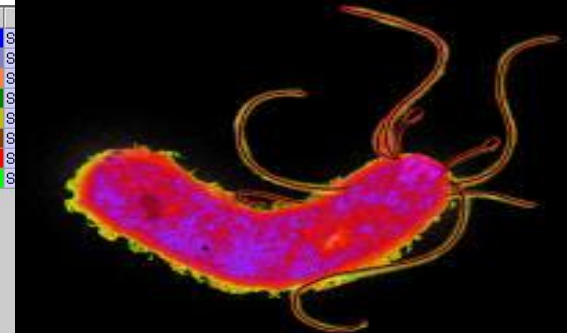
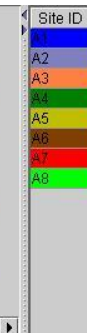
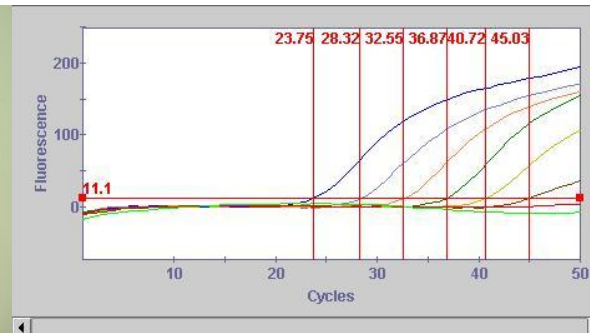
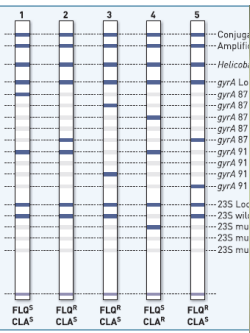


# Intérêt de la stratégie thérapeutique basée sur le résultat de la PCR ou de l'antibiogramme

Christophe BURUCOA

Laboratoire de Bactériologie CHU de Poitiers  
 EA 4331 LITEC, Université de Poitiers

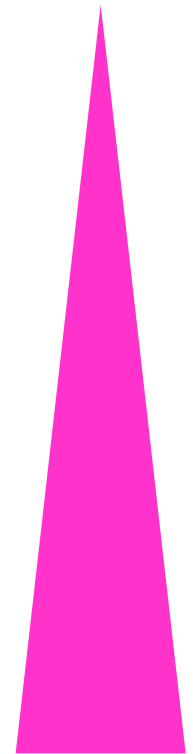


# 1983-2012 Où en est-on?

- ☀ 1983 la découverte
- ☀ 1987 l'ulcère : maladie infectieuse
- ☀ 1994 agent carcinogène de type I
- ☀ 1995 1<sup>ère</sup> conférence de consensus
- ☀ 1997 séquençage de 26695
- ☀ 1999 séquençage de J99
- ☀ 2000 2<sup>ème</sup> conférence de consensus
- ☀ 2005 prix Nobel
- ☀ 2005 3<sup>ème</sup> conférence de consensus
- ☀ 2010 4<sup>ème</sup> conférence de consensus

Cancer

Résistance



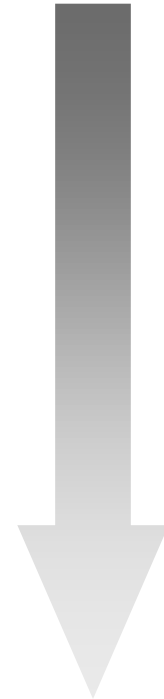
# Indications de recherche et d'éradication de *Helicobacter pylori*

- Ulcère gastrique et duodénal
- Lymphome du MALT
- AINS et aspirine
- Reflux gastro oesophagien (non)
- Dyspepsie explorée par endoscopie
- Prévention du cancer gastrique
- Anémie par carence en fer, carence en vitamine B12, Purpura thrombopénique chronique idiopathique

# Stratégie thérapeutique : depuis 15 ans

## les traitements probabilistes : Test and Treat

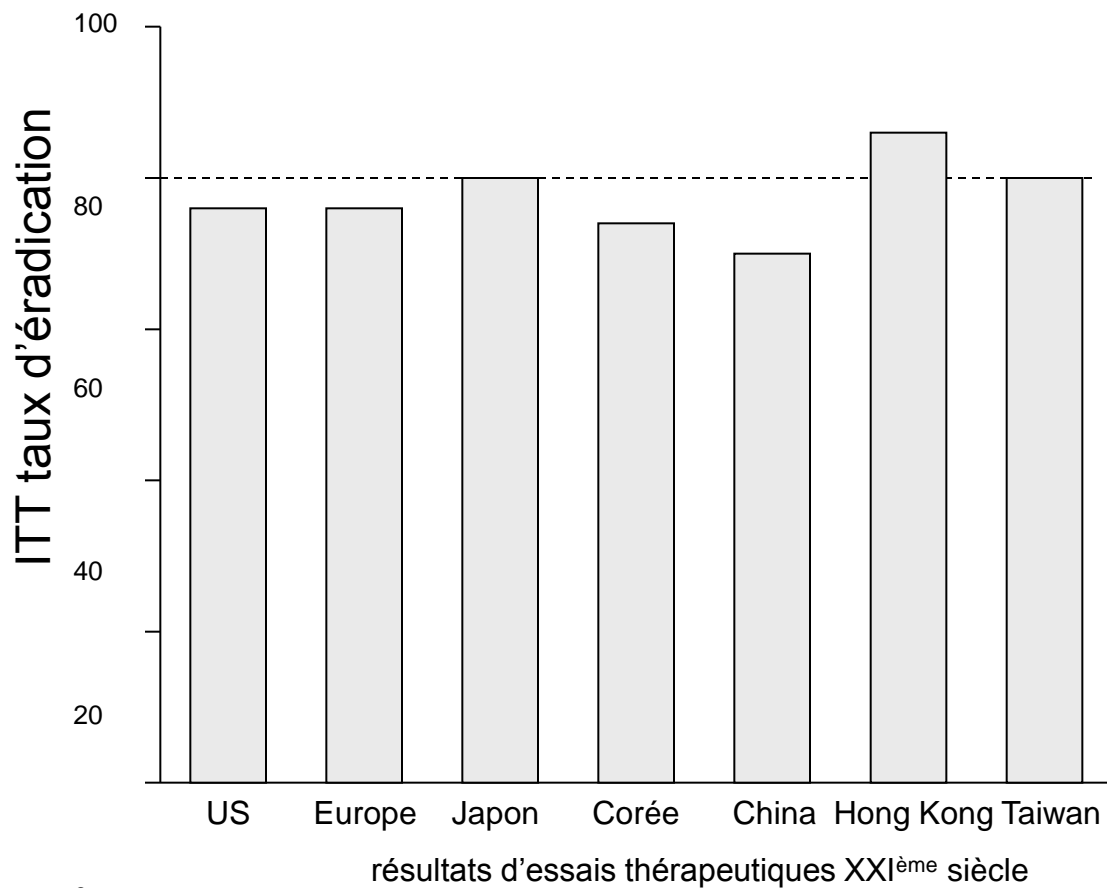
- traitements de première ligne :
  - IPP-amoxicilline-clarithromycine
  - IPP-amoxicilline-métronidazole
- traitements de deuxième ligne :
  - IPP-amoxicilline ou tétracycline et métronidazole
- traitement de troisième ligne :
  - IPP-amoxicilline-levofloxacine ou rifabutine
- si 3ème échec : antibiogramme



