

# **CONTRÔLE DE LA TRITHÉRAPIE ANTI-*HELICOBACTER PYLORI* AU COURS DE L'ULCÈRE DUODÉNAL**

**DALI Ines, BELAID Emna**

**(Thèse de docteur en pharmacie, 2012)**

**Unité de recherche UR04SP08  
Laboratoire de Microbiologie - CHU la Rabta Tunis**

# TRAITEMENT DE LA MALADIE ULCÉREUSE DUODÉNALE

## ⊙ Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (Consensus Tunisien, Mai 2006)

**IPP + Amoxicilline + Clarithromycine : 7j**

- Allergie à la pénicilline → **IPP + Métronidazole + Clarithromycine**
- Résistance ou non disponibilité de la Clarithromycine  
→ **IPP + Amoxicilline + Métronidazole**
- Intolérance ou non disponibilité des IPP  
→ **Anti-H2 + 2 ATB**
- Une durée de 10 à 14 j peut être proposée
- **Pas de contrôle systématique** de l'éradication par TR sauf si persistance des symptômes ou des facteurs de risque

# TRAITEMENT DE LA MALADIE ULCÉREUSE DUODÉNALE

## ⊙ Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (Consensus Tunisien, Mai 2006)

**IPP + Amoxicilline + Métronidazole : 14j**

- Si Métronidazole utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne → Remplacement par Clarithromycine
- Le choix des ATB peut se faire sur les données de l'antibiogramme chaque fois que la fibroscopie a été faite

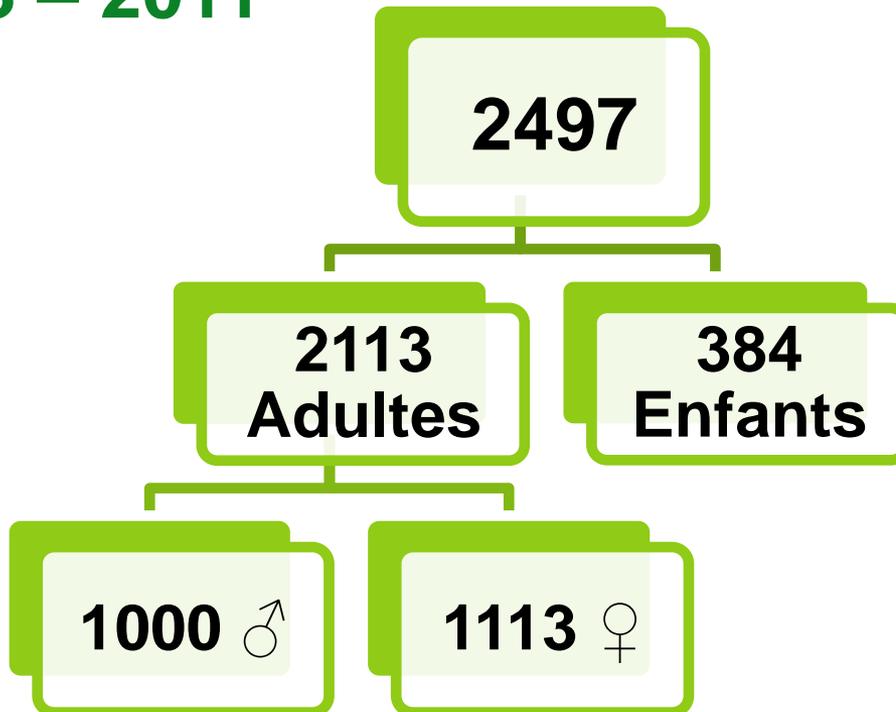
# TRAITEMENT DE LA MALADIE ULCÉREUSE DUODÉNALE

- ◎ **Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne (Consensus Tunisien, Mai 2006)**
- **Antibiogramme recommandé**
- **Quadrithérapie: IPP + Bismuth + Métronidazole + Tétracyclines**
- **Si Bismuth non disponible:**
  - Trithérapie avec d'autre ATB: Levofloxacine**
- **Echec d'éradication → Traitement par IPP au long cours /des facteurs de risque**

