



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2024

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement
le 28, mars, 2024 à Poitiers
par **Benoit Dromer**

Titre

Historique et recommandations : mise au point sur le traitement de l'infection à
Helicobacter pylori

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA

Membres : Monsieur le Docteur Maxime PICHON
Madame le Docteur Elodie POUPIN

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Bernard FRECHE





Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2024

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement
le 28, mars, 2024 à Poitiers
par **Benoit Dromer**

Titre

Historique et recommandations : mise au point sur le traitement de l'infection à
Helicobacter pylori

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA

Membres : Monsieur le Docteur Maxime PICHON
Madame le Docteur Elodie POUPIN

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Bernard FRECHE



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesueur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesueur recherche**
- DUFOR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesueur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesueur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesueur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesueur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesueur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesueur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesueur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale



- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale



SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (**retraite au 01/12/2023**)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie



Remerciements

A Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA, président du jury,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Je vous témoigne ma reconnaissance et mon sincère respect.

A Monsieur le Professeur Bernard FRECHE, directeur de cette thèse,

Vous m'avez soutenu et accompagné tout au long de ce travail, je vous remercie pour votre expertise, votre rigueur et vos précieux conseils. Cela a été un plaisir de travailler avec vous.

A Madame le Docteur Elodie POUPIN,

Merci de ton soutien, tes conseils et ta bienveillance tout au long de ce travail, merci de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Docteur Maxime PICHON,

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience en siégeant à mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A mes copains de toujours,

Matthieu, Paul, Xavier, Colin, Alban, Léa, Luc, Claire, Julia, Sarah, Guillaume, Maxime, Quentin on se connaît depuis tant d'années, on a vécu tellement de choses, forcément on se voit un peu moins, beaucoup ont traversé la Garonne mais quel plaisir de se retrouver à chaque fois et de faire la fête ensemble,



A mes copains du rugby,

Fab, Chapo, Benzé, Juan Thib, le terrain est loin, la 3^{ème} mi-temps aussi, mais je crois qu'on a gardé cette solidarité et ce goût de la fête qui nous suivront toujours, je crois qu'on s'est fait beaucoup de souvenirs assez incroyables aussi bien sur le terrain qu'en dehors,

A ma belle-famille,

Nathalie et Laurent, Morgane et David, JB, pour ne citer qu'eux, merci de m'avoir accepté dans votre famille, toujours autant de plaisir à se réunir, rigoler ensemble et voir la famille s'agrandir, merci de votre bonne humeur et votre capacité à nous réunir autour de vous,

A ma sœur, Pauline,

Merci ma grande sœur de ta bienveillance et ton amour depuis mon enfance, tu as toujours été là pour moi, merci de ton sourire et ta joie de vivre, je ne cesserai jamais d'être impressionné par ton courage,

A ma mère,

Merci Maman de tout ce que tu as fait pour moi, merci d'avoir sacrifié ta carrière et aussi un peu ta vie pour t'occuper de nous avec Pauline, merci de nous avoir élevés, éduqués, pris tout ce temps pour nous rendre heureux, nous occuper. Il n'y a pas de mot pour remercier une telle maman,



A ma grand-mère Manou,

Merci infiniment de ta bienveillance et ta gentillesse, il y a quelques années tu me faisais sauter sur tes genoux et je riais aux éclats, on ne peut bien sûr plus faire la même chose mais tu continues même à 95 ans à t'occuper de nous, à nous aimer, j'espère que tu seras fière de moi,

A ma compagne, Camille,

Que dire si ce n'est que tu es la meilleure chose qui ait pu m'arriver dans la vie. Ton sourire communicatif, ta bonne humeur permanente et ton amour inconditionnel sont autant de raison de t'aimer plus que tout au monde. Merci infiniment d'être à mes côtés,

A ma fille, Maya,

Tu n'es encore qu'un petit bébé de 5 mois au moment où j'écris ces lignes, tu souris à tout le monde, tu rigoles tout le temps, tu manges tes purées et tu te tripotes les gencives et je pense qu'on ne va pas tarder à voir 2 petites dents. Nous t'aimons plus que tout avec ta mère et on s'émerveille de te voir grandir,



Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	11
METHODE.....	11-12
TRAITEMENT HISTORIQUE DE L'INFECTION A HELICOBACTER PYLORI....	12-14
ANTIBIORESISTANCE.....	15-17
TRAITEMENTS ACTUELS.....	17-21
TRAITEMENTS D'AVENIR.....	22-23
CONCLUSION.....	23-24
BIBLIOGRAPHIE.....	25-27
RESUME.....	28-30
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	31



Liste des abréviations

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

HP : Helicobacter pylori

OMS : organisation mondiale de la santé

ATP : adénosine triphosphate

Anti- H2 : anti-histaminique de type 2

CMI : concentration minimale inhibitrice

ADN : acide désoxyribonucléique

HAS : haute autorité de santé

GEFH : groupe d'études français des Helicobacter

PCR : polymerase chain reaction

P-CAB : potassium-competitive acide blockers



Historique et recommandations : mise au point sur le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*

Introduction

Helicobacter Pylori est le germe responsable de l'infection bactérienne chronique la plus répandue dans le monde colonisant près de 50% de la population mondiale. Unique facteur de risque bactérien de cancer dans le monde, il est isolé pour la première fois à la surface de l'épithélium gastrique en 1982 (1). Agent carcinogène de type I depuis 1994 (2), il est le socle de pathologies digestives fréquemment rencontrées en soins primaires. Sa prévalence élevée, son acquisition pendant l'enfance, son mode de transmission dont le mécanisme reste une énigme, et son absence d'éradication spontanée en font un enjeu mondial de Santé Publique d'évolution permanente (2). Le traitement historique établi par le consensus de Maastricht repose sur une trithérapie associant IPP, Clarithromycine, Amoxicilline ou Métronidazole pour une durée de 7 jours. L'émergence croissante de résistances isolées ou combinées à l'antibiothérapie justifie des actualisations récurrentes dans le choix du traitement et sa durée (3). Cette évolution permanente des recommandations en termes de traitement de manière parallèle à l'antibiorésistance a guidé la rédaction de cette mise au point.

