

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2020

Thèse n°

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement
Le 16 octobre 2020 à POITIERS
par Mademoiselle **SKLENARD Marguerite**
née le 28 février 1993

**Évaluation de l'intérêt de la double thérapie à doses élevées d'amoxicilline
dans l'éradication de *Helicobacter pylori***

Composition du jury :

Président : Madame MARCHAND Sandrine, Professeur des universités

Directeur de thèse : Monsieur BURUCOA Christophe, Professeur des universités

Membres du jury : Monsieur GREGOIRE Nicolas, Maître de conférences des universités
Monsieur DIAMANTIS Sylvain , Médecin, Praticien hospitalier

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2020

Thèse n°

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement
le 16 octobre 2020 à POITIERS
par Mademoiselle **SKLENARD Marguerite**
née le 28 février 1993

**Évaluation de l'intérêt de la double thérapie à doses élevées d'amoxicilline
dans l'éradication de *Helicobacter pylori***

Composition du jury :

Président : Madame MARCHAND Sandrine, Professeur des universités

Directeur de thèse : Monsieur BURUCOA Christophe, Professeur des universités

Membres du jury : Monsieur GREGOIRE Nicolas, Maître de conférences des universités
Monsieur DIAMANTIS Sylvain , Médecin, Praticien Hospitalier

LISTE DES ENSEIGNANTS DE PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie(HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique(HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie(HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie(HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire(HDR)

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)
- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- 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
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie –réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publicq

- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie –réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie(retraite 01/03/2021)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique(en mission 2020/21)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie –virologie(en cours d'intégration PH)
- BEN-BRIK Éric, médecine du travail(en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (en mission 1 an à/c nov.2020)
- CASTEL Olivier, bactériologie -virologie –hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie –virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Éric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique

- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie(en dispo 1 an)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie(08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie(08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne(24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire(08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

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
- CASTETS Monique, 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
- 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)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- 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
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

À mon président du jury, Madame le professeur Sandrine MARCHAND,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance ainsi que mes plus sincères remerciements.

À mon directeur de thèse, Monsieur le professeur Christophe BURUCOA,

Je vous remercie pour avoir encadrer ce travail ainsi que pour toute l'aide que vous avez su m'apporter lors de la réalisation de ce mémoire. Outre votre appui scientifique, votre gentillesse, votre disponibilité permanente, vos conseils et vos encouragements ont été un soutien hors pair dans l'élaboration de cette thèse. Je vous adresse mes plus sincères remerciements, mon profond respect et toute ma gratitude.

À Monsieur Nicolas GRÉGOIRE, Maître de conférences universitaire,

Un grand merci pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de siéger au sein du jury. Je vous en suis profondément reconnaissante.

À Monsieur Sylvain DIAMANTIS, Médecin, praticien hospitalier,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, je vous adresse mes plus sincères remerciements et toute ma gratitude.

À mes parents,

Aucun mot ne pourrait suffire à exprimer, à leur juste valeur, toute la gratitude et tout l'amour que je vous porte. C'est grâce à votre soutien sans faille, votre bienveillance, vos encouragements de tous les instants et votre amour inconditionnel que j'ai pu en arriver là où j'en suis aujourd'hui.

C'est à vous que s'adressent mes plus profonds remerciements : merci pour votre éducation, merci pour les valeurs et les principes que vous m'avez inculqués, merci pour votre tendresse, votre bonté, votre présence, votre amour, je vous dois tout aujourd'hui.

À mes trois frères,

Merci à tous les trois pour votre accompagnement, votre soutien, vos encouragements permanents, votre bienveillance, et ce, à chacune des étapes de ma vie. Un immense merci pour m'avoir toujours acceptée telle que je suis et pour m'avoir constamment tirée vers le haut. Vous êtes et resterez mes modèles, ma fierté.

À mon grand-père,

Toi qui est un véritable modèle de courage, de détermination et de force de caractère. Un grand merci pour ton accompagnement permanent, ton soutien et ta tendresse. À toi qui vient de fêter tes 100 ans, je te dédie ce mémoire.

À tous mes proches et amis,

À tous mes amis de longue date ainsi qu'à toutes les très belles rencontres de ces dernières années, je vous adresse une infinie reconnaissance, pour m'avoir accompagnée, aidée, soutenue et encouragée tout au long de mes études et de de la réalisation de cette thèse.

J'ai conscience d'avoir énormément de chance de vous compter dans ma vie et d'être si bien entourée aujourd'hui.

Pour tous les merveilleux moments que j'ai pu partager à vos côtés et pour tous ceux qui nous restent encore à vivre ensemble, un immense merci.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE PHARMACIE	4
LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE	5
REMERCIEMENTS	7
TABLE DES MATIÈRES	9
LISTE DES ABBRÉVIATIONS :	12
PARTIE I - GÉNÉRALITÉS.....	13
I) Un peu d'histoire : la découverte de <i>Helicobacter pylori</i>	14
II) Épidémiologie :	15
III) Pouvoir pathogène de <i>H.pylori</i> :.....	17
1) Morphologie de <i>H.pylori</i> :	17
2) Facteurs pathogènes de <i>H.pylori</i> :.....	18
3) Expression clinique de l'infection à <i>H. pylori</i> :.....	19
IV) Outils diagnostic :	20
1) Méthodes invasives :	23
2) Méthodes non invasives :.....	23
V) Traitement de l'infection à <i>H.pylori</i> : recommandations HAS	25
1) Traitement guidé par l'étude de la sensibilité aux antibiotiques :.....	26
2) Traitement probabiliste (en l'absence d'étude de la sensibilité aux antibiotiques) :.....	27
a) Première ligne de traitement recommandée :	27
b) Deuxième ligne de traitement recommandée :.....	27
c) En cas d'échec d'éradication après 2 lignes de traitement :	28
3) Posologie des médicaments chez l'adulte avec fonction rénale normale dans les études analysées :.....	28
4) Contrôle d'éradication systématique au moins 4 semaines après la fin du traitement : ..	28
5) Information et implication du patient :	29
VI) Les limites des recommandations en vigueur pour l'éradication de <i>H.pylori</i> :	32
1) Les effets indésirables des traitements d'éradication :.....	32
2) État actuel des résistances de <i>H. pylori</i> aux antibiotiques :.....	32
a) Résistances à la clarithromycine :	33
b) Résistances au métronidazole :.....	35
c) Résistance à la lévofloxacine.....	36
d) Résistance à l'amoxicilline.....	36
e) Résistance à la tétracycline	37

f) Résistance à la rifabutine	37
-------------------------------------	----

PARTIE II - INTÉRÊT DE L'AMOXICILLINE DANS L'ÉRADICATION DE *H.PYLORI*.38

I) Activité in vitro de l'amoxicilline :	40
II) Résistances à l'amoxicilline :	41
1) Mécanisme d'action de l'amoxicilline :	41
2) Mécanisme de résistance de <i>H.pylori</i> à l'amoxicilline :	41
III) Activité in vivo de l'amoxicilline :	46
1) Pharmacocinétique :	46
a) Les paramètres ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination) :	46
- Absorption :	46
- Distribution :	48
- Métabolisme :	48
- Elimination :	49
2) Pharmacodynamie :	49
3) Dosage dans l'estomac :	50
4) Influence de l'acidité gastrique :	53
a) Intérêt des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	53
b) Métabolisme des IPP :	59

PARTIE III – ACTIVITÉ CHEZ L'HOMME : ESSAIS CLINIQUES61

I) Dual-thérapie :	62
1) Historique de la double thérapie à doses élevées d'amoxicilline :	62
a) Les premiers essais :	62
b) La mise à l'écart de la double thérapie :	63
2) Données actuelles :	64
a) Revue et méta-analyse sur la double thérapie à doses élevées en comparaison avec la quadruple thérapie au bismuth, publiée en février 2019 :	64
b) Mise à jour basée sur une revue systématique et un méta-analyse, publiée en avril 2020 :	66
c) Facteurs de réussite de la double thérapie :	71
d) Limites des études :	73
II) Vonoprazan + amoxicilline :	73
1) Le Vonoprazan :	73
2) Intérêt du Vonoprazan dans l'éradication de <i>H.pylori</i> :	76

CONCLUSION.....	78
BIBLIOGRAPHIE:	83
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	87
RÉSUMÉ :	88
SERMENT DE GALIEN.....	89

LISTE DES ABBRÉVIATIONS :

ADME	Administration, Distribution, Métabolisme, Elimination
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AUC	Area Under the Curve
BID	Twice a Day (Deux fois par jour)
BQT	Quadruple Thérapie au Bismuth
CagA	Gène A associé à la cytotoxine
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
ECR	Essai Clinique randomisé
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de Confiance
IgG	Immunoglobuline G
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Proton
ITT	Intent To Treat
MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
OLGA	Operative Link on Gastritis Assessment
OLGIM	Operative Link on Gastritic Intestinal Metaplasia assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PLP (=PBP)	Protéine de liaison à la pénicilline
PP	Per Protocol
QUID	Four times a Day (quatre fois par jour)
RR	Risque Relatif
RUT	Rapid Urease Test (test rapide à l'urée)
TID	Three times a Day (trois fois par jour)
VacA	Cytotoxine A vacuolante
VPZ	Vonoprazan

PARTIE I - GÉNÉRALITÉS

I. Un peu d'histoire : la découverte de *Helicobacter pylori*

C'est en avril 1982 (1) que deux chercheurs australiens, J. Robin Warren anatomopathologiste et Barry J. Marshall, interne en spécialisation de médecine interne, ont découvert l'existence de *Helicobacter pylori* (*H.pylori*).

En effet, ces derniers isolaient et cultivaient des organismes à partir d'estomacs humains de patients souffrant de différentes maladies gastroduodénales telles que les gastrites et les ulcères.

C'est au retour d'un long week-end de Pâques, que les boîtes de Petri, restées cinq jours à l'étuve au lieu des trois jours habituels, ont révélé la présence de cette bactérie.

C'est ainsi que cette découverte fortuite a révolutionné la conception autour des ulcères duodénaux et gastriques ou encore de la dyspepsie.

Ces maladies qu'on a longtemps pensé être causées par le stress ou la nourriture épicée, étaient en fait essentiellement d'origine infectieuse, causées par *H.pylori*.

Cette découverte leur valut, des années après, le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2005.(2)



Dr. Barry J. Marshall

Dr. J. Robin Warren

Figure 1: Barry J. Marshall et J. Robin Warren(3)

II. Épidémiologie :

L'infection par *H.pylori* est aujourd'hui reconnue comme étant un problème mondial de santé publique.

En effet, elle constitue l'une des infections les plus courantes chez l'homme. On estime qu'environ 50 % de la population mondiale est chroniquement infectée par cette bactérie. Dans le monde entier, la fréquence de l'infection chez les enfants varie d'environ 35 % en Russie à 20 % en Chine et en Pologne, de 12 % en Corée et en Amérique à <10 % en France, en Belgique et en Finlande.(4)

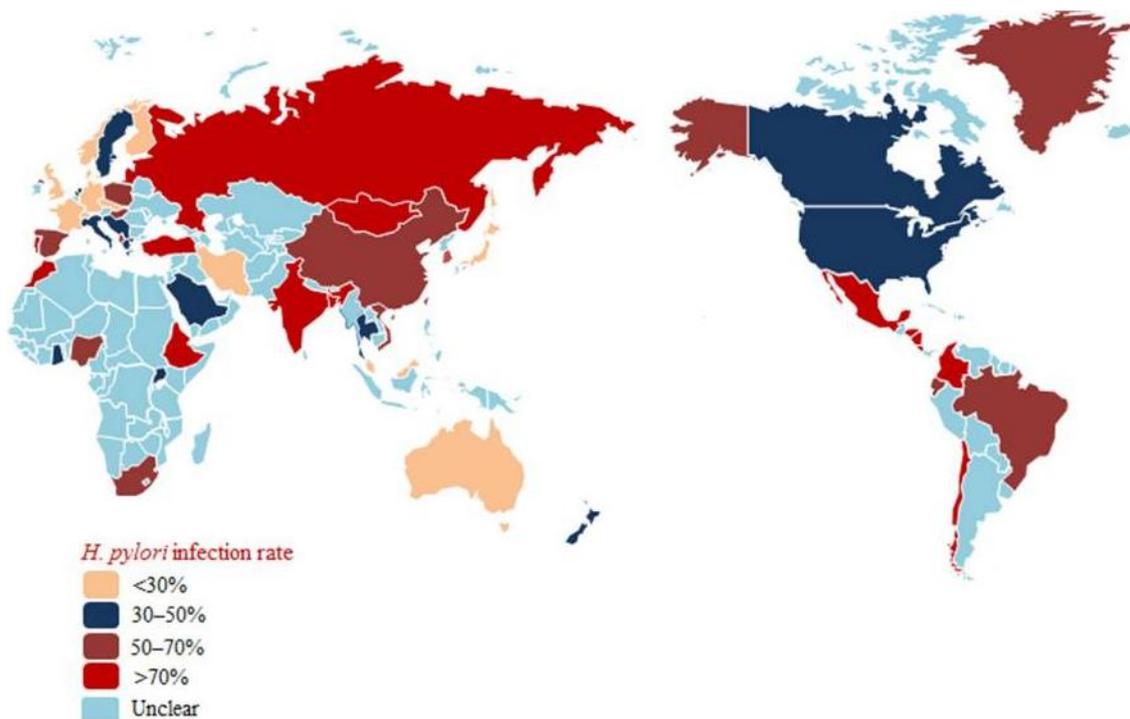


Figure 2: Prévalence de *H.pylori* dans le monde(5)

L'épidémiologie de l'infection, varie d'un pays à l'autre, avec de grandes différences entre les pays en voie de développement et les pays développés.

Ainsi, dans les pays en voie de développement, tels que l'Inde, l'Arabie Saoudite ou encore le Vietnam, la prévalence de l'infection est prédominante et se caractérise par un taux d'acquisition rapide de l'infection avec 80% de personnes infectées avant l'âge de 20 ans. Dans les pays développés tels que le Royaume-Unis, l'Australie et la France, la prévalence de l'infection est moindre et on constate plutôt une prévalence croissante avec l'âge.

Par ailleurs, au sein d'une même population, la prévalence de l'infection à *H.pylori* est inversement liée au statut socio-économique, la principale variable étant le statut pendant l'enfance, période à risque la plus élevée pour la contamination.

Les tentatives pour comprendre les différents taux d'infection dans des sous-groupes de population définis, ont porté sur les différences de statuts socio-économiques définis par la profession, le niveau de revenu familial ainsi que les conditions de vie. Ainsi, la variation de l'acquisition de l'infection au sein d'une même population semble être principalement liée à une exposition différentielle en termes de contexte culturel, de facteurs sociaux, alimentaires et environnementaux, plutôt qu'à des différences de prédispositions génétiques.

Concernant les modes de transmission, il faut noter que *H. pylori* est une véritable "bactérie opportuniste" qui utilise toutes les méthodes possibles pour accéder à l'estomac humain.

Les voies gastro-orales (par exemple, l'exposition aux vomissements) et féco-orales sont considérées comme les principaux moyens de transmission de l'infection.

D'autre part, la bactérie peut également être transmise par l'exposition à des aliments et/ou de l'eau contaminés.

La majorité des données soutiennent l'idée que la transmission se fait principalement au sein des familles et plus particulièrement durant la petite enfance. Ainsi, les contacts étroits et le niveau d'hygiène du ménage semblent être les variables les plus importantes à prendre en compte dans l'acquisition de *H.pylori*.

L'infection à *H.pylori* est la cause la plus fréquente de gastrite chronique, et elle est fortement liée aux ulcères gastriques et au cancer de l'estomac. Bien que l'infection soit

généralement acquise pendant l'enfance, il y a généralement une longue période de latence, les manifestations de la maladie n'apparaissant pas avant l'âge adulte. Le cancer gastrique ne se manifeste généralement pas avant la vieillesse.

C'est donc une infection avec un taux de morbidité élevé, mais un faible taux de mortalité et qui est généralement guérissable par antibiothérapie.(4)

III. Pouvoir pathogène de *H.pylori* :

1) Morphologie de *H.pylori* :

H. pylori est une bactérie gram-négative, mesurant 2 à 4 μm de longueur et 0,5 à 1 μm de largeur. Bien que généralement en forme de spirale, la bactérie peut apparaître sous forme de bâtonnet, tandis que des formes coccoïdes apparaissent après une culture *in vitro* prolongée ou un traitement antibiotique.

L'organisme possède 2 à 6 flagelles unipolaires gainés d'environ 3 μm de longueur, qui portent souvent une ampoule distinctive à leur extrémité. Ces flagelles lui confèrent une motilité et permettent un mouvement rapide dans les solutions visqueuses telles que la couche de mucus recouvrant les cellules épithéliales gastriques.(6)



Figure 3: *H.pylori* vue au microscope(7)

2) Facteurs pathogènes de *H.pylori* :

Plusieurs facteurs contribuent à rendre *H. pylori* pathogène.

Dans un premier temps, *H. pylori* a la particularité de produire une enzyme en quantité importante, l'uréase, qui hydrolyse l'urée en NH_3 et CO_2 . Il a été démontré que cette enzyme jouait un rôle essentiel dans la colonisation de *H. pylori*. En effet, la synthèse d'ammoniac entraîne une augmentation du pH, lui permettant d'être protégée des ions H^+ et de survivre dans l'estomac, à un pH inférieur à 2, là où la plupart des bactéries ne peuvent habituellement subsister. Il a, de plus, été constaté que les bactéries mutantes déficientes en uréase ne sont pas capables de coloniser l'environnement gastrique.

D'autre part, l'uréase cause des dommages à l'épithélium par la production d'ammoniac qui, en conjonction avec les métabolites neutrophiles, forme des agents cancérigènes qui pourraient participer au développement de malignités gastriques.

L'ammoniac est capable de provoquer différentes altérations cellulaires, y compris le gonflement des compartiments intracellulaires acides, des altérations du transport de la membrane vésiculaire, la répression de la synthèse des protéines et de la production d'ATP, et l'arrêt du cycle cellulaire. L'uréase pourrait également aider à recruter des neutrophiles et des monocytes dans la muqueuse et à produire des cytokines pro-inflammatoires.(8)

Par ailleurs, la motilité médiée par le flagelle permet à *H. pylori* de se déplacer vers les cellules de l'épithélium gastrique hôte. Ensuite, des interactions spécifiques entre les adhésines bactériennes et les récepteurs des cellules hôtes conduisent à une colonisation réussie et à une infection persistante.