- ③ **Etudier les différents traitements d'éradication prescrits et leurs conformités / consensus Tunisien**
- ③ **Déterminer les facteurs pouvant influencer l'efficacité du traitement consensuel : l'âge, le sexe, la durée du traitement, l'intervalle (1<sup>ère</sup> cure-test respiratoire) et le nombre de cures**
- ③ **Etude génétique de 6 souches prélevées chez 3 patients avant et après traitement afin de conclure à une recolonisation ou à une absence d'éradication**

⊙ Etude épidémiologique concernant le contrôle de la Trithérapie Anti - *H. pylori* : **2003 – 2011**

⊙ Population recensée:

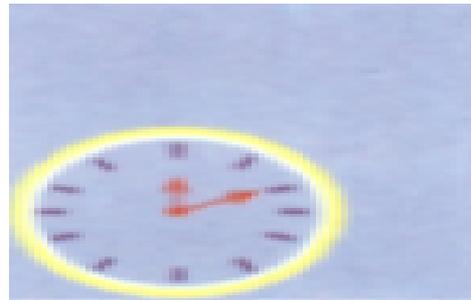


⊙ 6 Biopsies de patients non éradiqués

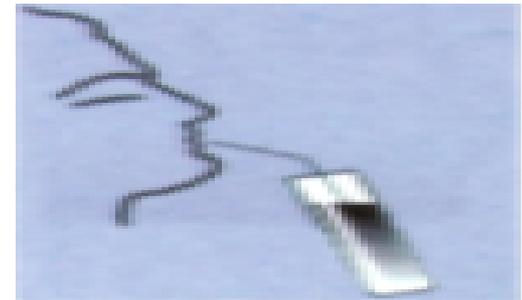
➤ **Contrôle de l'éradication par Breath-test**



**1- Ingestion de la solution  
d'acide citrique**



**2- Attendre 10  
minutes**

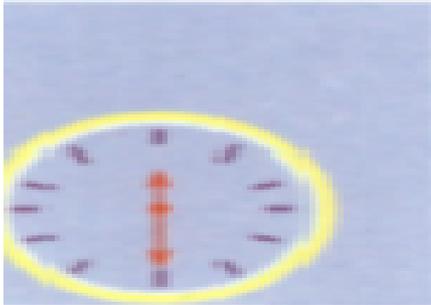


**3- Expirer dans le tube  
BASAL**

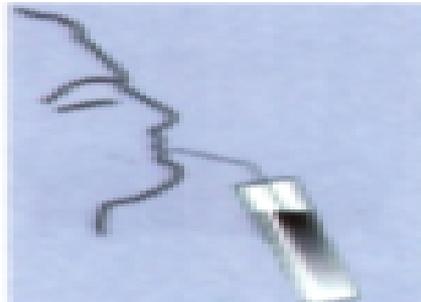


**4- Administrer un comprimé d'urée  
marquée au  $^{13}\text{C}$  dissout dans l'eau**

➤ **Contrôle de l'éradication par Breath-test**



**5- Attendre 30 minutes**



**6- Expirer dans le tube POST**



**7- Résultat par Spectrométrie de Masse**

# METHODE D'ETUDE (3)

# PARTIE PRATIQUE

## Résultat du test 66

### Patient

Nom :  
Prénom :  
Identification : Patient 53  
Age :

