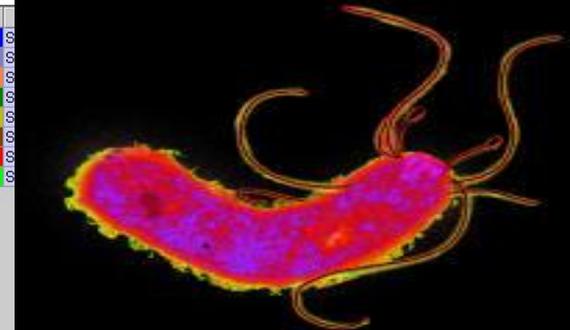
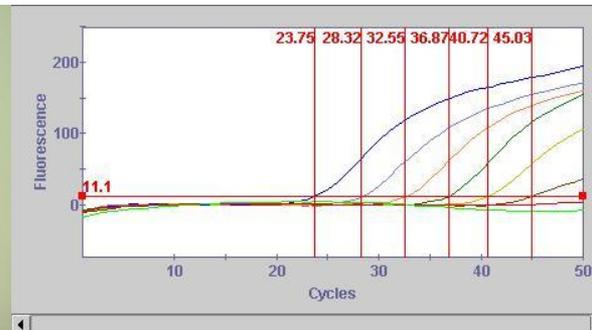
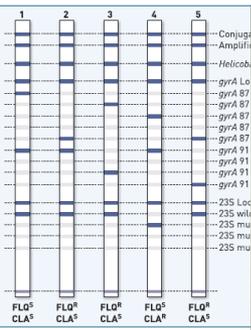


Intérêt de la stratégie thérapeutique basée sur le résultat de la PCR ou de l'antibiogramme

Christophe BURUCOA

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

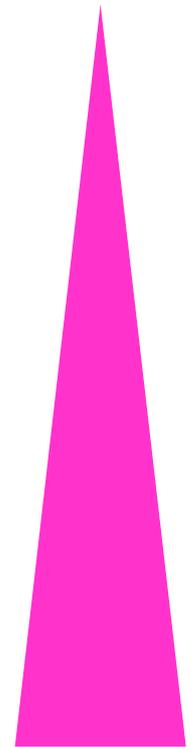
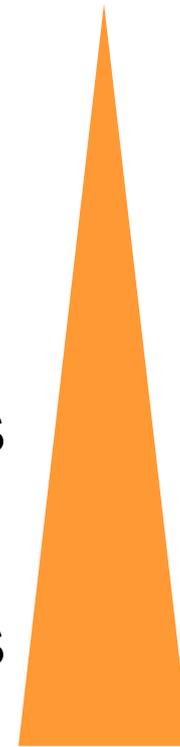


1983-2012 Où en est-on?

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

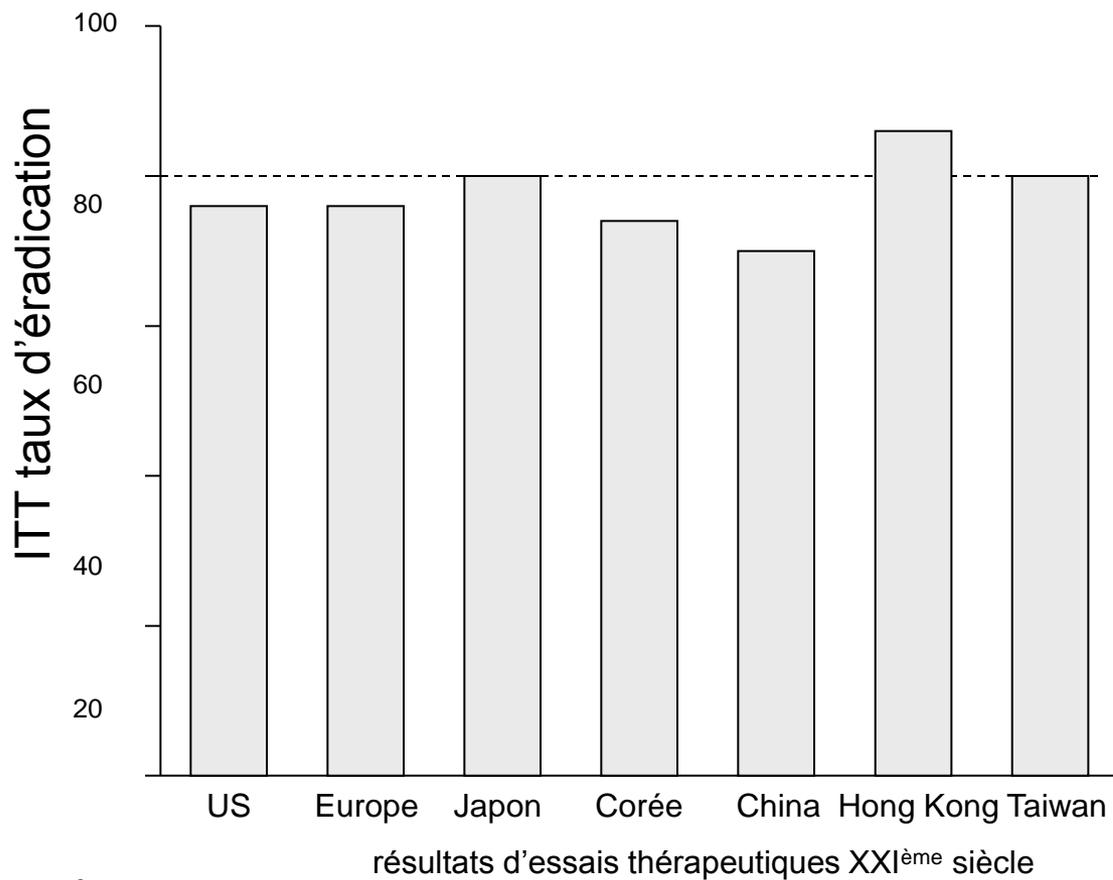
- traitements de première ligne :
 - IPP-amoxicilline-clarithromycine
 - IPP-amoxicilline-métronidazole
- traitements de deuxième ligne :
 - IPP-amoxicilline ou tétracycline et métronidazole
- traitement de troisième ligne :
 - IPP-amoxicilline-levofloxacine ou rifabutine
- si 3ème échec : antibiogramme



