

Infection à Helicobacter Pylori

Point de vue du gastroentérologue

Pr Nawal Kanouni

Hépatogastroentérologue

Hôpital Cheikh Zaid Rabat



Découverte accidentelle en Avril 1982

Incubation de 05j, Ingestion délibérée

J14: Dyspepsie, Nausées

J10: Endoscopie + biopsie:

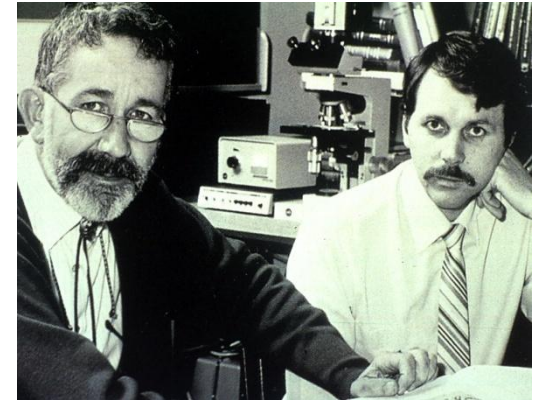
Gastrite aigue - *Hp* +++

Traitement sel de bismuth Tinidazole –Guérison

Marshall Med Jour Austr 1985 142(8);436-9

Prix Nobel en 2005

Robin Warren-Barry Marshall



Les questions essentielles

Quel est le rôle de l'helicobacter Pylori dans la pathologie gastroduodénale?

Quelles sont les indications formelles de la recherche et de l'éradication?

Comment rechercher l'infection à helicobacter Pylori?

Gastroscope, tests non invasifs

Comment éradiquer l'helicobacter Pylori et évaluer son efficacité ?

Les limites rencontrées au Maroc

Absence d'études de prévalence

Difficultés d'élaboration de recommandations nationales

Le Maroc est un pays de haute prévalence

Absence d'étude sérologiques
Etudes sur des séries d'endoscopie et biopsies



Prévalence de l'infection à *H. pylori* en fonction du sexe et de l'âge

Patients	Patients infectés par <i>H. pylori</i>	Pourcentage
Sexe : Hommes : 393	288	73,2%
Femmes : 444	291	65,5 %
Age :		
< 20 ans : 18	10	55,5 %
21-30 ans : 209	128	61,2 %
31-40 ans : 293	235	80,2%
41-50 ans : 105	78	74,3
51-60 ans : 143	87	61 %
61-70 ans : 69	41	59,4 %%

Le taux des différentes pathologies gastriques dans la population infectée par *H. pylori*

Type de pathologie	Nombre	Pourcentage
Gastrite	532	91,8 %
Ulcère	29	5 %
Cancer Gastrique	18	3,2 %

Amel Essadik, Hakima Benomar, Ismail Rafik, Mouna Hamza5, Laila Guemouri, Anass Kettani, Fatima Maachi ; Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à Helicobacter pylori à travers une étude marocaine. Hegel Vol. 3 N° 3 – 2013 ; 165-69

Les questions essentielles

Quel est le rôle de l'helicobacter Pylori dans la pathologie gastroduodénale?

Quelles sont les indications formelles de la recherche et de l'éradication?

Comment rechercher l'infection à helicobacter Pylori?

Gastroscope, tests non invasifs

Comment éradiquer l'helicobacter Pylori Comment évaluer son efficacité ?

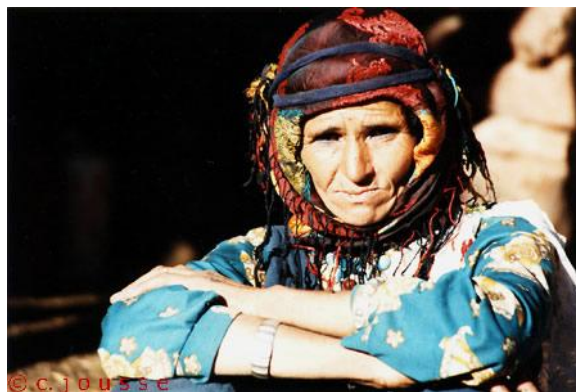
Expression de la maladie au hasard des rencontres!!!!

