Pylori , Modifications épidémiologiques : Sud >> Nord

## Recommendations : pays du nord (Asie à part)

**AGA**  
Canada: **TORONTO**  
2016

Angleterre: **NICE 2016**  
Italie: 2015

**MAASTRICHT 2015**



**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

>70 %

Asymptomatique

Pathologies  
Extradigestives

7-10 %

Dyspepsie  
soulagée par  
éradication de Hp

10-15 %

Ulcère  
peptique

4 %

Complications  
d'ulcère

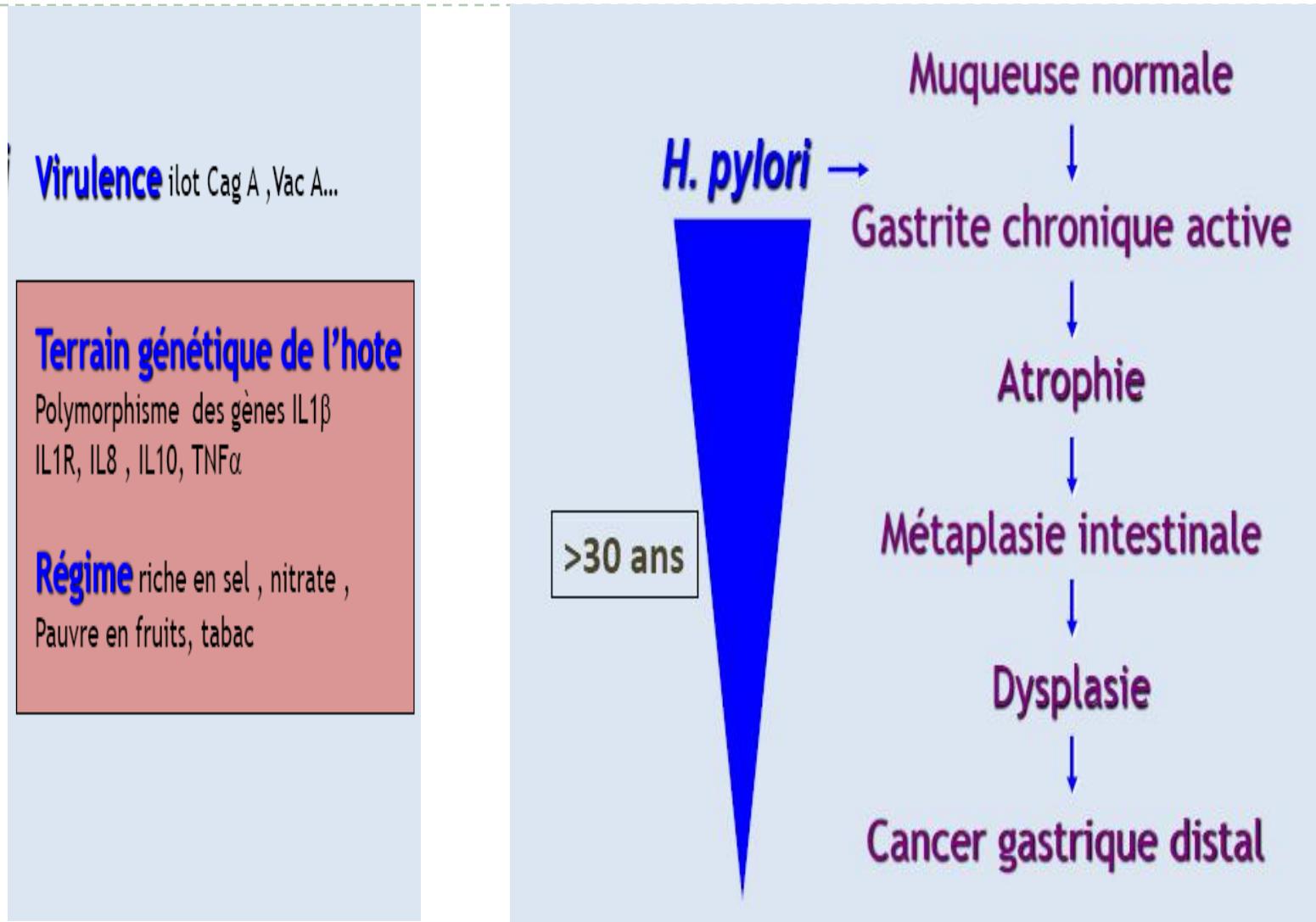
1-3 %

Cancer  
gastrique

0,0.. %

Lymphome  
du MALT

# Hélico-Bacter Pylori = Bactérie Carcinogène



# 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

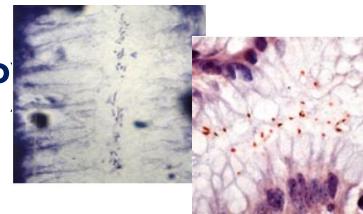
## (FOGD + Biopsies gastriques)

# Techniques non invasives

- Anapath → Examen direct

## Sensibilité ++, mais faux négatifs (ATB /IPP)

## Dg initial +/- contrôle



- Test à l'uréase rapide

## Diagnostic immédiat

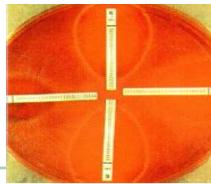


### Test rapide de l'uréase

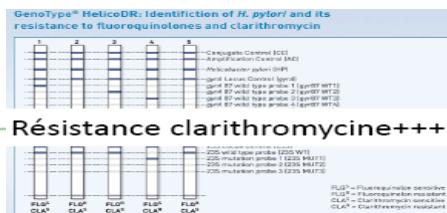