Enfin, *H. pylori* libère plusieurs protéines/toxines effectrices, dont le gène A associé à la cytotoxine (CagA) et la cytotoxine A vacuolante (VacA), ce qui entraîne des lésions des tissus de l'hôte. De plus, la couche d'épithélium gastrique, qui constitue la principale interface entre *H. pylori* et l'hôte, sécrète des chimiokines pour initier l'immunité innée et activer les neutrophiles, entraînant ainsi l'apparition de maladies cliniques telles que la gastrite et l'ulcère.(9)

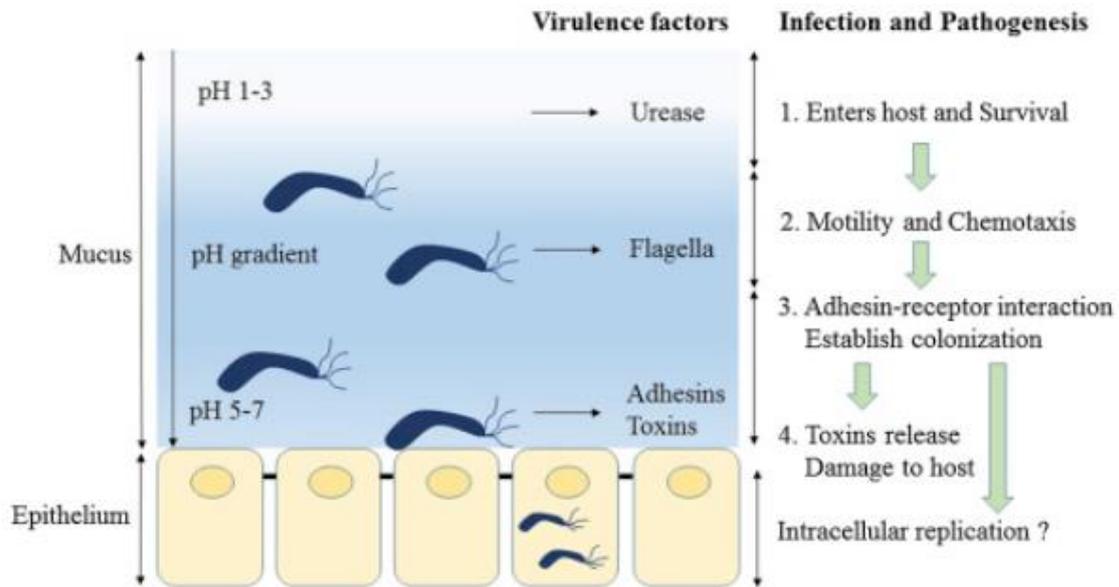


Figure 4: Colonisation et facteurs pathogènes de *H. pylori*(9)

En résumé, quatre étapes sont essentielles pour la colonisation et la pathogénèse de *H. pylori* :

- la survie dans des conditions d'acidité de l'estomac grâce à la synthèse d'uréase
- le déplacement vers les cellules de l'épithélium par une motilité à médiation flagellaire
- la fixation aux récepteurs de l'hôte par des adhésines
- la détérioration des tissus par la libération de différentes toxines

3) Expression clinique de l'infection à *H. pylori* :

L'infection à *H. pylori* peut provoquer une gastrite chronique, un ulcère gastro-duodéal, un lymphome gastrique primaire à cellules B, ou encore indirectement, un adénocarcinome gastrique.

En effet, tous les patients infectés développent des lésions gastriques. Par la suite, environ 17% des patients infectés développent un ulcère gastro-duodéal et un quart de ces patients présentent une complication de l'ulcère.

De nombreux essais ont montré que la rechute de l'ulcère est évitée après la guérison de l'infection.

Des études histologiques et sérologiques ont également montré que l'infection précède la survenue de l'ulcère.

Ainsi, l'infection par *H. pylori* est désormais considérée comme étant l'une des deux causes principales de la survenue d'ulcères gastro-duodénaux (l'autre étant l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens).(4)

IV. Outils diagnostic :(10)

La Haute Autorité de Santé (HAS) préconise de rechercher une infection à *H. pylori* dans les cas suivant :

- Ulcère gastrique ou duodéal (antécédent d'ulcère ou ulcère actif, compliqué ou non).
- Avant la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'aspirine à faible dose en cas d'antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal.
- Dyspepsie chronique avec gastroscopie normale.
- Anémie ferriprive sans cause retrouvée ou résistante à un traitement oral par fer.
- Carence en vitamine B12 sans cause retrouvée.
- Facteurs de risque de cancer gastrique :
 - ➔ personne apparentée à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) ;
 - ➔ patient ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch) ;
 - ➔ patient ayant eu une gastrectomie partielle ou un traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques ;
 - ➔ patient avec lésions prénéoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie).
- Lymphome gastrique du MALT.
- Patient devant avoir une intervention bariatrique, isolant une partie de l'estomac.
- Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte.

Pour cela, il existe deux types de méthodes permettant de diagnostiquer une infection à *H.pylori*.

On a d'une part, l'approche invasive ayant recours à la fibroscopie gastrique avec biopsies et d'autre part, l'approche non invasive regroupant les tests diagnostiques ne nécessitant pas de fibroscopie gastrique.

Le choix de la méthode diagnostique dépend du type de cas auquel on est confronté.

Conduite à tenir en cas de suspicion d'infection à *H. pylori*

RECHERCHE D'UNE INFECTION À *H. PYLORI*

Personnes ou patients sans symptôme digestif :

- < 40-45 ans, apparentés à un patient ayant eu un cancer gastrique ;
- ou avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ;
- ou avec purpura thrombopénique immunologique.

Patients avec symptômes orientant vers une pathologie digestive haute notamment :

- syndrome ulcéreux ;
- dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme (dont dysphagie, amaigrissement, anémie) ;
- anémie ferriprive ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée.

Patients avec facteurs de risque de cancer gastrique :

- personnes > 40-45 ans, apparentées à un patient ayant eu un cancer gastrique ;
- autres facteurs de risque.

Lymphome gastrique du MALT

Intervention bariatrique prévue

Sérologie *H. pylori*

NÉGATIF

Pas d'infection active

POSITIF
ou douteux

Gastroscopie et/ou étude
de la sensibilité aux antibiotiques
non réalisées

Gastroscopie avec biopsies
[analyse anatomopathologique + bactériologique (si disponible)]

POSITIF

NÉGATIF

Pas d'infection active

Étude sensibilité aux antibiotiques
(si disponible)

TRAITEMENT PROBABILISTE

TRAITEMENT GUIDÉ

1) Méthodes invasives :

Dans les cas nécessitant la réalisation d'une gastroscopie, la réalisation systématique de biopsies gastriques permet de rechercher une infection à *H.pylori* et des lésions préneoplasiques. Elle permet également de réaliser l'examen bactériologique avec évaluation de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques, s'ils sont disponibles.

En l'absence de contre-indications aux biopsies, il est recommandé de pratiquer :

- pour l'examen anatomopathologique : au moins 5 biopsies gastriques (2 au niveau de l'antrum, 1 au niveau de l'angle et 2 au niveau du corps) pour le diagnostic de l'infection (de préférence par immunohistochimie) et pour étude de l'activité inflammatoire, de l'atrophie et de la métaplasie intestinale (nouvelles classifications OLGA1 ou OLGIM2 permettant d'évaluer le risque d'évolution vers un cancer gastrique en fonction du degré d'étendue et de sévérité des lésions préneoplasiques);
- et pour l'examen bactériologique avec évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, s'ils sont réalisables : 2 biopsies supplémentaires (au niveau de l'antrum et du corps) à envoyer au laboratoire de bactériologie en milieu de transport spécifique.

Ces biopsies multiples augmentent la sensibilité et ainsi, l'efficacité de l'examen.

Elles sont ensuite fixées dans le formol puis, la coloration de Giemsa modifiée ou de crésyl violet facilite la reconnaissance de la bactérie au microscope.

Sa sensibilité élevée en fait l'examen de référence pour le diagnostic invasif de l'infection.

2) Méthodes non invasives :

En dehors des indications de la gastroscopie, les méthodes non invasives sont la sérologie, le test respiratoire à l'urée marquée et la recherche d'antigènes dans les selles.

- **La sérologie** est indiquée pour la recherche de *H. pylori* avant traitement (choix de réactifs avec sensibilité/spécificité $\geq 90\%$).

L'objectif de la sérologie est d'éviter la gastroscopie chez les patients *H. pylori* négatifs qui ont peu de risque d'avoir une lésion sévère à la gastroscopie et d'orienter les patients *H. pylori* positifs vers un bilan gastroscopique. En cas de sérologie positive, la réalisation d'une gastroscopie est recommandée car elle permet de confirmer le

diagnostic d'infection mais surtout de détecter et prendre en charge d'éventuelles lésions préneoplasiques induites par la bactérie. Elle permet également de réaliser l'examen bactériologique avec évaluation de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques, s'il est réalisable.

La sérologie détecte des IgG. Elle n'est pas indiquée pour contrôler l'éradication, les anticorps pouvant persister des mois, voire des années après éradication de la bactérie. Il est inutile de répéter un test sérologique.

- **Le test respiratoire** à l'urée marquée est performant pour le diagnostic avant traitement et pour le contrôle d'éradication mais il n'est remboursé que pour le contrôle d'éradication. Ce test repose sur la mise en évidence de l'activité uréase de *H.pylori* dans l'estomac. Il s'achète en pharmacie (Héli-Kit®) et se réalise en laboratoire d'analyses médicales.

Cette méthode permet d'identifier une infection active avec d'excellentes performances. Il est utilisable pour le diagnostic et est fortement recommandé pour le contrôle de l'éradication. Le sujet doit être à jeun depuis la veille, au repos, sans boire, ni manger, ni fumer pendant le test. Sa sensibilité élevée en fait l'examen de référence pour le diagnostic invasif de l'infection.

- **La recherche d'antigènes dans les selles** est performante pour le diagnostic avant traitement et pour le contrôle d'éradication. C'est une méthode Elisa qui est utilisée pour chercher non plus les anticorps dirigés contre *H. pylori* mais les antigènes de *H. pylori* dans les selles.(9)

En revanche, celle-ci n'est pas remboursée.

Dans certaines situation particulières, la sérologie est recommandée quand les autres examens (test respiratoire à l'urée marquée, recherche d'antigène fécal, examen des biopsies gastriques) sont moins performants : ulcère hémorragique, atrophie gastrique, lymphome du MALT, utilisation d'antibiotiques dans les 4 dernières semaines, utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans les 2 dernières semaines.

Il y a certaines précaution à respecter dans la réalisation de ces méthodes diagnostiques. En effet, à l'exception de la sérologie, ces méthodes doivent être réalisées au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des antisécrétoires (IPP ou anti-H2).

V. Traitement de l'infection à *H.pylori* : recommandations HAS (11)

Tout d'abord, avant toute mise en place d'un traitement d'éradication, il est indispensable d'avoir démontré la présence de l'infection à *H. pylori*.

Il faut également avoir à l'esprit que le traitement n'est pas urgent. Ainsi, en cas de grossesse ou d'allaitement, le traitement doit être différé.

Par ailleurs, une fois l'infection diagnostiquée, le traitement doit être guidé dans la mesure du possible en fonction de la résistance aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine, en pleine expansion ces dernières années.

Pour cela, la détermination de la sensibilité de la souche de *H. pylori* aux antibiotiques repose sur la culture des biopsies gastriques avec antibiogramme permettant d'évaluer la sensibilité à tous les antibiotiques et de guider leur choix ou sur la PCR qui détecte les mutations conférant la résistance à la clarithromycine.

En l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement sera à défaut probabiliste.

Le succès du traitement repose sur l'information et l'implication du patient (importance de l'adhésion au traitement et de la prise de celui-ci jusqu'à son terme) et l'organisation de la prise en charge coordonnée entre gastro-entérologue et médecin traitant.(11)

1) Traitement guidé par l'étude de la sensibilité aux antibiotiques :

Lorsque l'on dispose d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques chez un patient, le traitement recommandé est une trithérapie guidée associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et deux antibiotiques pendant 10 jours.

Il y a alors différents types de situations possibles que l'on va détailler ci-dessous :

- En cas de sensibilité à la clarithromycine, la prescription d'une trithérapie associant un IPP, amoxicilline et clarithromycine, est préconisée.
- En cas de résistance à la clarithromycine, c'est la prescription d'une trithérapie associant un IPP, amoxicilline et lévofloxacine (si souche sensible) qui est préconisée. À défaut de sensibilité à la lévofloxacine, la prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth » associant oméprazole, sel de bismuth, tétracycline et métronidazole est recommandée.
 - ➔ En France, une spécialité, Pylera®, est une association de sous-citrate de bismuth potassique, tétracycline et métronidazole. En association à l'oméprazole, elle a l'AMM chez les patients infectés par *H. pylori* ayant un ulcère gastrique ou duodéal actif ou en cas d'antécédent d'ulcère.
 - ➔ Pylera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) comprenant notamment un programme national de surveillance renforcée, avec pour objectif de surveiller les effets indésirables neurologiques potentiellement liés au bismuth et pouvant évoquer une encéphalopathie au bismuth. Il est important de ne pas dépasser 10 jours de traitement. La survenue de signes neurologiques impose son arrêt immédiat.
- En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline et de souche sensible à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie associant un IPP, clarithromycine et métronidazole.
- En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline et de résistance à la clarithromycine, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth ».
- En cas d'échec, recours à un avis spécialisé (Centre national de référence des Campylobacters et Hélicobacters).

2) Traitement probabiliste (en l'absence d'étude de la sensibilité aux antibiotiques) :

a) Première ligne de traitement recommandée :

- Quadrithérapie « concomitante » de 14 jours associant un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole. La quadrithérapie « concomitante » remplace le traitement « séquentiel » en raison d'une meilleure efficacité, notamment sur les souches de *H. pylori* résistantes à la clarithromycine.

OU

- Quadrithérapie « avec bismuth » de 10 jours associant l'oméprazole avec un sel de bismuth, la tétracycline et le métronidazole.

La quadrithérapie avec bismuth est à privilégier en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie à l'amoxicilline.

b) Deuxième ligne de traitement recommandée :

- Ne pas prescrire de nouveau la quadrithérapie utilisée en 1ère ligne et vérifier l'observance.
- Chez les patients ayant reçu une quadrithérapie « concomitante » en 1ère ligne, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth ».
- Chez les patients ayant reçu une quadrithérapie « avec bismuth » en 1ère ligne, prescription d'une quadrithérapie « concomitante ».
- Après échec d'un traitement par quadrithérapie « avec bismuth » chez un patient allergique à l'amoxicilline, prescription d'un traitement orienté par l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques.

c) En cas d'échec d'éradication après 2 lignes de traitement :

- Réalisation d'une gastroscopie avec biopsies pour étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques par culture avec antibiogramme.
- Prescription d'un traitement orienté suivant un avis spécialisé (Centre national de référence des Campylobacters et Hélicobacters).

3) Posologie des médicaments chez l'adulte avec fonction rénale normale dans les études analysées :

- Amoxicilline : 1 g matin et soir.
- Clarithromycine : 500 mg matin et soir.
- Lévofloxacine : 500 mg/jour en 1 prise.
- Métronidazole : 500 mg matin et soir.
- Pylera® : 3 gélules 4 fois/jour (après les repas du matin, du midi, du soir et au coucher, avec un grand verre d'eau) associé à oméprazole 20 mg matin et soir en insistant sur l'importance de l'observance de cette prise 4 fois/jour.
- IPP : une dose matin et soir (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, rabéprazole 20 mg) pendant le repas.

4) Contrôle d'éradication systématique au moins 4 semaines après la fin du traitement :

Le contrôle de l'éradication doit être réalisé systématiquement après chaque ligne de traitement.

- Le test respiratoire à l'urée marquée est une méthode performante pour contrôler l'efficacité de l'éradication à condition d'être réalisé au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP.

- La recherche d'antigène fécal est une alternative au test respiratoire mais ce test n'est pas remboursé.

5) Information et implication du patient :

Il est essentiel que le patient soit informé par le professionnel de santé des inconvénients et des principaux effets indésirables du traitement proposé, ces derniers étant fréquents.

Les principaux effets secondaires le plus souvent retrouvés sont des troubles digestifs (dont nausées, diarrhées, vomissements, altération du goût, dyspepsie), des céphalées et des vertiges.