Malfertheiner Gut 2006 : Maastricht III

Succès thérapeutique : 90-95% en 1990

# Les taux d'éradication obtenus avec les traitements probabilistes chutent depuis 15 ans



Graham Helicobacter 2007; 12 : 275-278

Référence	traitement	taux d'éradication
Bago	OAC 1 sem	84%
Bochenek	PAC 1 sem	66,5%
Hoshiya	OAC LAC 1 sem	77,5%
Kalach	OAC LAC 1 sem	81,9%
Katellaris	PAC 1 sem	80,4%
Kawabata	RAC LAC 1 sem	78%
Laine	OAC	85,5%
Lamouliatte	OAC 1 ou 2 sem	48,3%
Lehman	LAC 2 sem	72%
McMahon	LAC 2 sem	71,6%
Miki	OAC, RAC 1 sem	87%
Murakami	RAC, LAC 1 sem	85,3%
Peitz	OAC 1 sem	48,5%
Poon	LAC 1 sem	84%
Tankovic	OAC 1 sem	67,6%
<b>Total</b>		<b>78%</b>

Mégraud Gut 2004; 53 : 1374-84

# Problématique

- *Helicobacter pylori* infecte 30% de la population française
- 200 000 malades à traiter chaque année
- Traitement probabiliste IPP Amoxicilline Clarithromycine ou Métronidazole mais Échecs fréquents : 40%
- Traitements de 2<sup>ème</sup> ligne : Lévofoxacine, Rifabutine, Tétracycline
- Nouveaux traitements de première ligne :
  - Séquentiel : 5 jours IPP-Amoxicilline puis 5 jours IPP-Clarithromycine-métronidazole
  - Pyléra\* : IPP Bismuth Tétracycline Métronidazole
- L'antibiogramme n'est recommandé qu'après deux échecs
  - Est-ce raisonnable ?

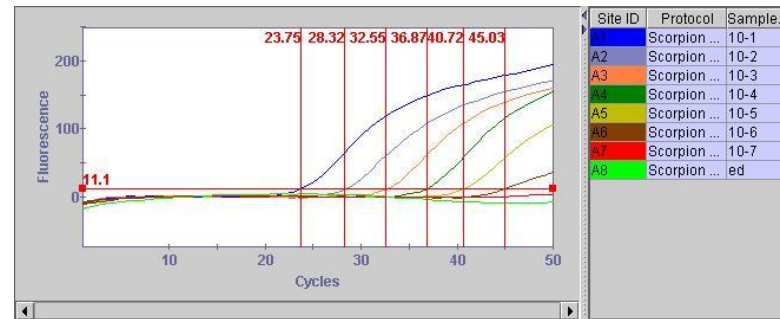
La résistance de *H. pylori*  
Ou en est t'on en France ?

Peu d'études

Pas de réseau de surveillance

High level of antimicrobial resistance in french *Helicobacter pylori* isolates. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, and Burucoa C. *Helicobacter* 2010, **15**: 21-27.

**Matériel et méthode : 530 souches 2004-2007 à Paris et à Poitiers**  
E-test et PCR TR Scorpion pour la clarithromycine.