- **Bactériologie :**

## Culture,

# antibiogramme



recherche de  
résistance par  
amplification génique



## Techniques

### Invasives

(FOGD + Biopsies  
gastriques)

## 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

- **Anapath**

Dg initial +/- contrôle

- Test à l'uréase  
rapide

- Bactériologie

- **Test respiratoire urée marquée  $^{13}\text{C}$**

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

arrêt ATB > 4 semaines et IPP > 2 semaines

- **Antigènes dans les selles**

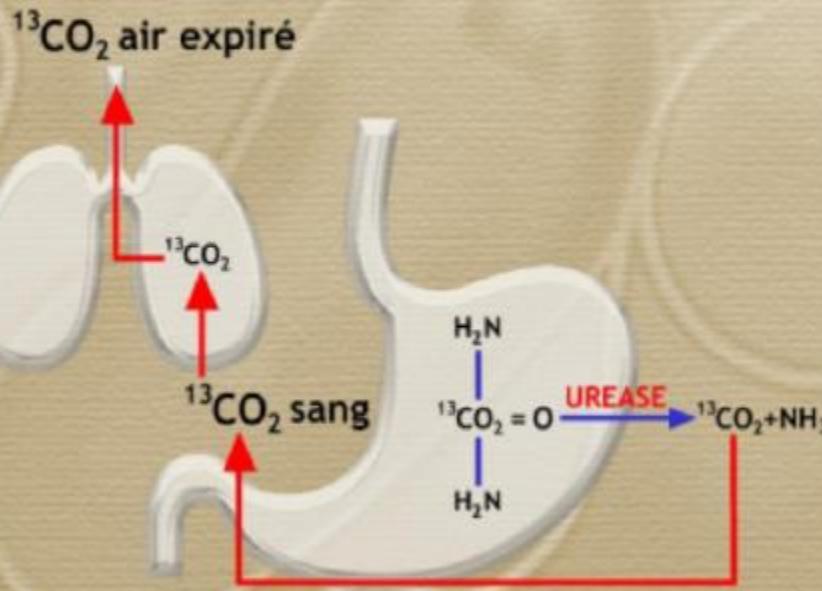
Dg initial (infection en cours) + Contrôle

**Moindre fiabilité ?**



Hp  $\rightarrow$  Uréase : Urée  $\rightarrow$  NH3 + CO2  
Micro environnement alcalin dans l'estomac

## Principe du test respiratoire à l'urée marquée au $^{13}\text{C}$



- 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 à l'uréase  
rapide

- **Test respiratoire urée marquée  $^{13}\text{C}$**   
**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 ?