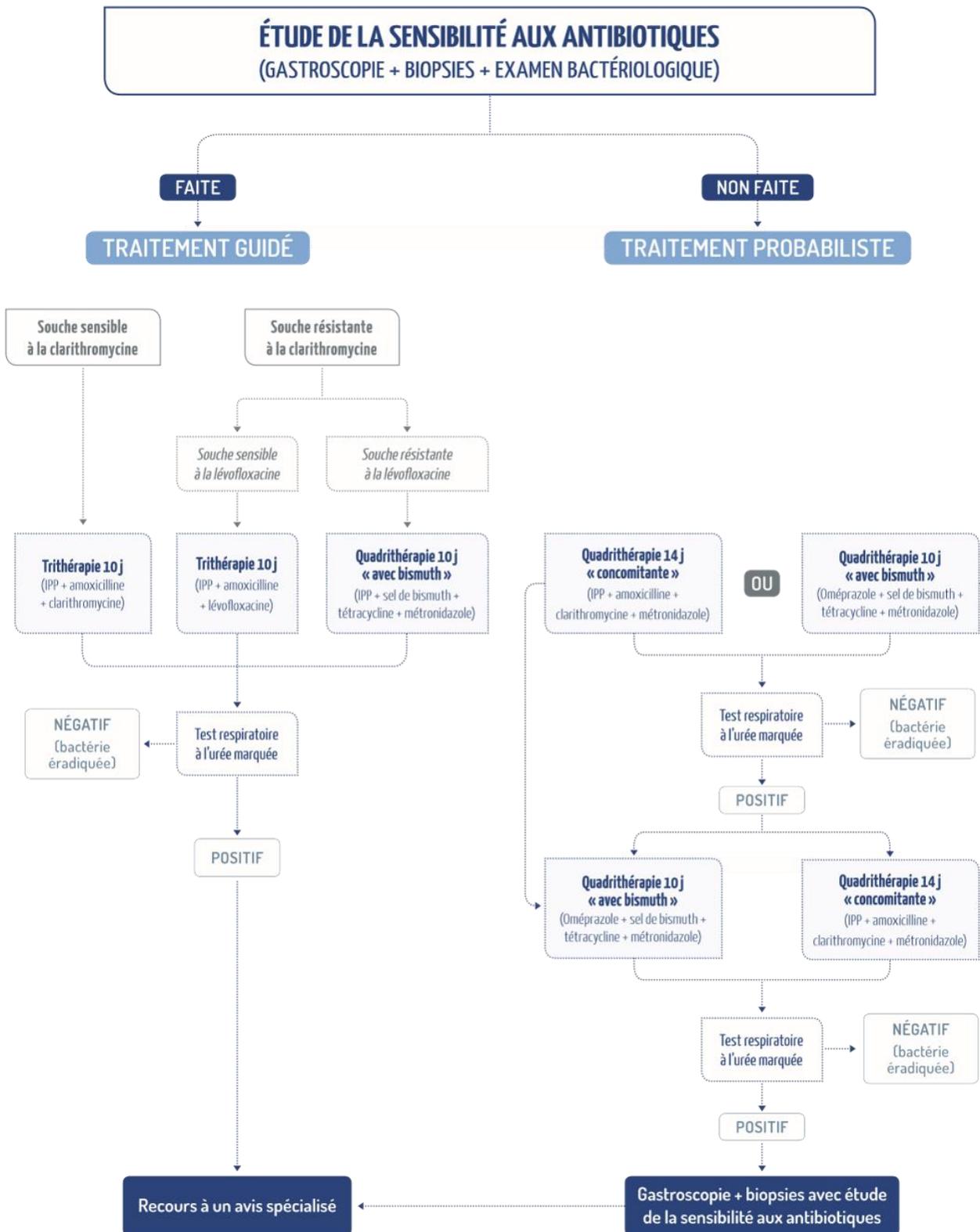
Il faut également informer le patient sur :

- les modalités du traitement proposé (molécule, posologie, nombre de prises journalières, délai par rapport aux repas, etc.) ainsi que les précautions à prendre (attention à l'effet antabuse en cas d'absorption d'alcool lors de la prise de métronidazole ou de Pylera[®], prévention de la photosensibilisation lors de la prise de lévofloxacine ou Pylera[®]) ;
- la nécessité de bien prendre le traitement jusqu'à son terme pour une efficacité optimale et de prévenir son médecin en cas d'effets indésirables ;
- l'importance du contrôle d'éradication compte tenu des taux de résistances observés en France ;
- les conditions et les modalités de réalisation du contrôle d'éradication par test respiratoire à l'urée marquée ;
- l'importance d'une recherche de l'infection à *H. pylori* chez ses proches (parents, frères/sœurs, enfants), en présence de lésions précancéreuses ou cancéreuses au niveau de l'estomac.

L'information du patient joue un rôle clé dans la bonne observance du traitement. Il est donc souhaitable que les différents professionnels de santé s'assurent de la bonne compréhension par le patient des informations délivrées.

Il est également recommandé de favoriser la participation du patient à la prise de décision concernant les modalités du diagnostic, du traitement et de son suivi, en prenant en compte leurs valeurs et préférences.

Algorithme de traitement en cas d'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte*



* Cet algorithme ne s'applique pas à la femme enceinte ou allaitante.

Figure 1 : Recommandations HAS(11)

VI. Les limites des recommandations en vigueur pour l'éradication de *H.pylori* :

1) Les effets indésirables des traitements d'éradication :

Une des causes principales d'échec de l'éradication de *H. pylori* repose sur une mauvaise observance, non seulement antibiotique, mais également antisécrétoire. Une des principales causes de non-observance est l'apparition d'effets indésirables liée à ces différents traitements.(12)

En effet, avec Pylera® par exemple, les effets indésirables suivants sont quasiment systématiques : selles anormales (de coloration noire), diarrhée, nausées, goût métallique dans la bouche. De plus, des vomissements, des douleurs abdominales, constipation, bouche sèche, étourdissements, somnolences ou encore élévation des transaminases sont fréquemment observés.(13)

Il faut rajouter à cela la prise contraignante de Pylera® qui s'élève à 12 gélules par jours (réparties en 4 prises de trois gélules après chaque repas) couplées à la prise d'un inhibiteur de la pompe à proton matin et soir, et cela sur une période de 10 jours.(11)

Ainsi, l'accumulation de ces effets secondaires couplée à la difficulté de prise du traitement, poussent, bien souvent, le patient à arrêter le traitement au bout de deux à trois jours seulement.

Or, il convient de rappeler que la mauvaise observance d'un traitement antibiotique est en partie responsable de l'émergence des résistances bactériennes.(12)

2) État actuel des résistances de *H. pylori* aux antibiotiques :

Une autre cause majeure de l'échec du traitement d'éradication est l'émergence de nombreuses résistances vis-à-vis des divers antibiotiques utilisés dans ce traitement.

On distingue la résistance primaire aux antibiotiques évaluée avant traitement (aucun traitement d'éradication de *H.pylori* reçu au préalable) de la résistance secondaire acquise après traitement d'éradication.

Les principaux antibiotiques inducteurs de résistance sont les macrolides telle que la clarithromycine et les nitro-imidazolés tel que le métronidazole.(14)

	Primary resistance (n = 266)		Secondary resistance (n = 115)	
	No. Resistant	% Resistant (95% CI)	No. Resistant	% Resistant (95% CI)
Clarithromycin	59	22.2 (17.3–27.7)	85	73.9 (64.9–81.7)
Levofloxacin	41	15.4 (11.3–20.3)	17	14.8 (8.9–22.6)
Metronidazole	121	45.9 (39.8–52.1)	90	78.3 (69.6–85.4)
Tetracycline	0	0	0	0
Rifamycin	2	0.7 (0.1–2.7)	1	0.9 (0–4.7)
Amoxicillin	2	0.7 (0.1–2.0)	0	0

Figure 5 : Prévalence de la résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques en France en 2014 en fonction de l'absence de traitement d'éradication (résistance primaire) ou d'un traitement antérieur (résistance secondaire)(14)

a) Résistances à la clarithromycine :

La résistance à la clarithromycine est une des plus préoccupante dans l'éradication de *H.pylori*. Selon une étude multicentrique réalisée en 1998, le taux moyen de résistance à la clarithromycine était d'environ 10 % en Europe .(15)

En France, on a constaté une augmentation de la fréquence de cette résistance au cours de la décennie écoulée. En effet, cette dernière est passée de moins de 10 % au début des années 1990 à 13 % en 1997, puis à 21 % en 2001.(15)

En 2018, le pourcentage de résistance primaire à la clarithromycine chez *H.pylori* en France stagnait autour de 20%, la prévalence de la résistance secondaire étant encore plus élevée (autour de 65 à 80%).(16)

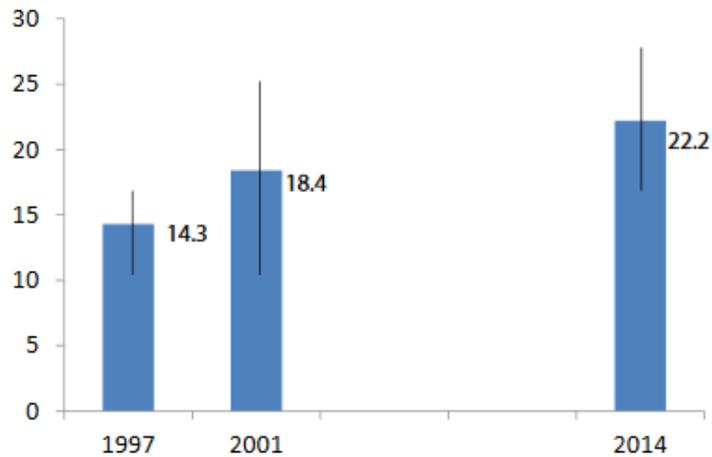


Figure 6 : Évolution de la résistance primaire à la clarithromycine dans des souches d'*Helicobacter pylori* isolées, en France.(14)

Face à ce fléau, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a désigné *Helicobacter pylori* résistant à la clarithromycine comme une priorité élevée pour la recherche et le développement des antibiotiques en 2017.(17)

Différents mécanismes peuvent expliquer l'apparition de ces résistances.

Tout d'abord, une des principales causes de résistance primaire de *H.pylori* à la clarithromycine est une mutation au niveau de l'ADN qui code l'ARN ribosomique de la bactérie. En effet, son action antibactérienne repose sur son interaction avec la boucle peptidyl transférase du domaine V de la molécule d'ARN ribosomique 23S, lui permettant d'inhiber la synthèse des protéines bactériennes. Ainsi, des mutations ponctuelles au niveau de ce domaine V de l'ARN ribosomique 23S peuvent restreindre l'affinité entre la clarithromycine et la boucle peptidyl transférase de la bactérie. Cela entraîne alors l'inhibition de l'interaction entre la clarithromycine et l'ARN ribosomique 23S de *H.pylori*, provoquant ainsi l'apparition d'une résistance.

Enfin, des altérations au niveau des protéines de la membrane externe de *H.pylori* peuvent également contribuer, dans une moindre mesure, à l'apparition d'une diminution de sensibilité.(5)

b) Résistances au métronidazole :

Dans l'ensemble, les taux de résistance au métronidazole ont augmenté dans de nombreux pays. La prévalence de la résistance de *H. pylori* au métronidazole varie de 20 à 40 % en Europe et aux États-Unis. Une prévalence plus élevée a été signalée dans les pays en voie de développement (50 à 80 %), par exemple au Mexique (76,3 %). Enfin, la prévalence tend à être plus faible au Japon (9 à 12 %).(18)

Les causes d'apparition de résistance au métronidazole sont également multiples.

Tout d'abord, le métronidazole est un nitro-imidazole synthétique. Il est activé par un processus de transfert d'un ou deux électrons, pouvant induire la formation de radicaux nitro et superoxyde, de dérivés nitroso et de l'hydroxylamine, conduisant à la destruction de la structure hélicoïdale de l'ADN bactérien. Ce processus est particulièrement actif chez les bactéries anaérobies.

Il a été constaté que l'apparition de mutations de *rdxA*, un gène qui code une nitro-réductase NADPH insensible à l'oxygène, constitue la principale cause de la résistance de *H. pylori* au métronidazole. En outre, l'inactivation de *frxA* (codant pour la NADPH flavinoydoréductase) et de *fdxB* (codant pour la protéine de type ferrédoxine) peut également induire une résistance d'*H. pylori* au métronidazole.(5)

Récemment, *Mehrabadi et al.* ont évalué le rôle de la pompe d'efflux de la famille de la division cellulaire de nodulation de la résistance (RND) dans la résistance au métronidazole de *H. pylori* en utilisant la RT-PCR. Ils ont ainsi signalé que des quantités excessives de métronidazole augmentaient les niveaux d'expression génétique des homologues de la protéine de la membrane externe des pompes RND. Cette étude a proposé que la famille des pompes d'efflux RND pourrait être impliquée dans la résistance au métronidazole des isolats cliniques de *H. pylori*.(5)

c) Résistance à la lévofloxacine

La prévalence de la résistance à la lévofloxacine varie d'un pays à l'autre. Par exemple, en Chine et en Italie, les taux de résistance à la lévofloxacine sont respectivement de 34,5% et 22,1%. De façon surprenante, une étude récente aux États-Unis a démontré un taux élevé de résistance à la lévofloxacine de 31,9%.(18)

Par ailleurs, en France, l'étude réalisée en 2016 par A. Ducournau indique un taux de résistance à la lévofloxacine de 15,4%.(14)

Enfin, dans cinq pays d'Europe de l'Est, le taux de résistance à la lévofloxacine était similaire (3,9 %).(18)

La lévofloxacine appartient à la famille des fluoroquinolones et exerce des effets antibactériens par son interaction avec l'ADN gyrase (codé par *gyrA* et *gyrB*). Les mutations ponctuelles dans les régions de *gyrA* déterminant la résistance aux quinolones peuvent restreindre ce processus, ce qui contribue à l'apparition de résistances de *H.pylori* à la lévofloxacine à des niveaux faibles et élevés. Les mutations les plus courantes dans les souches résistantes à la lévofloxacine étaient celles aux positions 87, 88, 91, 97 de *gyrA*. De plus, *Rimbara et al.* ont plus récemment proposé qu'une mutation *gyrB* à la position 463 pourrait également avoir contribué à la résistance aux fluoroquinolones chez *H. pylori*.(5)

d) Résistance à l'amoxicilline

La résistance à l'amoxicilline est un phénomène rare, la prévalence étant < 1% à l'échelle mondiale.

L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines. Elle interagit étroitement avec les protéines de liaison à la pénicilline (PBP) et inhibe la synthèse de la paroi cellulaire, entraînant ainsi une lyse bactérienne. À ce jour, l'expression de plusieurs PBP a été signalée chez *H. pylori*. Le mécanisme le plus courant conduisant à une résistance modérée ou faible à l'amoxicilline était l'apparition de mutations ponctuelles dans le gène *pbp 1A*.

Il a également été constaté que des mutations au niveau des gènes codant pour *pbp 2*, *pbp 3*, *hefC*, *hopC* et *hofH* pouvaient être liées à la résistance de *H. pylori* à l'amoxicilline.(5)

e) Résistance à la tétracycline

La tétracycline est un antibiotique appartenant à la famille des macrolides. Elle restreint la liaison du codon et de l'anticodon au niveau de la sous-unité 30S des ribosomes, entraînant ainsi, l'inhibition de la synthèse des protéines.

La résistance à la tétracycline est principalement causée par des mutations ponctuelles du tet-1 dans l'ARNr 16S. Par ailleurs, le nombre de mutations AGA (926-928) est également étroitement lié au niveau de résistance à la tétracycline. Les mutations à une ou deux paires de bases n'ont entraîné qu'une faible résistance à la tétracycline, tandis que les mutations AGA (926-928) de l'ADNr 16S à trois paires de bases ont entraîné une résistance.

En outre, *Anoushiravani et al.* ont signalé qu'en présence de cyanure de carbonyle m-chlorophénylhydrazone, un inhibiteur de la force motrice des protons, la concentration minimale inhibitrice de la tétracycline diminuait. Cette étude a indiqué que les mécanismes d'efflux dépendant de la force motrice des protons pourraient être impliqués dans la résistance des isolats cliniques de *H. pylori* à la tétracycline.(5)

f) Résistance à la rifabutine

La rifabutine exerce des effets bactéricides par sa combinaison avec l'ARN polymérase ADN-dépendante et l'inhibition du processus de transcription.

Une mutation ponctuelle de *rpoB* (sous-unités bêta codantes de l'ARN polymérase) semble être associée à la résistance à la rifabutine.(5)

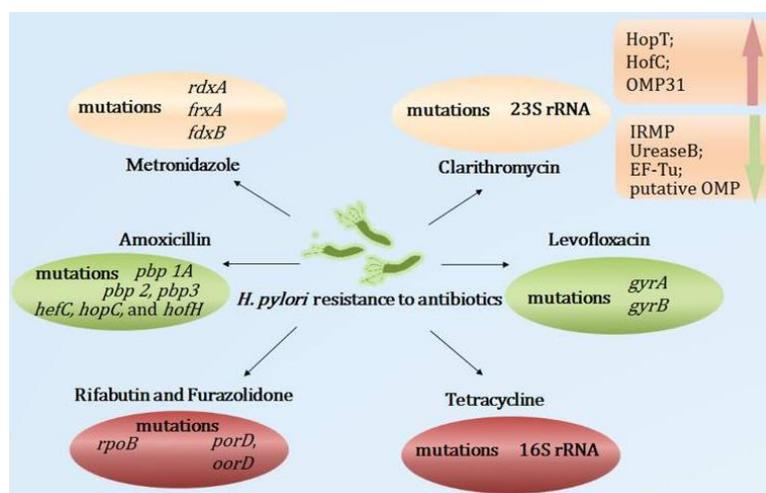


Figure 7: Schéma illustrant l'ensemble des résistances de *H. pylori* aux antibiotiques(5)

**PARTIE II - INTÉRÊT DE L'AMOXICILLINE DANS
L'ÉRADICATION DE *H.PYLORI***

I) Activité *in vitro* de l'amoxicilline :

L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des aminopénicillines.

Rappelons que pour évaluer l'activité antibactérienne d'un antibiotique contre une bactérie donnée, il convient de déterminer sa concentration minimale inhibitrice (CMI).

La CMI est définie comme étant la concentration minimale d'antibiotique empêchant une suspension claire de 10^5 unités formatrices de colonies (UFC) de bactéries/mL, de devenir trouble après une mise en incubation d'une nuit.

Ainsi, les souches bactériennes sensibles à un antibiotique auront des CMI relativement faibles tandis que les souches résistantes auront des CMI relativement élevées. La CMI de rupture est la CMI qui sépare les souches sensibles et les souches résistantes. Elle permet de distinguer deux populations disparates : une population dont la CMI est inférieure au point de rupture (c'est-à-dire sensible) et une autre dont la CMI est supérieure au point de rupture (c'est-à-dire résistante).(19)

Pour chaque espèce bactérienne ont été déterminés des seuils de CMI permettant de définir sensibilité et résistance. Pour *H. pylori* il n'y a pas de seuils recommandés par le CA-SFM car la résistance est exceptionnelle mais l'EUCAST propose le seuil de 0.125 mg/l. L'amoxicilline a une CMI₉₀ voisine de 0,12 mg/l vis-à-vis de *H.pylori*. Elle présente donc une sensibilité importante à l'amoxicilline *in vitro*.(20)

Par ailleurs, cette activité antibactérienne est dépendante du pH. Ainsi, elle est influencée positivement par le changement du pH avec une augmentation de 10 à 20 fois des valeurs de la CMI pour un pH passant de 5,5 à 7,5.(21) L'amoxicilline a donc une activité optimale à pH neutre et perd au contraire ses propriétés à pH acide.

II) Résistances à l'amoxicilline :

1) Mécanisme d'action de l'amoxicilline :

Comme évoqué précédemment, l'amoxicilline appartient à la classe antibiotique des bêtalactamines. Elle fait, plus précisément, partie de la famille des pénicillines à spectre élargi, c'est-à-dire active sur un plus grand nombre de germes que la pénicilline simple.

Elle agit en bloquant la synthèse du peptidoglycane (ou mucopeptide, ou muréine), qui est le polymère majeur spécifique de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

Ce blocage intervient par inhibition de certaines enzymes responsables de la transpeptidation, étape essentielle de la synthèse du peptidoglycane. Ces enzymes sont collectivement appelées PLP (Protéines Liant la Pénicilline). On les retrouve insérées dans la partie externe de la membrane cytoplasmique bactérienne.