Environnement



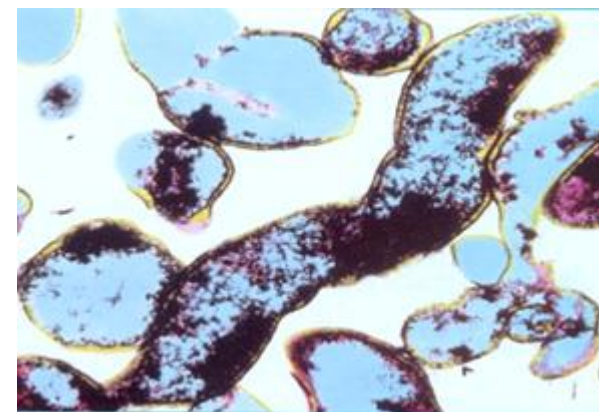
Régime riche en sel , nitrate ,
Tabac
Pauvre en fruits

Hôte



Profil génétique IL8,ILRA, TNF α orientant
Normo sécrétion
Hyper sécrétion
Hypo sécrétion

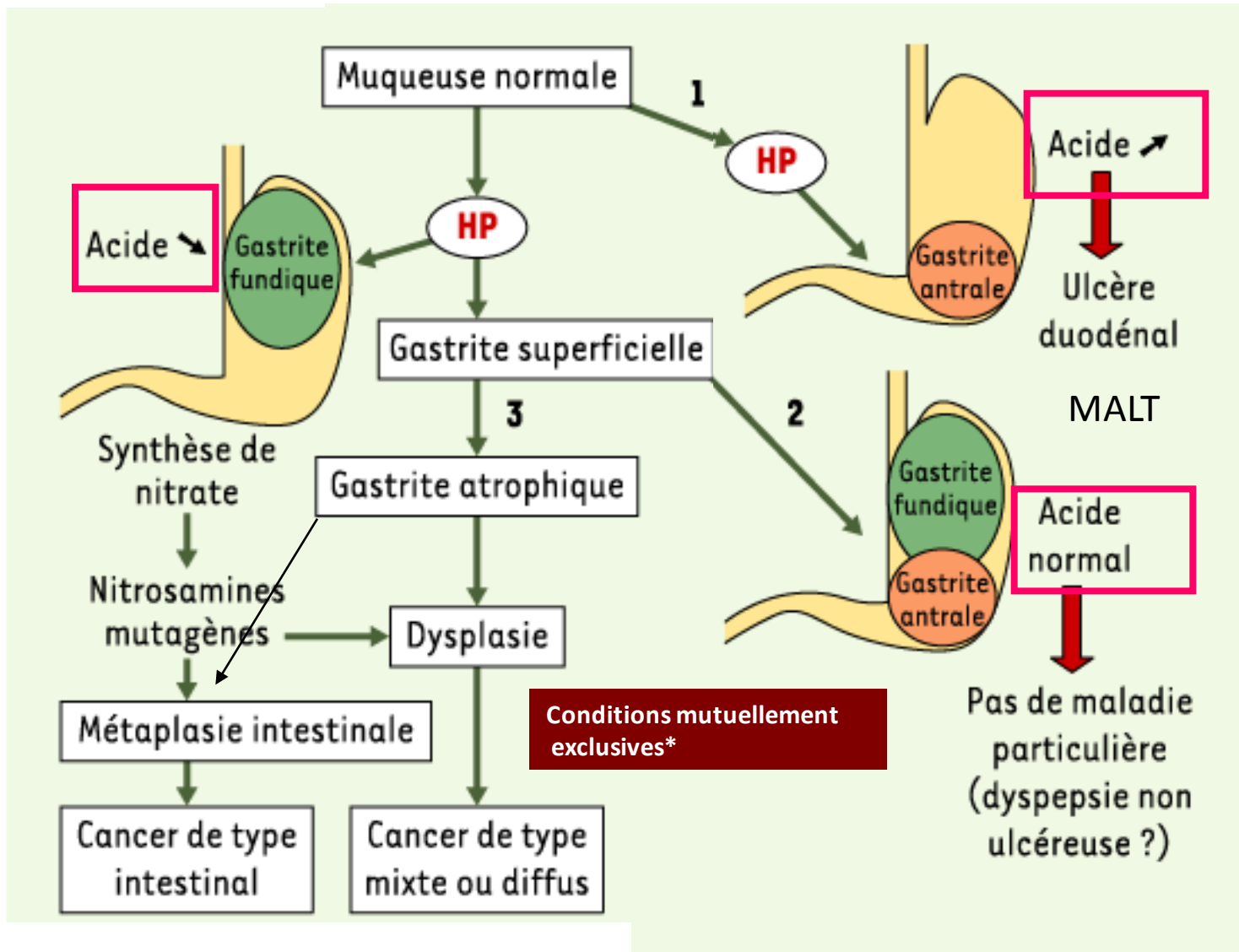
Bactérie



Génotypes
pro inflammatoires
Vac A s1 m1, ice A1 ,Cag A ,Bab A2

« Il existe autant de souches que de patients infectés »