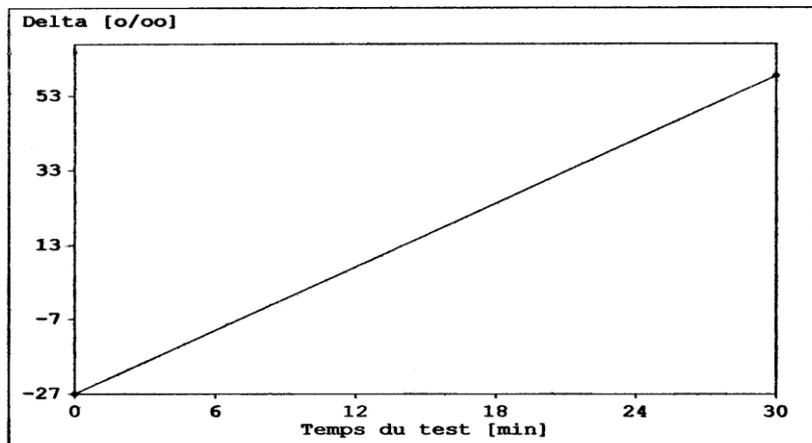
### Test

Numéro : 66  
Date : 09/05/2003  
Type de test : Helicobacter pylori Status

### Résultats

Diagnostic : **Hp positive**

Temps du t [min]	Delta [o/oo]	DOB [o/oo]	CO2 [Vol%]	Temps
0	-27,4	0,0	1,3	14:58
30	58,3	85,8	1,2	15:01



## Résultat du test 67

### Patient

Nom :  
Prénom :  
Identification : Patient 50  
Age : 16 ans

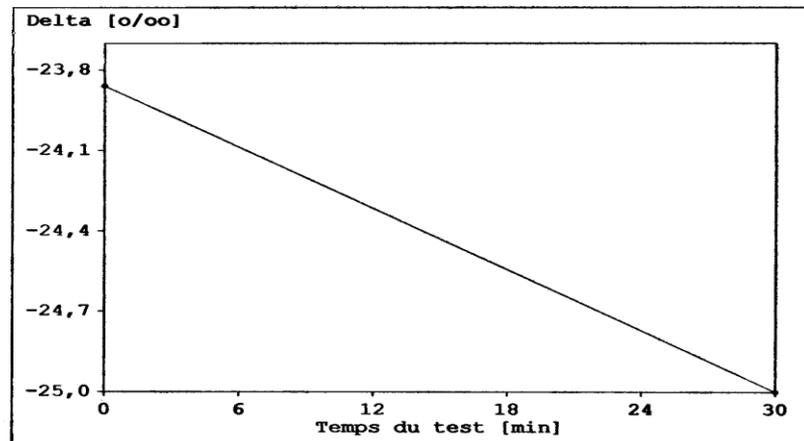
### Test

Numéro : 67  
Date : 09/05/2003  
Type de test : Helicobacter pylori Status

### Résultats

Diagnostic : **Hp négative**

Temps du t [min]	Delta [o/oo]	DOB [o/oo]	CO2 [Vol%]	Temps
0	-23,9	0,0	1,3	16:51
30	-25,0	-1,2	1,3	16:54