**Suite :2004-2010**

1322 souches isolées à Poitiers et Paris

Communication RICAI 2011



# Résultats 2004-2010

Résistance globale 1322 souches

Aucune résistance Amoxicilline ou Tétracycline

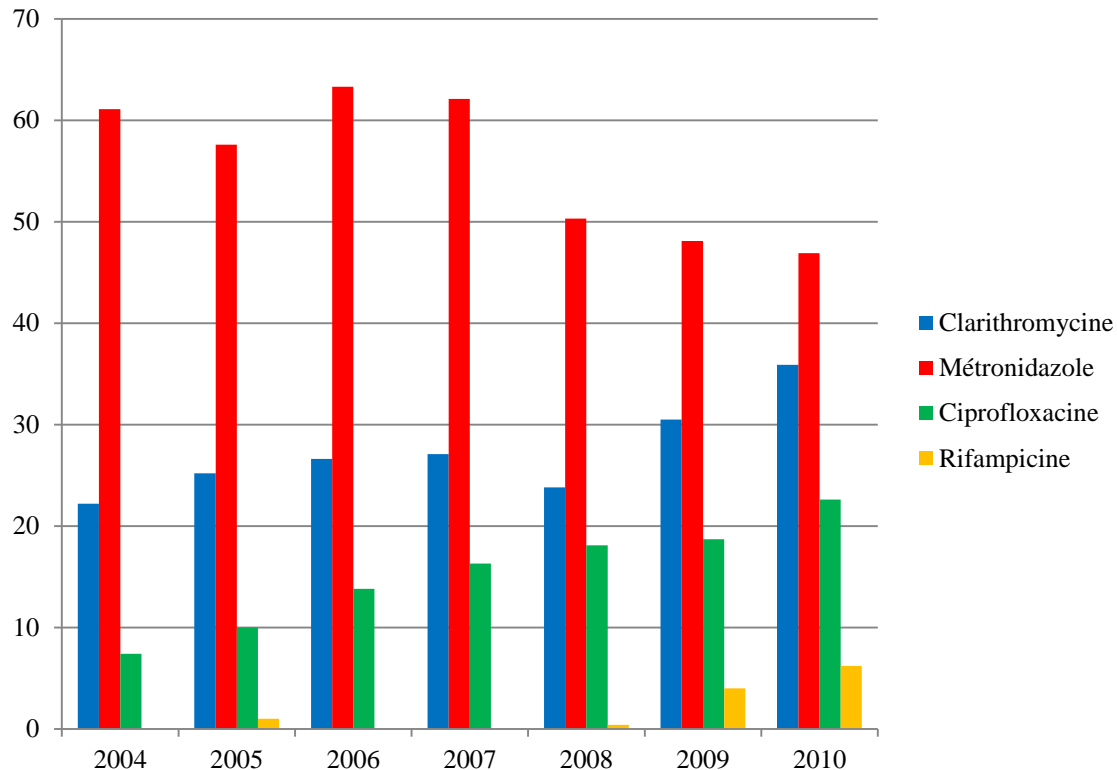
**2004 : % R**

Métro 61%

Clari 22%

Cipro 7%

Rifam 0%



**2010 : % R**

Métro 47%

Clari 35%

Cipro 22%

Rifam 4%

# Résultats 2004-2010

Résistance primaire 1139 souches de patients avant premier traitement d'éradication

**2004 : % R**

**2010 : % R**

Métro 59%

Métro 44%

Clari 19%

Clari 28%

Cipro 12%

Cipro 21%

Rifam 0%

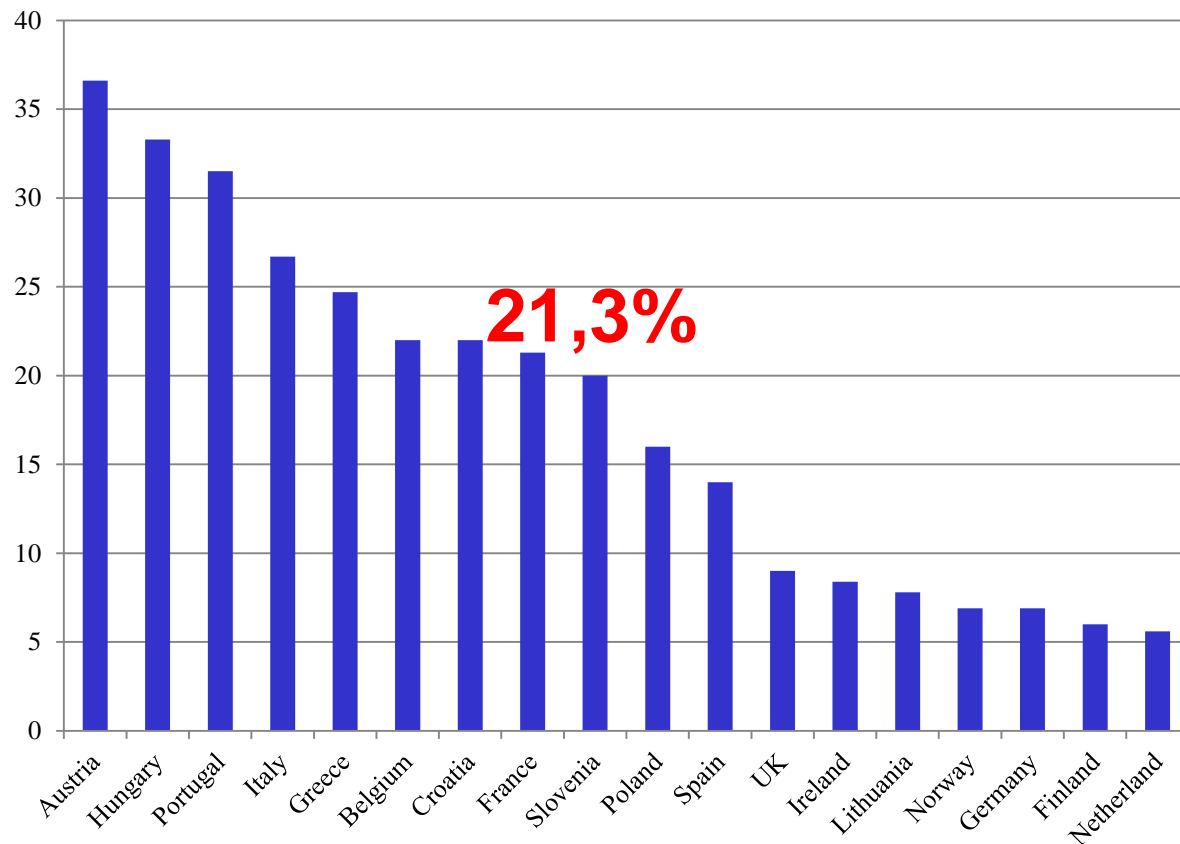
Rifam 4%

# Étude européenne 2008-2009

F. Mégraud et al.

(C. Burucoa, E. Cambau, M.C. Conroy, L. Deforges, J. Raymond)