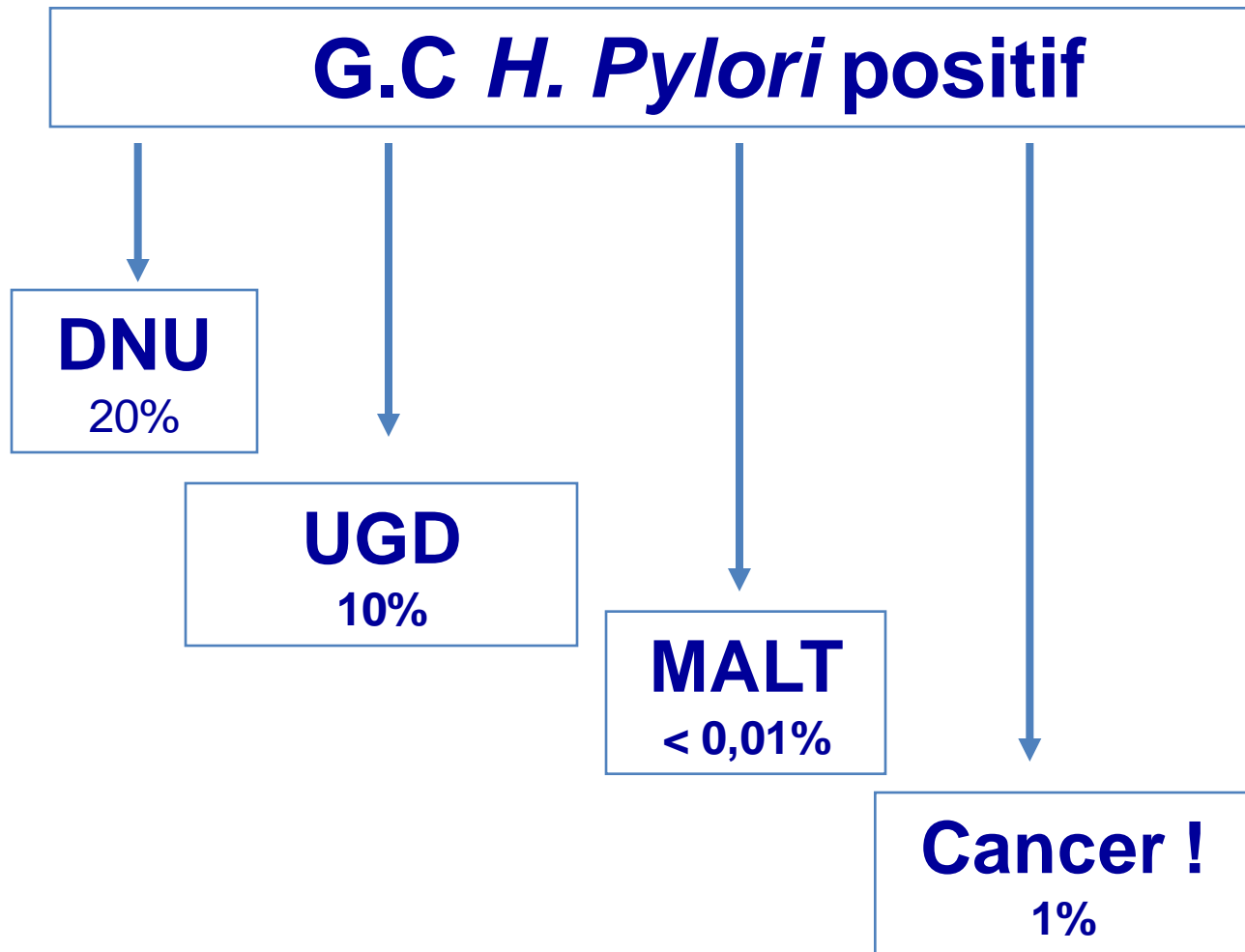
Diversité de la réponse humorale



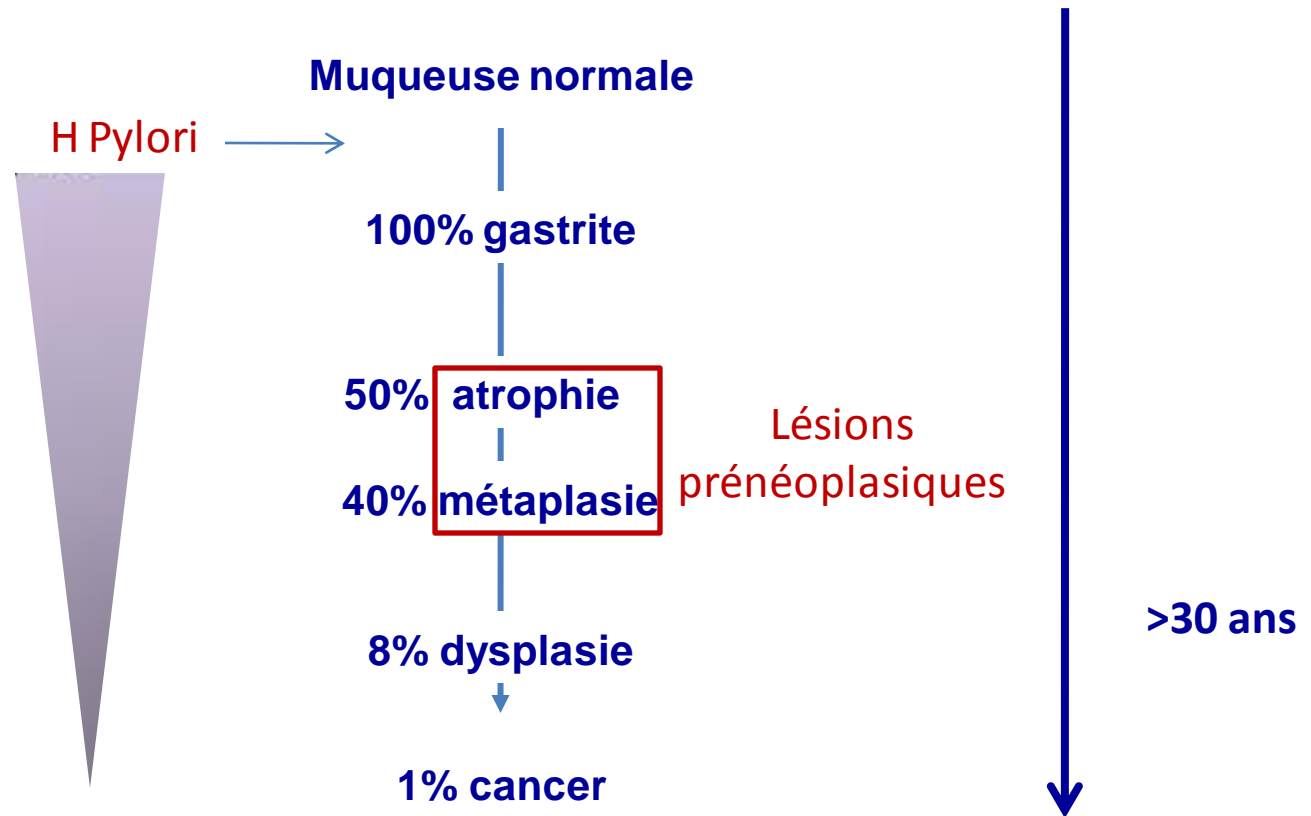
*Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, N Engl J Med 2001;345:784-9