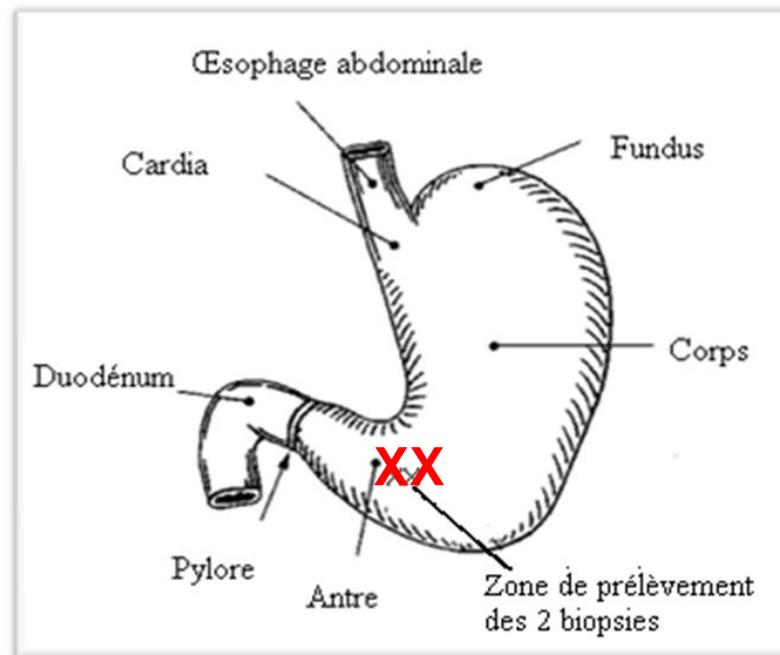


**DOB < 2.5 ↔ TR -**  
**2.5 ≤ DOB ≤ 4 ↔ Q**  
**DOB > 4 ↔ TR +**

# METHODE D'ETUDE (4)

# PARTIE PRATIQUE

## Prélèvement des biopsies gastriques



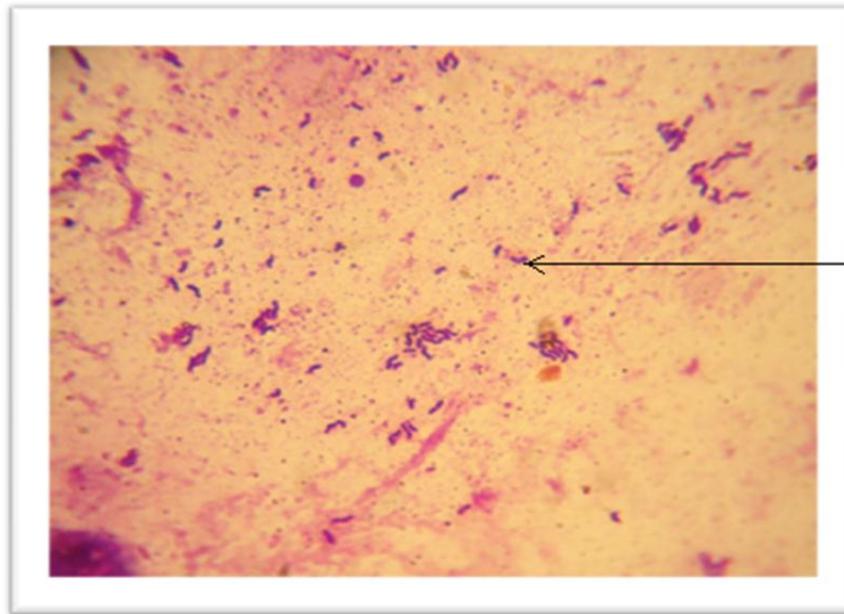
➤ Recherche de l'uréase



- Activité uréasique: ++

## ➤ Examen direct

- Etalement / biopsies dilacérées/scalpel; fixation, coloration de Gram



Bacille spiralé  
à Gram négatif

- *H. pylori* : bacilles, Gram négatif, souvent spiralés ou incurvés au voisinage des cellules épithéliales