Ainsi, pour être active, l'amoxicilline va devoir atteindre sa cible en pénétrant dans la paroi bactérienne afin de se fixer sur les PLP.(22)

L'arrêt de la synthèse du peptidoglycane, qui résulte de la fixation sur les PLP, va alors entraîner un arrêt de la croissance bactérienne qui correspond à l'effet bactériostatique de l'antibiotique. L'action bactéricide de l'amoxicilline sur les bactéries sensibles est liée à une dégradation du peptidoglycane qui conduit à une lyse de la bactérie.(22)

2) Mécanisme de résistance de *H.pylori* à l'amoxicilline :

La résistance de *H.pylori* à l'amoxicilline est un phénomène qui reste exceptionnel (< 1%), et ce, malgré des années d'utilisation de cette molécule.(23)

De façon générale, la résistance aux β -lactamines par des bactéries gram-négatives peuvent avoir différentes causes. Le plus souvent, la résistance est due à la production de β -lactamase(s), soit codée(s) par des chromosomes, soit, plus souvent, médiée(s) par des plasmides. D'autres mécanismes importants tels que des altérations des protéines de liaison

à la pénicilline (PBP=PLP), une diminution de la perméabilité de la paroi bactérienne, des pompes d'efflux actives des bactéries gram négatives ou encore des combinaisons de ces différentes stratégies peuvent également être à l'origine de ces résistances.

Ainsi, des études ont été mises en place afin de comprendre par lequel de ces mécanismes, *H.pylori* pouvait devenir résistante à l'amoxicilline.

Pour cela, une souche de *H.pylori* résistante à l'amoxicilline a été sélectionnée à partir de la culture d'une souche sensible à l'amoxicilline. En effet, la souche *H.pylori* a été exposée à des concentrations de plus en plus élevées d'amoxicilline, ce qui a entraîné une multiplication par 133 de la CMI, passant ainsi de 0,03 à 0,06 µg/ml à 4 à 8 µg/ml, rendant alors la souche résistante à l'amoxicilline.

Cette résistance est ensuite restée stable au congélateur pendant une durée d'environ 6 mois et a conféré une résistance croisée à sept autres antibiotiques de la famille des β-lactamines.

Lors de l'analyse de la souche, l'activité de la β-lactamase n'a pas été détectée dans cette souche résistante à l'amoxicilline. En effet, l'activité de la β-lactamase n'a été détectée ni dans la souche résistante ni dans la souche sensible à l'amoxicilline.

Par ailleurs, l'analyse de l'absorption de la pénicilline G marquée au 14C a montré une diminution significative de l'absorption de l'antibiotique marqué par la souche résistante par rapport à la souche sensible. Celle-ci n'a, toutefois, pas été affectée par le prétraitement au cyanide m-chlorophénylhydrazone carbonyle, éliminant ainsi la possibilité d'un mécanisme d'efflux dans la souche résistante.

D'autre part, l'analyse des profils de la protéine de liaison à la pénicilline (PLP) générés à partir de membranes bactériennes isolées de la souche parentale sensible à l'amoxicilline et de la souche résistante, a révélé une diminution significative du marquage de la PBP 1 par l'amoxicilline biotinylée dans la souche résistante.

En revanche, aucune diminution significative du marquage de PBP 2 ou PBP 3 n'a été observée dans la souche résistante lors de ces expériences.

Rappelons que ces PLP sont un ensemble d'enzymes impliquées dans la synthèse de la couche de peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne et comprennent les transpeptidases, les transglycosylases, les endopeptidases et les carboxypeptidases.

Les premières études sur *H. pylori* ont indiqué la présence de trois PLP de poids moléculaire élevé, appelées PBP1A, PBP2 et PBP3. Plus tard, un quatrième PLP de faible poids moléculaire, PBP4, a été identifié, puis cinq autres PLP potentiels.(24)

Il semblerait, d'après les études sur la souche résistante que la résistance à l'amoxicilline chez *H. pylori* soit due, au moins en partie, à une altération de la PBP1A.

Ainsi, la liaison covalente des antibiotiques β -lactamines à divers PBP entraîne l'incapacité de la bactérie à construire une paroi cellulaire complète, ce qui conduit finalement à la lyse et à la mort des cellules.

C'est pourquoi les altérations de ces PBP qui affectent la capacité de liaison des β -lactames peuvent conférer une résistance de la bactérie à ces antibiotiques, comme c'est le cas pour *H.pylori* avec l'amoxicilline.(25)

D'autre part, une étude coréenne a été réalisée afin d'évaluer l'impact de cette résistance à l'amoxicilline sur les taux d'éradication de *H.pylori*.

Pour se faire, des souches de *H.pylori* ont été isolées à partir d'une biopsie de la muqueuse gastrique obtenue auprès de 113 coréens, n'ayant aucun historique d'éradication.

La sensibilité des isolats de *H.pylori* à l'amoxicilline, la clarithromycine, le métronidazole, la tétracycline, la lévofloxacine ainsi qu'à la moxifloxacine a été examinée conformément à la méthode de dilution de l'agar.

Tous ces patients ont ensuite été traités avec le même régime, la triple thérapie à base d'amoxicilline, de clarithromycine et d'un IPP.

Or, les résultats de cette étude s'avèrent être plutôt surprenants.

En effet, les taux d'éradication étaient de 94,2% pour les souches sensibles à la clarithromycine et à l'amoxicilline, et de 42,8% pour les souches sensibles à l'amoxicilline mais résistantes à la clarithromycine.

Lorsque la résistance à la clarithromycine et l'état d'éradication de *H.pylori* ont été comparés chez chaque sujet, on a constaté une très bonne corrélation inverse (coefficient de corrélation

de Pearson = 0,477 et P < 0,001). Cela suggère que la résistance à la clarithromycine serait un déterminant significatif pour l'éradication par trithérapie.(26)

Une autre étude réalisée par F. Megraud indique les mêmes résultats. Cette dernière n'est pas une revue systématique mais présente les données de 20 études récentes (1999-2003) et de 1975 patients recevant le même traitement pour lesquels des tests de sensibilité ont été effectués. Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous :

Reference	Type of study	Treatment	Eradication rate		
			Overall	Clarithromycin susceptible	Clarithromycin resistant
Bago ¹⁰	Randomised	OAC 1 week	84% (37/44)	89.7% (35/39)	40% (2/5)
Bochenek ⁹⁴	Randomised	PAC 1 week	66.5% (137/206)	77.3% (130/182)	29.1% (7/24)
Ducons ⁹⁵	Successive	LAC 1 week	79% (79/100)	85.5% (77/90)	20% (2/10)
Hoshiya ⁹⁶	Not randomised	OAC, LAC 1 week	77.5% (83/107)	83.1% (79/95)	33.3% (4/12)
Kalach ⁹⁷ †	Successive	OAC, LAC 1 week	81.9% (50/61)	100% (50/50)	0% (0/11)
Katellaris ⁹⁸	Randomised	PAC 1 week	80.4% (37/46)	86% (36/42)	25% (1/4)
Kawabata ⁹⁹	Randomised	LAC, RAC 1 week	78% (135/173)	85.5% (130/152)	23.8% (5/21)
Kihira ¹⁰⁰	Randomised	RAC	92.6% (79/85)	96.3% (79/82)	0% (0/3)
Laine ²⁵	Randomised	OAC	85.8% (91/106)	94.6% (88/93)	23% (3/13)
Lamouliatte ¹⁰¹	Randomised	PAC 1 week	81.1% (82/101)	86% (82/95)	0% (0/6)
Lamouliatte ^{102*}	Randomised	OAC 1 or 2 weeks	48.3% (57/118)	80% (48/60)	15.5% (9/58)
Lehman ¹⁰³	Randomised	LAC 2 weeks	72% (23/32)	87% (23/29)	0% (0/3)
Lind ¹⁰⁴	Randomised	OAC 1 week	95.7% (113/118)	97% (111/116)	100% (2/2)
McMahon ¹⁰⁵	Not randomised	LAC 2 weeks	71.6% (38/53)	87.5% (35/40)	23% (3/13)
Miki ¹⁰⁶	Randomised	OAC, R AC 1 week	87% (120/138)	97.5% (119/122)	6.3% (1/16)
Murakami ¹⁰⁷	Randomised	RAC, LAC 1 week	85.3% (227/266)	94% (226/241)	4% (1/25)
Peitz ^{108*}	Randomised	OAC 1 week	48.5% (17/35)	83% (10/12)	30% (7/23)
Piloto ¹⁰⁹	Randomised	PAC 1 week	85% (34/40)	87% (33/38)	50% (1/2)
Poon ¹¹⁰	Randomised	LAC 1 week	84% (37/44)	95% (37/39)	0% (0/5)
Tankovic ¹¹¹	Successive	OAC 1 week	67.6% (69/102)	79% (67/85)	12% (2/17)
Total			78.2% (1545/1975)	87.8% (1495/1702)	18.3% (50/273)

*Second line treatment.
†Children.
O, omeprazole; L, lansoprazole; P, pantoprazole; C, clarithromycin; M, metronidazole; R, ranitidine; A, amoxicillin; PPI, proton pump inhibitor.

Figure 8 : Éradication d'*Helicobacter pylori* par trithérapie (inhibiteur de la pompe à protons - amoxicilline-clarithromycine) en fonction de la sensibilité ou de la résistance à la clarithromycine(27)

Une différence majeure dans les taux d'éradication a ainsi été constatée : 87,8% lorsque les souches étaient sensibles à la clarithromycine contre 18,3% lorsque les souches étaient résistantes à la clarithromycine. Le rapport de cotes (OR) de Mantel-Haenszel était donc hautement significatif (OR 24,5 (95% CI 17,2-35,0), p,0,001).

Cette diminution de 70 % du succès clinique est supérieure à la diminution de 53 % signalée dans la méta-analyse de Houben et ses collègues et confirme la grande pertinence clinique de la résistance à la clarithromycine.(27)

En revanche, en revenant à notre étude coréenne(26), on constate que le taux d'éradication obtenu pour les souches résistantes à l'amoxicilline mais sensibles à la clarithromycine a été de 100%. Il est alors surprenant de constater que l'éradication bactérienne ait été obtenue chez les 7 (100%) patients présentant une résistance à l'amoxicilline. Cela suggère donc que l'éradication de *H. pylori* par une trithérapie contenant de l'amoxicilline et de la clarithromycine ne serait pas tellement affectée par la résistance à l'amoxicilline.

Les résultats de cette étude semblent insuffisants pour conduire à une conclusion stricte. Mais, les interrogations qu'ils soulèvent mériteraient des études complémentaires plus approfondies sur un plus grand nombre d'échantillons.(26)

Pour conclure cette partie, on constate que les connaissances sur la résistance de *H.pylori* à l'amoxicilline restent encore aujourd'hui limitées. Mais, même si ce taux de résistance est très hétérogène sur l'ensemble du globe, il reste très faible à l'échelle mondiale. De plus, les rares publications mettant en avant un taux de résistance élevé à l'amoxicilline sont à mettre en doute car la méthodologie permettant la détermination des CMI est particulièrement complexe. En effet, les points de rupture de l'amoxicilline sont assez bas et un simple changement du milieu de culture peut entraîner un changement de CMI, rendant la bactérie résistante. Aujourd'hui, quand on le compare aux taux de résistance des autres antibiotiques utilisés dans l'éradication de *H.pylori*, le taux de résistance à l'amoxicilline est de loin le plus faible, et de ce fait, le moins préoccupant.

Si on ajoute à ce constat, une éventuelle inoffensivité de cette résistance dans le taux d'éradication de *H.pylori*, l'amoxicilline se place aujourd'hui comme étant la molécule clé pour la recherche de nouvelles stratégies d'éradication de la bactérie.

III) **Activité *in vivo* de l'amoxicilline :**

1) **Pharmacocinétique :**

Afin de déterminer les schémas posologiques optimaux d'un médicament, il est indispensable d'étudier ses paramètres pharmacocinétiques. En effet, l'étude de ces paramètres vont permettre de décrire l'évolution dans le temps des niveaux du médicament administré dans l'organisme à la suite de l'absorption, de la distribution et de l'élimination de ce dernier.

a) **Les paramètres ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination) :**

- **Absorption :**

L'amoxicilline est une molécule totalement dissociée en solution aqueuse à pH physiologique. Elle est ensuite rapidement et bien absorbée après administration orale. En effet, rappelons que l'étape d'absorption est mieux décrite par la biodisponibilité du médicament. Celle-ci est définie comme étant le pourcentage de la dose d'un médicament administré par voie orale qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée. Ainsi, plus la biodisponibilité est proche de 100, plus le médicament est absorbé de façon importante.(19)

Or, après administration orale, l'amoxicilline présente une biodisponibilité d'environ 70 %, elle est donc bien absorbée.

Une étude réalisée par *Barr et al.* en 1994, indique que l'amoxicilline n'est pas absorbée de manière identique dans le tractus gastro-intestinal. En effet, l'amoxicilline est bien absorbée dans les régions proximales de l'intestin grêle, du duodénum et du jéjunum, et ce, indépendamment de sa vitesse d'administration.

En revanche, l'absorption diminue dans l'iléon, où elle dépend, ici, de la vitesse d'administration attribuable soit à une absorption saturable, soit à une résidence limitée dans l'intestin grêle.

D'autre part, contrairement à l'intestin grêle, il n'y a pas d'absorption appréciable de l'amoxicilline dans aucune région du côlon, y compris le cæcum ou le côlon ascendant, transversal, descendant ou sigmoïde.(28)

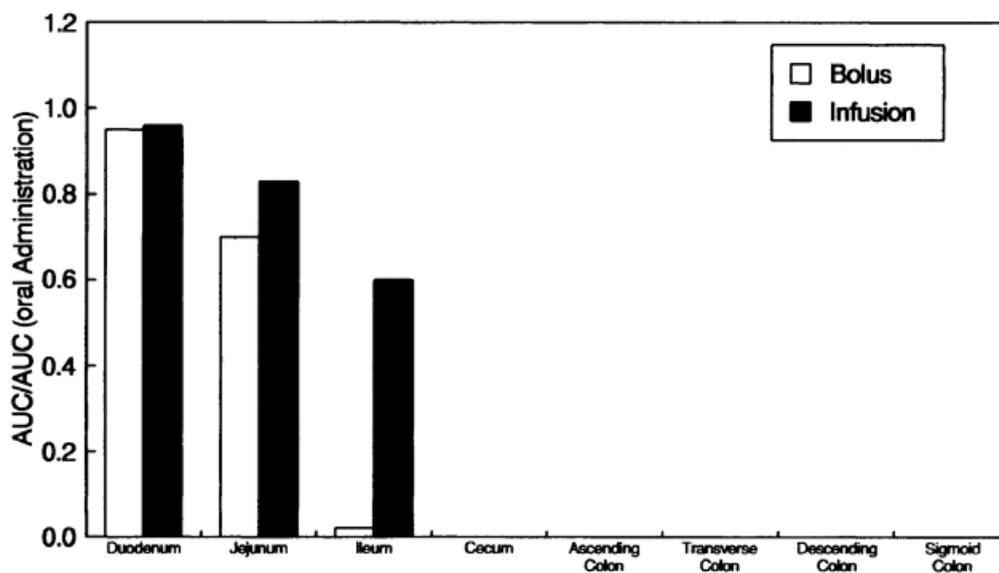


Figure 9 : Rapports de l'aire moyenne sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) pour les régions du tractus gastro-intestinal pour les administrations en bolus et en perfusion par rapport à l'administration orale.(28)

Par ailleurs, le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (Tmax) est d'environ une heure.

Enfin , l'absorption de l'amoxicilline n'est pas influencée par une prise alimentaire simultanée.(29)

- **Distribution :**

La distribution est le processus par lequel un médicament se diffuse de l'espace intravasculaire aux espaces extravasculaires, et il est mieux décrit par le volume de distribution du médicament.

Concernant la distribution de l'amoxicilline dans l'organisme, il faut savoir qu'environ 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines, ce qui représente une faible proportion. L'amoxicilline est par ailleurs, rapidement distribuée dans l'organisme avec un volume apparent de distribution d'environ 0,3 à 0,4 l/kg. (29)

Après administration intraveineuse, l'amoxicilline a été détectée dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus.(29)

Concernant l'estomac, en plus de la distribution locale, l'amoxicilline est absorbée par l'intestin grêle et est rapidement redistribuée par la circulation sanguine à la muqueuse et au suc gastriques.(30)

D'autre part, l'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.

Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Il a également été montré que l'amoxicilline traversait la barrière placentaire.(29)

- **Métabolisme :**

La biotransformation de l'amoxicilline en métabolite est un phénomène minoritaire. En effet, cette dernière est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale.(29)

- **Elimination** :

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale.

L'amoxicilline possède une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/heure chez les sujets sains.

Environ 60 à 70% de l'amoxicilline est excrétée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration d'une dose unique de 250 mg ou 500 mg d'amoxicilline. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est de 50 à 85 % sur une période de 24 heures.(29)

2) Pharmacodynamie :

La relation pharmacocinétique-pharmacodynamie (PK/PD) correspond à l'évolution des concentrations plasmatiques du médicament en fonction du temps, à mettre en corrélation avec les effets pharmacologiques ou thérapeutiques du médicament.

L'étude de ces paramètres a permis de mettre en évidence que les antibiotiques de la famille des Bêtalactamines telle que l'amoxicilline présentaient une action bactéricide principalement dépendante du temps. Cet action bactéricide a au contraire une relation minimale avec les concentrations de médicaments qui sont supérieures à la CMI.(19)

En effet, les bêtalactamines ont une action bactéricide relativement lente, et on observe peu d'augmentation de l'activité bactéricide lorsque les concentrations sont augmentées au-delà d'un point d'action destructrice maximale, qui est environ quatre fois la CMI.

La durée pendant laquelle les concentrations de médicaments dépassent la CMI par rapport à l'intervalle de dosage et, par conséquent, la fréquence d'administration des médicaments sont des déterminants importants de l'efficacité pour ces médicaments. Un intervalle de dosage plus court augmentera la durée pendant laquelle les concentrations restent supérieures à la CMI du micro-organisme infectieux.

En effet, pour les antibiotiques à activité dépendant du temps, l'ampleur de l'activité bactéricide dépendra principalement de la durée de l'exposition au médicament à des concentrations supérieures à la CMI.

3) Dosage dans l'estomac :

Un des facteurs déterminants pour l'efficacité du traitement est la perméabilité de l'antibiotique à travers la couche de mucus de l'estomac.