Méthode

Une revue non systématique et non méthodique de la littérature a été réalisée. La stratégie de recherche a été limitée aux publications en français et en anglais entre janvier 1983 et janvier 2023. Les articles concernaient l'antibiothérapie dans l'infection à *HP* et l'antibiorésistance. Les bases de données suivantes ont été recherchées : MEDLINE, COCHRANE, LiSSa. La recherche a été effectuée sur la base d'une équation de recherche large non exhaustive : ((*helicobacter pylori** AND



treatment*)) ((*helicobacter pylori** AND antibiotics*)) ((*helicobacter pylori** AND antibioresistance*)). Les études retenues ont été identifiées et leur pertinence discutée par un comité scientifique constitué d'étudiants en médecine en cours de travaux de thèse et par un enseignant chercheur de médecine générale ainsi que deux microbiologistes chercheurs. Ont été retenus : des essais randomisés contrôlés, des études prospectives et rétrospectives, des revues systématiques de la littérature, des méta-analyses d'essais randomisés contrôlés. Ont été exclus : les revues narratives, les articles payants.

Le traitement historique de l'infection à HP

Physiopathologie de la bactérie

Helicobacter Pylori est un bacille gram négatif mobile, spiralé de métabolisme aérobie et de type respiratoire micro-aérophile, qui colonise uniquement la muqueuse gastrique humaine qui est son seul réservoir. Sa transmission acquise dans l'enfance est supposée interhumaine et orale par contact direct sans différence de prévalence en fonction du sexe. Déclaré carcinogène de type I dès 1994 par l'OMS, son premier séquençage complet est réalisé en 1997 (4).

Traitement historique

Les recommandations concernant le traitement historique de l'infection à *HP* associant IPP, Clarithromycine, Amoxicilline ou Métronidazole résultent d'une succession de progrès. A commencer par la compréhension du rôle de la sécrétion acide des cellules pariétales de l'estomac. Leur rôle dans la physiopathologie de l'ulcère gastro-duodéal conduit à l'utilisation première de la Cimétidine, un anti-histaminique de type 2, dans ce contexte.

La découverte secondaire d'*HP* et sa prévalence dans la persistance et la récurrence des pathologies ulcéreuses à distance du traitement anti-histaminique ont contribué à l'utilisation de nouvelles molécules. L'intérêt du bismuth était rapidement mis en évidence dans le traitement de l'infection à *HP* de même que son effet protecteur sur



la muqueuse gastrique(5). Les études montraient une action locale des sels de bismuth ainsi que leur bactéricidie concernant *HP*. Ils interfèrent à plusieurs niveaux notamment au niveau de l'espace périplasmique et de la paroi bactérienne, ils inhibent également les enzymes bactériennes fonctionnant à l'ATP ainsi que leur adhérence à la surface de l'épithélium gastrique (6).

Les études mettaient cependant en lumière, au même titre que les autres molécules, la faiblesse du taux d'éradication et la récurrence de l'infection après un traitement prolongé en monothérapie(7). L'apparition des premières bi et trithérapies allait dans ce sens avec un taux d'éradication supérieur grâce à l'adjonction d'un IPP ou un anti-H2 à l'antibiothérapie (Métronidazole, Amoxicilline et Tétracycline dans les premières études) associées ou non au Bismuth. Leur efficacité supérieure aux monothérapies était cependant contrebalancée par une observance moindre liée à des effets indésirables non négligeables et une galénique complexe(8).

Concernant l'antibiothérapie, le choix des bêta-lactamines dans le traitement de l'infection à *HP* se justifie par une facilité d'accès associée à une bonne diffusion tissulaire notamment au niveau du tube digestif malgré une biodisponibilité orale faible. Leur demi-vie d'élimination courte impose cependant une fréquence de prise élevée, limitée par le risque de cristallurie pour des doses supérieures à 2 grammes en prise unitaire(9).

A l'antibiothérapie s'opposait rapidement l'antibiorésistance notamment au Métronidazole dès 1990. On découvrait alors l'importance d'un traitement guidé par l'antibiogramme et la concentration minimale inhibitrice (CMI) en fonction des zones géographiques et des résistances individuelles. C'est l'analyse de cette même CMI qui conduisait à l'utilisation de la Clarithromycine dont la pénétration tissulaire est excellente et donc favorable à l'éradication d'*HP*. Son utilisation à faible dose (10,11), et son association à l'Oméprazole potentialise son action au même titre que l'Amoxicilline par une élévation du pH(12). L'utilisation de l'Amoxicilline devenait prépondérante dans les études dès 1997 devant son excellente tolérance, son efficacité malgré de faibles doses et l'absence d'antibiorésistance constatée(13). Cependant son utilisation en bithérapie avec un IPP s'avérait insuffisante, malgré des doses croissantes et la réponse fut son association systématique avec un autre