# METHODE D'ETUDE (7)

# PARTIE PRATIQUE

## Culture: référence

- Milieu sélectif / Columbia (Skirrow)
- Microaérophilie / 3 à 7j à 37°C

## Identification biochimique

- Uréase +
- Oxydase +
- Catalase +

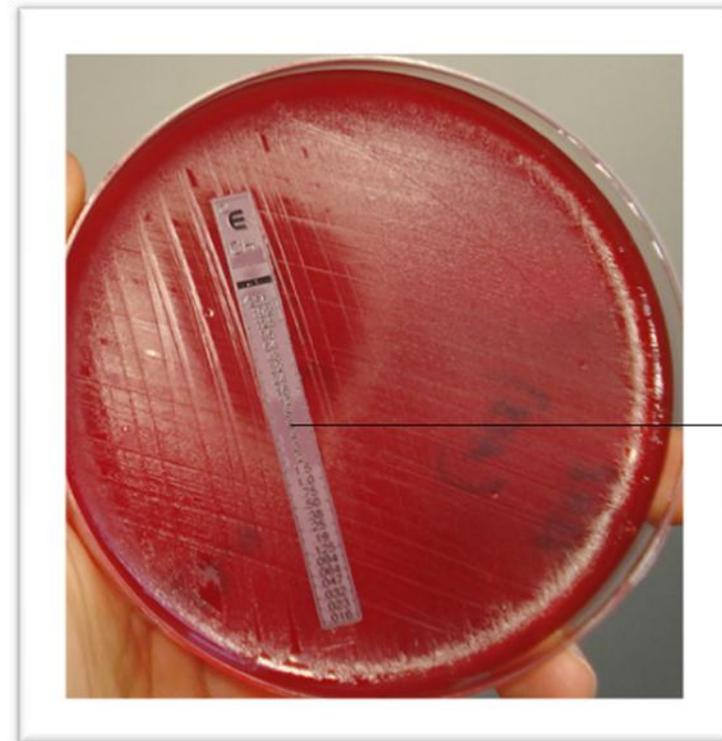


Papier filtre  
Tache violette  
Solution de l'oxydase



## ➤ Résistance aux antibiotiques : Antibiogramme

- Antibiogramme: CA-SFM
- Inoculum riche (3McF)
- Inondation
- < 10% formes coccoïdes
- Microaérophilie / 2 à 4j à 37°C



CMI= 6µg/ml

## ➤ Méthodes d'étude moléculaire

- Extraction: kit Qiagen (Mini kit DNA)/ culture
- PCR-RAPD (Vil5, Vil3)
- 2 amorces de petites tailles, choisies au hasard, basse stringence et garantissant ainsi la spécificité

Migration gel d'agarose

Tampon TAE1X, 105V, 85mA, 25mn



Coloration BET (10mn)

Visualisation UV

⊙ Evolution en fonction de la trithérapie

	Trithérapie * (N=2387)
P. Non éradiqués	805 (33.7 %)
P. éradiqués	1582 (66.3 %)

\* Patients ayant bénéficié d'une trithérapie incluant 2 antibiotiques + un IPP sans tenir compte du nombre de trithérapies administrées

⊙ Evolution en fonction des trithérapies  
consensuelles /non consensuelles

	Trithérapie consensuelle (N=2112)	Trithérapie non consensuelle (N=275)	Total (N=2387)	<i>p</i>
P. Non éradiqués	678 (32.1 %)	127 (46.2 %)	805 (33.7 %)	
P. éradiqués	1434 <b>(67.9 %)</b>	148 <b>(53.8 %)</b>	1582 (66.3 %)	<b>&lt; 0.01</b>

Différence statistiquement significative

⊙ Evolution en fonction des trithérapies consensuelles

Taux d'éradication en fonction de l'âge

	Adultes (N = 1798)	Enfants (N = 314)	Total (N = 2112)	<i>p</i>
P. Non éradiqués	606 (33.7 %)	72 (22.93 %)	678 (32.1 %)	<b>&lt; 0.01</b>
P. éradiqués	1192 <b>(66.3 %)</b>	242 <b>(77.07 %)</b>	1434 (67.9 %)	

Différence statistiquement significative

② Evolution en fonction des trithérapies consensuelles

Taux d'éradication en fonction du sexe

	Hommes (N = 869)	Femmes (N = 929)	Total (N = 1798)	<i>p</i>
P. Non éradiqués	283 (32.6 %)	323 (34.8 %)	606 (33.7 %)	<b>&gt; 0.01</b>
P. éradiqués	586 <b>(67.4 %)</b>	606 <b>(65.2 %)</b>	1192 (66.3 %)	