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  $^{13}\text{C}$**

**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**

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

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



# 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 ulcéruse duodénale compliquée en Tunisie

---

## Maladie ulcéruse 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'antisécrétaires est nécessaire.

# Cas particuliers (consensus tunisien):

---

□ **Patients consommant de l'aspirine à faible dose :**  
**Si antécédents d'ulcère gastro-duodénal 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 duodénal 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 ulcèreuse 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)
(Huang et al, 1999)	Japan	First degree relatives	118	611 (22%)	202	2744	10.1 (6.1–16.8)
(Ikeguchi et al, 2001)	Japan	First degree relatives	207	887 (23%)	3608	28619	6.6 (4.2–10.4)
	Japan	First, second and third degree relatives	216	926 (23%)	254	2025	2.2 (1.5–3.3)
(Nagase et al, 1996)	Japan		49	136 (36%)	28	136	5.7 (1.3–26)
(Eto et al, 2006)	Japan	First degree relative	543	1400 (39%)	1475	13467	1.5 (1.3–1.8)
(Hong et al, 2006)	Korea	First degree relatives	94	108 (87%)	21	238	1.9 (1.6–2.1)
(Chen et al, 2004)	Taiwan	First degree relatives	47	176 (27%)	54	579	1.9 (1.6–2.2)
							2.7 (1.7–4.4)
							3.5 (3.3–3.8)
							9.9 (6.5–15)
							2.5 (1.3–4.8)

Risque cancer gastrique apparentés premier degré patients cancer gastrique, en Europe : X1,8 à 3,5

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

• Prévalence *H. pylori* : OR=1,92 [1,42–2,6], p=0,0001

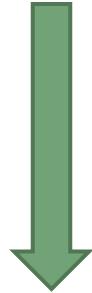
• Atrophie : OR=2,20 [1,26–3,82], p=0,005

Rokkas et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010

• Métaplasie Intestinale : OR=1,98 [1,36–2,88], p=0,0001

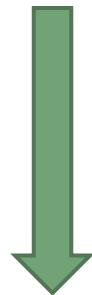
# **Pays du Nord et prévention cancer gastrique : Dépistage Ciblé en cas d'ATCDs Familiaux 1<sup>er</sup> Degré de Cancer gastrique**