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%
Total		78%

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^{ème} 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 ?

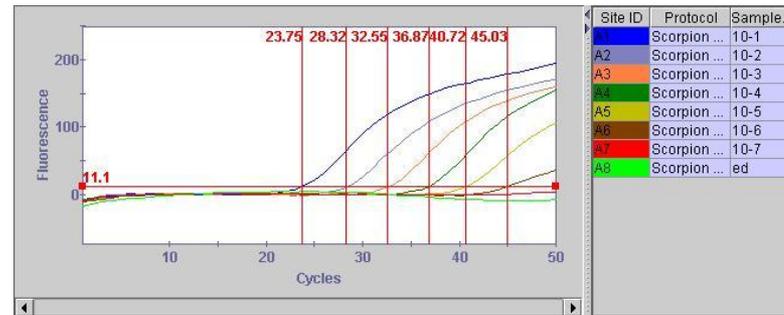
La résistance de *H. pylori*
Ou en est t'on en France ?

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

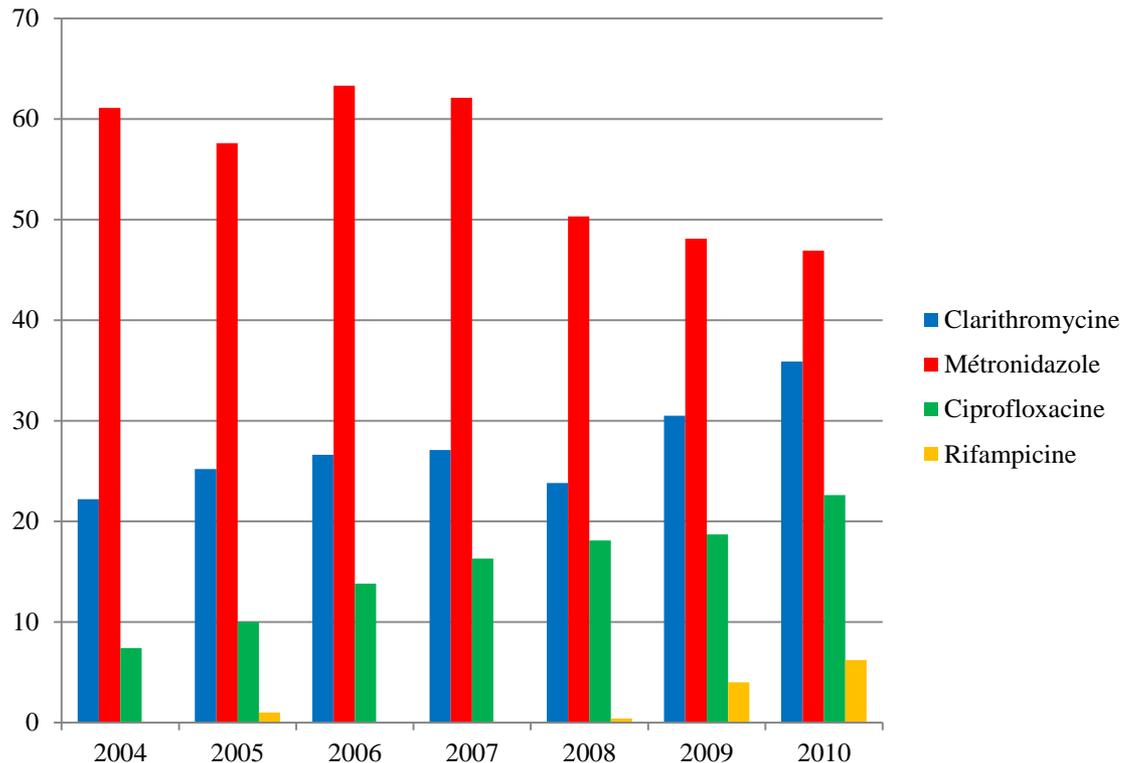
2004 : % R

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%

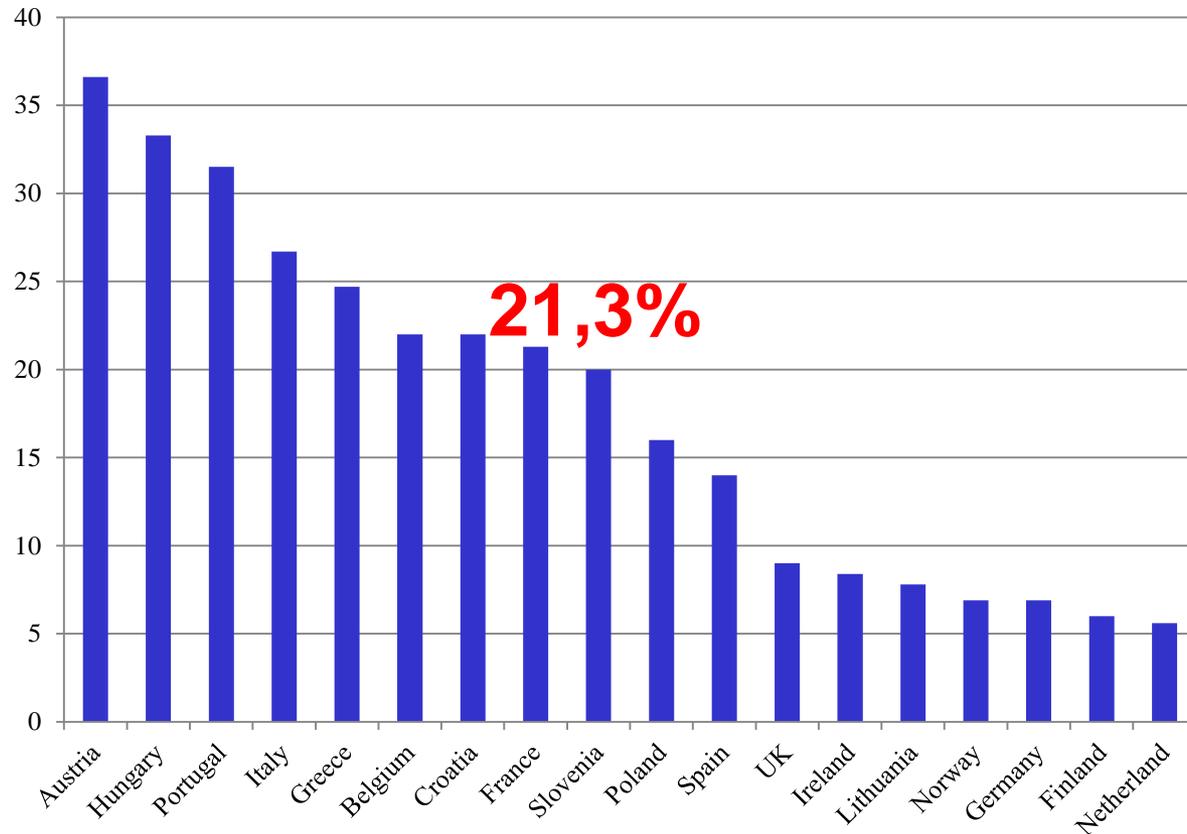
Rifam 4%

Étude européenne 2008-2009

F. Mégraud et al.

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

soumis Gut 2012