Différence statistiquement non significative

Evolution en fonction des trithérapies consensuelles

Taux d'éradication en fonction du nombre de cures

Nombre de cures	1	2 à 3	<i>p</i>
Breath test			
P. Non éradiqués	638 (32.3 %)	40 (29 %)	<b>&gt; 0.01</b>
P. éradiqués	1336 <b>(67.7 %)</b>	98 <b>(71 %)</b>	
Total	1974 (93.5 %)	138 (6.5 %)	

Différence statistiquement non significative

② Evolution en fonction des trithérapies consensuelles

Taux d'éradication en fonction de la durée du traitement

Durée en jours	7	10	14	<i>p</i>
Breath test				
P. Non éradiqués	641 (38%)	37 (29.84 %)	85 (32.69 %)	<b>&gt; 0.01</b>
P. éradiqués	1045 <b>(62 %)</b>	87 <b>(70.16 %)</b>	175 <b>(67.31 %)</b>	
Total	1686 (81.45 %)	124 (5.99 %)	260 (12.56 %)	

Différence statistiquement non significative

Evolution en fonction des trithérapies consensuelles

Taux d'éradication en fonction de l'intervalle 1<sup>ère</sup> cure –TR

Intervalle en mois	≤ 1	1 - 2	2 - 3	3 -12	<i>p</i>
Breath test					
P. Non éradiqués %	20 (45.4)	125 (31.3)	118 (29.9)	513 (40.3)	<b>&lt; 0.01</b>
P. éradiqués %	24 (54.6)	274 <b>(68.7)</b>	277 <b>(70.1)</b>	761 (59.7)	
Total (%)	44 (2)	399 (18.9)	395 (18.7)	1274 (60.3)	

Différence statistiquement significative

© Evolution en fonction des trithérapies non consensuelles / TTT symptomatique

	Trithérapies Non consensuelles	Traitement symptomatique	Total
P. Non éradiqués	127 (46.18 %)	47 (42.73 %)	174 (45.19%)
P. éradiqués	148 (53.82 %)	63 (57.27 %)	211 (54.81%)
Total	275 (71.43 %)	110 (28.57%)	385 (100%)

→ Taux d'échec d'éradication est proche de 50%

⊙ Exemples de non respect du consensus

Nombre de cures

Nombre de cures	4	5	6	7	8	Total
Breath test						
P. Non éradiqués	9	5	1	5	2	22 (45.83%)
P. éradiqués	19	4	3	0	0	26 (54.17%)
Total	28	9	4	5	2	48 (100%)

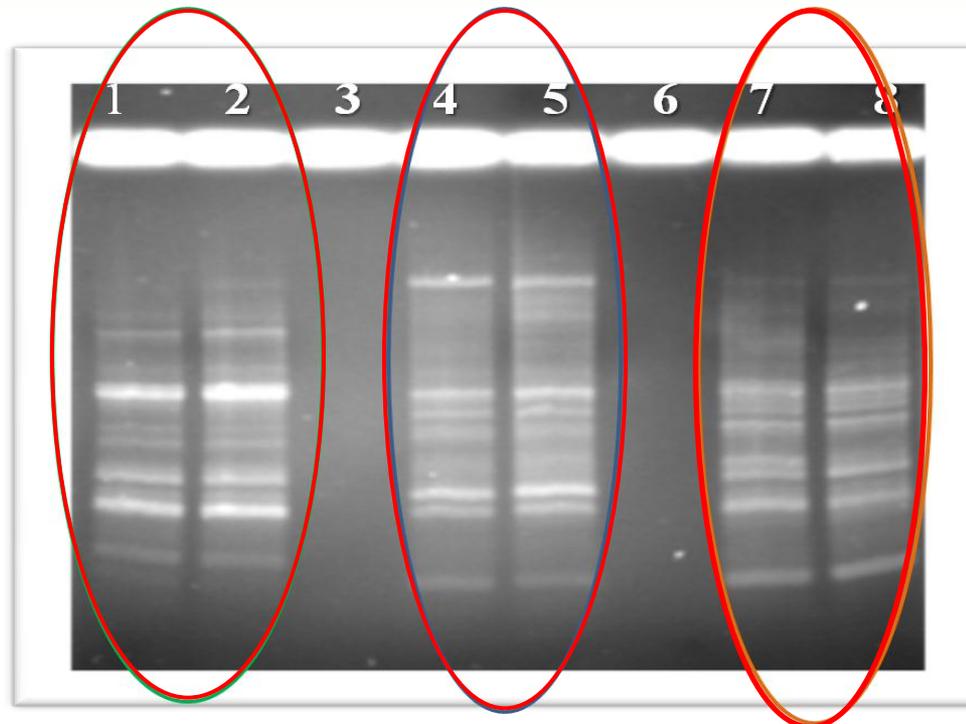
# RESULTATS (10)