antibiotique (14). Le développement des trithérapies se poursuivait avec une multiplication des combinaisons sans élément concret du bénéfice de ces associations. Elles incluaient notamment le bismuth sous toutes ses formes, à deux antibiotiques ou un antibiotique à un IPP sans amélioration de l'efficacité et au détriment d'une tolérance généralement moindre (15,16). Compte tenu des difficultés d'observance et des effets secondaires fréquents liés à l'emploi de plusieurs molécules, la durée de traitement la plus courte était recherchée avec des taux d'éradication comparables pour les différentes associations pour une durée de 7 jours de traitement (17). Si le choix de l'inhibiteur de la pompe à proton s'orientait vers l'Oméprazole, le Lansoprazole et le Pantoprazole étaient également analysés dans les premières études sans distinction d'efficacité. Il était en revanche mis en évidence qu'une dose élevée d'IPP fournissait un environnement nettement plus favorable à l'éradication d'*Helicobacter Pylori* (18). Le consensus de Maastricht de 1997 regroupant 19 pays européens, le Canada, le Japon et les États-Unis, construisait le socle des recommandations concernant le traitement de l'infection à *Helicobacter Pylori*.

La méta-analyse de l'ensemble des études pertinentes réalisées lors de ce consensus montrait l'importance d'un traitement efficace, bien toléré, et dont l'observance est bonne.

Le traitement était empirique et reposait sur l'association systématique d'Oméprazole à dose standard (20mg) deux fois par jour associé à deux antibiotiques parmi trois utilisables. Un imidazolé (Métronidazole ou Tinidazole) administré deux ou trois fois par jour, la Clarithromycine entre 250 et 500 mg deux fois par jour, L'Amoxicilline deux ou trois fois par jour pour une dose journalière totale entre 1500mg et 2000mg (19).

Ces premières recommandations à échelle mondiale, bien qu'empiriques, abordaient déjà la nécessité d'un traitement ciblé prenant en compte l'antibiorésistance individuelle croissante des souches d'*HP*, source majeure d'échec concernant leur éradication.



L'antibiorésistance

Dès 1990 il était admis que la prévalence des résistances à l'antibiothérapie était un enjeu majeur dans le traitement de l'infection à *HP*, favorisées par l'utilisation croissante des antibiotiques dans le monde. Les pratiques ont été harmonisées avec l'analyse des CMI. Celles-ci révélaient l'impact négatif de la mono-antibiothérapie sur la prévalence des résistances qu'il s'agisse des fluoroquinolones, des macrolides ou des nitroimidazolés(20) et surtout l'importance d'un traitement ciblé.

Les premières analyses de sensibilité *in vitro* montraient une résistance naturelle d'*HP* à l'acide nalidixique, au triméthoprim, à la vancomycine, aux sulfamides, aux glycopeptides, à la nystatine et l'amphotéricine B. Elles montraient également une sensibilité de la bactérie à une grande majorité d'antibiotiques sans retrouver cette efficacité *in vivo* (2). *HP* est ainsi sensible naturellement aux bêta-lactamines, à la fosfomycine, aux macrolides, aux tétracyclines, à la rifampicine, aux quinolones, aux nitroimidazolés, et aux nitrofuranes.

Le chloramphénicol en raison de sa toxicité et les aminoglycosides en raison de leur manque de diffusion n'ont que peu d'intérêt en cas d'infection malgré leur efficacité *in vitro*. Les cultures en chémostat, qui se rapprochent le plus des conditions *in vivo*, mettaient en lumière la difficulté d'un traitement efficace. Preuve en est la chute majeure de la bactéricidie des antibiotiques à l'exception de l'amoxicilline et du bismuth dans ces conditions.

L'émergence de souches résistantes d'*HP* aux antibiotiques fonctionne sur un mode vertical par pression de sélection à l'instar d'autres micro-organismes. Les mécanismes de mutation génétique et nucléotidique sont le socle de ces résistances acquises (21).



Antibiotiques	Mécanismes et mutations
Clarithromycine	Mutation du site de fixation ribosomal
Amoxicilline	Altération des protéines de liaison de la pénicilline
Métronidazole	Inhibition de la nitroréductase : défaut d'activation de la prodrogue
Lévofloxacine	Mutation ADN gyrase

Tableau n°1 : mécanismes et mutations génétiques dans l'antibiorésistance des souches d'HP (3,21)

La prévalence de ces résistances est conditionnée par l'utilisation des antibiotiques dans d'autres indications. En 1998 des études multicentriques montraient que la prévalence de la résistance à la clarithromycine en Europe était autour de 10%. Elle pouvait atteindre jusqu'à 24% chez les enfants, particulièrement exposés aux macrolides. La baisse d'efficacité en résultant pouvait atteindre 70% dans le cadre d'une trithérapie classique. Dans la même étude, la résistance au métronidazole était de l'ordre de 33% en Europe et pouvait entraîner une baisse d'efficacité allant jusqu'à 25%. L'amoxicilline et les autres antibiotiques potentiellement utilisables avaient en moyenne des résistances < 1%(21).

L'antibiorésistance évolue de façon permanente en fonction des zones géographiques et des pratiques. L'état des lieux réalisé en France entre 2004 et 2007 mettait en lumière la notion de résistance secondaire. Concrètement les souches de patients ayant déjà bénéficié d'un traitement d'éradication ont une prévalence de résistances plus élevée comparativement aux souches de patients naïfs de traitement (22). Parmi les souches étudiées chez l'adulte, 26% étaient résistantes à la clarithromycine, 61% au métronidazole et 13% aux fluoroquinolones. Malgré les disparités géographiques et démographiques de prescription, notamment chez l'enfant, le consensus de Maastricht V établissait qu'à partir d'un taux de résistance > 15%, la clarithromycine ne pouvait être utilisée sans avoir été testée au préalable(23).

