

Views and reviews

***Helicobacter pylori:* actualités dans les domaines du diagnostic, de la clinique et du traitement**

***Helicobacter pylori:* diagnostic, clinical and therapeutic aspects**

par

Glupczynski Y.

Abstract

Helicobacter pylori has been recognized since 1982 as the principal causative pathogen of chronic gastritis and of gastroduodenal ulcers (70 to > 95% of all gastric and duodenal ulcers, respectively). Moreover, since 1994, *H.pylori* has also been recognized by WHO as a class I carcinogen, being implicated in the carcinogenesis of gastric cancers and in the development of some gastric lymphoma (MALT lymphoma). In addition to unravelling the pathogenic role of *H. pylori* in various gastro-

duodenal diseases, major progresses have also been accomplished in the field of diagnosis. Different types of diagnostic tests have been developed and improved over the last ten years. Several clinical trials have been performed worldwide. These have allowed to define specific treatment indications of H. pylori infection and to propose effective treatment regimens (> 80% eradication on an intention-to-treat basis) which now lead to long-standing and definitive cure of peptic ulcer disease in case of bacterial eradication.

Moreover, guidelines recently issued by several national and international expert panels have suggested that young subjects less than 45 years old of age presenting with a first episode of unexplored dyspepsia could be successfully managed by a strategy relying only on a noninvasive test such as serology without the necessity of performing endoscopy («test and treat strategy»).

This article gives a brief overview of the recent literature dealing with the diagnostic, clinical and therapeutic aspects of H. pylori infection. Emphasis is put on the hazards and adverse effects that might carry the large scale application of a «test and treat strategy», and in particular on the risk of emergence of antimicrobial resistance.

Key-words

H. pylori, gastroduodenal diseases, diagnosis, treatment, antimicrobial resistance.

Infection à *H. pylori* et maladies digestives

La découverte de *H. pylori* en 1982 (1) a révolutionné les connaissances de la physiopathologie et la prise en charge des maladies gastro-duodénales et elle constitue à ce titre un des progrès récents les plus significatifs de la microbiologie. *H. pylori* est l'agent étiologique principal de la gastrite chronique, dénominateur commun de la plupart des pathologies gastro-duodénales. Cette bactérie est actuellement reconnue de façon univoque sur la base d'études cliniques, épidémiologiques et de données physiopathologiques comme la principale cause des ulcères gastriques et duodénaux (70 à > 95%), le risque de survenue d'un ulcère étant dix fois plus élevé en cas d'infection (2-5). Plusieurs rapports ont en outre suggéré que l'infection à *H. pylori* pourrait avoir un rôle patho-

gène additionnel à celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la genèse des ulcères hémorragiques chez les patients sous traitement par AINS (6-8). Cependant l'effet bénéfique de l'éradication de *H. pylori* sur la prévention des lésions ulcéreuses chez les patients traités au long cours par des AINS n'a pas été clairement démontré à ce jour dans les différentes études ayant étudié cet aspect.

L'*Helicobacter pylori* constitue un cofacteur essentiel dans le processus de cancérogenèse gastrique, pouvant aboutir après plusieurs décennies d'évolution de l'infection au développement d'adénocarcinome gastrique (9, 10). Il semble également être responsable du développement de lymphomes gastriques à partir du système lymphoïde de l'estomac de type MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) (11). En outre, son rôle est suspecté, quoique non formellement démontré, dans la dyspepsie fonctionnelle (non-ulcéreuse), une entité nosologique imprécise (troubles de la digestion, ballonnement, douleurs épigastriques, ...) très fréquente dans la population générale.