soumis Gut 2012



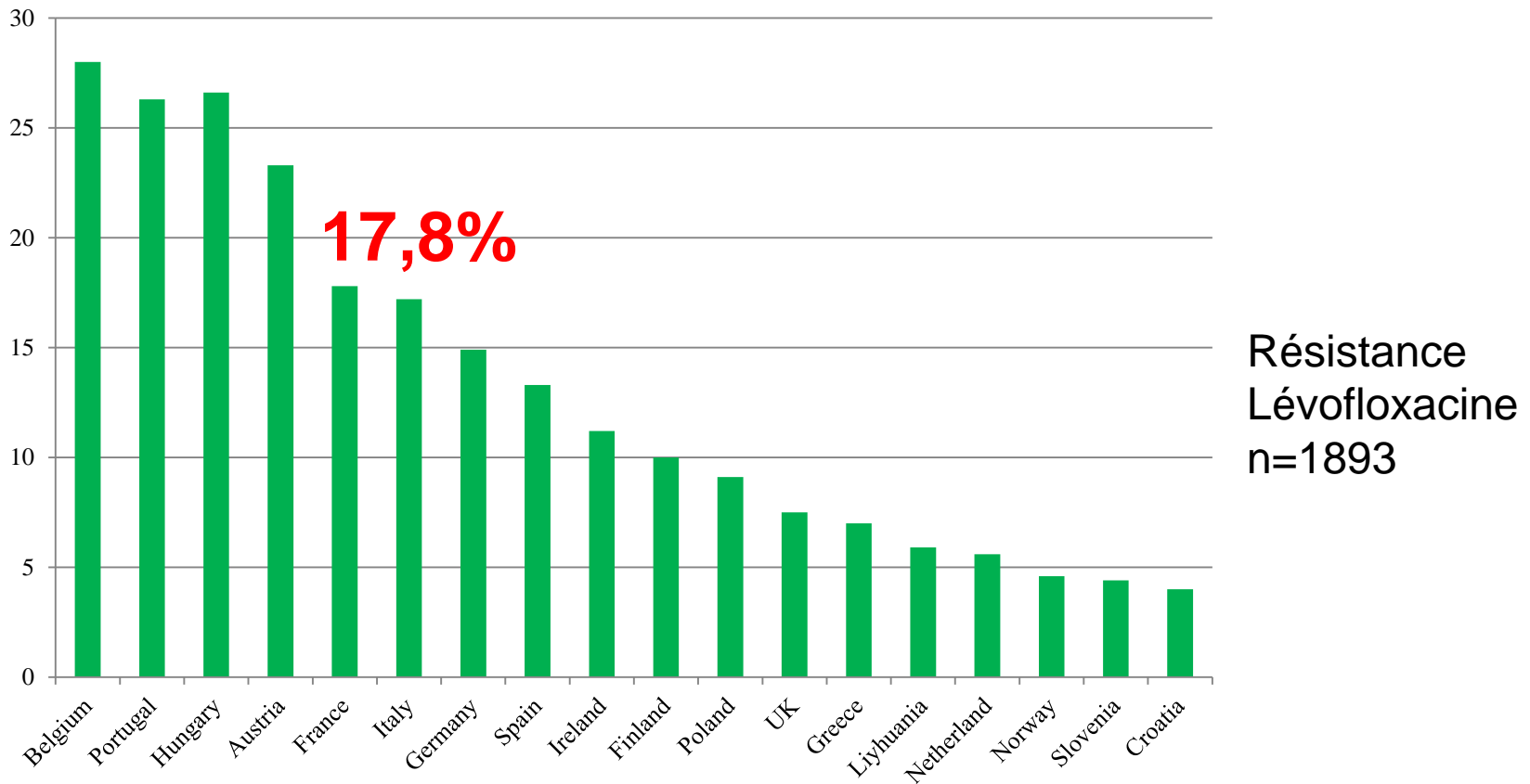
Résistance  
Clarithromycine  
n=1893

# Étude européenne 2008-2009

F. Mégraud et al.

(C. Burucoa, E. Cambau, M.C. Conroy, L. Deforges, J. Raymond)

soumis Gut 2012

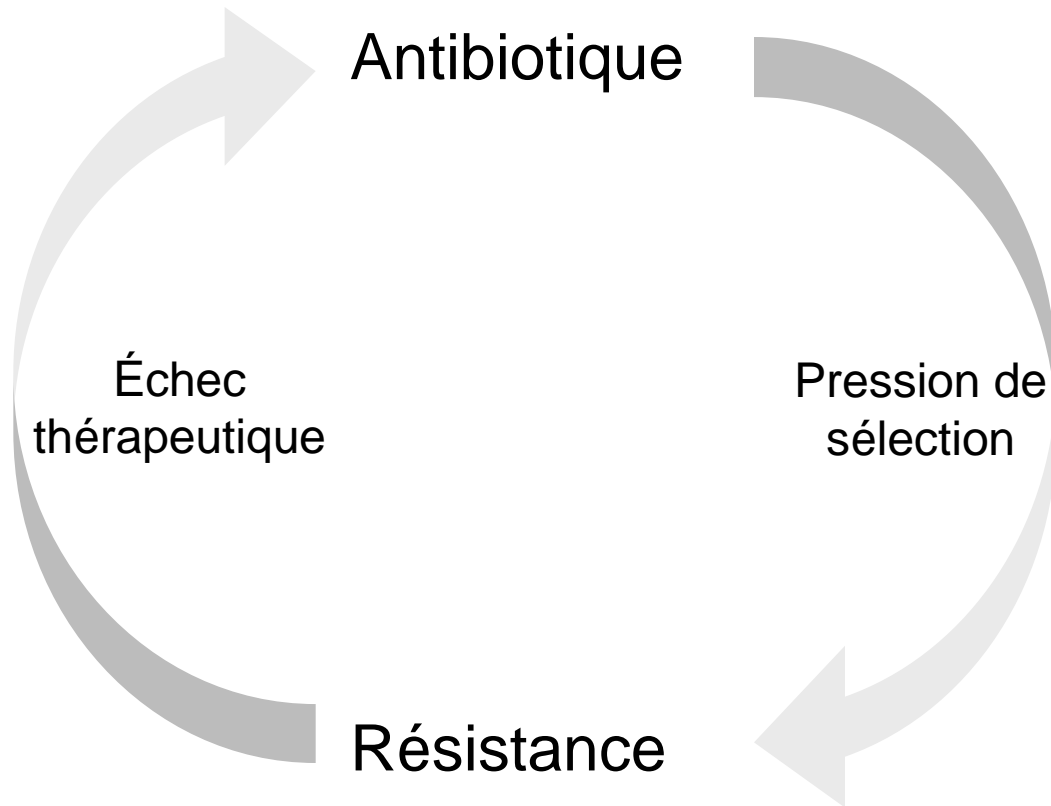


# La résistance a un fort impact sur la réussite du traitement : la clarithromycine

## taux d'éradication

Référence	traitement	global	ClaS	ClaR
Bago	OAC 1 sem	84%	89,7%	40%
Bochenek	PAC 1 sem	66,5%	77,3%	29,1%
Ducons	LAC 1 sem	79%	85,5%	20%
Hoshiya	OAC LAC 1 sem	77,5%	83,1%	33,3%
Kalach	OAC LAC 1 sem	81,9%	100%	0%
Katellaris	PAC 1 sem	80,4%	86%	25%
Kawabata	RAC LAC 1 sem	78%	85,5%	23,8%
Kihira	RAC	92,6%	96,3%	0%
Laine	OAC	85,5%	94,6%	23%
Lamouliatte	PAC 1 sem	81,1%	86%	0%
Lamouliatte	OAC 1 ou 2 sem	48,3%	80%	15,5%
Lehman	LAC 2 sem	72%	87%	0%
Lind	OAC 1 sem	95,7%	97%	100%
McMahon	LAC 2 sem	71,6%	87,5%	23%
Miki	OAC, RAC 1 sem	87%	97,5%	6,3%
Murakami	RAC, LAC 1 sem	85,3%	94%	4%
Peitz	OAC 1 sem	48,5%	83%	30%
Pilotto	PAC 1 sem	85%	87%	50%
Poon	LAC 1 sem	84%	95%	0%
Tankovic	OAC 1 sem	67,6%	79%	12%
<b>Total</b>	<b>20 (99-2003)</b>	<b>78,2% (1545/1975)</b>	<b>87,8% (1495/1702)</b>	<b>18,3% (50/273)</b>