L'analyse de ces données confirmaient l'objectif impérieux de limiter les échecs d'éradication et de diminuer la pression de sélection favorisant l'émergence de résistances (22). A l'échelle Européenne, une étude multicentrique a été menée entre 2008 et 2009. Elle révélait des taux des résistances à la clarithromycine, au



métronidazole et à la lévofloxacine respectivement de 17,5%, 34,9% et 14,1% témoins d'une grande variabilité dans l'analyse des données et donc des souches (3).

Plus récemment en 2018, une méta-analyse des données à échelle mondiale montrait une résistance > 15% que ce soit pour la clarithromycine, le métronidazole et la lévofloxacine dans la quasi-totalité des zones géographiques surveillées par l'OMS. Seules la tétracycline et l'amoxicilline avaient un taux de résistance < 10% à échelle mondiale (24). Le choix des traitements actuels aussi bien empiriques qu'adaptés à l'antibiogramme découlent de ces constatations.

Les traitements actuels

Le traitement empirique résulte au même titre que l'antibiothérapie ciblée de recommandations à échelle mondiale. Le consensus de Maastricht VI de 2021 regroupe les analyses et conclusions de 41 experts de 29 pays et fait office de référence (6). La Haute Autorité de Santé (HAS) et le Groupe d'Études Français des *Helicobacter* (GEFH) qui font office de référence à l'échelle nationale s'appuient sur ces recommandations.

Le traitement empirique

Le traitement empirique ou probabiliste se base sur la susceptibilité supposée de la souche d'*HP* rencontrée. Il ne doit pas constituer l'option privilégiée afin de limiter l'apparition de résistances futures. Il existe actuellement en France deux possibilités de traitement en première ligne qui ont montré leur supériorité comparativement à la trithérapie « standard »(6,25) :

- La première ou « Quadrithérapie concomitante » implique l'utilisation de l'Amoxicilline 1g deux fois par jour, de la Clarithromycine 500 mg deux fois par jour, du Métronidazole 500 mg deux fois par jour et d'un IPP (Rabéprazole 20 mg ou Esoméprazole 40mg) deux fois par jour pour une durée de 14 jours.



- La deuxième ou « Quadrithérapie bismuthée (Pyléra) » associe sel de bismuth, Métronidazole, Tétracycline sous un format de 3 gélules 4 fois par jour et l’Oméprazole 20mg deux fois par jour pour une durée de 10 jours. Cette option doit être choisie dans les zones où la résistance à la Clarithromycine est connue pour être > 15% dont la France(6).

En cas d’échec il est recommandé en France d’essayer en 2^{ème} ligne l’option thérapeutique qui n’avait pas été retenue initialement. Le bismuth représente un excellent choix de traitement empirique devant l’absence de résistance constatée *in vitro*, il présente cependant le désavantage d’induire des effets secondaires plus nombreux (25).

Ces deux options sont privilégiées en première intention comparativement aux thérapies séquentielles et hybrides devant une efficacité supérieure et surtout une complexité bien moindre (23)(26). Après un échec en 2^{ème} ligne de traitement il est recommandé de réaliser une endoscopie avec biopsie et réalisation d’un antibiogramme ou PCR de la souche d’*HP* concernée.

Les thérapies à base de Rifabutine sont en cours d’étude afin d’être utilisées en première ligne dans les zones de haute résistance (>15%) unique ou combinée concernant la clarithromycine et le métronidazole. Leurs effets secondaires notamment au niveau de la moelle osseuse, bien que réversibles dans la plupart des cas, limitent pour le moment leur prescription en première intention (6).

On peut noter une divergence sur la durée de la quadrithérapie bismuthée fixée à 10 jours en France versus 14 jours à échelle mondiale dans les recommandations de Maastricht VI sans justification ni étude concrète pour appuyer un traitement prolongé (6).

Le traitement guidé

L’algorithme de traitement est réalisé en fonction de la susceptibilité de la souche à la Clarithromycine et à la Lévofoxacine selon les recommandations de la HAS (27). Il repose sur une trithérapie de 10 jours de façon systématique avec deux antibiotiques dont l’amoxicilline à la dose d’1g deux fois par jour et un IPP (Rabéprazole 20mg ou Esoméprazole 40mg) deux fois par jour. Si la souche est sensible à la



Clarithromycine il est recommandé de l'associer dans une trithérapie avec l'amoxicilline et un IPP. Si la souche est résistante à la Clarithromycine alors il est recommandé de tester la sensibilité de la souche à la Lévofloxacine. En l'absence d'antibiorésistance, il est recommandé d'utiliser une trithérapie associant la Lévofloxacine à la dose de 500mg deux fois par jour à l'Amoxicilline et un IPP aux doses susmentionnées. En cas de résistance de la souche à la Lévofloxacine, il est recommandé d'utiliser le Métronidazole à la place à la dose de 500mg deux fois par jour.

Les recommandations du rapport de consensus Maastricht VI divergent avec la France sur l'utilisation de la Lévofloxacine. Son utilisation est recommandée en France en première intention sur une souche clarithro-résistante mais Lévofloxacine sensible dans le cadre d'une trithérapie ciblée. Cependant elle est recommandée à échelle mondiale en seconde intention même dans les zones supposées de faible résistance (<15%).