*Hanson LE et al New Engl J Med 1996;335: 242-9

La grande majorité n'aura pas d'expression clinique



Cascade histologiques aboutissant au cancer modèle de Correa



H. pylori carcinogène gastrique IARC 1994

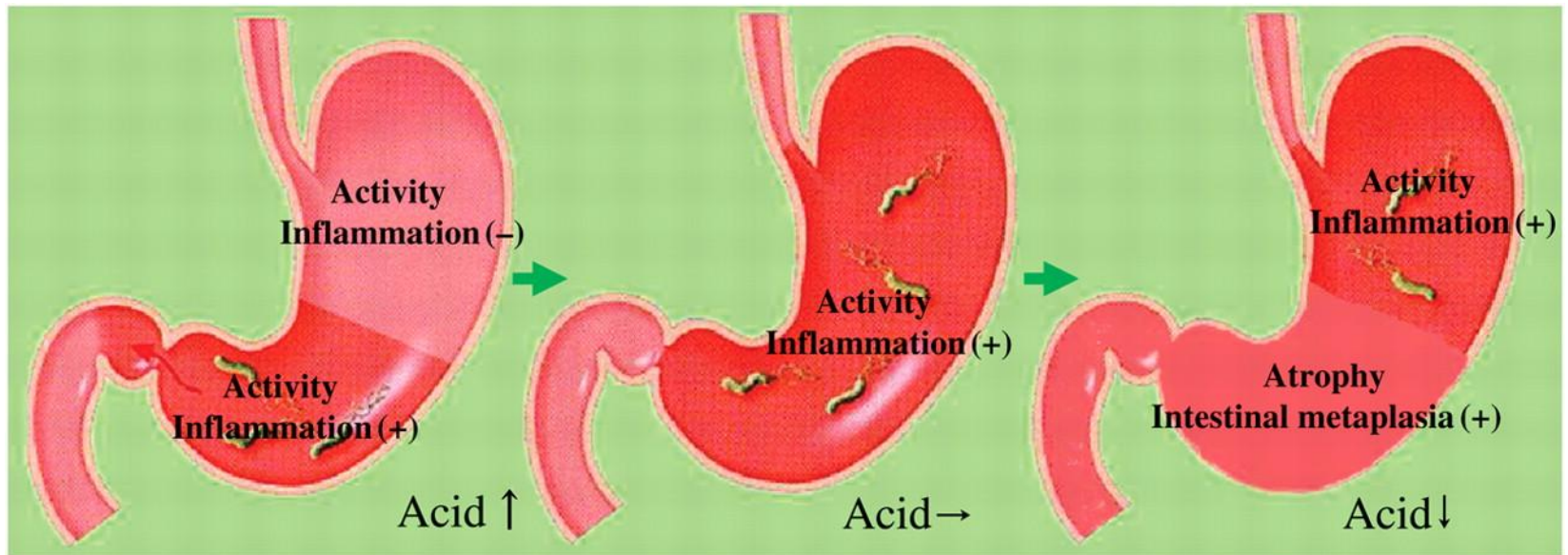
Niveau d'imputation

Tabac et cancer du poumon

VHC et VHB et hépato carcinome

H. Pylori est la seule espèce bactérienne actuellement reconnue comme carcinogène chez l'homme

Focus sur les 3 types de la gastrite induite par *H pylori*



Gastrite antrale

Ulcère duodéal
Pas de cancérisation

Pangastrite

Cancer gastrique
RR 15.6 (6.5 - 36.8)
de type diffus
De type intestinal

Gastrite fundique

Ulcère gastrique
Polype hyperplasique
Cancer gastrique
RR 34.5 (7.1-166.7)
de type intestinal

Kato M , Asaka M Jpn. J. Clin. Oncol. 2010;40:828-837

Uemura 2001 N Eng J Med; 345:784-789

Les questions essentielles

Quel est le rôle de l'helicobacter Pylori dans la pathologie gastroduodénale?

Quelles sont les indications formelles de la recherche et de l'éradication?

Comment rechercher l'infection à helicobacter Pylori?

Gastroscope, tests non invasifs

Comment éradiquer l'helicobacter Pylori Comment évaluer son efficacité ?

Indications de la recherche d'Helicobacter Pylori

Ulcère gastrique et duodéal

Lymphome de type MALT

Prévention des lésions induites par les AINS ou l'aspirine à faible dose
avec ou sans antécédents d'ulcère

Dyspepsie, RGO traité

ATCD familiaux de cancer gastrique au 1er degré

Gastrectomie partielle ou résection endoscopique

Contexte de PAF ou syndrome de Lynch

Lésions préneoplasiques: atrophie, métaplasie étendue

Chirurgie bariatrique

Traitement au long cours par IPP

Dépistage
ciblé

Anémie par carence martiale, Carence en vitamine B12,
Purpura thrombopénique chronique idiopathique

Souhait du patient

Prévalence de l'infection et incidence des cancers gastriques

	<u>Séroprévalence</u>	<u>Incidence standardisée pour l'âge</u>	
	Hp	n /100 000	
		Hommes	Femmes
Australie	38 %	13	6
Chine	86 %	81	31
Inde	85 %	9	6
Japon	40 %	62	26
Corée	46 %	58	25

Situation marocaine

Prévalence de l'infection

70-80%

Cancers gastrique

< 3,4 par 100 000 habitants

Mortalité

1069/1176

Registres du cancer de la région de Rabat et du grand Casablanca 2012

Le dépistage ciblé

Recherche et éradication recommandées chez patients à haut risque :

ATCD familiaux de cancer gastrique au 1er degré

Gastrectomie partielle ou résection endoscopique

Contexte de PAF ou syndrome de Lynch

IPP au long cours

Lésions pré-néoplasiques (atrophie +++ et/ou métaplasie intestinale diffuse)

Chirurgie bariatrique gastrique

Au cours de toute endoscopie même normale!

Age cut-off de 40 ans pour la gastroscopie?

Souhait du patient

Sens clinique



Hansen S, Melby KK, Aase S, et al. Helicobacter pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. Scand J Gastroenterol 1999; 34 : 353-60.

Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008 ; 372 : 392-7.

Que se passe-t-il en l'absence d'éradication sous IPP?

A court terme: Migration de la colonisation et de l'inflammation de l'antra vers le fundus

A long terme : Accélération histoire naturelle vers l'atrophie fundique
Incidence annuelle estimée entre 3 et 4 %

Oméprazole 40 mg/j (n = 20)	Eradiqués	Non éradiqués
Inflammation antrale	↓ p = 0,035	↓ p = 0,008
Inflammation fundique	↓ p = 0,008	↑ p = 0,016
Atrophie fundique	0/8	5/11

p = 0,02

Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Omeprazole and accelerated onset of atrophic gastritis.

Gastroenterology 2000 ; 118 : 239-42.

Moayyedi P, Wason C, *et al.* Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression.

Helicobacter 2000 ; 5 : 206-24.