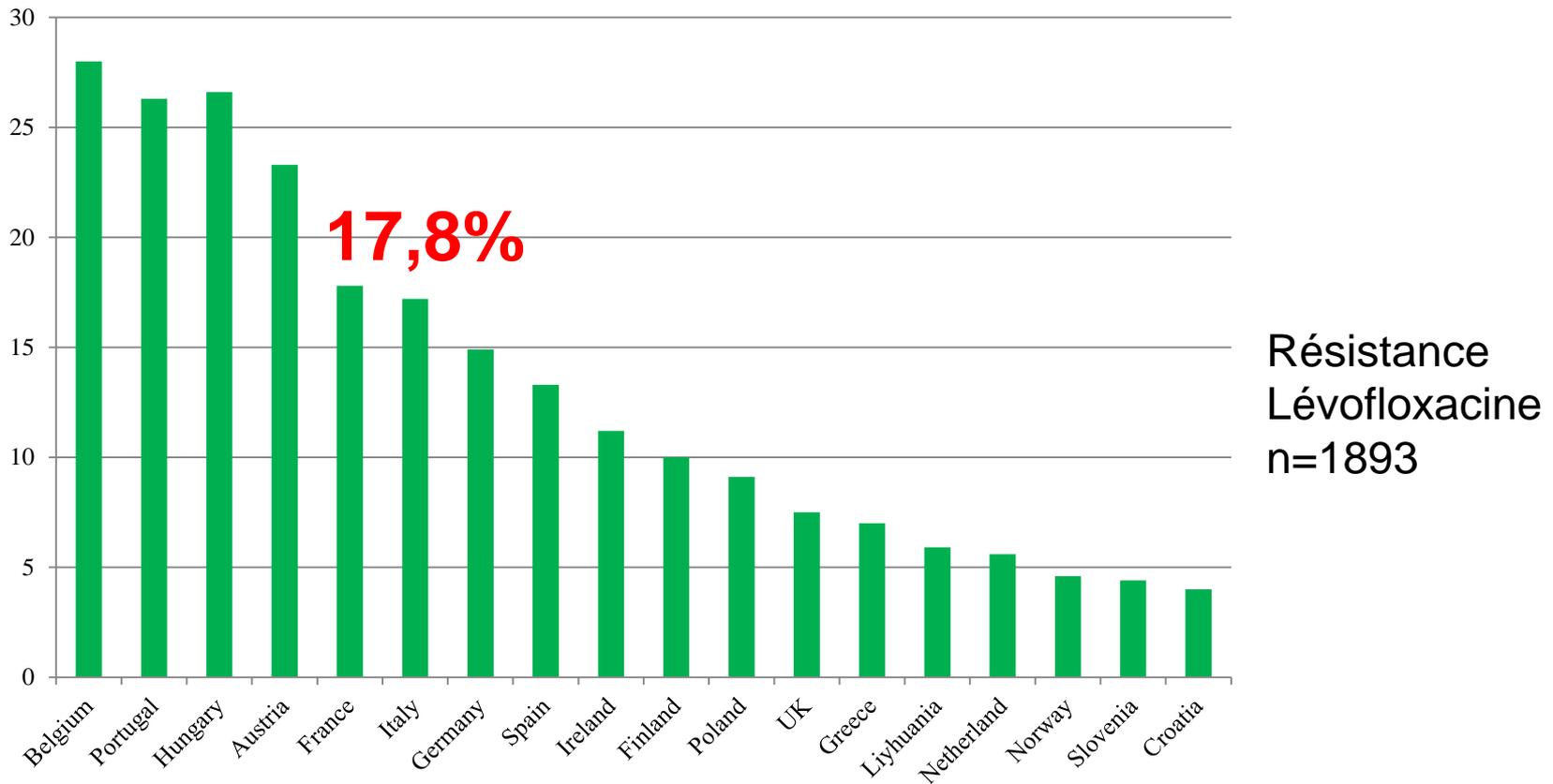
Résistance
Clarithromycine
n=1893

Étude européenne 2008-2009

F. Mégraud et al.

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

soumis Gut 2012

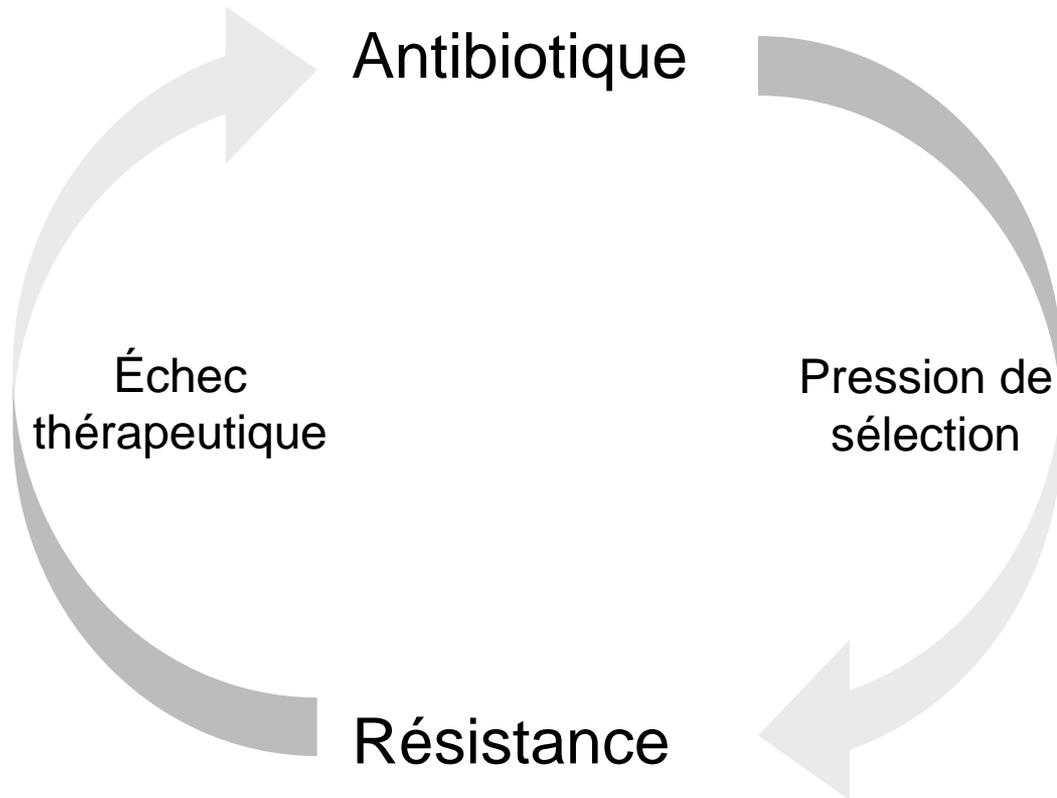


La résistance a un fort impact sur la réussite du traitement : la clarithromycine