On retrouve également des divergences de recommandations à échelle Française entre les recommandations HAS qui préconisent une durée de 10 jours dans le cadre des trithérapies IPP-Clarithromycine-Amoxicilline/Métronidazole versus 14 jours pour les recommandations du GEFH et le consensus de Maastricht VI (6). Il existe cependant un consensus concernant l'utilisation d'une quadrithérapie bismuthée en 2^{ème} intention après l'échec d'un premier traitement qu'il s'agisse d'un traitement ciblé ou probabiliste initial.

En cas d'allergie à la pénicilline, la quadrithérapie bismuthée est la première option de traitement recommandée de façon unanime. Des études sont en cours concernant l'intérêt en seconde intention d'un traitement IPP-Amoxicilline haute dose mais son efficacité et sa fiabilité restent à prouver. Il semblerait intéressant de réaliser une uniformisation des recommandations à l'échelle de notre pays compte tenu de la prévalence de l'infection et l'impact du traitement à l'échelle individuelle et collective.

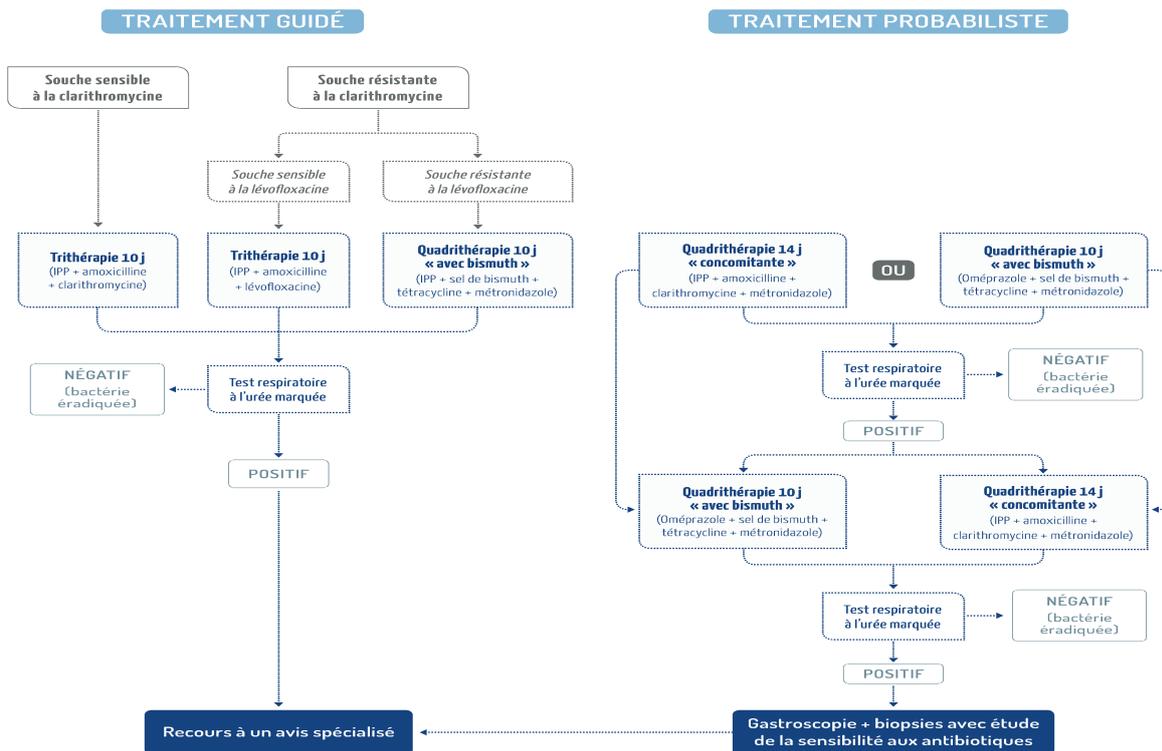


Figure 1 : Algorithme décisionnel de traitement, recommandations HAS (27)

Limites des traitements actuels

Les traitements actuels présentent de nombreuses limitations à la fois techniques et pratiques pour les patients. Si le traitement guidé devrait être la règle il présente une limitation non négligeable par sa difficulté d'accès et son coût. Il nécessite en effet une endoscopie digestive avec biopsies gastriques pour laquelle certains patients sont réfractaires. La culture du micro-organisme implique également l'arrêt de tout traitement antibiotique depuis au moins 4 semaines et de tout traitement par IPP depuis au moins de 2 semaines (28). L'arrêt du traitement par IPP peut parfois s'avérer complexe dans la pratique quotidienne. La culture nécessite de plus des moyens et une expertise non négligeable pour réaliser le prélèvement et son analyse compliquant son utilisation systématique en routine (29).

Le traitement empirique s'il est plus facile à mettre en route sur un plan technique par l'absence de prélèvement préalable, entretient le phénomène d'antibiorésistance auquel tous les pays sont actuellement confrontés. Dans les deux situations, les traitements d'éradication à *HP* sont confrontés à un problème de tolérance clinique.



Les effets secondaires potentiels sont effectivement nombreux quel que soit le traitement choisi et avec une prévalence comparable (30). Une méta-analyse de données de 2008 (30) recensait ainsi de façon non exhaustive: douleurs abdominales, nausées, vomissements, éruption cutanée, céphalées, diarrhées, selles noires de façon significative pour le bismuth notamment. Autant de symptômes pouvant conduire à une inobservance thérapeutique source d'échec dans le traitement d'éradication.

Si les traitements sont pour la plupart bien tolérés, l'observance thérapeutique est aussi un axe de progrès(30). Elle est principalement due à une galénique complexe avec une multitude de prises sur une durée longue. Une étude prospective chinoise multicentrique montrait ainsi en 2019 qu'en l'absence de suivi intensif notamment téléphonique, jusqu'à 15% des patients ne prenaient pas correctement leur traitement (31). Pour ce même problème de complexité les thérapies hybrides et séquentielles ont ainsi été abandonnées (6). L'impact du traitement d'éradication sur le microbiote intestinal n'est pas négligeable avec une réduction franche de sa diversité ne se corrigeant qu'un an après le traitement (32).