L'éradication d'Hp prévient le développement du cancer gastrique

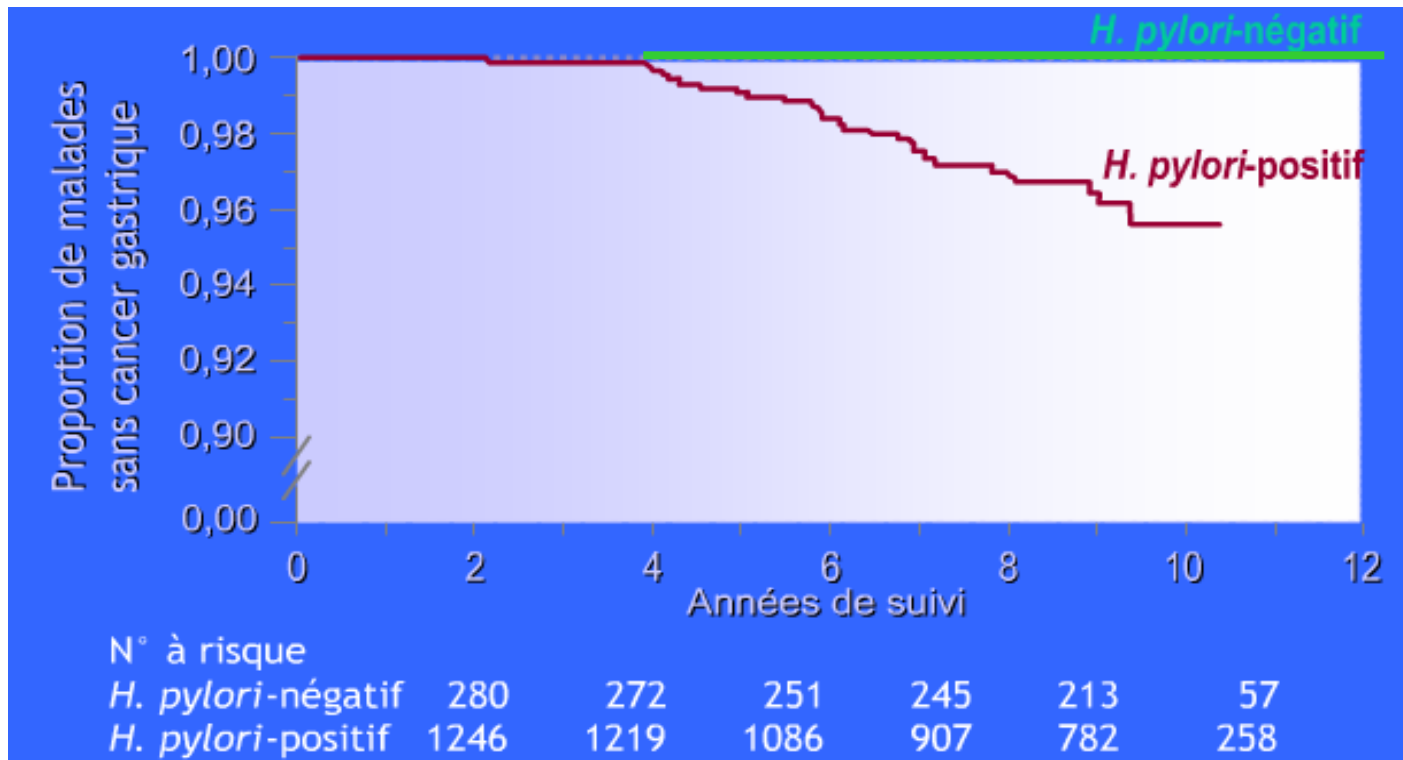
Suivi endoscopique de 1 à 3 ans (n=1526)