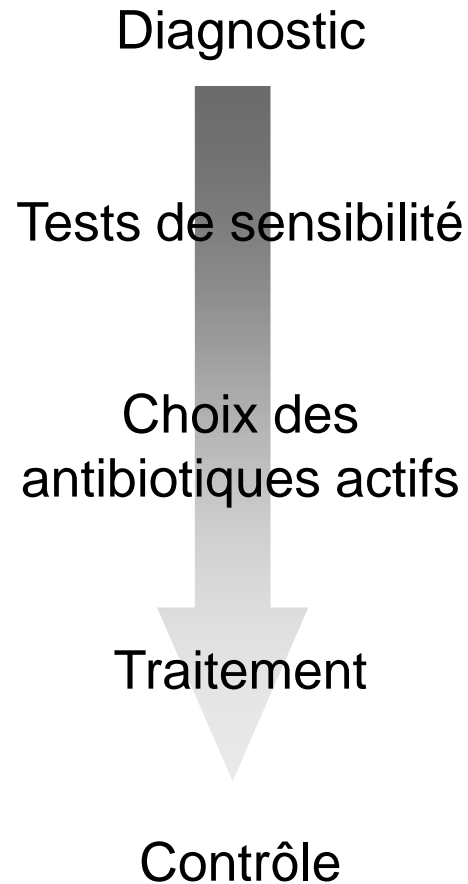
# La forte prévalence des résistances primaires explique la chute des taux de réussite des traitements probabilistes



Peut -on continuer à avoir une stratégie thérapeutique probabiliste qui est de moins en moins efficace et qui facilite l'émergence et la diffusion des résistances ?

Quelle alternative ?

# Stratégie thérapeutique basée sur les résultats de tests de sensibilité aux antibiotiques



Faisable ?

Plus efficace ?

Moins cher ?



# Traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* par trithérapie classique versus guidée par un test moléculaire de détection des résistances aux antibiotiques : résultats de l'étude Helicostic

JC Delchier<sup>1</sup>, S Bastuji-Garin<sup>1</sup>, L Deforges<sup>1</sup>, X Dray<sup>2</sup>, L Raskine<sup>2</sup>, F Mion<sup>3</sup>, C Roure-Sobas<sup>3</sup>, F Zerbib<sup>4</sup>, F Megraud<sup>4</sup>, T Barrioz<sup>5</sup>, A Chryssostalis<sup>6</sup>, J Raymond<sup>6</sup>, G Buzaglo<sup>7</sup>, MH Nicolas-Chanoine<sup>7</sup>, S Elia<sup>8</sup>, I Podglajen<sup>8</sup>, S Doumet<sup>9</sup>, J Breuil<sup>9</sup>, S Nahon<sup>10</sup>, A Mangeol<sup>10</sup>, X Roblin<sup>11</sup>, F Grattard<sup>11</sup>, R Benamouzig, C Burucoa<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> CHU H Mondor, Créteil, <sup>2</sup> Hôpital Lariboisière, Paris, <sup>3</sup> CHU Lyon, <sup>4</sup> CHU Bordeaux, <sup>5</sup> CHU Poitiers, <sup>6</sup> Hôpital Cochin, Paris, <sup>7</sup> Hôpital Beaujon, Clichy, <sup>8</sup> HEGP, Paris, <sup>9</sup> CHI Villeneuve Saint Georges, <sup>10</sup> CH Montfermeil, <sup>11</sup> CHU Saint-Etienne, <sup>12</sup> Hôpital Avicennes, Bobigny



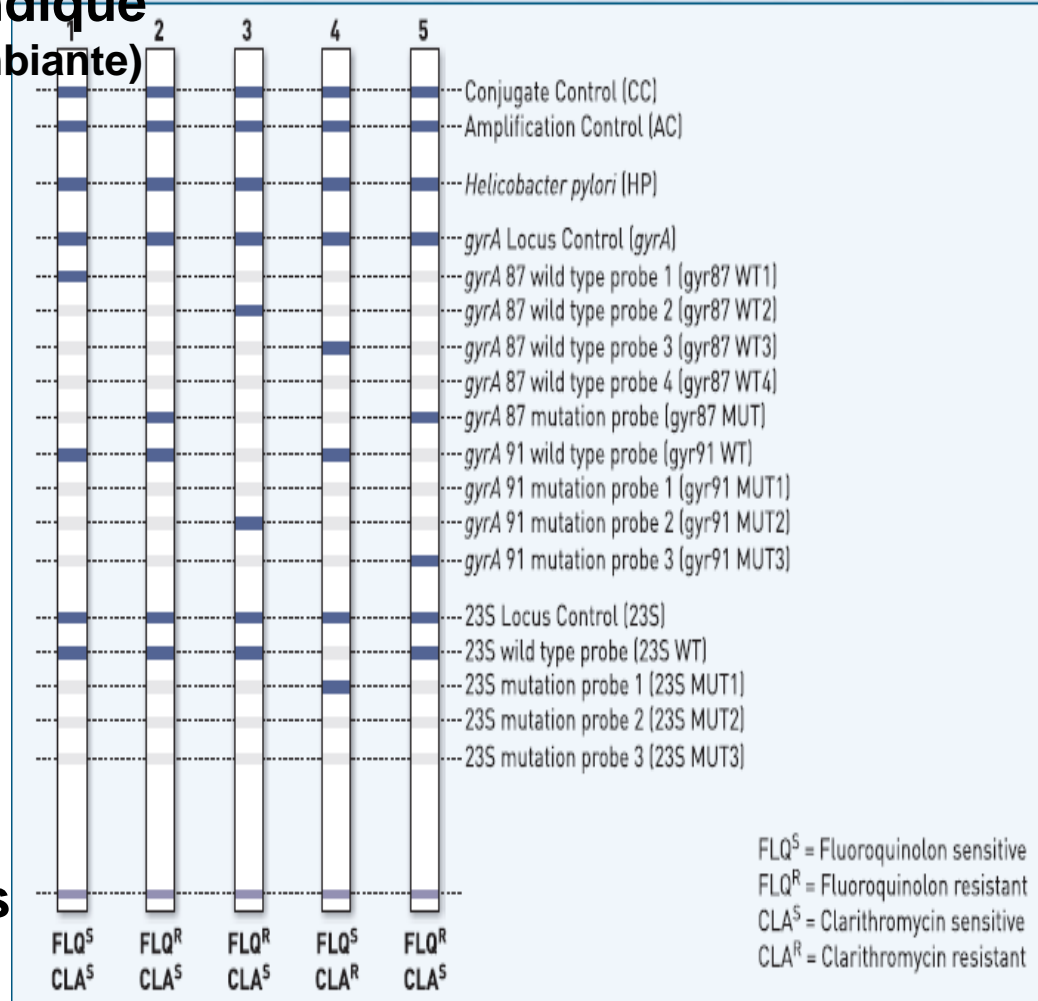
# Détermination des résistances aux macrolides et aux quinolones par HelicoDR