En effet, rappelons que *H.pylori* est une bactérie qui prolifère et qui vit dans la couche de mucus gastrique mais qui adhère également aux cellules épithéliales gastriques, plus particulièrement au niveau des jonctions intercellulaires.(31)

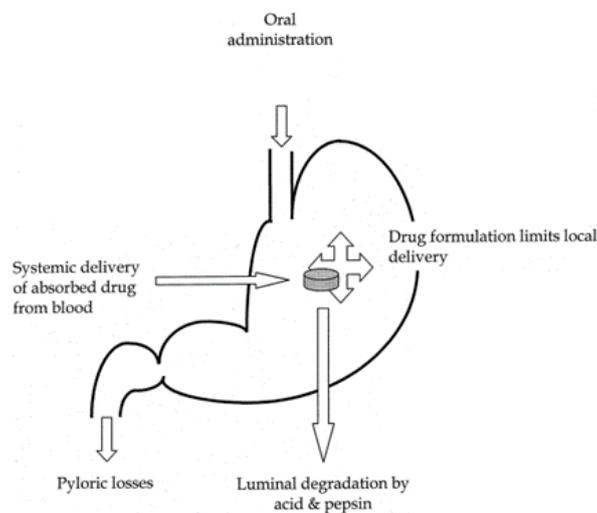


Figure 10: Administration du médicament dans la lumière gastrique(32)

Si l'on considère l'estomac dans son ensemble, le médicament peut être administré dans la lumière soit directement par voie orale, soit indirectement à partir de la circulation systémique après absorption intestinale.

Or, pour être efficace, l'amoxicilline doit atteindre l'ensemble de la surface de l'estomac. Elle doit pénétrer à travers le mucus et traverser de la lumière gastrique jusqu'à la surface épithéliale et vice-versa, afin d'atteindre l'ensemble des bactéries.

En effet, les concentrations inhibitrices, voir bactéricides de l'amoxicilline doivent être atteintes, et ce, suffisamment longtemps pour éliminer l'ensemble des bactéries. Dans le cas contraire, les bactéries non détruites vont pouvoir recoloniser l'épithélium gastrique et ainsi entraîner l'échec du traitement.(32)

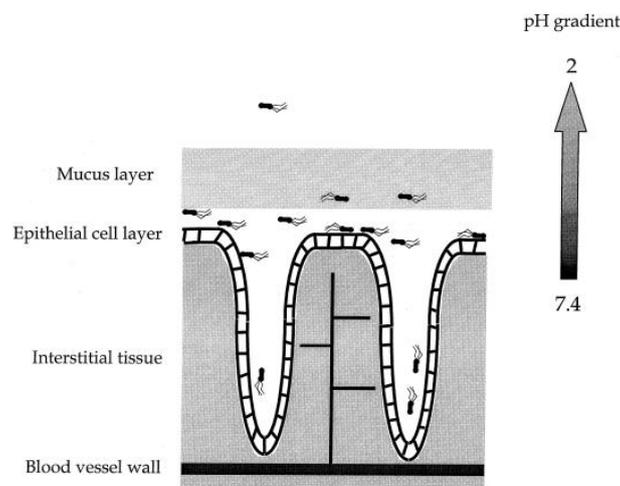


Figure 11: Obstacles pour l'administration d'un médicament à travers la muqueuse gastrique(32)

Des études réalisées chez le rat ont permis de mieux comprendre la distribution de l'amoxicilline à travers le mucus gastrique.

Tout d'abord, il a été constaté qu'après administration orale, l'amoxicilline semble à la fois avoir une action locale et une action systémique.

En effet, une fraction de la dose administrée va atteindre la lumière gastrique et agir localement. Toutefois, certaines zones de l'estomac, telles que les cryptes, les plis du corps gastrique et les zones de transition entre les différentes zones gastriques ne sont pas suffisamment exposées avec cette action locale. Dans ces zones, *H.pylori* peut alors échapper aux effets des antibiotiques.(30)

Pour étudier le rôle de la diffusion locale, une étude réalisée par M.P COOREMAN, P. KRAUSGRILL et DK.J. HENGELS a permis de mesurer les niveaux d'amoxicilline dans la muqueuse et le sérum.

Un gramme d'amoxicilline a ainsi été donné à des volontaires sains sous forme de comprimé (n=6) ou de "Tab" (n=6) pétillant et dissous dans l'eau.

Une gastroscopie avec biopsies de l'antré, du corps et du fundus a été réalisée à 30, 60 et 90 minutes.

Les concentrations dans la muqueuse ont été mesurées après homogénéisation avec la méthode de diffusion sur gélose utilisant *Bacillus subtilis* comme indicateur biologique.

Les échantillons de sérum, prélevés à la base et toutes les 15 minutes, ont été analysés par chromatographie liquide à haute pression.(33)

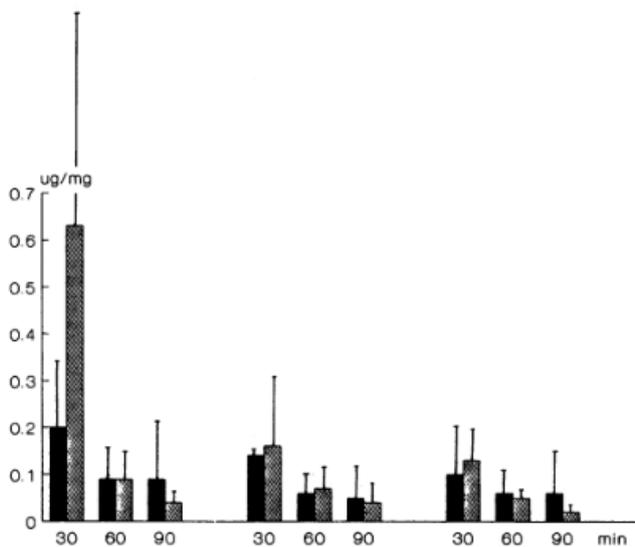


Figure 12 : Niveaux d'amoxicilline dans l'antré (à gauche), le corps (au centre) et le fundus (à droite) chez six volontaires à 30, 60 et 90 minutes après l'absorption d'amoxicilline sous forme de comprimés (en noir) ou de Tab(E) dissous (en gris). Les valeurs moyennes et les écarts-types sont indiqués.(33)

Les résultats de cette étude ont montré que les concentrations les plus élevées d'amoxicilline ont été mesurées dans des échantillons de biopsie prélevés à 30 min, les niveaux de médicament étaient significativement plus élevés dans l'antré que dans le corps et le fundus. Après 60 et 90 min, tous les niveaux étaient inférieurs à la CMB90 de 0,25ug/mg sauf pour un sujet chez qui les niveaux bactéricides dans l'antré et le fundus ont été observés

60 min après l'ingestion de la forme comprimé.

Par ailleurs, une autre fraction de l'amoxicilline administrée par voie orale semble avoir une activité systémique et passe ainsi du sang vers l'estomac, après absorption intestinale.

Il a ainsi été constaté que l'amoxicilline pouvait être sécrétée dans la muqueuse gastrique ou dans le suc gastrique par les cellules pariétales de l'isthme après administration intraveineuse, bien que la quantité sécrétée soit très faible.

L'amoxicilline ne s'accumule pas dans les cellules et traverse l'épithélium soit par la voie paracellulaire, soit par la voie transcellulaire.

De plus, en tant que zwitterion de faible poids moléculaire (poids moléculaire de 365 g/mole), l'amoxicilline peut traverser des jonctions serrées chargées négativement et favoriser la diffusion paracellulaire à travers l'épithélium.

Ainsi, les résultats de ces études indiquent que l'amoxicilline peut pénétrer dans l'épithélium gastrique et que l'antibiotique peut atteindre des concentrations au site cible après avoir été transféré du sang vers l'estomac.(30)

Toutefois, une monothérapie par amoxicilline ne semble pas suffisante pour éradiquer à elle seule *H.pylori*. En effet, l'efficacité du traitement nécessite de maintenir un concentration d'amoxicilline supérieur à la CMI au niveau du site cible, et ce, suffisamment longtemps pour éliminer l'ensemble des bactéries présentes. Or, la disponibilité de l'amoxicilline sur le site cible donne des concentrations inférieures aux concentrations thérapeutiques, dues entre autres, à une mauvaise stabilité de l'amoxicilline en milieu acide.(30)

4) Influence de l'acidité gastrique :

a) Intérêt des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Rappelons que les inhibiteurs de la pompe à protons sont des prodrogues qui, une fois activées, bloquent la pompe H⁺/K⁺ ATPase gastrique, inhibant ainsi la sécrétion d'acide

gastrique.

On va s'intéresser dans cette partie, à l'influence de l'acidité gastrique sur l'efficacité de l'amoxicilline et à l'intérêt de l'association de cette dernière avec un IPP.

Tout d'abord, tout comme l'importance de la perméabilité de la couche du mucus gastrique évoquée ci-dessus, la dégradation luminale des antibiotiques par l'acidité gastrique est un des facteurs déterminants de l'échec de l'administration d'un antibiotique.

Cette dégradation se produit principalement sous l'action de l'acide et de la pepsine. La stabilité de différents antibiotiques à différentes valeurs de pH a fait l'objet de nombreuses études car c'est un facteur important pour déterminer la biodisponibilité d'un médicament administré par voie orale.

Ce n'est que récemment que des études ont été menées sur la dégradation des antibiotiques dans le suc gastrique humain à différentes valeurs de pH. Ainsi, il a été constaté que l'amoxicilline était moins stable dans le suc gastrique, en particulier à faible pH, conservant toutefois une demi-vie de 15h à pH 2.(34)

Une étude a été réalisée dans le but d'étudier la distribution de l'amoxicilline dans le suc gastrique et la muqueuse gastrique de rats ainsi que d'étudier les effets du rabéprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, sur les concentrations d'amoxicilline dans divers compartiments.(30)

Pour réaliser cette étude, cent soixante rats anesthésiés ont été répartis en cinq groupes et ont reçu par voie intraveineuse différentes doses d'amoxicilline ou d'amoxicilline et de rabéprazole. La valeur du pH et le volume des sucs gastriques aspirés ont été mesurés. D'autre part, la muqueuse gastrique séparée a été homogénéisée.

Les concentrations d'amoxicilline dans le plasma, dans le suc gastrique et dans la muqueuse gastrique ont été mesurées par chromatographie liquide haute performance (CLHP).

- **Les paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline et l'effet du rabéprazole**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline dans le plasma étaient similaires dans le groupe de traitement unique avec une dose d'amoxicilline de 200 mg/kg et dans le groupe de traitement combiné avec une dose d'amoxicilline de 200 mg/kg et de rabéprazole de 4 mg/kg.

- **Effet de l'amoxicilline et du rabéprazole sur la valeur du pH du suc gastrique**

L'analyse des données de pH du suc gastrique 2 h après l'administration a indiqué que la valeur moyenne du pH observée lorsque les groupes ont reçu uniquement de l'amoxicilline n'était pas significativement différente du pH moyen observé dans le groupe témoin.

C'était également le cas pour les valeurs de pH du suc gastrique parmi les trois différents groupes de dosage de l'amoxicilline.

En revanche, dans le groupe amoxicilline combiné au rabéprazole, la valeur moyenne du pH était significativement plus élevée que dans le groupe témoin et dans les groupes traités uniquement avec de l'amoxicilline.

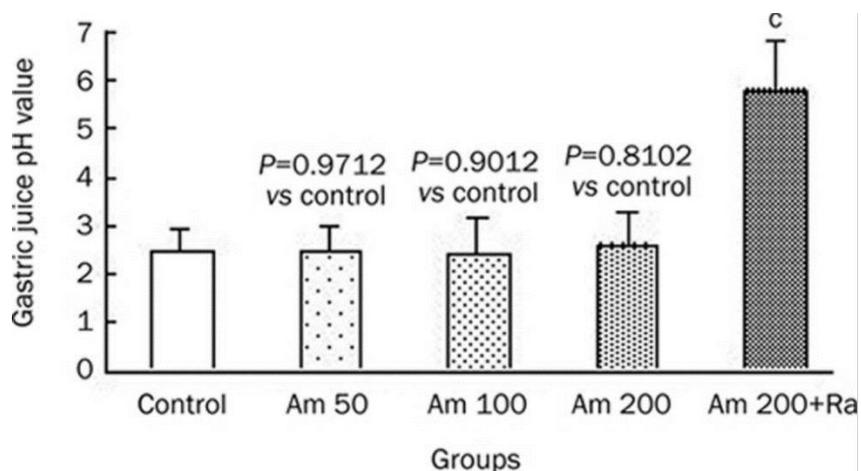


Figure 13 : Effets de l'amoxicilline et du rabéprazole sur la valeur du pH du suc gastrique. Contrôle : groupe témoin ; Am 50 : amoxicilline 50 mg/kg groupe en bolus ; Am 100 : amoxicilline 100 mg/kg groupe en bolus ; Am 200 : amoxicilline 200 mg/kg

PARTIE II – Intérêt de l'amoxicilline dans le traitement d'éradication de *H.pylori*

groupe en bolus ; Am 200+Ra : amoxicilline 200 mg/kg+rabéprazole 4 mg/kg groupe en bolus. n=32. Moyenne±SD. $cP<0,01$ par rapport aux autres groupes.(30)

- **Effet de l'amoxicilline et du rabéprazole sur le volume du suc gastrique**

Dans le groupe témoin, le volume du suc gastrique était de $1,937\pm 0,087$ ml. Les trois groupes traités uniquement à l'amoxicilline n'ont pas différencié de manière significative du groupe de contrôle en ce qui concerne le volume du suc gastrique.

Le volume du suc gastrique dans le groupe Am 200+Ra a été **significativement réduit** par rapport au groupe témoin et aux groupes traités à l'amoxicilline.

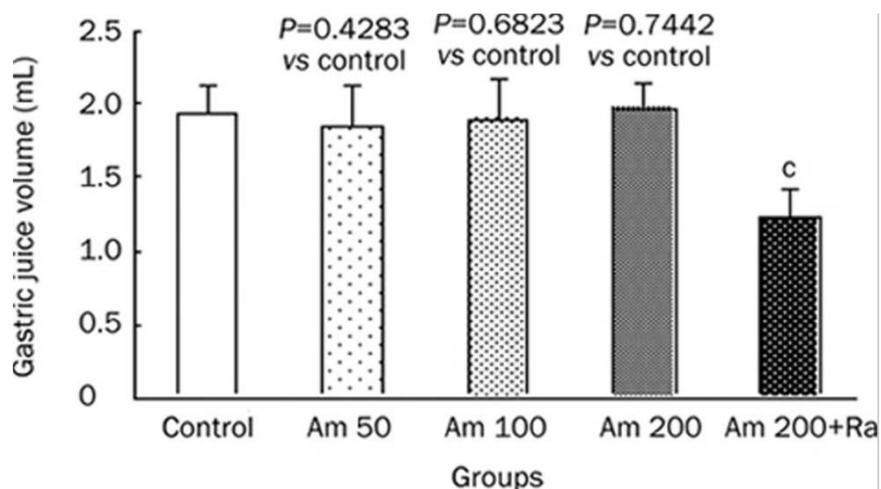


Figure 14 : Effets de l'amoxicilline et du rabéprazole sur le volume du suc gastrique. Contrôle : groupe témoin ; Am 50 : amoxicilline 50 mg/kg groupe en bolus ; Am 100 : amoxicilline 100 mg/kg groupe en bolus ; Am 200 : amoxicilline 200 mg/kg groupe en bolus ; Am 200+Ra : amoxicilline 200 mg/kg+rabéprazole 4 mg/kg groupe en bolus. n=32. Moyenne±SD. $cP<0,01$ par rapport aux autres groupes.(30)

- **Concentration d'amoxicilline dans le suc gastrique et effet du rabéprazole**

La concentration d'amoxicilline dans le suc gastrique augmentait avec le dosage de l'amoxicilline. Le rabéprazole a augmenté de manière significative la concentration d'amoxicilline dans le suc gastrique du groupe Am 200+Ra par rapport au groupe traité avec

la même dose d'amoxicilline. Cependant, le rabéprazole n'a pas modifié de façon remarquable la clairance gastrique ou la fraction de transfert gastrique de l'amoxicilline.

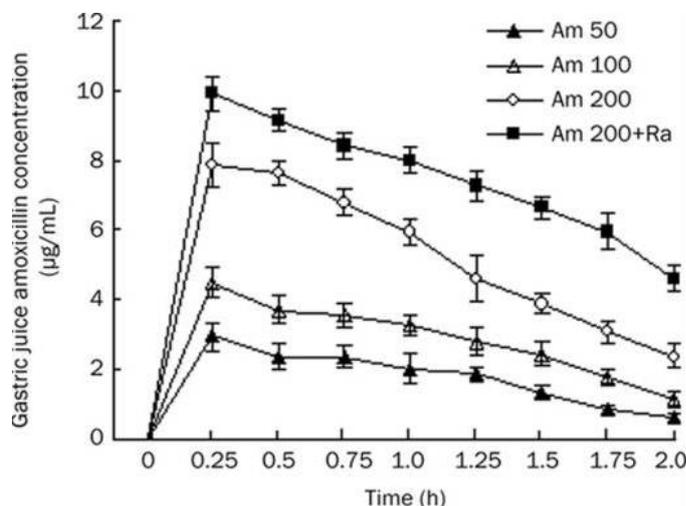


Figure 15 : La concentration d'amoxicilline dans les sucs gastriques et les effets du rabéprazole sur ceux-ci. Am 50 : groupe d'amoxicilline 50 mg/kg. Am 100 : groupe amoxicilline 100 mg/kg. Am 200 : groupe amoxicilline 200 mg/kg. Am 200+Ra : groupe amoxicilline 200 mg/kg+rabéprazole 4 mg/kg. n=32.(30)

Ainsi, la co-administration de l'amoxicilline avec le rabéprazole ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline dans le sang, elle entraîne des concentrations plus élevées d'amoxicilline dans le suc gastrique. Lorsque le rabéprazole est administré en même temps que l'amoxicilline, le pH de l'estomac est élevé en raison de l'inhibition du rabéprazole dans l'adénosine triphosphatase (ATPase) des cellules pariétales gastriques H⁺/K⁺.

La réduction du volume du suc gastrique dans le groupe ayant reçu du rabéprazole et de l'amoxicilline en même temps que le groupe traité uniquement à l'amoxicilline a entraîné une augmentation de la concentration d'amoxicilline dans le suc gastrique. Cette constatation est encore renforcée par le fait que le rabéprazole ne modifie pas de manière significative la clairance gastrique et la fraction de transfert gastrique de l'amoxicilline dans le suc gastrique.

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec un autre inhibiteur de la pompe à protons, l'oméprazole, qui potentialise l'efficacité de l'amoxicilline en monothérapie contre *H. pylori* en réduisant le volume de la sécrétion gastrique et donc en augmentant efficacement la concentration du médicament dans le suc gastrique.