Sujets infectés

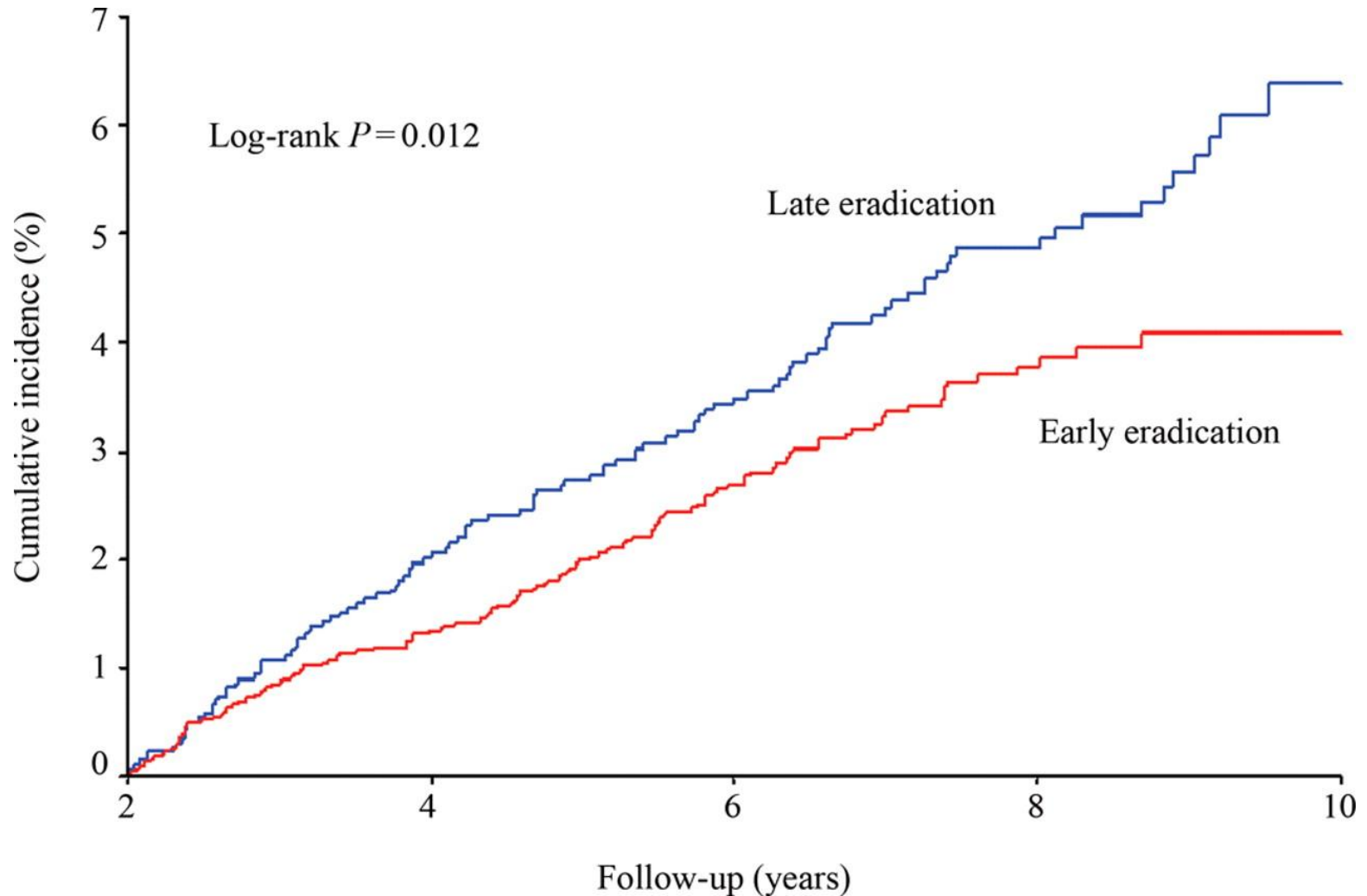
36 cancers : 2,9%

Sujets éradiqués

0 cancer gastrique



L'éradication précoce réduit l'incidence du cancer gastrique

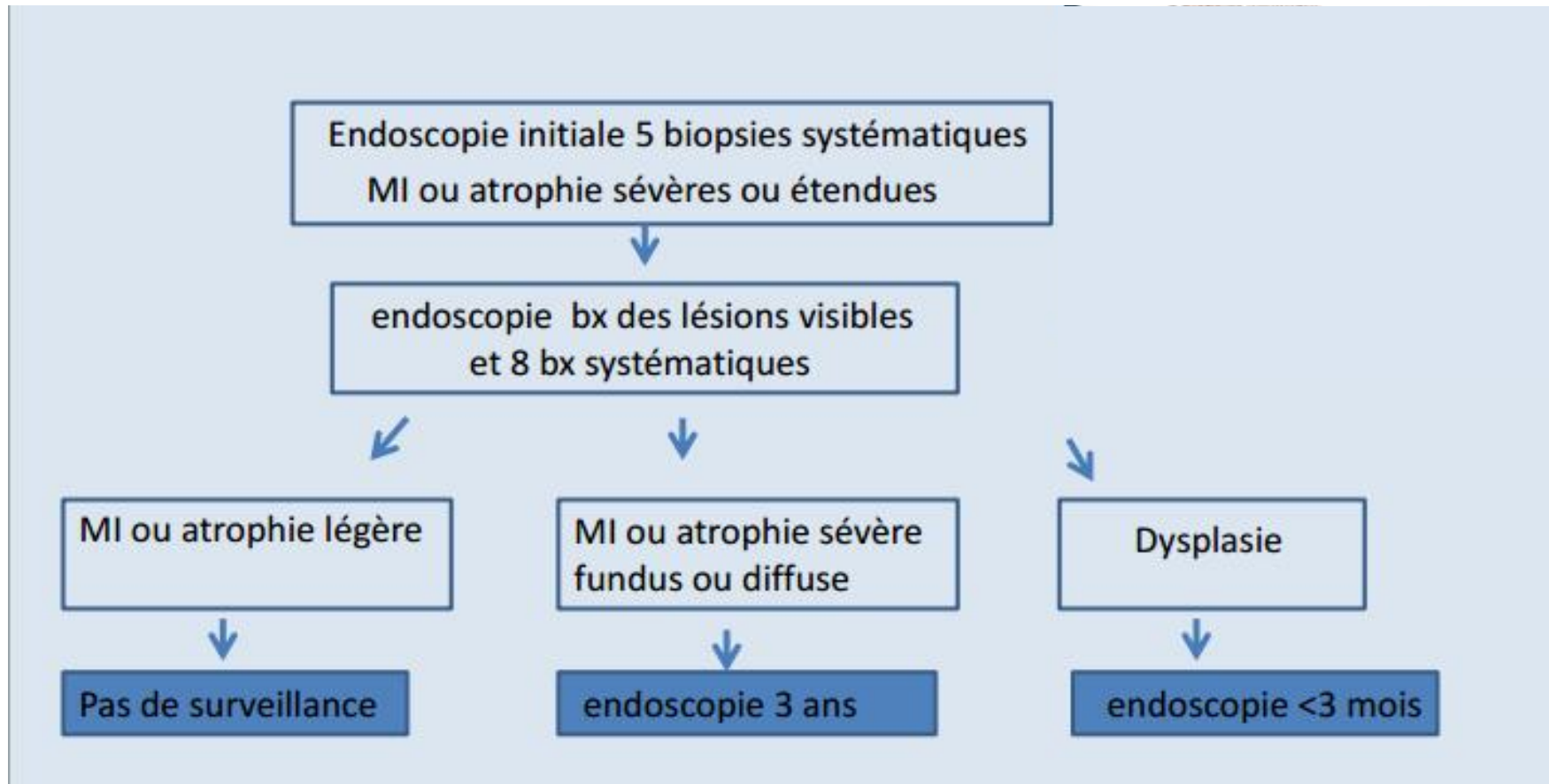


Régression et surveillance des lésions après éradication

L'activité des PNN disparaît en quelques heures

L'inflammation Lympho plasmocytaire en quelques mois

L'atrophie peut régresser, la MI ne semblent pas régresser



L'atrophie détermine le risque carcinogène

Score d'atrophie (OLGA)		Corps			
		Absence (0)	Minime (1)	Modérée (2)	Sévère (3)
Antre et Angulus	Absence (score 0)	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade II
	Minime (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	Modérée (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	Sévère (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

100% de dysplasie découverte dans le suivi des stades III et IV

Chirurgie bariatrique

Prévention du risque de cancer gastrique chez les patients devant avoir un by-pass gastrique pour un traitement d'une obésité morbide

6 cas de cancer gastrique

1 cas d'adénome

1 cas de carcinoïde

Cavité gastrique inaccessible aux investigations endoscopiques usuelles

Lésions pré-néoplasiques en cas d'obésité morbide

Atrophie glandulaire et métaplasie intestinale

8,6 % vs 6,5 %

Prévalence d'H.Pylori

53%



Ulcère gastrique et duodénal

Taux de cicatrisation plus élevé des ulcères duodénaux

L'éradication prévient la récurrence ulcéreuse

(UG) 14% vs 64%

(UD) 15% vs 52%

L'éradication prévient la récurrence hémorragique

Aussi efficace que les IPP en entretien

L'éradication ne dispense pas du maintien des IPP pleine dose

Pendant 3 à 7 semaines

Devant tout UD compliqué et dans tous les UG

Papathodoridis et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 ; 4 : 130-42.