Cependant, dans la majorité des cas, la gastrite chronique induite par *H. pylori* est asymptomatique et n'entraîne aucune conséquence lésionnelle importante. L'évolution vers des pathologies gastro-duodénales plus graves est inconstante (10-15% des cas d'infection au maximum) et semble dépendre de la sévérité et de la topographie de l'inflammation muqueuse ainsi que des modifications de la sécrétion acide de l'estomac. Le caractère chronique de l'infection à *H. pylori* rendrait également compte de son expression variable en rapport avec les interactions complexes encore mal connues entre la bactérie (pouvoir pathogène) et l'hôte sous la dépendance de facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels. En outre, l'intervention dans les différents processus pathologiques de souches de *H. pylori* plus «agressives» a été évoquée, et une relation a été retrouvée dans plusieurs études entre la présence de certains marqueurs de virulence (protéine CagA, cytotoxine vacuolisante) et le développement de pathologies gastro-duodénales plus sévères (ulcère, cancer, MALT lymphome) (12, 13).

Méthodes de diagnostic

Parallèlement à la reconnaissance du rôle pathogène de *H. pylori*, les techniques de diagnostic se sont développées et affinées. Les méthodes de diagnostic peuvent être classées en «directes invasives» ou «indirectes non invasives», selon qu'elles nécessitent ou non une

endoscopie gastro-duodénale. Il est important de souligner le fait qu'il n'existe aucune véritable méthode de référence pour le diagnostic, et que l'utilisation simultanée de plusieurs tests (test rapide à l'uréase, culture, sérologie, test respiratoire isotopique à l'urée marquée, ...) permet d'améliorer la performance (sensibilité, spécificité) par rapport à l'utilisation d'une seule méthode (14, 15). Le choix des techniques utilisées dépend essentiellement du contexte clinique dans lequel un diagnostic est établi (p. ex.: diagnostic d'une primo-infection versus contrôle de l'efficacité d'un traitement d'éradication), de l'expertise et de la disponibilité locale des différents tests ainsi que de considérations économiques (coût des tests, plus-value diagnostique).

Dans la pratique, les méthodes «directes» (p. ex.: histologie plus test rapide à l'uréase) sont surtout recommandées pour le diagnostic initial de l'infection, car l'endoscopie permet la détermination précise d'un diagnostic et d'une indication thérapeutique éventuelle. Quoique non indispensable en routine, la culture apparaît surtout importante pour documenter l'émergence éventuelle d'une résistance bactérienne après échec thérapeutique (p. ex.: au métronidazole ou à la clarithromycine) et orienter le choix antibiotique en cas de nécessité de re-traitement. Les tests sérologiques ont surtout été préconisés comme test de screening avant traitement (stratégie «*teste et traite*» chez des patients dyspeptiques jeunes) (16). Cependant, le bénéfice à long terme des stratégies d'éradication de *H. pylori* sur l'amendement des symptômes chez des patients dyspeptiques non-ulcéreux n'est actuellement pas prouvé (17-19). De plus, certains kits diagnostiques basés sur des techniques Elisa ou sur l'immunoblot se sont avérés parfois peu sensibles ou peu spécifiques; ces tests devraient dès lors dans tous les cas faire l'objet d'une validation locale (par rapport aux autres méthodes) préalable à toute utilisation (20). Des tests sérologiques rapides («*doctor tests*») permettant l'obtention d'un diagnostic en quelques minutes directement au cabinet du médecin ont également été proposés comme alternative aux tests de laboratoires. La plupart d'entre eux ont cependant montré un degré de performance largement inférieur à ceux des tests de laboratoires; leur utilisation n'est dès lors actuellement pas recommandée (3). D'une façon générale, la place de la sérologie dans le suivi du traitement de l'infection à *H. pylori* apparaît fort limitée, une décroissance significative du taux d'anticorps n'étant observée en moyenne que seulement 3 à 6 mois après éradication. Les tests respiratoires à l'urée radiomarquée au ^{13}C sont par contre très fiables et permettent une confirmation précoce de l'éradication seulement quelques semaines après la fin du traitement (21). Malheureusement, ceux-ci ne sont pas

encore largement disponibles dans notre pays et restent actuellement fort onéreux. Une technique autorisant la détection directe d'antigènes spécifiques d'*H. pylori* dans les selles (Premier platinum Hp SA[®], Meridian Diagnostics) a récemment été commercialisée. Cette méthode simple et rapide (résultats en 60-90 min) semble très prometteuse, les premiers résultats ayant montré une sensibilité et une spécificité supérieure à 90% par rapport aux autres tests diagnostics (22). Des études sont actuellement en cours afin de valider la performance de ce test dans le contrôle de l'éradication après traitement et également comme méthode de diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant.