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%
Total	20 (99-2003)	78,2% (1545/1975)	87,8% (1495/1702)	18,3% (50/273)

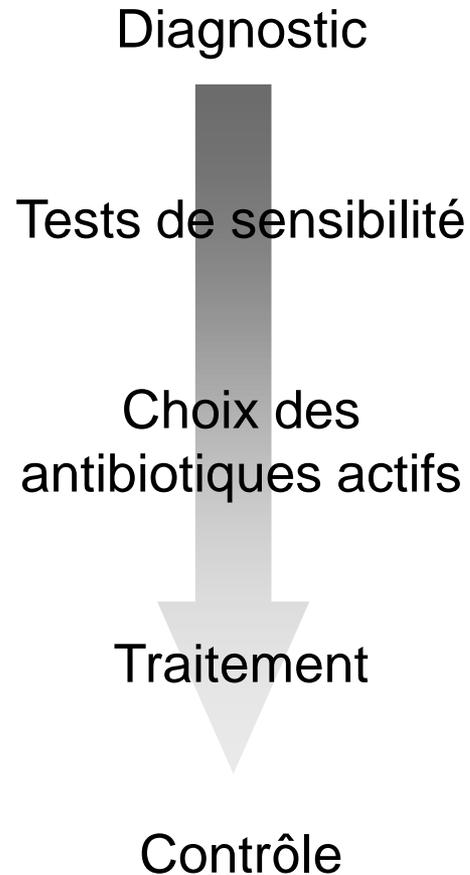
La forte prévalence des résistances primaires explique la chute des taux de réussite des traitements probabilistes



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 ?

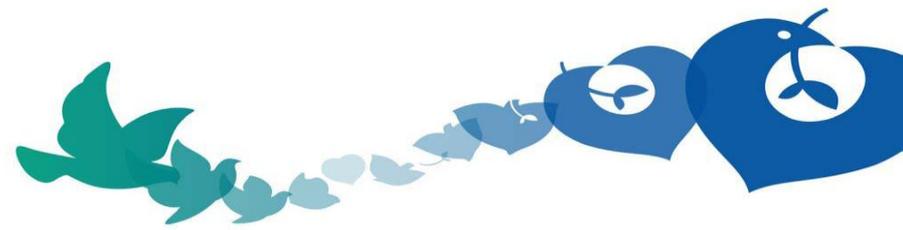
Stratégie thérapeutique basée sur les résultats de tests de sensibilité aux antibiotiques



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 Delchier¹, S Bastuji-Garin¹, L Deforges¹, X Dray², L Raskine², F Mion³, C Roure-Sobas³, F Zerbib⁴, F Megraud⁴, T Barrioz⁵, A Chryssostalis⁶, J Raymond⁶, G Buzaglo⁷, MH Nicolas-Chanoine⁷, S Elia⁸, I Podglajen⁸, S Doumet⁹, J Breuil⁹, S Nahon¹⁰, A Mangeol¹⁰, X Roblin¹¹, F Grattard¹¹, R Benamouzig, C Burucoa⁵.