De même les IPP sont à tort considérés comme des molécules inoffensives dénuées d'effets secondaires. Les complications potentielles sont pourtant nombreuses notamment sur le plan infectieux. En effet la sécrétion acide de l'estomac joue un rôle barrière essentiel à la colonisation bactérienne des voies digestives hautes. De son inhibition pendant au moins 3 mois résulte une prolifération bactérienne chez 35% des patients traités avec un risque majoré de colite à Clostridium, Salmonelle ou Campylobacter (33). A ce titre les IPP sont soupçonnés d'avoir également un impact infectieux négatif au niveau pulmonaire par translocation bactérienne via micro-aspiration de liquide gastrique. Ils sont également suspectés de majorer le risque fracturaire en limitant l'absorption du calcium. Ils entraînent en revanche de façon certaine une malabsorption de la vitamine B12 et du magnésium par hypochlorhydrie pouvant entraîner une carence.

Étant métabolisés par les cytochromes P450 ils sont susceptibles d'être responsables d'interactions médicamenteuses notamment avec le Clopidogrel également métabolisé par la même voie avec réduction de son efficacité (33).



L'éradication d'*HP* est complexe dans la recherche du compromis entre efficacité et tolérance justifiant la recherche de nouvelles molécules prometteuses.

Les traitements d'avenir

Les IPP, bien connus depuis des années, agissent au niveau de la pompe à proton H⁺/K⁺/ATPase en regard des cellules pariétales gastriques. Ils s'y fixent après activation de manière covalente et donc irréversible pour une durée approximative d'efficacité de 18h à 24h le temps pour les sous unités de la pompe de se renouveler (33).

Les P-CAB ou bloqueurs d'acide compétitifs au potassium ont été développés dans l'espoir d'une alternative réversible plus efficace, plus durable tout en réduisant les interactions. Le Revaprazan, seulement disponible en Inde et en Corée du Sud, et le Vonoprazan en sont les chefs de file (34). Leur absorption très rapide permettent une efficacité immédiate contre 3 à 5 jours pour les IPP classiques associée à une stabilité nettement plus importante (34).

Leurs qualités intrinsèques favorables à l'éradication d'*HP* ont permis l'intégration de ces molécules dans les études dès 2016. Elles semblaient suggérer en comparaison aux IPP, une efficacité au moins égale voire supérieure sans remettre en cause la sécurité du traitement (35)(34). Au Japon le Vonoprazan est commercialisé dès 2015 puis intégré en première et seconde ligne du traitement d'éradication en association avec l'amoxicilline et la clarithromycine pour une durée de 7 jours pour une administration biquotidienne. Une méta-analyse Japonaise montrait en 2021 une supériorité d'efficacité potentielle en faveur du Vonoprazan comparativement aux IPP traditionnels (36).

L'intérêt concernant ces molécules s'est rapidement développé aux États-Unis et en Europe. Ainsi une étude randomisée, multicentrique réalisée en 2022 montrait une non-infériorité du Vonoprazan dans le cadre d'une trithérapie classique comparativement au Lansoprazole sur les souches clarithrosensibles et amoxicilline-sensibles. Elle montrait également une nette supériorité du Vonoprazan sur les souches clarithromycine-résistantes (37). En Chine, la méta-analyse des données conduisait à réaliser une association Vonoprazan-Amoxicilline en bithérapie.



L'essai clinique randomisé qui en découlait, a été publié en janvier 2023. Il montrait une efficacité intéressante concernant cette association pour une durée de 14 jours, associée à une réduction non négligeable des effets secondaires inhérents au traitement d'éradication (38). Elle ne permettait cependant pas de comparer son efficacité aux autres traitements disponibles et d'autres études comparatives doivent être menées pour déterminer leur place dans la stratégie d'éradication d'*HP*. De nombreuses études ont également été réalisées concernant l'intérêt des probiotiques. Leur utilisation seuls dans l'éradication d'*HP* ne semblait pas pertinente dans les études réalisées (39). Une méta-analyse réalisée en 2019 en Chine suggérait une efficacité supérieure avec adjonction de probiotiques aux traitements habituels avec une réduction des effets indésirables non négligeables (40).

Conclusion

Helicobacter Pylori représente un enjeu mondial par sa fréquence, sa diffusion géographique et la difficulté rencontrée pour l'éradiquer dans le temps. L'antibiothérapie, le bismuth et les inhibiteurs de la pompe à protons sont autant de molécules mises en échec de façon croissante malgré leur association. L'efficacité partielle du traitement probabiliste en France ne doit pas faire perdre de vue l'objectif impérieux d'un traitement ciblé avec antibiogramme. Il devrait être la règle afin de choisir la meilleure option, la mieux tolérée et la plus courte possible.

L'échec d'éradication et les effets indésirables nombreux conduisent à une inobservance souvent importante. La tolérance du traitement ne devrait pas être négligée, à ce titre les probiotiques semblent être une piste intéressante à explorer dans le futur.

De nombreux progrès et molécules sont en cours d'évaluation. Le Vonoprazan semble être porteur d'espoir à tous les niveaux comparativement aux IPP classiques tant par sa rapidité d'action, sa stabilité que son efficacité supérieure et durable.