Choix et indications thérapeutiques

Depuis 1994, plusieurs conférences de consensus nationales et internationales, en Europe et aux USA ont discuté et revu les choix ainsi que les différentes indications thérapeutiques de l'infection à *H. pylori* (2-6). Les traitements actuellement recommandés en premier choix sont des trithérapies d'une semaine comportant deux antibiotiques (clarithromycine + amoxicilline ou métronidazole) et un inhibiteur de la pompe à proton (IPP). Les taux d'éradication en intention de traiter obtenus avec ces traitements sont estimés à environ 80% en pratique courante. Cependant, l'existence préalable ou la survenue d'une résistance bactérienne à la clarithromycine ou au métronidazole représentent la principale cause d'échec (23-26). L'activité de ces différents régimes peut donc varier d'un endroit à un autre en fonction des différences des taux de résistance, et il est dès lors important de bien connaître l'activité des antibiotiques sur *H. pylori*, d'encourager la détection des résistances par les laboratoires, de surveiller leur évolution et de pouvoir proposer des alternatives thérapeutiques en cas de prévalence élevée de résistance.

En ce qui concerne les indications, l'ensemble des consensus nationaux et internationaux s'accordent à reconnaître comme indication formelle les ulcères gastriques et duodénaux compte tenu du fait que l'éradication supprime le risque de complications (p.ex.: hémorragies) et élimine le risque de récurrence ulcéreuse à long terme.

Par contre, il est actuellement formellement déconseillé de traiter les sujets asymptomatiques compte tenu du faible risque de développer une pathologie sévère chez ces personnes et de l'absence actuelle de données disponibles sur le bénéfice d'un traitement préventif par rapport au risque éventuel de complications tardives (p. ex.: cancer de l'estomac).

De même l'éradication n'est pas recommandée à titre préventif chez les patients infectés devant recevoir des AINS au long cours ou en cas de reflux gastro-oesophagien.

Les recommandations divergent cependant quant à l'indication éventuelle de traiter les patients dyspeptiques pour lesquels l'effet de l'éradication sur le contrôle des symptômes ainsi que le bénéfice éventuel sur le développement de complications ne sont pas prouvés (18, 19). Bien que certains modèles d'analyse économique aient suggéré qu'une stratégie d'éradication de *H. pylori* chez les patients dyspeptiques (sans exploration endoscopique préalable) puisse avoir un bon rapport coût-efficacité à court terme (6-12 mois), ceci n'a pas été confirmé dans toutes les études et devrait probablement faire l'objet d'une validation dans chaque pays, en tenant compte des variations possibles de prévalence de l'infection ainsi que des différences dans les coûts de santé associés aux examens diagnostic, au traitement et à ses complications éventuelles.

Effets secondaires potentiels d'une stratégie d'éradication à grande échelle de type «teste et traite»