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

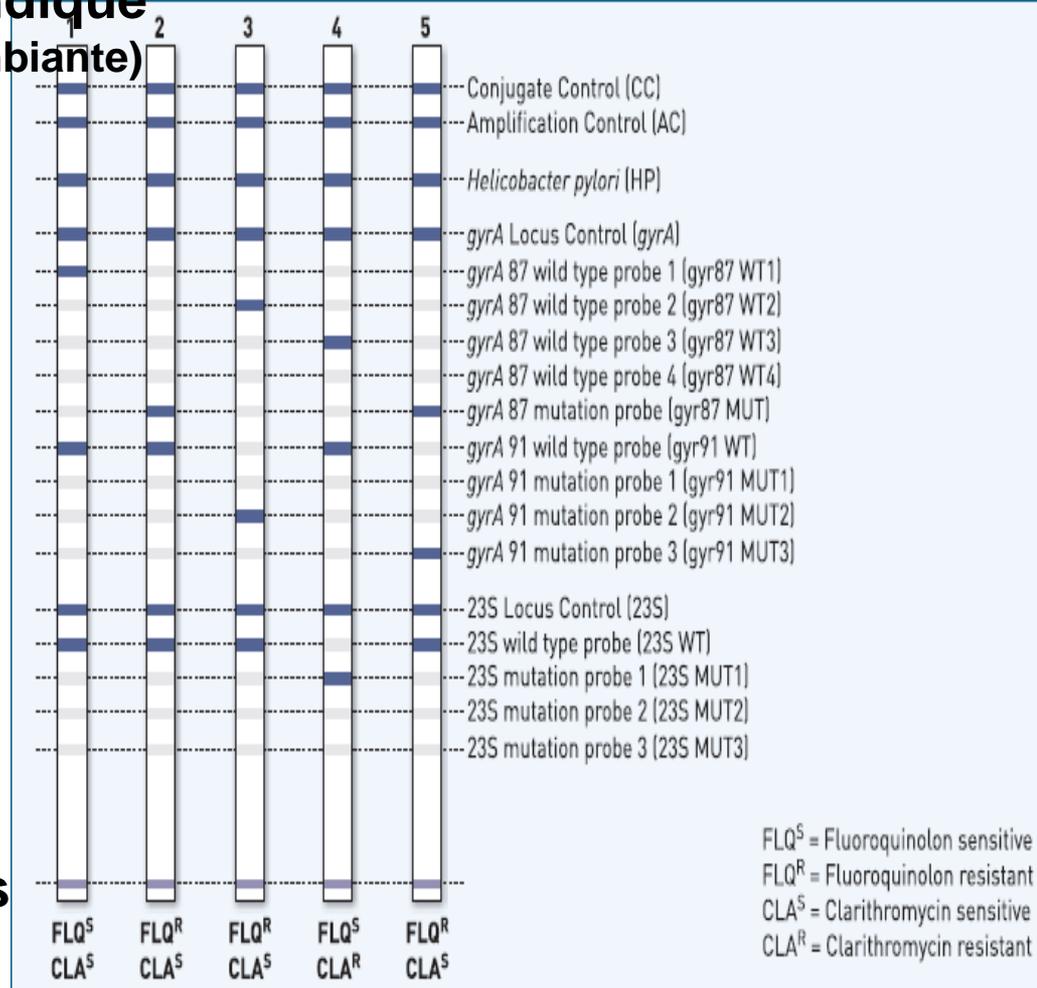
Détermination des résistances aux macrolides et aux quinolones par HelicoDR

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

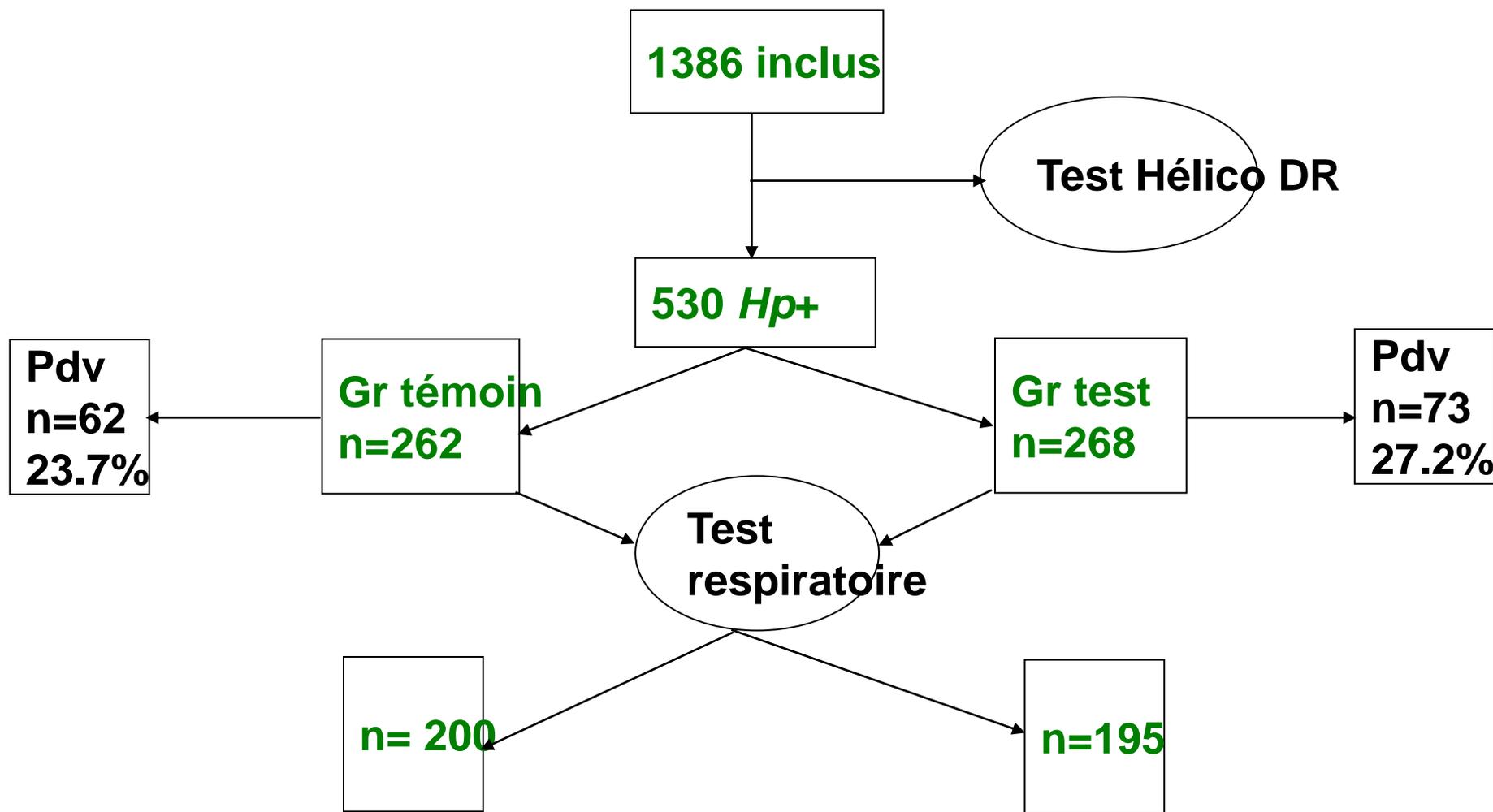
Groupe témoin (traitement probabiliste) :