Par ailleurs, d'autres études, ont également permis d'évaluer l'effet du pH sur l'activité de l'amoxicilline contre *H. pylori*.

Les effet de l'activité de l'amoxicilline contre *H. pylori* ont ainsi été évalués à pH 6,5 ; 7,0 ; 7,2 et 7,4. Ces études ont, d'une part, permis de mettre en évidence le fait que l'amoxicilline était bactéricide à toutes les valeurs de pH. D'autre part, elles ont aussi permis de révéler le fait que les pH optimaux pour la destruction de *H.pylori* par l'amoxicilline étaient compris entre 7,2 et 7,4 (diminution de $>3 \log_{10}$ CFU/ml à 10 h à pH entre 7,2 et 7,4 par rapport à une diminution de 3 \log_{10} à des pH compris entre 6,5 et 7,0 à 20 h).(35)

Il a ainsi été démontré que l'augmentation du pH intragastrique par la co-administration d'un inhibiteur de la pompe à protons ou d'un antagoniste H2 permettait d'augmenter la stabilité de l'amoxicilline à pH acide. (30)

De plus, il a été démontré qu'en plus d'augmenter sa stabilité en milieu acide, les IPP permettaient aussi d'augmenter l'efficacité de l'amoxicilline.(34)

En effet, on a évoqué précédemment le mécanisme de protection contre l'acidité gastrique de *H.pylori* grâce à la sécrétion de grandes quantités d'uréase. Cette dernière permet alors d'hydrolyser l'urée diffusant de la paroi et entraîne la synthèse d'ammoniac qui augmente le pH. *H.pylori* est ainsi protégé des ions H⁺ et peut alors survivre dans l'estomac.

Ce mécanisme permet non seulement à *H. pylori* de survivre en milieu acide mais favorise également sa croissance, le pH idéal pour le développement de *H.pylori* étant proche de la neutralité.

Cela est démontré dans des études transcriptomiques, où les gènes de division cellulaire et de synthèse de la paroi cellulaire augmentent la transcription à un pH neutre par rapport à un pH acide (pH 4,5).

L'administration d'un anti-acide va alors favoriser ce phénomène, permettant le développement important de *H. pylori*. Or, on a aussi vu que l'amoxicilline était un antibiotique dépendant de la croissance bactérienne et de la synthèse de l'enveloppe cellulaire. Elle exerce donc son effet bactéricide principalement sur les bactéries qui se

divisent activement.(34)

On comprend alors pourquoi les anti-acides et l'amoxicilline agissent de façon synergique lorsqu'ils sont administrés ensemble. On a d'une part l'augmentation de la stabilité de l'amoxicilline en milieu gastrique, par augmentation du pH, qui limite sa dégradation. Et d'autre part l'augmentation de la croissance bactérienne permettant de favoriser indirectement l'effet bactéricide de l'amoxicilline sur *H.pylori*.

b) Métabolisme des IPP :

Les inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole ont un métabolisme hépatique.

Ce mécanisme d'élimination faisant principalement intervenir le cytochrome CYP2C19. Ce dernier fait l'objet d'un polymorphisme génétique et, de ce fait, d'une grande variabilité inter-individuelle.

En effet, dans différentes populations, trois phénotypes ont ainsi été identifiés :(36)

- les métaboliseurs dits « rapides » (homozygotes pour l'allèle de type sauvage) : présentant une activité enzymatique excessive conduisant à une diminution accrue des IPP.
- les métaboliseurs dits « intermédiaires » (hétérozygotes, porteurs d'un seul allèle mutant) : présentant une activité enzymatique normale.
- les métaboliseurs dits « lents » (porteurs de deux allèles mutants) : présentant une activité enzymatique réduite responsable d'une diminution de l'élimination des IPP.

La répartition des différents types de métaboliseurs sur la base des tests de phénotypage et de génotypage montre de grandes différences interethniques.

En effet, dans les populations caucasiennes et européennes, les métaboliseurs lents

représentent en moyenne 2,8 %, tandis que dans les populations asiatiques et océaniques, on a identifié jusqu'à 23 % de métaboliseurs lents.

Ainsi, si l'on compare les valeurs de l'aire sous la courbe (AUC) des inhibiteurs de la pompe à protons, qui définissent l'exposition au médicament, entre les différents phénotypes, il est évident que les métaboliseurs lents présentent une exposition au médicament 3 à 13 fois plus élevée que les métaboliseurs rapides.

Par ailleurs, les valeurs de l'AUC des inhibiteurs de la pompe à protons sont environ 2 à 4 fois plus élevées chez les métaboliseurs rapides que chez les métaboliseurs intermédiaires.

Or, la réponse pharmacodynamique des IPP (inhibition de la sécrétion d'acide) est clairement liée à l'AUC et l'efficacité clinique dépend de l'ampleur et de la durée de l'augmentation du pH intragastrique. Ainsi, le résultat thérapeutique des IPP est directement associé au génotype individuel (phénotype) du CYP2C19.

Concernant l'éradication de *H.pylori*, plusieurs essais ont démontré que les taux de guérison de l'infection étaient significativement plus faibles chez les métaboliseurs rapides que chez les métaboliseurs intermédiaires ou les métaboliseurs lents.

En moyenne, ces deux derniers phénotypes présentaient des taux d'éradication d'*H.pylori* environ 15 à 20 % plus élevés que ceux des métaboliseurs extensifs.

En conséquence, les effets pharmacodynamiques et l'efficacité thérapeutique de tous les inhibiteurs de la pompe à protons sont, au moins en partie, déterminés par le polymorphisme du CYP2C19. Ainsi, c'est un paramètre non négligeable qu'il faut prendre en compte pour la pertinence d'un traitement d'éradication de *H.pylori*.

Le génotypage des patients avant l'administration des inhibiteurs de la pompe à protons pourrait éventuellement être une solution dans le but d'améliorer les résultats cliniques.(36)

**PARTIE III – ACTIVITÉ CHEZ L'HOMME :
ESSAIS CLINIQUES**

I) Dual-thérapie :

1) Historique de la double thérapie à doses élevées d'amoxicilline :

a) Les premiers essais :

La double thérapie associant de fortes doses d'Amoxicilline et d'IPP a déjà été testée par le passé.

En effet, en 1989, *Unge et al.* ont rapporté un premier succès de traitement pour l'éradication de *H.pylori* avec une double thérapie composée d'amoxicilline et d'un IPP. Cette étude en double aveugle a mis en évidence que l'association amoxicilline 750 mg deux fois par jour avec 40mg d'oméprazole une fois par jour permettait d'entraîner l'éradication de *H.pylori* chez 7 patients sur 8 immédiatement après le traitement et chez 5 patients sur 8, 4 semaines après l'arrêt du traitement.

(37)

À la suite de ces résultats encourageants, ce rapport a été suivi par de nombreuses études sur la bithérapie amoxicilline-IPP.

Les schémas thérapeutiques utilisés pour ces diverses études variaient en termes de dosage, d'intervalles de dosage et de durée de traitement à la fois pour l'amoxicilline et l'IPP. C'est ainsi que ces schémas thérapeutiques ont fait état d'une large gamme d'efficacité.(38)

Par exemple :

- *Bayerdörffer et al.* en 1995 ont fait état d'un taux d'éradication de 91 % avec l'oméprazole (40 mg trois fois par jour) et l'amoxicilline (750 mg trois fois par jour) pendant 14 jours.(39)
- *Kayser et a.* ont rapporté, dans une étude réalisée en 1997, un taux d'éradication de 23% seulement avec le lansoprazole (60 mg deux fois par jour) et l'amoxicilline (1 g deux fois par jour) pendant 14 jours.(40)
- *Shirai et al.* de leur côté, ont rapporté un taux d'éradication de 90,9 % avec le rabéprazole (10 mg quatre fois par jour) et l'amoxicilline (500 mg quatre fois par jour) pendant 14 jours.(41)

Ces études ont ainsi démontré, du fait de la diversité de leurs résultats, que la dose totale de l'amoxicilline et de l'IPP, les intervalles entre les doses et la durée du traitement étaient tous des paramètres essentiels concernant l'efficacité du traitement.

Dans l'ensemble, le raisonnement actuel regroupe trois éléments essentiels à la réussite du traitement :

- la capacité à maintenir une concentration d'amoxicilline supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'amoxicilline pendant de longues portions de la journée ou au moins pendant la période où le pH intragastrique est de 6 ou plus ;
- la capacité à obtenir un pH intragastrique élevé et soutenu ;
- la durée du traitement.

Cependant, la réalisation de ces objectifs s'est avérée difficile car la plupart des études réalisées à l'époque n'ont pas fait état de taux d'éradication de *H.pylori* satisfaisants.(38)

b) La mise à l'écart de la double thérapie :

Ainsi, au vu des résultats insuffisants, cette double thérapie a quelque peu été mise de côté. En parallèle, ont été mises en place, de façon plus ou moins empirique, d'autres thérapies ajoutant des antibiotiques tels que la clarithromycine, le métronidazole puis plus récemment les sels de bismuth pour en arriver au tri- ou quadruples thérapies que l'on connaît aujourd'hui. En effets, ces thérapies ont rapidement donné lieu à des taux d'éradication concluants, faisant oublier un peu plus la double thérapie Amoxicilline/IPP.

Or, comme évoqué précédemment, l'efficacité des traitements actuels est aujourd'hui compromise par l'émergence accrue de résistances ainsi que l'apparition d'importants effets secondaires. La prévalence croissante de la résistance de *H.pylori* à la clarithromycine, au métronidazole et aux fluoroquinolones a largement remis en cause le rôle de ces importants antibiotiques pour la thérapie empirique utilisée pour éradiquer *H.pylori*.

C'est pourquoi ce constat pousse aujourd'hui les chercheurs à élaborer de nouvelles alternatives thérapeutiques pour l'éradication de *H.pylori*.

Ainsi, le très faible taux de résistance de *H.pylori* à l'amoxicilline ainsi que la diminution considérable des effets indésirables liée à la diminution du nombre d'antibiotiques utilisés poussent les chercheurs à reconsidérer l'intérêt de la double thérapie amoxicilline/IPP.

2) Données actuelles :

a) Revue et méta-analyse sur la double thérapie à doses élevées en comparaison avec la quadruple thérapie au bismuth, publiée en février 2019 : (42)

Je me suis intéressée, dans un premier temps, à une étude basée sur une revue systématique et une méta-analyse publiée en février 2019.

Le but de cette étude était d'effectuer une revue et une méta-analyse sur la double thérapie à doses élevées (HDDT) en comparaison avec la quadruple thérapie au bismuth (BQT) dans le cadre de l'éradication de *H.pylori*.

Le quadruple traitement au bismuth (BQT) est composé d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), de bismuth et de deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine ou métronidazole). Il est recommandé comme traitement de première intention dans la plupart des lignes directrices actuelles pour le traitement de *H.pylori*.

La double thérapie à doses élevées (HDDT), quant à elle, est définie comme étant une dose d'amoxicilline $\geq 2.0\text{g/jour}$, l'amoxicilline ou les IPP administrés 3 ou 4 fois par jour, pendant 14 jours.

Afin de réaliser cette revue, la comparaison du HDDT au BQT a été identifiée à partir des bases de données PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CNKI et Wanfang en chinois jusqu'en mars 2018.

Des analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de Review Manager 5.3 pour comparer l'efficacité et les effets secondaires de ces deux traitements contre l'infection à *H.pylori*.

Les données dichotomiques ont été regroupées pour évaluer le risque relatif (RR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95 %.

Quatre essais cliniques randomisés (ECR) portant sur 829 patients ayant reçu un diagnostic d'infection à *H. pylori* ont, ainsi, été évalués.

Les résultats de la méta-analyse ont ainsi révélé que :

- Le taux d'éradication regroupé était de 85,5 % (IC 95 % : 82,3 %-88,7 %) dans les groupes de l'HDDT comparativement à 87,2 % (IC 95 % : 83,8 %-90,6 %) dans les groupes du BQT.
- Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différences significatives entre le HDDT et le BQT (RR=1,00, IC à 95 % : 0,96-1,04, P=0,99).
- Les deux thérapies ont montré un taux d'observance élevé, soit 96,7 % (IC 95,1 %-98,3 % à 95,1 %) pour le HDDT et 94,9 % (IC 95 % : 92,7 %-97,2 %) pour BQT. Aucune différence significative n'a été observée.
- Le taux global d'effets secondaires était de 14,4 % (IC 95 % : 11,0 %-17,8 %) pour le HDDT et de 40,4 % (IC 95 % : 35,0 %- 45,8 %) pour le BQT. Les données sur les effets secondaires de la mise en commun des données ont permis d'obtenir un avantage dans le traitement par HDDT (RR=0,42, IC à 95 %=0,32-0,54, P<0,00001) sans hétérogénéité statistique significative ($\chi^2=1,60$, P=0,45, I²=0%).

En d'autres termes, le traitement par HDDT comparativement au traitement par BQT a réduit le taux d'effets secondaires.

On en déduit que les résultats de cette méta-analyse suppose que le HDDT et le BQT peuvent atteindre un taux d'éradication similaire pour l'infection à *H. pylori* et l'adhérence, et que le HDDT cause généralement moins d'effets secondaires.(42)

b) Mise à jour basée sur une revue systématique et un méta-analyse, publiée en avril 2020 : (38)

D'autre part, je me suis intéressée à une deuxième étude, une mise à jour basée sur une revue systématique et une méta-analyse publiée en avril 2020, qui vient compléter l'étude ci-dessus.

Ont alors été recherchés, dans plusieurs bases de données de publications, des essais contrôlés randomisés (ECR) qui comparaient la bithérapie IPP-amoxicilline avec des témoins jusqu'en mars 2019.

Des méta-analyses des taux d'éradication ont été réalisées à l'aide de modèles à effets aléatoires. L'objectif étant de déterminer si la double thérapie IPP-amoxicilline était efficace.

En tout, ce sont douze études (sept des études avec antibiogramme et cinq sans antibiogramme) comprenant 2249 patients (1164 ont été traités par une double thérapie IPP-amoxicilline et 1085 par la thérapie témoin) qui ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été incluses dans notre analyse.

Les résultats de cette dernière sont regroupés dans le tableau suivant :

Study	Initial diagnosis/re-diagnosis	Subgroup (n)	Regimens	Eradication rate (ITT/PP, %)
1998 H. Schwartz	RUT and histology and/or culture/ ¹³ C-UBT	Dual T (65)	L 30mg tid, A 1g tid × 14d	64.6/76.5
		Control (64)	L 30mg bid, A 1g bid, C 0.5g bid × 14d	73.44/93.6
2003 S. Miehlike	Culture/ ¹³ C-UBT, histology, culture, RUT	Dual T (41)	O 40mg qid, A 0.75g qid × 14d	75.6/81.6
		Control (43)	O 20mg bid, B 107mg qid, M 0.5g qid, T 0.5g × 14d	81.4/92.1

PARTIE III – Activité chez l’homme : essais cliniques

2006 S. Miehlike	Culture/histology, culture, RUT and ¹³ C-UBT	Dual T(72)	O 40 mg tid, A 1g tid × 14d	69.5/74.6
		Control(73)	E 20 mg bid, A 1g bid, RIF 150 mg bid × 7d	74.0/78.3
2007 N. Shirai	Culture, ¹³ C-UBT or RUT/ ¹³ C-UBT	Dual T (66)	R 10mg qid, A 0.5g qid × 14d	90.9/93.8
		Control (66)	R 10mg bid, A 0.75g bid, M 0.25g bid × 7d	92.4/95.3
2012 SY Kim	RUT and histology/ ¹³ C-UBT	Dual T (104)	L 30mg tid, A 1g tid × 14d	67.3/78.4
		Control (104)	L 30mg bid, A 1g bid, C 0.5g bid × 14d	74.0/82.8
2017 CT Hu	Histology and RUT/ ¹³ C-UBT	Dual T (170)	R 20mg qid, A 0.75g qid × 14d	94.7/96.4
		Control (170)	R 20 mg bid, B 300 mg qid, M 0.25g qid, T 0.5g qid × 10d	90.6/93.3
2017 JL Hu	¹³ C-UBT or RUT or culture/ ¹³ C-UBT	Dual T (174)	R 10/20 mg qid, A 0.75g qid × 14d	79.9/81.3
		Control (89)	R 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1g bid, C 0.5g bid × 14d	84.3/86.2
2017 F. Sapmaz	Histology/UBT	Dual T (98)	R 20 mg tid, A 0.75g tid × 14d	84.7/85.0
		Control (98)	R 20 mg bid, B 120 mg qid, T 0.5g qid, M 0.5g tid × 14d	87.8/88.8
2018 CP Gao	UBT or histology/UBT	Dual T (70)	E 20mg qid, A 0.75g qid × 14d	82.9/89.2
		Control (72)	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1g	86.1/93.9

			bid, C 0.5g bid × 14d	
2018 AHR Leow	RUT/ ¹³ C-UBT	Dual T (68)	R 20mg qid, A 1g qid × 14d	92.7/94.0
		Control (70)	R 20 mg bid, A 1g bid, C 0.5g bid × 14d	92.9/94.2
2019 WC Tai	RUT or culture/UBT	Dual T (120)	E 40mg tid, A 0.75g qid × 14d	91.7/95.7
		Control (120)	E 40mg bid, C 0.5g bid, A 1g bid, M 0.5g bid × 7d	87.5/92.1
2019 J. Yang	RUT and ¹³ C-UBT/ ¹³ C-UBT	Dual T (116)	E 20mg qid, A 0.75g qid × 14d	87.9/91.1
		Control (116)	E 20mg bid, B 220mg bid, A 1g bid, C 0.5g bid × 14d	89.7/91.2

Figure 16: caractéristiques et résultats de l'étude(38)

Liste des abréviations :

A, amoxicilline; B, bismuth; bid, twice a day; C, clarithromycin; Dual T, PPI-amoxicillin dual therapy (high-dose dual therapy); E, esomeprazole; H pylori, Helicobacter pylori; ITT, intent-to-treat; L, lansoprazole; M, metronidazole; O, omeprazole; PP, per-protocol; qid, four times a day; R, rabeprazole; RIF, rifabutin; RUT, rapid urease test; T, tetracycline; tid, three times a day; UBT, urea breath test.