Il existe en réalité des effets secondaires potentiels suite à l'application à grande échelle d'une stratégie «teste et traite». L'un des principaux est le développement des résistances aux antibiotiques. Des études effectuées dans plusieurs pays (dont la Belgique) ont montré une augmentation de la prévalence de la résistance de *H. pylori* aux antibiotiques (métronidazole et macrolides) (25-26), et il est très vraisemblable que le traitement à grande échelle des patients dyspeptiques devrait contribuer à accroître ce problème et pourrait avoir des conséquences économiques et sociales que l'on ne peut évaluer actuellement avec précision. De plus, la question des conséquences néfastes éventuelles pour le patient existe également. Une étude au moins a démontré que les patients ulcéreux infectés par *H. pylori* et traités avec succès avaient un risque significativement plus élevé de développer une oesophagite de reflux dans les trois ans par rapport à ceux encore infectés (27). Ceci suggère que l'infection à *H. pylori* pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis du reflux gastro-oesophagien, probablement par le biais de la diminution de l'acide chlorhydrique qu'elle entraîne du fait de l'inflammation du corps gastrique. A l'instar de la résistance acquise aux antibiotiques, les conséquences d'une éradication à large échelle de l'infection à *H. pylori* sur l'émergence ou l'apparition d'oesophagite de reflux

n'ont pas été explorées dans les modèles coût-efficacité et seront peut-être importantes à considérer dans les années à venir.

Résumé

Helicobacter pylori a été reconnu en 1982 comme l'agent étiologique de la gastrite chronique, et comme cause principale des ulcères gastriques et duodénaux (70 à > 95% des cas, respectivement). De plus, *H. pylori* a été reconnu depuis 1994 par l'OMS comme carcinogène de classe I, impliqué dans le processus de cancérogenèse gastrique ainsi que dans le développement de certains lymphomes gastriques (de type MALT). Parallèlement à la reconnaissance du rôle pathogène de *H. pylori* dans différentes maladies digestives, les techniques de diagnostic se sont développées et affinées. De nombreuses études à travers le monde entier ont permis de poser certaines indications thérapeutiques spécifiques de l'infection à *H. pylori* et également de proposer des schémas thérapeutiques efficaces (> 80% d'éradication) permettant une guérison définitive de la maladie ulcéreuse gastrique et duodénale en cas d'éradication.

En outre, plusieurs essais contrôlés randomisés récents ont montré que des patients jeunes (< 45 ans) présentant une dyspepsie non explorée pouvaient être pris en charge avec succès à l'aide d'une stratégie «teste et traite» en utilisant un test non invasif, tel la sérologie.

Cet exposé présente un aperçu de données récentes dans les domaines du diagnostic, de la clinique et du traitement de l'infection à *H. pylori*. L'accent est mis sur les risques et effets secondaires potentiels que pourrait comporter l'application à grande échelle d'une stratégie de type «teste et traite», et en particulier sur l'accroissement du nombre de souches de *H. pylori* résistantes aux antibiotiques.

Samenvatting

Helicobacter pylori werd in 1982 erkend als etiologisch agens van chronische gastritis en als voornaamste oorzaak van gastrische en duodenale ulcus (respectievelijk 70 tot > 95% van de gevallen). Bovendien is *H. pylori* sinds 1994 door de W.G.O. erkend als carcinogeen van klasse I, betrokken bij het ontstaan van maagkankerds en bij de ontwikkeling van bepaalde gastrische lymfomen (van het type MALT). Parallel met de erkenning van de pathogene rol van *H. pylori* in verschillende aandoeningen ter hoogte van de spijsvertering, zijn de diagnostiechnieken verder ontwikkeld en verfijnd. Talrijke studies over heel het wereld hebben het mogelijk gemaakt om te wijzen op een aantal specifieke therapeutische indicaties van infecties met *H. pylori* en om ook doeltreffende therapeutische schema's voor te stellen (> 80% eradicatie) waardoor definitieve genezing van de duodenale en gastrische ulcereuze aandoening mogelijk wordt in geval van eradicatie.

Bovendien hebben verschillende recente gerandomiseerd gecontroleerde tests aangetoond dat jonge patienten (< 45 jaar) met een niet-geëxploreerde dyspepsie succesvol

kunnen worden verzorgd met behulp van een strategie «test en behandeling» met gebruik van een niet-invasieve test, zoals de serologie.