# PARTIE PRATIQUE

## Isolement de *H. pylori* des biopsies gastriques et étude de la sensibilité des souches aux antibiotiques

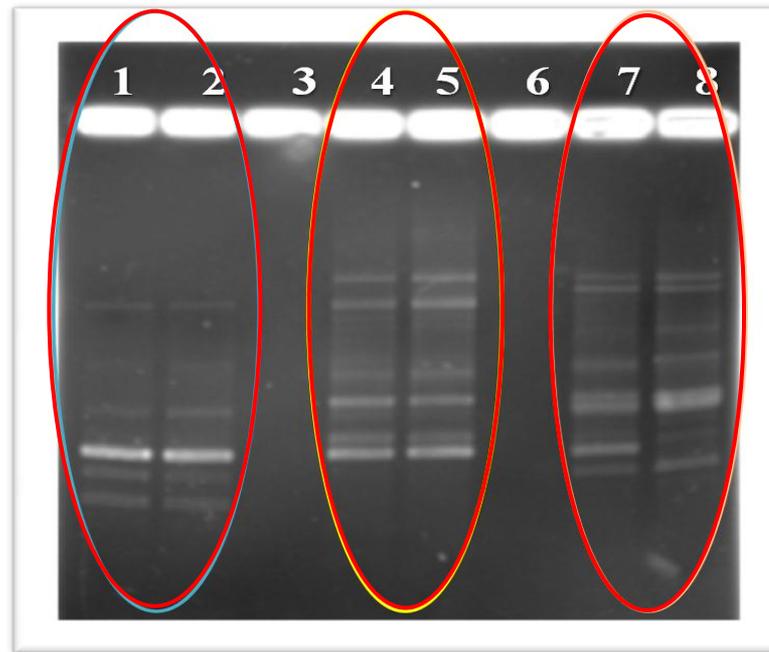
Patients	Biopsie (1) avant traitement				TR (1)	Biopsie (2) après échec thérapeutique				TR (2)
	U	ED	Culture	ATB		U	ED	Culture	ATB	
<b>P1</b>	+	+	+	CH, E : S MTZ : S AMX : S	+	+	+	+	CH, E : R MTZ : R AMX : S	+
<b>P2</b>	+	+	+	CH, E : S MTZ : S AMX : S	+	+	+	+	CH, E : I MTZ : R AMX : S	+
<b>P3</b>	+	+	+	CH, E : I MTZ : S AMX : S	+	+	+	+	CH, E : R MTZ : R AMX : S	+

## Etude du polymorphisme génétique par RAPD



Profils électrophorétiques obtenus par RAPD (amorce Vi13)  
Puits 1-2 : souches du patient P1 ; puits 4-5 : souches du patient P2 ;  
puits 7-8 : souches du patient P3

## Etude du polymorphisme génétique par RAPD



**Profils électrophorétiques obtenus par RAPD (amorce Vil5)  
Puits 1-2 : souches du patient P1 ; puits 4-5 : souches du patient P2 ;  
puits 7-8 : souches du patient P3**