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

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

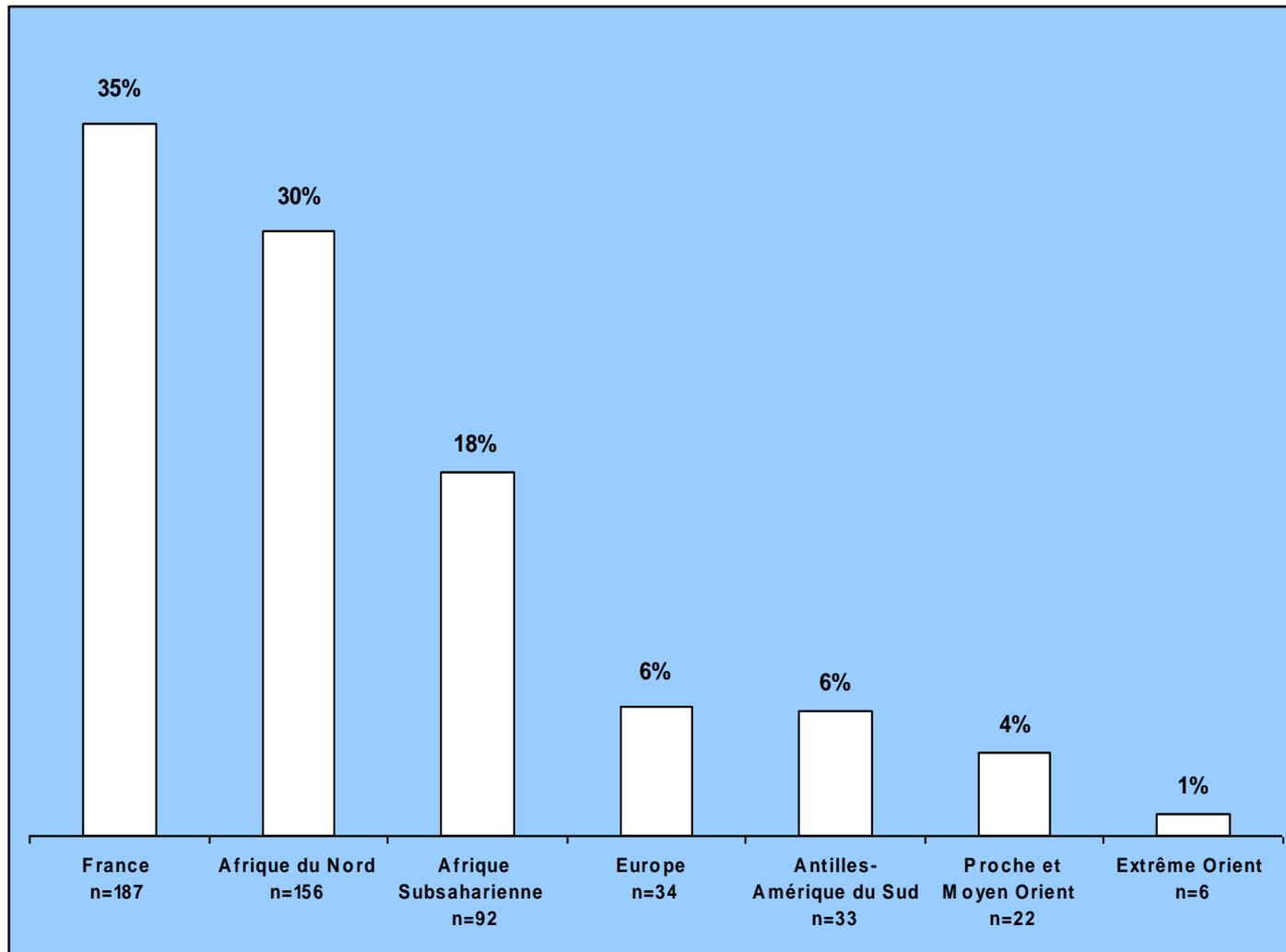
- Souche clari S : IPP-amoxicilline 1gx2/j-clarithromycine 500mgx2/j 7jours
- Souche clari R- lévo S : IPP-amoxicilline 1gx2/j-lévofloxacine 250mgx2/j 10jours
- Souche Clari R- lévoR : IPP-amoxicilline 1gx2/j-metronidazole 500mgx2/j 14 jours