Dit kort artikel beidt een overzicht van de recente gegevens op het vlak van diagnose, kliniek en behandeling van infecties met *H. pylori*. De nadruk wordt gelegd op de risico's en potentiële bijwerkingen die kunnen leiden tot een grootschalige toepassing van een strategie van het type «test en behandeling» en in het bijzonder op de toename van het aantal antibiotica resistente stammen met *H. Pylori*.

Références

1. MARSHALL B, WARREN JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
2. Conférence de consensus – Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure de *Helicobacter pylori*: conclusions et recommandations du jury. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 21: S155-S161.
3. European *H. pylori* study group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
4. American Gastroenterological Association of Medical Position Statement: *Gastroenterology* 1998; 114: 579-581.
5. The 1998 national Belgian consensus meeting on *Helicobacter pylori*-related diseases: an extensive summary. M. Deltenre, K. Geboes, and the consensus meeting steering committee. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61(vol 3): 299-302.
6. PILOTTO A, LEANDRO G, DI MARIO F, FRANCHESCI M, BOZZOLA L, VALERIO G. Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: a case-control study. *Dig Dis Sci* 1997; 42(3): 586-591.
7. CHAN FKL, SUNG JJY, CHUNG SCS, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975-979.
8. HAWKEY CJ, TULASSAY Z, SCZEPANSKI L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet* 1998; 352: 1016-1021.
9. KUIPERS EJ. Review article: Relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12 (suppl 1): 25-36.
10. FORMAN D. Review article: Is there significant variation in the risk of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12 (suppl 1): 3-7.
11. BAYERDORFFER E, MIEHLKE S, NEUBAUER A, STOLTE M. Gastric MALT-lymphoma and *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (suppl 1): 89-94.
12. VAN DOORN LJ, FIGUEIREDO C, ROSSAU R, et al. Typing of *Helicobacter pylori* vacA gene and detection of cagA gene by PCR and reverse hybridization. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1271-1276.
13. RUDI J, RUDY A, MAIWALD M, et al. Direct determination of *Helicobacter pylori* vacA genotypes and cagA gene in gastric biopsies and relationship to gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1525-1531.
14. GLUPCZYNSKI Y. Microbiological and serological diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection: an overview. *B Med Bull* 1998; 54(1): 175-86.

15. HIRSCHL AM, GLUPCZYNSKI Y. The year in *Helicobacter pylori*: Diagnosis. *Current Opin Gastroenterol* 1999; 15 (Suppl 1): S5-S10.
16. PATEL P, KHULUSI S, MENDALL MA, et al. Prospective screening of dyspeptic patients by *Helicobacter pylori* serology. *Lancet* 1995; 346: 1315-1318.
17. LASSEN AT, PEDERSON FM, BYTZER P, DE MUCKADEL A, SCHAFFALITZKY OB. *H. pylori* test and treat or prompt endoscopy for dyspeptic patients in primary care. A randomized controlled trial of 2 management strategies: one year follow-up. *Gastroenterology* 1998; 114: A196.
18. MCCOLL K, MURRAY L, EL-OMAR E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874.
19. BLUM AL, TALLEY NJ, O'MORAIN C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with non ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-1881.
20. LAHEIJ RJF, STRAATMAN H, JANSEN JBMJ et al. Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1193-1196.
21. LOGAN RPH. Urea breath tests in the management of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998; 43: S47-S50.
22. MAKRISTHATIS A, PASCHING E, SCHUTZE K, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2772-2774.
23. GRAHAM DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998; 115: 1272-1277.
24. MONTAGUE S, BUCKLEY M, O'MORAIN C. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Current Opin Gastroenterol* 1999; 15 (Suppl 1): S35-S41.
25. GLUPCZYNSKI Y. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview. *Acta Gastroenterologica Belgica* 1998; 61: 357-366.
26. MÉGRAUD F. Epidemiology of antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1998; 115: 1278-1282.
27. LABENZ J, BLUM AL, BAYERDORFFER E, MEINING A, STOLTE M, BORSCH G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer disease may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-1447.