Le traitement d'*Helicobacter Pylori* et son taux d'éradication médiocre découle de l'utilisation croissante d'antibiotiques à l'échelle mondiale. En l'absence de résistance à la Clarithromycine, une trithérapie associant IPP, clarithromycine et amoxicilline pour une durée de 10 jours est recommandée actuellement en France par la HAS



compte-tenu de la situation épidémiologique. Le GEFH recommande en revanche un traitement de 14 jours. Une harmonisation des recommandations et leur diffusion semble souhaitable notamment à l'échelle de la médecine générale afin de permettre aux médecins de soins primaires de s'investir pleinement dans la prise en charge de l'infection à *Helicobacter Pylori*.

Bibliographie

1. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis peptic ulceration. *The Lancet*. 16 juin 1984;323(8390):1311-5.
2. International Agency for Research on Cancer, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans, which met in Lyon, 7 - 14 June 1994. Lyon; 1994. 270 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
3. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. févr 2016;43(4):514-33.
4. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 7 août 1997;388(6642):539-47.
5. Wagner S, Gebel M, Haruma K, Bär W, Lange P, Freise J, et al. Bismuth subsalicylate in the treatment of H2 blocker resistant duodenal ulcers: role of *Helicobacter pylori*. *Gut*. févr 1992;33(2):179-83.
6. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. sept 2022;71(9):1724-62.
7. Dill S, Payne-James JJ, Misiewicz JJ, Grimble GK, McSwiggan D, Pathak K, et al. Evaluation of 13C-urea breath test in the detection of *Helicobacter pylori* and in monitoring the effect of tripotassium dicitratobismuthate in non-ulcer dyspepsia. *Gut*. nov 1990;31(11):1237-41.
8. Labenz J, Gyenes E, Rühl GH, Börsch G. Amoxicillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a prospective, randomized, and controlled study. *Gut*. sept 1993;34(9):1167-70.
9. Tatsuta M, Ishikawa H, Iishi H, Okuda S, Yokota Y. Reduction of gastric ulcer recurrence after suppression of *Helicobacter pylori* by cefixime. *Gut*. sept 1990;31(9):973-6.
10. Ellenrieder, Fensterer, Waurick, Adler, Glasbrenner. Influence of clarithromycin dosage on pantoprazole combined triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(7):613-8.
11. Huang JQ, Hunt RH. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(6):719-29.
12. Gustavson LE, Kaiser JF, Edmonds AL, Locke CS, DeBartolo ML, Schneck DW. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 1995;39(9):2078-83.
13. Labenz J, Tillenburg B, Weismüller J, Lütke A, Stolte M. Efficacy and tolerability of a one-week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(1):95-100.



14. Axon AT, O'Moráin CA, Bardhan KD, Crowe JP, Beattie AD, Thompson RP, et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 22 févr 1997;314(7080):565-8.
15. Savarino V, Mansi C, Mele MR, Bisso G, Mela GS, Saggiaro A, et al. A new 1-week therapy for *Helicobacter pylori* eradication: rani- tidine bismuth citrate plus two antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(4):699-703.
16. Ricciardiello, Cannizzaro, D'angelo, Ederle, Gerace, Iaquinto, et al. Efficacy and safety of three 7-day *Helicobacter pylori* eradication regimens containing ranitidine bismuth citrate. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(6):533-7.
17. Savarino, Zentilin, Bisso, Pivari, Bilardi, Biagini, et al. Optimal duration of therapy combining ranitidine bismuth citrate with clarithromycin and metronidazole in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(1):43-7.
18. Lamouliatte, Association TAG, Samoyeau, Mascarel D, Megraud. Double vs. single dose of pantoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for 7 days, in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(11):1523-30.
19. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut*. juill 1997;41(1):8-13.
20. DeCross AJ, Marshall BJ, McCallum RW, Hoffman SR, Barrett LJ, Guerrant RL. Metronidazole susceptibility testing for *Helicobacter pylori*: comparison of disk, broth, and agar dilution methods and their clinical relevance. *J Clin Microbiol*. août 1993;31(8):1971-4.
21. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev*. avr 2007;20(2):280-322.
22. Raymond J, Kalach N, Lamarque D, Burucoa C. *Helicobacter pylori* en France : états des lieux des résistances chez l'enfant et chez l'adulte. *Arch Pédiatrie*. 1 juin 2010;17(6):816-7.
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 1 janv 2017;66(1):6-30.
24. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. nov 2018;155(5):1372-1382.e17.
25. Lamarque et al. - 2019 - Recommendations for treatment of *Helicobacter pylori*.pdf [Internet]. [consulté le 22 février 2023]. Disponible sur: https://www.helicobacter.fr/wp-content/uploads/2019/02/hpg-309136_recommandations_sur_le_traitement_de_linfection_a_helicobacter_pylori_chez_ladulte-dominiquelamarque-XEmpr38AAQEAAHMxFfYAAAAP-u.pdf.
26. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol*. 13 mars 2012;5:23-34.
27. *helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf* [Internet]. [consulté 22 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf