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
Sexe masculin	134 (51.2)	142 (53)
Age moyen (\pm 1 écart-type)	47 (\pm 15)	46 (\pm 13)
Patient naïf	251 (95.8)	256 (95.5)
Pays de naissance		
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

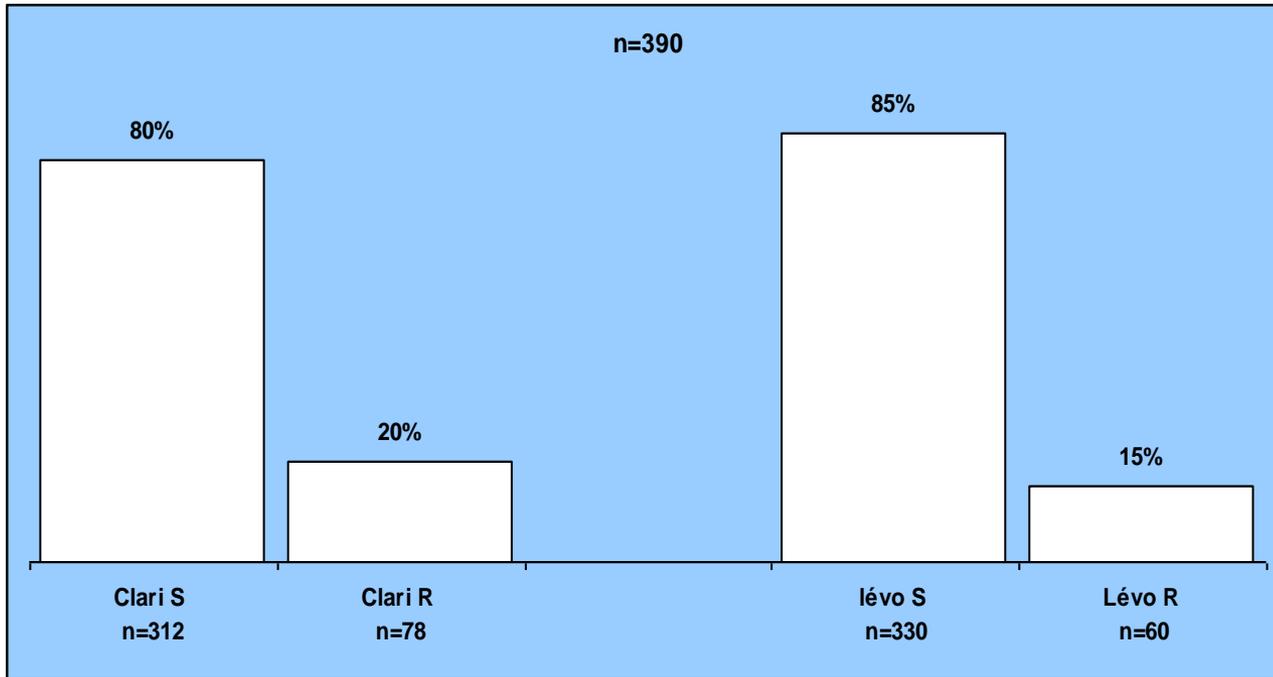
Bras A	145/200	(72.5%)	
Bras B	167/195	(85.6%)	P = 0.001

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

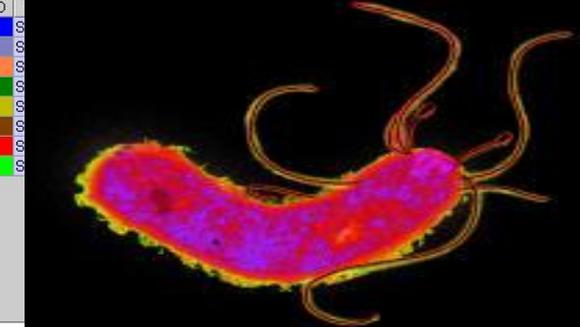
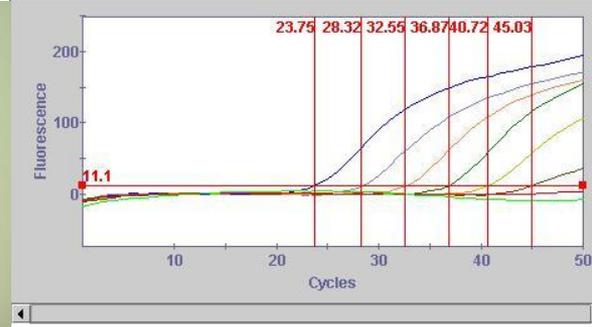
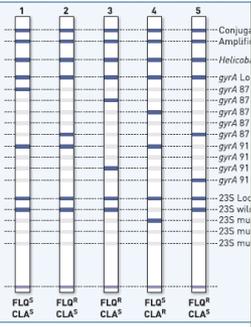
PAPOURDIN Cécile

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 ?