Ainsi, les données de ces douze ECR incluant 2249 patients suggèrent que la bithérapie IPP-amoxicilline et les thérapies recommandées par les recommandations actuelles des lignes directrices générales ont atteint :

- une efficacité similaire (83,2 % contre 85,3 %, rapport de risque [RR] : 1,00, 95 % IC 0,97-1. 03, analyse en intention de traiter), (87,5 % contre 90,1 %, RR : 0,98, 95 % IC 0,95-1,02, analyse par protocole),
- une observance similaire également (94,3 % contre 93,5 %, RR : 1,11, 95 % IC 0,78-1,59),

- mais avec des effets secondaires moins probables dans la bithérapie (12,9 % contre 28,0 %, RR : 0,53, 95 % IC 0,37-0,76).

Par ailleurs, d'autres analyses de sous-groupes ont montré que les sept ECR (1302 patients) qui ont rapporté les résultats des tests de sensibilité aux antimicrobiens ont également montré que la bithérapie IPP-amoxicilline et les thérapies recommandées par les lignes directrices actuelles ont atteint une efficacité similaire, et que la bithérapie IPP-amoxicilline était aussi efficace pour le traitement de secours (RR : 0,97, 95 % IC 0,89-1,05) que pour le traitement de première ligne (RR : 0,97, 95 % IC 0,93-1,02).

On retrouve ainsi, des résultats similaires à ceux de la revue précédente. Par rapport aux thérapies recommandées par les lignes directrices actuelles, la bithérapie IPP-amoxicilline semble avoir la même efficacité et la même observance, et généralement la bithérapie IPP-amoxicilline provoquerait moins d'effets secondaires.(38)

Pourtant, comme évoqué précédemment, de nombreuses études dans lesquelles des patients infectés par *H. pylori* ont été traités avec une dose standard d'amoxicilline (2 g/j ou moins) et des IPP une ou deux fois par jour n'ont pas donné des résultats satisfaisants quant au taux d'éradication de *H. pylori* comparativement à la triple thérapie standard.

Il y a plusieurs explications à la diminution de l'efficacité de l'éradication de *H. pylori*.

D'une part, l'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique dépendante du temps. Les concentrations plasmatiques supérieures aux concentrations minimales inhibitrices sont maintenues pendant 6 à 8 heures après administration. Ainsi, les concentrations plasmatiques d'amoxicilline ne peuvent être atteintes par une seule dose orale de 1 g d'amoxicilline deux fois par jour.

Par ailleurs, la réponse à l'amoxicilline est fortement affectée par le pH gastrique. *H.pylori* est beaucoup plus susceptible d'être sensible à l'amoxicilline lorsque le pH gastrique est élevé (pH > 6). Le pH gastrique est associé à la dose d'IPP, à la fréquence de dosage et au type de médicament.

En conséquence, des chercheurs de différentes régions du monde ont étudié la conception optimale de la double thérapie (IPP et amoxicilline).

- **Augmentation de la dose et de la fréquence d'administration de l'amoxicilline seule.**
Par exemple, *Schwartz et coll.* ont comparé une trithérapie avec les IPP et la bithérapie à l'amoxicilline. Ils ont constaté que lorsque le lansoprazole était administré à raison de 30 mg deux fois par jour en association avec l'amoxicilline 1g 3 fois par jour, le taux de guérison de *H. pylori* n'était que de 53 % avec une analyse ITT.
- **Modifier la dose et la fréquence de dosage des IPP et augmenter le pH gastrique seul.**
Par exemple, *Attumi et coll.* ont traité des patients infectés par *H. pylori* avec une dose élevée de 120 mg de lansoprazole à libération prolongée deux fois par jour en association avec 1 g d'amoxicilline deux fois par jour pendant 14 jours. Ils ont constaté que les taux de réussite des traitements par PP et ITT n'étaient que de 53,8 %.
- **L'augmentation simultanée des IPP et de l'amoxicilline et l'obtention d'un effet satisfaisant.** Un ECR multicentrique précédent en 1995 a démontré que le taux d'éradication des ITT était de 91 %, traité avec 40 mg d'oméprazole trois fois par jour et 750 mg d'amoxicilline trois fois par jour.
 - *Yang et coll.* ont montré que les taux d'éradication de *H.pylori* étaient de 96,6 % (PP) et de 95,3 % (ITT) en utilisant du HDDT (rabéprazole 10 mg et amoxicilline 750 mg, 4 fois/jour pendant 14 jours)
 - *Hu et al.* ont démontré que le taux d'éradication du *H.pylori* était de 96,4 % (PP) et de 94,7 % (ITT) respectivement traité avec le HDDT (rabéprazole 20 mg et 750 mg d'amoxicilline, 4 fois par jour pendant 14 jours).

HDDT signifie augmenter simultanément les IPP et l'amoxicilline pour atteindre un taux d'éradication satisfaisant de l'infection à *H. pylori*. Jusqu'à présent, il n'existe pas de HDDT standard, de sorte que différents chercheurs ont adopté des schémas spécifiques différents.

Dans l'étude de Yang, l'amoxicilline et les IPP ont été administrés 4 fois par jour pendant 14 jours. Une méta-analyse récente a défini l'HDDT comme suit : amoxicilline

≥2.0g/jour, amoxicilline ou IPP 3 ou 4 fois par jour.

Dans la première méta-analyse, par exemple, l'amoxicilline et les IPP 4 fois par jour pendant 14 jours (critères de Yang) ont été considérés comme traitement standard, en effectuant un ECR comparant le HDDT et le BQT.

Il a ainsi été constaté que 4 ECR répondaient aux critères de Yang, l'efficacité de l'éradication de *H. pylori* montrant que les taux d'éradication de ITT et de PP étaient de 75,6% à 94,7% et de 81,2% à 96,4%, et que les taux combinés étaient respectivement de 85,5% (ITT) et 88,4% (PP), aucune différence significative avec le BQT.

C'est pourquoi, le HDDT et le BQT sembleraient pouvoir atteindre des taux d'éradication similaires pour l'infection à *H. pylori*.(42)

c) Facteurs de réussite de la double thérapie :

Cette étude et les analyses précédentes montrent que la bithérapie IPP-amoxicilline n'est pas supérieure aux traitements actuellement recommandés par les directives et que les taux de guérison de 90 % ou plus sont rares. Cependant, des taux de guérison supérieurs à 90 % ont été signalés dans des études individuelles, ce qui suggère que cette bithérapie peut être très efficace si l'on peut comprendre les raisons de l'échec.

Comme indiqué ci-dessus, les variables critiques semblent inclure en premier lieu la capacité à maintenir de manière fiable un pH intragastrique élevé. Cet objectif peut nécessiter de prêter attention à la puissance relative des IPP, qui varie de façon remarquable et qui est également influencée par les différences ethniques dans le métabolisme des IPP.

Les données relatives à l'utilisation du vonoprazan (que l'on détaillera ci-dessous) suggèrent qu'il est possible d'obtenir un pH intragastrique élevé de façon durable, mais la dose, la durée d'administration et la nécessité éventuelle d'un antiacide restent à déterminer.

Le second facteur est la concentration d'amoxicilline dans l'estomac, qui est affectée par la dose et les intervalles d'administration de l'amoxicilline. Les données actuelles

concernant les IPP traditionnels suggèrent que 3 grammes d'amoxicilline donnent les meilleurs résultats, mais on ne sait pas encore si 1 gramme doit être administré trois fois par jour ou 750 mg quatre fois par jour.

La troisième question est celle de la durée du traitement. Une durée de 2 semaines semble nécessaire pour que le traitement avec les IPP traditionnels soit efficace, mais il reste à déterminer si cette durée peut être raccourcie avec la thérapie au vonoprazan.

Parmi les autres facteurs qui peuvent affecter le pH intragastrique et l'efficacité des médicaments antisécrétoires, on peut citer la présence ou l'absence de gastrite du corps, le tabagisme, les aliments acides, l'origine ethnique, etc.

Yang, qui a fait état d'un succès élevé du traitement, limite tous les aliments acides pendant la thérapie.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes ont montré que la bithérapie IPP-amoxicilline était aussi efficace pour la thérapie de secours que pour le traitement de première ligne.

D'une part, cela peut être lié au faible taux de résistance secondaire de *H.pylori* à l'amoxicilline; d'autre part, cela suggère que la résistance de *H. pylori* à d'autres antibiotiques peut ne pas affecter l'efficacité de la bithérapie IPP-amoxicilline chez les patients soumis à un traitement de secours, ce qui est conforme à l'examen précédent indiquant que l'efficacité de la bithérapie IPP-amoxicilline chez les patients résistants à la clarithromycine est comparable à celle d'autres traitements de secours.

En termes d'observance, bien que la bithérapie IPP-amoxicilline ait augmenté le nombre de doses quotidiennes, notre étude a montré que cela n'a pas affecté l'observance du patient. Ce constat pourrait être lié à la diminution du nombre de médicaments différents dans la bithérapie IPP-amoxicilline ainsi qu'à la diminution des effets indésirables.(38)

d) Limites des études :

Il convient, par ailleurs, de noter que ces études comportent certaines limites. Tout d'abord, les patients recrutés dans les ECR viennent principalement d'Asie. La réponse au traitement pourrait ainsi être affectée par les polymorphismes du CYP2C19, de sorte que des recherches supplémentaires doivent être menées auprès de différentes personnes. En effet, les différences ethniques peuvent affecter l'efficacité de la double thérapie IPP-amoxicilline, en particulier dans les pays occidentaux où les métaboliseurs rapides du CYP2C19 sont fréquents.

Deuxièmement, tous les essais inclus n'ont pas été menés à l'aveugle, ce qui peut entraîner une hétérogénéité entre les études incluses.

Enfin, tous les ECR de ces méta-analyses ont utilisé les différents types d'IPP. Par exemple, une étude comportait deux doses d'IPP dans le groupe HDDT et différentes doses et antibiotiques dans le groupe BQT, ce qui a entraîné un biais de publication.(42)

II) Vonoprazan + amoxicilline :

1) Le Vonoprazan :

Dans cette partie nous allons évoquer l'existence d'un nouveau médicament utilisé dans le traitement de l'éradication de *H.pylori* au Japon, le Vonoprazan (VPZ).

Ce dernier est un nouveau bloqueur d'acide compétitif pour le potassium qui a été mis sur le marché au Japon en 2015 dans le cadre d'un régime standard d'éradication de *H. pylori* à trois médicaments.

Le système d'assurance maladie japonais approuve ainsi la trithérapie standard comprenant l'amoxicilline, la clarithromycine et le VPZ ou un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) deux fois par jour pendant 7 jours comme traitement de première ligne et l'amoxicilline, le métronidazole et le VPZ ou l'IPP deux fois par jour pendant 7 jours comme traitement de deuxième ligne.(43)

Le fumarate de vonoprazan est donc un inhibiteur de l'acide potassique compétitif (P-CAB), c'est-à-dire un agent qui inhibe l'H⁺/K⁺-adénosine triphosphatase (ATPase) par une liaison ionique compétitive K⁺ réversible. Cela entraîne ainsi l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique. Celui-ci aurait donc, à première vue, les mêmes indications que les IPP mais il existe en réalité de vraies différences.

Dans un premier temps, contrairement aux IPP, le vonoprazan ayant une valeur pKa relativement élevée et étant stable dans un environnement acide, il peut s'accumuler dans le compartiment acide des cellules pariétales gastriques.

D'autre part, le vonoprazan ne nécessite pas d'activation acide, contrairement aux IPP.

Ainsi, ce dernier pourrait obtenir une suppression plus forte et plus durable de la sécrétion d'acide gastrique par rapport aux IPP.

Par ailleurs, on a évoqué précédemment que le métabolisme des IPP faisait intervenir le cytochrome P450 (CYP) 2C19. Les effets de ces derniers étant de ce fait, influencés par le polymorphisme pharmacogénétique du CYP2C19.

Or, le vonoprazan n'est pas affecté par le CYP2C19, de sorte qu'une inhibition suffisante de la sécrétion d'acide gastrique peut être obtenue chez tous les sujets, et ce indépendamment du polymorphisme génétique.

De plus, dans le cadre d'essais cliniques de phase I, le vonoprazan a produit une suppression rapide, profonde et soutenue de la sécrétion d'acide gastrique pendant plus de 24 heures chez des sujets sains au Japon et au Royaume-Uni.

Jenkins et al. ont montré que le pH intragastrique moyen était > 4,0 4 heures après la première administration de vonoprazan, et que l'effet de suppression de l'acide était maintenu pendant 24 heures. Le ratio pH > 5/temps de maintien après l'administration de vonoprazan (40 mg)

pendant 7 jours consécutifs était de presque 100,0 % chez les volontaires au Japon et au Royaume-Uni.(44)

Par ailleurs, des études comparatives ont été recherchées afin d'examiner le taux d'éradication de *H. pylori* avec les trithérapies à base de vonoprazan et les trithérapies à base d'IPP en utilisant les mots clés "vonoprazan" et "pylori" dans PubMed le 1er novembre 2018. En excluant les études qui n'ont pas montré de données détaillées, 6 études prospectives et 12 études rétrospectives ont été évaluées.

Le Vonoprazan est disponible principalement au Japon, et les schémas d'éradication de *H. pylori* acceptés au Japon sont des trithérapies de 7 jours : IPP ou vonoprazan + amoxicilline + clarithromycine (IPP-AC ou VAC) comme traitement de première ligne et IPP ou vonoprazan + amoxicilline + métronidazole (IPP-AM ou VAM) comme traitement de deuxième ligne. Ainsi, les résultats de toutes les études évaluées se rapportent à ces trithérapies.(44)

- *Murakami et al.* ont comparé le taux d'éradication de *H.pylori* du vonoprazan avec celui des IPP chez des patients souffrant d'ulcères gastroduodénaux dans une étude comparative randomisée, en double aveugle, multicentrique et à groupes parallèles. Les taux d'éradication du groupe VAC (vonoprazan 20 mg en combinaison avec 750 mg d'amoxicilline plus 200 mg de clarithromycine ou 400 mg, deux fois par jour pendant 7 jours) et du groupe lansoprazole (lansoprazole 30 mg en combinaison avec 750 mg d'amoxicilline plus 200 mg de clarithromycine ou 400 mg, deux fois par jour pendant 7 jours) étaient de 92,6 % et 75,9 % dans la série d'analyses complètes, respectivement.
- *Jung et al.* ont réalisé une revue systématique avec 10 644 patients dans 10 études. Le taux d'éradication de *H. pylori* selon une analyse en intention de traiter (ITT) était de 88,1 % dans le groupe de trithérapie à base de vonoprazan et de 72,8 dans le groupe de trithérapie à base d'IPP. Le taux d'éradication de *H. pylori* avec le vonoprazan était donc supérieur à celui avec les IPP.
- *Dong et al.* ont réalisé une méta-analyse comprenant 14 études avec 14 636 patients. Le rapport de cotes du taux d'éradication avec le vonoprazan par rapport à celui avec les IPP était de 2,44.

De façon générale, la majorité des études ont indiqué un taux d'éradication de *H.pylori* plus important avec le Vonoprazan qu'avec un IPP.

2) Intérêt du Vonoprazan dans l'éradication de *H.pylori* :

Comme évoqué précédemment, l'efficacité du vonoprazan dans l'éradication de *H.pylori* peut s'expliquer par différents phénomènes. On va détailler ces derniers, ci-dessous.

- Il a d'abord été démontré que le vonoprazan n'avait pas d'activité contre *H.pylori in vitro*.
- En réalité, le principal mécanisme du taux élevé d'éradication du vonoprazan est sa forte inhibition de la sécrétion d'acide gastrique.

En effet, les antibiotiques ciblés sur les protéines, tels que l'amoxicilline et la clarithromycine, agissent efficacement dans la phase de croissance bactérienne. Or, *H. pylori* se développe entre pH 6,0 et 8,0 dans la même plage de valeurs de pH, ce qui augmente la sensibilité de ces antibiotiques.

Comme décrit plus haut, le vonoprazan peut produire une suppression plus rapide, plus profonde et plus durable de la sécrétion d'acide gastrique que les IPP et peut, ainsi, élever le pH intragastrique. Ces caractéristiques du vonoprazan permettent d'améliorer la sensibilité aux antibiotiques et donc de favoriser un taux d'éradication élevé.

- Par ailleurs, comme évoqué précédemment, les IPP sont influencés par le polymorphisme du CYP2C19. Le pH intragastrique pendant l'éradication avec les IPP dans les métaboliseurs étendus de CYP2C19 est plus faible que dans les métaboliseurs pauvres, ce qui entraîne une diminution du taux d'éradication de *H. pylori*. Comme le vonoprazan est principalement métabolisé par le CYP3A4/5, il peut fortement inhiber l'acide gastrique chez tous les patients sans cette variabilité individuelle, ce qui contribue encore à son taux d'éradication élevé global.

Ainsi, le vonoprazan semble avoir des propriétés très intéressantes en termes d'efficacité dans le traitement d'éradication de *H. pylori*.

3) Limites de l'utilisation du Vonoprazan:

Malgré les propriétés très intéressantes du Vonoprazan, ce médicament est actuellement disponible principalement au Japon, et il n'y a pas eu d'études à grande échelle sur cette molécule dans d'autres pays. Les différences entre les populations et les régions pourraient donc conduire à des résultats différents de ceux des études japonaises.

En effet, une des préoccupations est, par exemple, de savoir si l'inhibition de l'acide gastrique est aussi forte dans les autres populations qu'au Japon.

Dans deux essais cliniques de phase I incluant des sujets sains au Japon et au Royaume-Uni, le rapport entre le pH intragastrique > 4 ou 5 et le temps de rétention de la population britannique a eu tendance à être inférieur à celui de la population japonaise. Or, si la suppression de l'acide gastrique par le vonoprazan affecte le taux d'éradication, alors le taux dans la population britannique pourrait être inférieur à celui de la population japonaise. Le vonoprazan est principalement métabolisé par le CYP3A4/5.

Sugimoto et al. ont signalé que le statut génotypique de CYP3A4/5 pourrait affecter la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du vonoprazan et donc affecter le taux d'éradication de *H. pylori*. Le génotype CYP3A4/5 peut entraîner une variabilité individuelle concernant l'effet du vonoprazan.(44)

Ainsi, de multiples études sur diverses populations et régions seraient nécessaires pour mettre au point des schémas thérapeutiques optimaux avec le vonoprazan. Ces dernières permettraient de déterminer si l'intérêt de cette molécule dans le régime d'éradication de *H.pylori* pourrait être appliqué à l'échelle mondiale.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'infection à *H.pylori* s'inscrit aujourd'hui, à l'échelle mondiale, comme un véritable problème de santé publique.

C'est une infection avec un taux de morbidité élevé, pouvant entraîner de multiples pathologies digestives associées allant de la simple gastrite chronique asymptomatique à l'ulcère gastroduodéal ou à la dyspepsie fonctionnelle jusqu'au cancer gastrique ou au lymphome de type MALT pour les pathologies les plus sévères.