28. Fiche-bactério-GEFH.pdf [Internet]. [consulté le 22 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/wp-content/uploads/2019/04/Fiche-bact%C3%A9rio-GEFH.pdf>
29. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. sept 2022;71(9):1724-62.
30. Alexander C Ford PM, Re J, Santana MK. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 28 déc 2008;14(48):7361-70.
31. Chen Y, Yuan H, Ye H, Shi Z, Deng X, Zhang X, et al. Application of a semi-automatic, intensive follow-up for improving efficacy and adherence of *Helicobacter pylori* eradication therapy: A randomized controlled trial. *MicrobiologyOpen*. 17 févr 2021;10(1):e1172.
32. Du L, Chen B, Cheng F, Kim J, Kim JJ. Effects of *Helicobacter pylori* therapy on gut microbiota: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis* [Internet]. 13 oct 2022 [cité 22 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/527047>
33. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. FMC gastro-entérologie 2018
34. Rawla P, Sunkara T, Ofori A, Gaduputi V. Potassium-competitive acid blockers - are they the next generation of proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 13 déc 2018;9(7):63-8.
35. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut*. sept 2016;65(9):1439-46.
36. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, et al. Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion*. 2021;102(3):319-25.
37. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology*. 1 sept 2022;163(3):608-19.
38. Hu Y, Xu X, Liu XS, He C, Ouyang YB, Li NS, et al. Fourteen-day vonoprazan and low- or high-dose amoxicillin dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: A prospective, open-labeled, randomized non-inferiority clinical study. *Front Immunol*. 13 janv 2023;13:1049908.
39. Penumetcha SS, Ahluwalia S, Irfan R, Khan SA, Rohit Reddy S, Vasquez Lopez ME, et al. The Efficacy of Probiotics in the Management of *Helicobacter Pylori*: A Systematic Review. *Cureus*. 13(12):e20483.
40. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 12 avr 2019 [cité 23 mars 2021];98(15). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485819/>



Résumé

Helicobacter Pylori est une bactérie gram négatif colonisant le tractus digestif humain et notamment son estomac qui est son seul réservoir. Sa découverte à la surface de l'épithélium gastrique en 1982 a permis d'établir son rôle dans la genèse de pathologies fréquemment rencontrées en soins primaires. Carcinogène de type I depuis 1994 son éradication est un enjeu majeur de santé publique. Des inhibiteurs de la pompe à protons aux antibiotiques, les recommandations ont évolué de façon permanente. L'antibiorésistance est un mécanisme complexe et dynamique découlant de nos pratiques quotidiennes. Elle est en grande partie responsable de l'échec du traitement d'éradication. De Maastricht I à Maastricht VI les recommandations de ces conférences de consensus à échelle mondiale sont régulièrement mises à jour devant la complexité de la prise en charge. La rédaction de cette mise au point découle de ces constatations. La prévalence croissante des maladies ulcéreuses et d'*HP* ont été le moteur de découvertes scientifiques majeures dont celle du rôle fondamental des cellules pariétales de l'estomac. Après les anti-histaminiques de type 2 c'est le rôle des IPP qui est mis en lumière. Leur capacité à augmenter le pH et ainsi faciliter l'éradication d'*HP* est associée à l'efficacité partielle de l'antibiothérapie et du bismuth. L'analyse des CMI et de l'antibiorésistance permet la rédaction de recommandations adaptées à des situations démographiques et géographiques très variables. La faiblesse du taux d'éradication a conduit à multiplier les associations de molécules avec l'objectif impérieux d'un traitement ciblé adapté à l'antibiogramme. Comparativement le traitement empirique représente une alternative efficace bien que délétère sur le plan microbiologique au vu des prévalences des résistances notamment à la Clarithromycine au niveau mondial. En France les recommandations de traitement reposent sur les conclusions de la HAS et du GEFH, eux-mêmes s'appuyant sur les recommandations issues du dernier consensus Maastricht VI. La galénique du traitement d'éradication et sa tolérance parfois médiocre sont autant de facteurs supplémentaires d'échec. La pertinence du choix des molécules, des doses et du mode d'administration doit être discutée. De nombreuses molécules sont en cours d'étude (P-CAB notamment) afin d'être plus



performants en termes d'efficacité mais aussi de tolérance. Le médecin de soins primaires a toute sa place dans la prise en charge de cette infection complexe.

Summary

Helicobacter Pylori is a gram-negative bacterium colonizing the human digestive tract and in particular its stomach which is its only reservoir. Its discovery on the surface of the gastric epithelium in 1982 established its role in the genesis of pathologies frequently encountered in primary care. A type I carcinogen since 1994, its eradication is a major public health issue. From proton pump inhibitors to antibiotics the recommendations have evolved permanently. Antibiotic resistance is a complex and dynamic mechanism resulting from our daily practices. It is largely responsible for the failure of eradication treatment. From Maastricht I to Maastricht VI, the recommendations of these global consensus conferences are regularly updated in view of the complexity of care. The drafting of this update stems from these observations. The increasing prevalence of ulcerative diseases and HP have been the driving force behind major scientific discoveries such as the fundamental role of parietal cells in the stomach. After anti H-2, the role of PPI is highlighted. Their ability to increase the pH and thus facilitate the eradication of HP is associated with the partial effectiveness of antibiotic therapy and bismuth. The analysis of MICs and antibiotic resistance allows the drafting of recommendations adapted to highly variable demographic and geographical situations. The low eradication rate has led to the multiplication of combinations of molecules with the imperative objective of a targeted treatment adapted to the antibiogram. Comparatively, empirical treatment represents an effective alternative, although harmful from a microbiological point of view, given the prevalence of resistance, in particular to clarithromycin, worldwide. In France, the treatment recommendations are based on the conclusions of the HAS and the GEFH, themselves based on the recommendations resulting from the latest Maastricht VI consensus. The dosage form of the eradication treatment and its poor tolerance are all additional factors of failure. The relevance of the choice of



molecules, doses and mode of administration must be discussed. Many molecules are being studied (P-CAB in particular) in order to be more efficient in terms of efficacy but also tolerance. The primary care physician has a role in the management of this complex infection.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