1 biopsie antrale + 1 biopsie fundique  
(conservation tube sec, température ambiante)

Broyat + extraction ADN

PCR multiplex

Hybridation sur bandelettes



## Objectifs de l'étude

### Objectif principal :

Comparer le taux d'éradication de *H. pylori* chez les patients infectés selon qu'ils reçoivent un traitement probabiliste ou un traitement basé sur les résultats du test moléculaire de détection de la résistance aux antibiotiques

### Objectifs secondaires :

- Estimer le taux de résistance de *H. pylori* à la clarithromycine et aux fluoroquinolones en France en 2010-2011
- Estimer le pourcentage d'efficacité thérapeutique de l'association IPP, amoxicilline et lévofloxacine en cas de sensibilité aux quinolones

# Méthodes

- Essai contrôlé randomisé ouvert sur 2 groupes parallèles :
  - groupe témoin = traitement standard selon les recommandations actuelles
  - groupe test = traitement guidé par résultats du tests HelicoDR®
- Essai multicentrique (13 centres dont 9 en Ile de France et 4 en régions : Bordeaux – Lyon – St Etienne – Poitiers).
- Test respiratoire négatif fait 4 à 12 semaines après la fin du traitement
- Comparaison des taux d'éradication obtenus dans les 2 groupes de traitements
- Analyse en ITT

# Traitements reçus en fonction de la randomisation

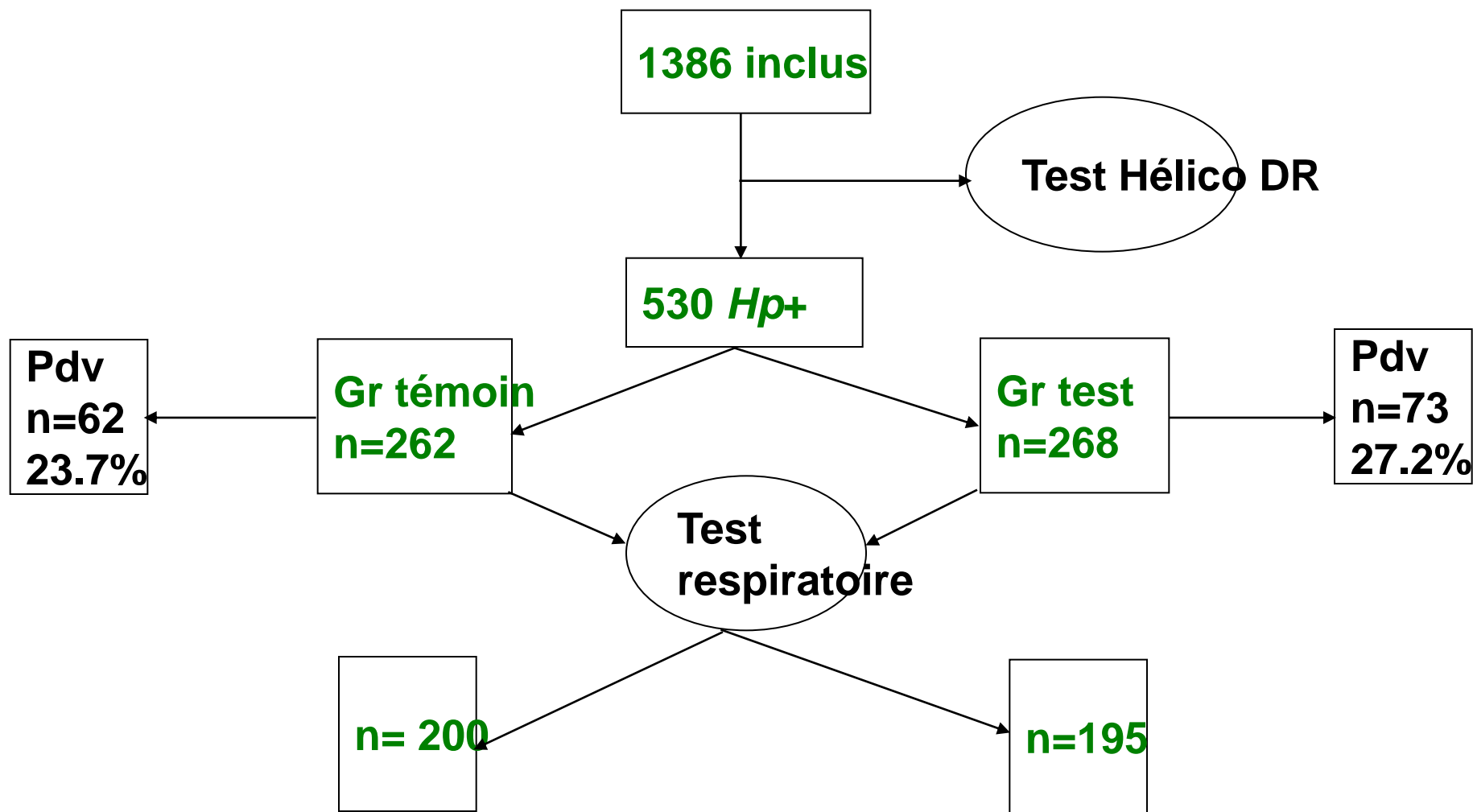
## Groupe témoin (traitement probabiliste) :

- Malades naïfs : IPP double dose-amoxicilline 1gx2/j-clarithromycine 500mgx2/j 7 jours
- Malades en 1<sup>er</sup> échec de traitement : IPP-amoxicilline-metronidazole 500mgx2/j 14 jours