◎ Evolution en fonction des trithérapies

- Patients/ un TTT conforme au CT: meilleur taux d'éradication **(68%)** conforme aux données épidémiologiques et thérapeutiques tunisiennes 1996-2006 **(64 à 87.5%)** (Consensus Tunisien, Mai 2006)
- Patients/ un TTT non conforme au CT: exposés à un risque plus accru d'échecs d'éradication et leur taux d'éradication était **significativement bas : 54%**

## ◎ Evolution en fonction des trithérapies consensuelles

■ **Age**, facteur déterminant dans le succès de l'éradication: **taux d'éradication/ Adultes-Enfants respectivement de 66% et 77%; différence significative témoigne d'un meilleur suivi chez l'enfant/ importance probable du rôle parental**

■ Nos résultats sont en accord avec ceux de Gottrand et Kalach: **taux d'éradication/ l'enfant est de 75% (Gottrand et al, 2001)**

■ Ces résultats: **l'usage excessif des ATB/l'adulte**, les travaux de Ben Mansour et al ont recensé un taux de résistance au métronidazole chez l'enfant (25%) moins élevé que chez l'adulte (56.8%) (Ben Mansour K et al, 2010)

© Evolution en fonction des trithérapies consensuelles

■ **Sexe: pas de différence significative**

Etudes: France (*Dupas JL, 2003*) , Amérique (*Rautelin H et al, 1992*)  
et Grande-Bretagne (*Parsons HK et al, 2001*) : le taux des souches  
bactériennes **Mtz R**: plus élevé chez la femme que chez l'homme



**Sexe ; n'a jamais été rapporté comme facteur  
influençant le résultat de la trithérapie**

© Evolution en fonction des trithérapies consensuelles

- Taux d'éradication après un traitement de **1<sup>ère</sup> ligne** et de **2<sup>ème</sup> ligne** est respectivement de l'ordre de **68%** et **72%**; ( $p > 0,01$ )
- Après deux échecs : TTT de **3<sup>ème</sup> ligne**/ l'éradication uniquement dans **50%** des cas



Capacité de *H. pylori* à développer des **résistances**

## ◎ Evolution en fonction des trithérapies consensuelles

■ Notre étude: **aucune différence significative** n'a été observée/ TTT **7, 10 et 14 j** → **taux d'échec** de la trithérapie standard/ **indépendant** de la **durée** du TTT

■ Nos résultats: **concordance**/ "the HYPER Study" incluant 909 patients montrant que le traitement associant IPP + Amoxicilline + Clarithromycine pendant 1 et 2 semaines était similaire en terme d'efficacité, de sécurité et de compliance (*Zagari RM et al, 2007*)

## ⊙ Intervalle cure-test respiratoire

- Meilleur intervalle permettant de vérifier une éradication: (cure – test respiratoire) de **1- 3 mois** donnant des taux d'éradications de **68.7% à 70.1%**
- Nos résultats/ littérature: délai minimum recommandé après la fin des traitements ATB est de **4 semaines**, mais lorsque cela est possible, un délai de **6 à 8 semaines** paraît préférable (*Courillon-Mallet A, 2003*).
- Slomianski et al: le TR plus sensible 6 semaines après arrêt du TTT (*Slomianski et al, 1995*)
- S'assurer de l'absence d'**IPP** dans les **2 semaines** précédant le test pour éviter les faux négatifs (*Courillon-Mallet A, 2003*)

➤ Isolement de *H. pylori* des biopsies gastriques et étude de la sensibilité des souches aux antibiotiques

- Le profil électrophorétique des souches collectées et amplifiées par Vil 3 et Vil 5 était le même avant et après TTT chez les 3 patients



Présence des **mêmes souches**  
ayant **développé des résistances**

**Les recolonisations sont fréquentes en Tunisie**  
(*Ben Mansour et al, 2010*)

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**