**âge < 40 ans**



**Tests non invasifs**

**âge > 40 ans**



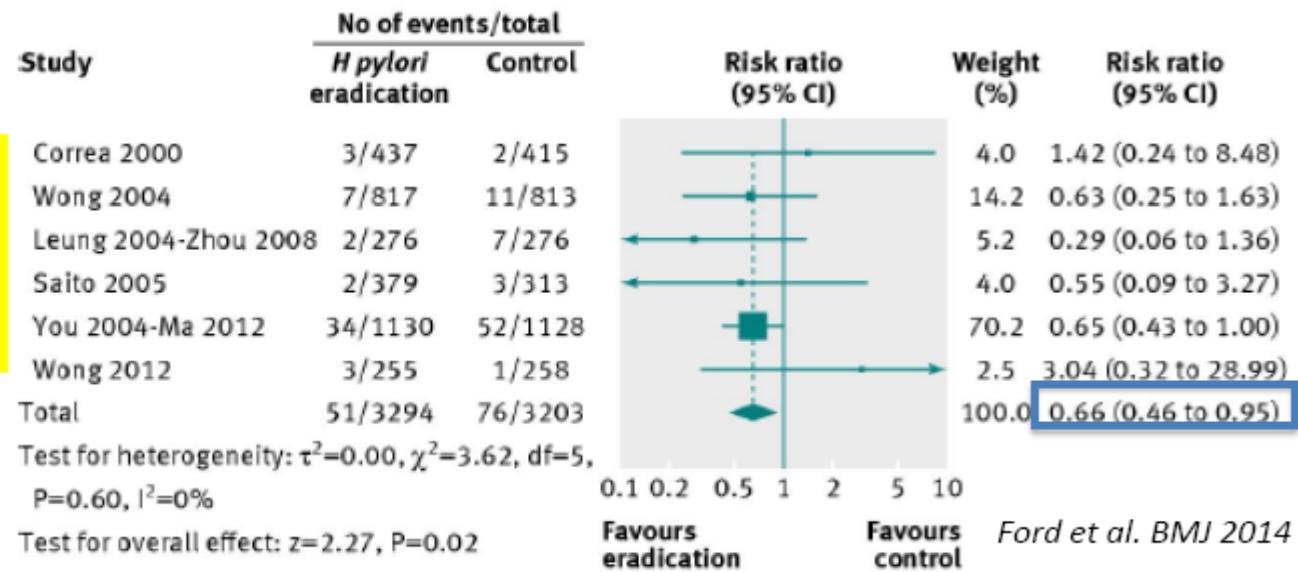
**FOGD avec biopsies  
gastriques**

- 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 prénéoplasiques incluses)



## TUNISIE :

Pas de recommandations

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

# Indications d'éradication d'Hp en Tunisie : des questions 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

IPP de façon empirique      ou      Hp : Test and Treat

puis réévaluer  
(problème de coûts)  
dans ce cas

invasifs

**TUNISIE ?**

Accessibilité pour la FOGD++

Hp > 30%

Mais examen invasif...



# **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 : Lévofloxacine : 250mgx2/j
- Rifabutine\* : 150mgx2/j

## A part:

**Subcitrate de Bismuth \*: 120mgx4/j**

\* Indisponible en Tunisie

## Anti -secrétoires

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

## Antibiotiques

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

## Subcitrate de Bismuth

## Anti -secrétoires

### ▶ Anti-H2

Famotidine : 40mg×2/j  
Ranitidine : 300mg×2/j

### ▶ Inhibiteurs de la pompe à protons

Oméprazole : 20mg×2/j  
Lansoprazole : 30mg×2/j  
Pantoprazole : 40mg×2/j

Esoméprazole : 20mg×2/j

Rabéprazole : 20mg×2/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 + Subcitrate de Bismuth (120mgx4/j) + Métronidazole ( 500mgx3/j) + Tétracycline ( 500mgx4/j).

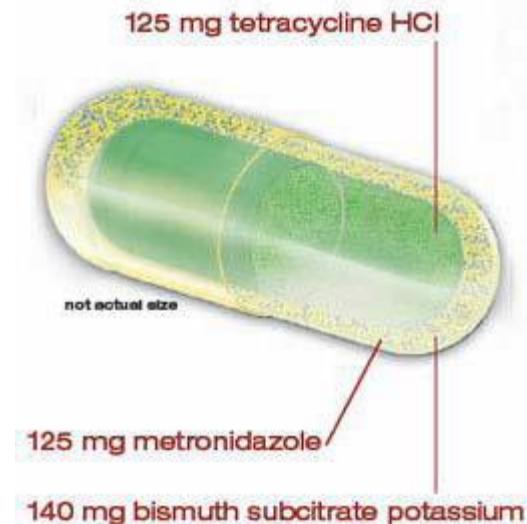
# Quadrithérapie bismuthée = PYLERA (10 jours) AMM USA-Europe France et Allemagne

## ► 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<sup>ème</sup> ligne :

En cas d'échec du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :

- Remplacement de la clarithromycine par le métronidazole ou inversement en fonction du 1<sup>er</sup> 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<sup>ème</sup> ligne :

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

Amoxicilline + Lévofoxacine 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<sup>ème</sup> ligne Amox+Clar/Metro+IPP  
3<sup>ème</sup> ligne Amox+Levo+IPP



2010 -2015

Quadrithérapie Séquentielle de 10 jours  
2<sup>ème</sup> ligne Amox-Lévo-IPP  
3<sup>ème</sup> ligne?