En effet, la survie de la bactérie dans des conditions d'acidité telles que retrouvées dans l'estomac grâce à la synthèse d'uréase, le déplacement vers les cellules de l'épithélium grâce à la motilité du flagelle, la fixation aux récepteurs de l'hôte par des adhésines ainsi que la détérioration des tissus par la libération de toxines rendent *H.pylori* redoutable.

Toutefois, il a été constaté que l'éradication de cette dernière par un traitement antibiotique adapté permettait de guérir les pathologies digestives associées.

Cependant, nous faisons face, depuis plusieurs années maintenant, à une nette diminution de l'efficacité des traitements d'éradication de *H.pylori*.

Deux facteurs semblent être les principaux responsables de ces échecs.

On a d'une part, les effets indésirables trop sévères des traitements actuellement en vigueur couplés à une prise trop contraignante du traitement. Cela entraîne bien souvent une mauvaise observance de la part du patient, avec un arrêt du traitement prématuré au bout de quelques jours seulement.

D'autre part, on a l'émergence de multiples résistances de *H.pylori* face aux antibiotiques actuellement utilisés pour son éradication.

Ainsi, face à ce véritable fléau, il est nécessaire d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'objectif étant d'obtenir un taux d'éradication satisfaisant tout en minimisant au maximum le risque d'effets indésirables ainsi que le risque d'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques.

Or, en s'intéressant à l'histoire de l'élaboration des traitements contre *H.pylori*, on s'aperçoit

CONCLUSION

que la mise en place des traitements avec ajout successif de différents antibiotiques s'est faite de manière quelque peu empirique.

En effet, un taux insuffisant de l'éradication conduisait le plus souvent à l'ajout d'une nouvelle molécule sans chercher d'éventuelles alternatives. Ce procédé nous amène aujourd'hui aux problèmes de multiplication des effets secondaires et à ceux de multiplication des résistances aux antibiotiques.

Ainsi, pour remédier à ce triste constat, l'idée serait de reprendre les bases du traitement contre *H.pylori* tout en jouant sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différentes molécules utilisées.

C'est pourquoi, nous avons choisi d'évaluer l'intérêt de la double thérapie à forte dose de l'association amoxicilline/IPP.

En effet, contrairement à la majorité des antibiotiques utilisés dans les schémas d'éradication de *H.pylori*, l'amoxicilline présente un taux de résistance proche de zéro à l'échelle du globe, et ce, malgré des années d'utilisation.

Cependant, l'amoxicilline est instable en milieu acide et est donc détruite par le suc gastrique. De plus, la disponibilité de l'amoxicilline sur le site cible donne des concentrations inférieures aux concentrations thérapeutiques.

C'est pourquoi, malgré des propriétés très intéressantes, l'amoxicilline ne peut être utilisée en monothérapie dans l'éradication de *H.pylori*.

En revanche, en associant la prise d'un IPP à cette dernière, les résultats semblent bien plus probants.

En effet, les anti-acides et l'amoxicilline agissent de façon synergique lorsqu'ils sont administrés ensemble. On a d'une part l'augmentation de la stabilité de l'amoxicilline en milieu gastrique, par augmentation du pH, qui limite sa dégradation. Et d'autre part l'augmentation de la croissance bactérienne permettant de favoriser indirectement l'effet bactéricide de l'amoxicilline sur *H.pylori*.

CONCLUSION

C'est à partir de 1989 que *Unge et al.* ont initié les études sur la double thérapie Amoxicilline/IPP avec un premier succès de traitement pour l'éradication de *H.pylori*.

Plusieurs études se sont ensuite succédé, dont les résultats ont fait état d'une large gamme d'efficacité. En effet, les schémas thérapeutiques utilisés pour ces diverses études variaient en termes de dosage, d'intervalle de dosage et de durée de traitement à la fois pour l'amoxicilline et l'IPP. Les résultats obtenus se sont avérés radicalement différents d'une étude à l'autre, allant d'un taux d'éradication de 91% à un taux de 23% seulement.

Ce constat a ainsi permis de démontrer que la dose totale de l'amoxicilline et de l'IPP, les intervalles entre les doses et la durée du traitement étaient tous des paramètres essentiels concernant l'efficacité du traitement.

Bien que cette double thérapie ait longtemps été mise de côté aux vues de ses résultats insuffisants, de la complexité de mise en place d'un schéma posologique adapté et de l'émergence de nouveaux traitements, elle intéresse de nouveau les chercheurs aujourd'hui. Elle constitue, en effet, l'une des meilleures alternatives possibles aux traitements d'éradication actuels.

Ainsi, la comparaison entre le quadruple traitement au bismuth (BQT), composé d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), de bismuth et de deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine ou métronidazole) avec la double thérapie à dose élevée (HDDT), définie comme étant une dose d'amoxicilline $\geq 2.0g/jour$, avec amoxicilline ou IPP administrés 3 ou 4 fois par jour, pendant 14 jours, ont conduit à des résultats intéressants.

De façon générale, les études comparant les thérapies classiques avec la double thérapie à dose élevée ont conduit aux mêmes résultats.

Ainsi, la double thérapie Amoxicilline/IPP à dose élevée semblerait avoir au moins la même efficacité, la même observance et entraînerait moins d'effets secondaires que les thérapies recommandées par les lignes directrices actuelles.

Les résultats de cette double thérapie sont donc très prometteurs mais plusieurs variables critiques sont à prendre en compte pour l'élaboration d'un schéma posologique optimal.

CONCLUSION

Parmi ces variables on retrouve ainsi : la capacité à maintenir une concentration d'amoxicilline supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'amoxicilline pendant de longues portions de la journée ou au moins pendant la période où le pH intragastrique est de 6 ou plus ; la capacité à obtenir un pH intragastrique élevé et soutenu ; et la durée du traitement.

Ainsi, une des principales variables sur laquelle il faut jouer est la concentration d'amoxicilline dans l'estomac, qui est affectée par la dose et les intervalles d'administration de l'amoxicilline. Une méta-analyse récente a défini l'HDDT comme suit : amoxicilline ≥ 2.0 g/jour, amoxicilline ou IPP 3 ou 4 fois par jour.

Les données actuelles concernant les IPP traditionnels suggèrent que 3 grammes d'amoxicilline donnent les meilleurs résultats, mais on ne sait pas encore si 1 gramme doit être administré trois fois par jour ou si ce serait plutôt 750 mg quatre fois par jour.

Ensuite, se pose la question de la durée du traitement. Une durée de 2 semaines semble nécessaire pour que le traitement avec les IPP traditionnels soit efficace, mais il reste à déterminer si cette durée peut être raccourcie avec la thérapie au vonoprazan.

Enfin, une autre variable essentielle à la réussite du traitement serait la capacité à maintenir de manière fiable un pH intragastrique élevé. Cet objectif peut nécessiter de prêter attention à la puissance relative des IPP, qui varie de façon remarquable et qui est également influencée par les différences ethniques dans le métabolisme des IPP.

Les données relatives à l'utilisation du vonoprazan, évoquées précédemment, suggèrent qu'il est possible d'obtenir un pH intragastrique élevé de façon durable, mais la dose, la durée d'administration et la nécessité éventuelle d'un antiacide, restent à déterminer.

Pour conclure, cette double thérapie semble donc constituer une alternative idéale. Elle permettrait d'atteindre un niveau d'éradication satisfaisant tout en limitant le risque d'entraîner l'apparition de nouvelle(s) résistance(s). Elle permettrait également d'obtenir un traitement moins lourd grâce à une diminution du nombre de molécules différentes utilisées et, de ce fait, une diminution des effets indésirables.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. 1983.
2. Bommelaer G, Stef A. Ulcère gastroduodéal : avant et après *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 août 2009;33(8):626-34.
3. Limited Time Offer to Get Active Restore from Digestive Center [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.digestivecenter.com/lp/fb-mo-hyb-v5-b.html>
4. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 avr 2007;21(2):205-14.
5. Hu Y, Zhu Y, Lu N-H. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 5 mai 2017 [cité 8 mars 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418237/>
6. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev*. juill 2006;19(3):449-90.
7. GIS. *H. pylori*: More than Gastric Ulcers [Internet]. Gastrointestinal Society. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://badgut.org/information-centre/a-z-digestive-topics/h-pylori-gastric-ulcers/>
8. Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EMA, Zeitune JMR. Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 27 mars 2014;7:9-17.
9. Kao C-Y, Sheu B-S, Wu J-J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 1 févr 2016;39(1):14-23.
10. [helicobacter_fiche_pertinence_diagnostic.pdf](#).
11. [helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf](#) [Internet]. [cité 26 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
12. Dine T, Chekroud H. Chapitre 12 - Traitement de l'ulcère gastroduodéal. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique (Cinquième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2018 [cité 29 janv 2020]. p. 179-192.e1. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294750779000128>
13. PYLERA - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 29 janv 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5850-PYLERA.html>

14. Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, Bessède E, Lehours P, Mégraud F. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clin Microbiol Infect.* 1 août 2016;22(8):715-8.
15. de Korwin J-D. Infection à Helicobacter pylori et résistance aux antibiotiques. *Rev Médecine Interne.* 1 janv 2004;25(1):54-64.
16. Centre National de Référence des Campylobacters et des Hélicobacters. Rapport annuel d'activité 2019. 2019.
17. 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.* 1 nov 2018;155(5):1372-1382.e17.
18. 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.* 2016;43(4):514-33.
19. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am.* déc 2009;23(4):791-vii.
20. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0203988.htm>
21. Lamouliatte H, Cayla R. Comment éradiquer Helicobacter pylori ? *Ann Inst Pasteur Actual.* 1 janv 1995;6(3):224-36.
22. Cavallo J-D, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêtalactamines. *EMC - Mal Infect.* 1 août 2004;1(3):129-202.
23. Courillon-Mallet A. Résistance de Helicobacter pylori: qui traiter et comment? *Presse Médicale.* 1 avr 2006;35(4, Part 2):657-62.
24. Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA, Kuipers EJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Kusters JG. Alterations in Penicillin-Binding Protein 1A Confer Resistance to β -Lactam Antibiotics in Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2002;46(7):2229-33.
25. DeLoney CR, Schiller NL. Characterization of an In Vitro-Selected Amoxicillin-Resistant Strain of Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 déc 2000;44(12):3368-73.
26. Kim N, Kim JM, Kim CH, Park YS, Lee DH, Kim JS, et al. Institutional difference of antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains in Korea. *J Clin Gastroenterol.* sept 2006;40(8):683-7.
27. Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* sept 2004;53(9):1374-84.

28. Barr WH, Zola EM, Candler EL, Hwang S-M, Tendolkar AV, Shamburek R, et al. Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(3):279-85.
29. Résumé des caractéristiques du produit - AMOXICILLINE SANDOZ 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65183581&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
30. Zheng H, Hu Y, Bao J, Xu J. Transfer and distribution of amoxicillin in the rat gastric mucosa and gastric juice and the effects of rabeprazole. *Acta Pharmacol Sin.* avr 2010;31(4):501-8.
31. Lozniewski A, de Korwin JD, Muhale F, Jehl F. Gastric diffusion of antibiotics used against *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents.* 1 janv 1998;9(3):181-93.
32. Goddard. Review article: factors influencing antibiotic transfer across the gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(12):1175-84.
33. Cooreman MP, Krausgrill P, Hengels KJ. Local gastric and serum amoxicillin concentrations after different oral application forms. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juill 1993;37(7):1506-9.
34. Scott DR, Sachs G, Marcus EA. The role of acid inhibition in *Helicobacter pylori* eradication. *F1000Research* [Internet]. 19 juill 2016 [cité 12 févr 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957631/>
35. Hassan IJ, Stark RM, Greenman J, Millar MR. Activities of β -Lactams and Macrolides against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 1999;43(6):1387-92.
36. Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* juill 2004;95(1):2-8.
37. Unge P, Gad A, Gnärpe H, Olsson J. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric *Campylobacter pylori* in patients with antral gastritis? A pilot study. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;167:49-54.
38. Gao C-P, Zhang D, Zhang T, Wang J-X, Han S-X, Graham DY, et al. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 20 avr 2020;e12692.
39. Bayerdörffer E, Miehlke S, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, et al. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology.* mai 1995;108(5):1412-7.
40. Kayser S, Flury R, Zbinden R, Fried M, Wirth HP. [Comparative effect of lansoprazole/amoxicillin with omeprazole/amoxicillin for the eradication of

Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer]. Schweiz Med Wochenschr. 26 avr 1997;127(17):722-7.

41. Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Ikuma M, Kajimura M, et al. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for Helicobacter pylori infection after the standard triple therapy. Eur J Clin Pharmacol. août 2007;63(8):743-9.
42. Yang X, Wang J-X, Han S-X, Gao C-P. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication treatment: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). févr 2019;98(7):e14396.
43. 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. 8 janv 2020;1-7.
44. Kiyotoki S, Nishikawa J, Sakaida I. Efficacy of Vonoprazan for Helicobacter pylori Eradication. Intern Med. 15 janv 2020;59(2):153-61.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Barry J. Marshall et J. Robin Warren(3).....	14
Figure 2: Prévalence de H.pylori dans le monde(5)	15
Figure 3: H.pylori vue au microscope(7)	17
Figure 4: Colonisation et facteurs pathogènes de H.pylori(9)	19
Figure 5 : Prévalence de la résistance d'Helicobacter pylori aux antibiotiques en France en 2014 en fonction de l'absence de traitement d'éradication (résistance primaire) ou d'un traitement antérieur (résistance secondaire)(14)	33
Figure 6 : Évolution de la résistance primaire à la clarithromycine dans des souches d'Helicobacter pylori isolées, en France.(14).....	34
Figure 7: Schéma illustrant l'ensemble des résistances de H.pylori aux antibiotiques(5)	37
Figure 8 : Éradication d'Helicobacter pylori par trithérapie (inhibiteur de la pompe à protons - amoxicilline-clarithromycine) en fonction de la sensibilité ou de la résistance à la clarithromycine(27)	44
Figure 9 : Rapports de l'aire moyenne sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) pour les régions du tractus gastro-intestinal pour les administrations en bolus et en perfusion par rapport à l'administration orale.(28)	47
Figure 10: Administration du médicament dans la lumière gastrique(32)	50
Figure 11: Obstacles pour l'administration d'un médicament à travers la muqueuse gastrique(32)...	51
Figure 12 : Niveaux d'amoxicilline dans l'antrum (à gauche), le corps (au centre) et le fundus (à droite) chez six volontaires à 30, 60 et 90 minutes après l'absorption d'amoxicilline sous forme de comprimés (en noir) ou de Tab(E) dissous (en gris).(33)	52
Figure 13 : Effets de l'amoxicilline et du rabéprazole sur la valeur du pH du suc gastrique. (30)	55
Figure 14 : Effets de l'amoxicilline et du rabéprazole sur le volume du suc gastrique. (30).....	56
Figure 15 : La concentration d'amoxicilline dans les sucs gastriques et les effets du rabéprazole sur ceux-ci. (28)	57
Figure 16: caractéristiques et résultats de l'étude(38)	68

RÉSUMÉ :

Évaluation de l'intérêt de la double thérapie à doses élevées d'amoxicilline dans l'éradication de *Helicobacter pylori*

L'infection à *H.pylori* s'inscrit aujourd'hui comme étant un véritable problème de santé publique et échappe, depuis quelques années maintenant, aux traitements d'éradication actuellement en vigueur.

Il semble donc indispensable d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques, l'objectif étant d'obtenir un taux d'éradication satisfaisant tout en minimisant au maximum le risque d'effet indésirable ainsi que le risque d'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques.

La double thérapie à doses élevées d'amoxicilline couplée à un IPP ou au Vonoprazan semblerait avoir au moins la même efficacité, la même observance et entraînerait moins d'effets secondaires que les thérapies recommandées par les lignes directrices actuelles.

Trois variables constituent des point clés pour la réussite de ce traitement :

- la capacité à maintenir une concentration d'amoxicilline supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'amoxicilline pendant de longues portions de la journée ou au moins pendant la période où le pH intragastrique est de 6 ou plus ;
- la capacité à obtenir un pH intragastrique élevé et soutenu ;
- la durée du traitement.

La prise en compte de ces trois paramètres permet d'élaborer des schémas posologiques optimaux pour la réussite du traitement.

Cette double thérapie semble donc constituer une alternative intéressante. Elle permettrait d'atteindre un niveau d'éradication satisfaisant tout en limitant le risque d'entraîner l'apparition de nouvelles résistances. Elle permettrait également d'obtenir un traitement moins lourd grâce à une diminution du nombre de molécules différentes utilisées et, de ce fait, une diminution des effets indésirables.

Mots-clés : Doses élevées – Double thérapie – Amoxicilline – *Helicobacter pylori* – IPP - Vonoprazan



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

RÉSUMÉ :

Évaluation de l'intérêt de la double thérapie à doses élevées d'amoxicilline dans l'éradication de *Helicobacter pylori*

L'infection à *H.pylori* s'inscrit aujourd'hui comme étant un véritable problème de santé publique et échappe, depuis quelques années maintenant, aux traitements d'éradication actuellement en vigueur.

Il semble donc indispensable d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques, l'objectif étant d'obtenir un taux d'éradication satisfaisant tout en minimisant au maximum le risque d'effet indésirable ainsi que le risque d'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques.

La double thérapie à doses élevées d'amoxicilline couplée à un IPP ou au Vonoprazan semblerait avoir au moins la même efficacité, la même observance et entraînerait moins d'effets secondaires que les thérapies recommandées par les lignes directrices actuelles.

Trois variables constituent des point clés pour la réussite de ce traitement :

- la capacité à maintenir une concentration d'amoxicilline supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'amoxicilline pendant de longues portions de la journée ou au moins pendant la période où le pH intragastrique est de 6 ou plus ;
- la capacité à obtenir un pH intragastrique élevé et soutenu ;
- la durée du traitement.

La prise en compte de ces trois paramètres permet d'élaborer des schémas posologiques optimaux pour la réussite du traitement.

Cette double thérapie semble donc constituer une alternative intéressante. Elle permettrait d'atteindre un niveau d'éradication satisfaisant tout en limitant le risque d'entraîner l'apparition de nouvelles résistances. Elle permettrait également d'obtenir un traitement moins lourd grâce à une diminution du nombre de molécules différentes utilisées et, de ce fait, une diminution des effets indésirables.

Mots-clés : Doses élevées – Double thérapie – Amoxicilline – *Helicobacter pylori* – IPP - Vonoprazan