## Groupe test (traitement en fonction de la sensibilité aux antibiotiques) :

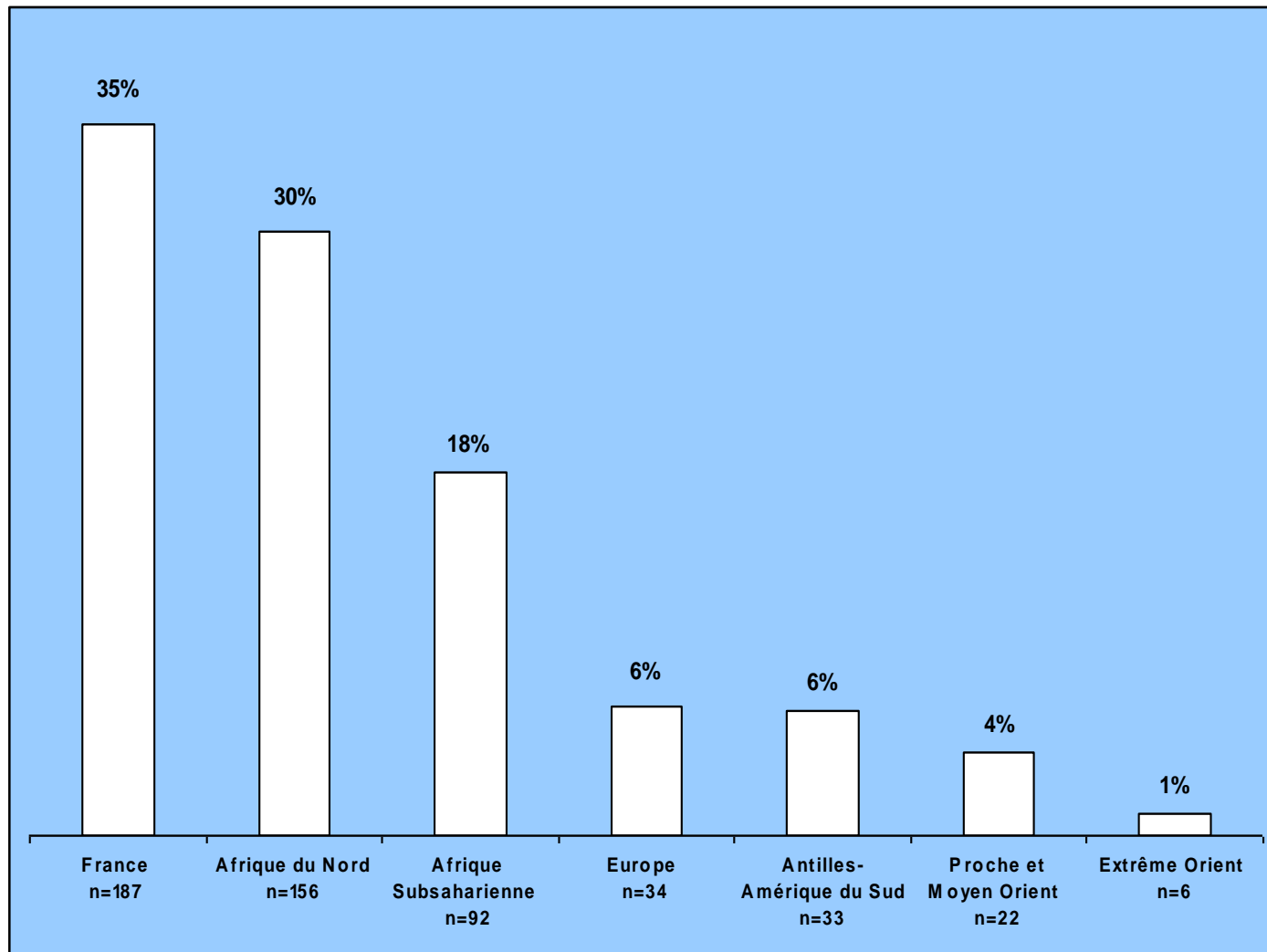
- Souche clari S : IPP-amoxicilline 1gx2/j-clarithromycine 500mgx2/j 7jours
- Souche clari R- lévo S : IPP-amoxicilline 1gx2/j-lévofloxacine 250mgx2/j 10jours
- Souche Clari R- lévoR : IPP-amoxicilline 1gx2/j-metronidazole 500mgx2/j 14 jours

# HelicoSTIC inclusion - randomisation



# Caractéristiques des 530 patients randomisés

# Répartition en fonction de l'origine géographique



# Comparabilité des deux groupes de randomisation

	Bras A	Bras B
<b>Sexe masculin</b>	134 (51.2)	142 (53)
<b>Age moyen (<math>\pm</math> 1 écart-type)</b>	47 ( $\pm$ 15)	46 ( $\pm$ 13)
<b>Patient naïf</b>	251 (95.8)	256 (95.5)
<b>Pays de naissance</b>		
France	98 (37.4)	89 (33.2)
Europe	10 (3.8)	24 (8.9)
Afrique du Nord	78 (29.8)	78 (29.1)
Afrique Sub Saharienne	47 (17.9)	45 (16.8)
Proche et Moyen Orient	9 (3.4)	13 (4.9)
Extrême Orient	4 (1.5)	2 (0.75)
Antilles et Amérique du Sud	16 (6.1)	17 (6.3)