2016

Quadrithérapie Concomittante 14 jours  
2<sup>ème</sup> ligne (pas de Bismuth) ? 3<sup>ème</sup> ligne?



► **Futur**

Bithérapie forte dose ?  
Quadrithérapie Hybride/ Contre hybride?

2010- 2015

## Quadrithérapie séquentielle (10j)

IPP matin et soir

et

5 J

Amoxicilline 2g (en deux prises)

Puis

IPP matin et soir

Clarithromycine 1g (en deux prises)

5 J

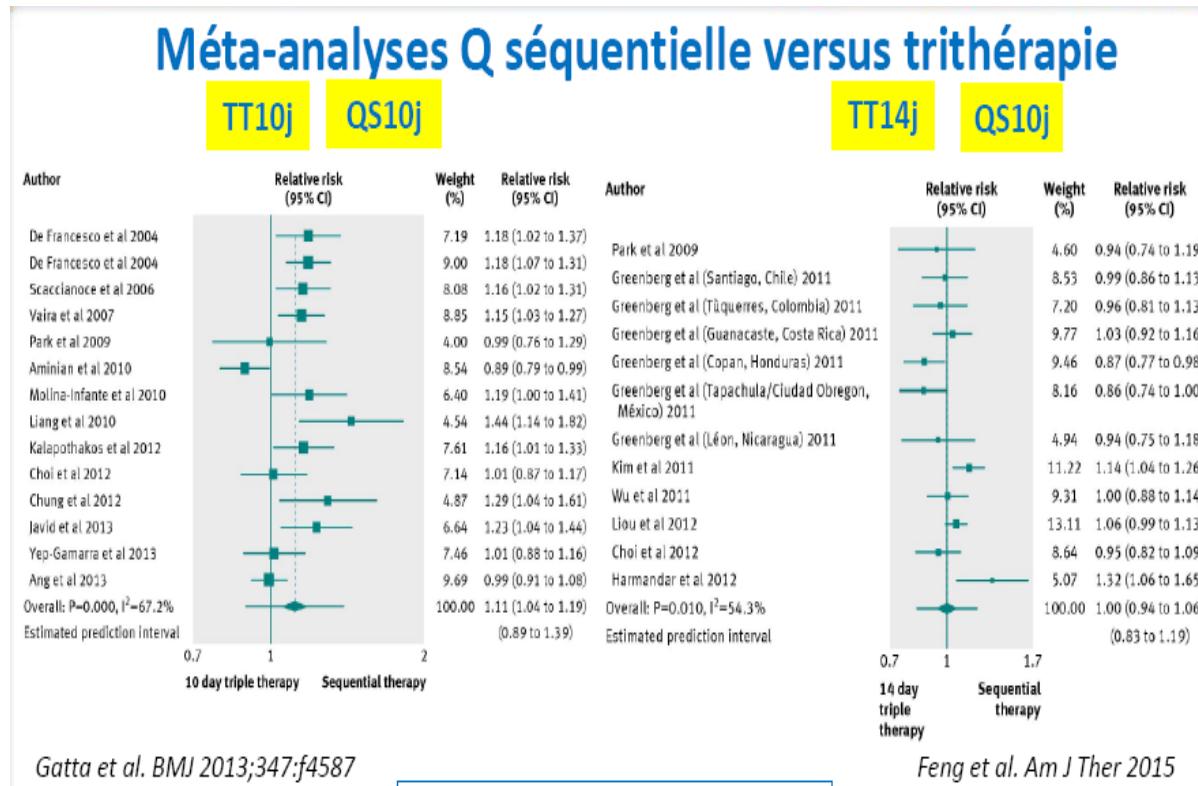
Métronidazole 1g (en deux prises)

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



# Quadrithérapie Séquentielle (QS) ...has been !

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



• 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<sup>ème</sup> intention du moins.
  - **Nécessité d'études cliniques et épidémiologiques nationales pour une actualisation du consensus tunisien fondée sur nos propres données régionales ++**