# Taux d'éradication selon les bras de traitement

n= 395

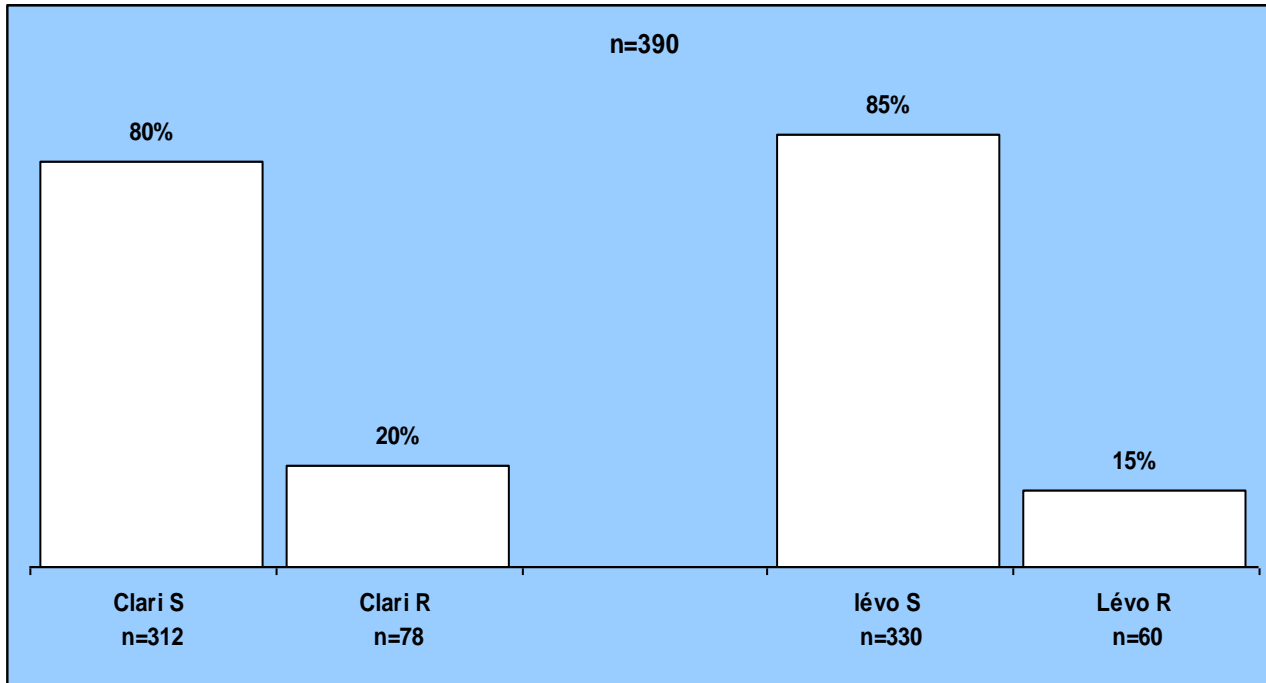
<b>Bras A</b>	<b>145/200</b>	<b>(72.5%)</b>	
<b>Bras B</b>	<b>167/195</b>	<b>(85.6%)</b>	<b>P = 0.001</b>

**Risque Relatif RR = 0.52 IC95% [0.35-0.79]**

**Réduction Absolue du Risque**

**RAR = 13% IC95% [5-21%]**

# Sensibilité antibiotiques



# Discussion

- Démonstration de la faisabilité et de l'efficacité de la stratégie de la trithérapie guidée par l'étude de la sensibilité des souches par HelicoDR®
- Taux d'éradication >85% comparable aux taux rapportés dans la littérature avec traitement séquentiel ou quadrithérapie bismuthée (Pylera®)
- Taux notable de malades n'ayant pas fait le test respiratoire de contrôle d'éradication

# Conclusion

- La trithérapie guidée par HelicoDR® est une bonne option de traitement de *Helicobacter pylori*
- Place en première ligne ou après échec d'un traitement probabiliste?
- Place pour un traitement séquentiel guidé par HelicoDR®?

# Participants à l'étude

## > **Henri MONDOR**

DELCHIER Jean-Charles

DEFORGES Lionel

MOREL Pierrick

BESSALEM Hocine

## > **Cochin**

CHAUSSADE Stanislas

CHRYSSOSTALIS Ariane

RAYMOND Josette

BOUCHIREP Karim

## > **Bordeaux**

ZERBIB Franck

LAMOULIATE Hervé

MEGRAUD Francis

MOURTHE AMNDINE

## > **Poitiers**

BARRIOZ Thierry

BURROCOA Christophe

IMZI Nadia

## > **Lyon**

MION Francis

ROURE SOBAS Chantal

BOUYOUNESS Natalie

## > **Lariboisière**

MARTEAU Philippe

DRAY Xavier

RASKINE Laurent

BOUARABA Rezki

## > **HEGP**

CELLIER Christophe

PODGLAJEN Isabelle

SAMAHA Elia

## > **Saint Louis**

GORNET Jean-Marc

NISARD André

CAMBEAU Emmanuelle

## > **Beaujon**

RUSZNIEWSKI Philippe

NICOLAS-CHANOINE MH

NOUSSAIR Latifa

BOUNOUAR Zediga

## > **Saint Etienne**

PHELIP Jean-Marc

ROBLIN Xavier

DEL TELDESCO Emilie

GRATTARD Florence

CHARPON Rosine

## > **Villeneuve Saint Georges**

COURILLON MALLETT Anne

DOUMET Sylva

BREUIL Jacques

ANGEBAULT Annick

## > **Montfermeil**

NAHON Stéphane

JOUANNAUD Vincent

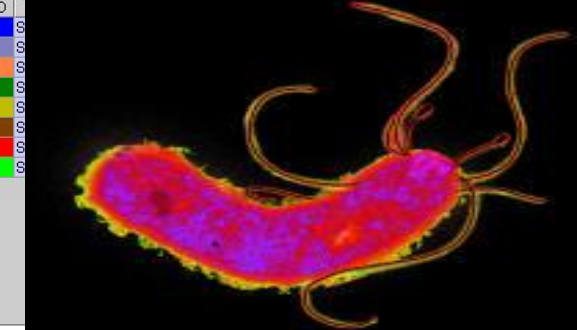
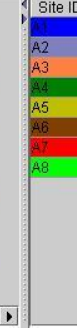
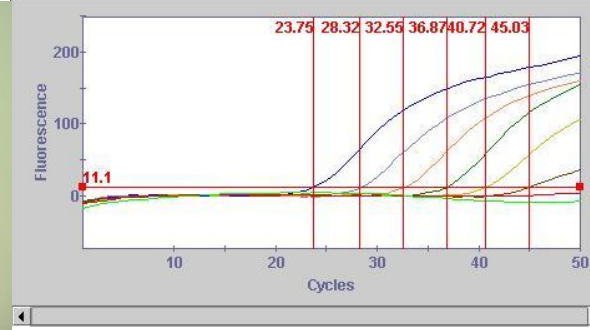
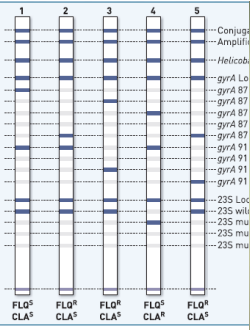
PAPOURDIN Cécile

MANGEOL Alain

## > **Avicenne**

BENAMOZIG Robert

DUGUE Cécile



# CONCLUSION

- La résistance monte toujours en France
- Elle est encore basse en Tunisie
- On est plus efficace quand on choisi un traitement en fonction des résistances
- Doit t'on attendre en Tunisie d'avoir autant de résistance pour appliquer une stratégie efficace ?