Ford AC et al. Am J Gastroenterol 2004 ; 99 : 1833-55.

Sharma VK et al. Aliment Pharmacol Ther 2001 ; 15 : 1939-47.

Gisbert JP et al. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; 4 : CD004062.

Afssaps. 2007. www.afssaps.fr/content/.../3925/.../antisecretoire-gastrique-reco-2.pdf

Lymphome du MALT

Eradication systématique, même si HP non retrouvée

Prévalence d'HP dans le lymphome du MALT 92%

Régression après éradication 60-90%

Rémission complète à 5 ans 87-97%

Régression plus fréquente si lymphome localisé (Stade I Ann-Arbor)

Facteurs de mauvaise réponse :

ADP péri-gastriques en EE

Translocation t(11;18) avec fusion des gènes API2-MALT1

Surveillance endoscopique prolongée: Risque élevé d'ADK

Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Helicobacter pylori eradication and beyond. Expert Rev Anticancer Ther 2006; 6: 361-71.

Medina-Franco H, Germes SS, Maldonado CL. Prognostic factors in primary gastric lymphoma. Ann Surg Oncol 2007; 14: 2239-45.

Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. J Clin Oncol 2005; 23: 5061-6.

Zucca E, Dreyling M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): v175-176.

Prévention des lésions induites par les AINS ou l'aspirine

Infection par HP et prise d'AINS

Facteurs de risque indépendants mais additifs d'ulcère

Éradication avant mise sous AINS

Diminution du risque d'ulcère non compliqué

Recherche et éradication systématique avec poursuite des IPP

Traitement AINS au long cours

ATCD d'UGD hémorragique

Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH.. Lancet 2002 ; 359 : 14-22.

Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, et al. Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 21 : 1411-8.

Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Engl JMed 2002 ; 346 : 2033-8.

Dyspepsie

Dyspepsie fonctionnelle explorée par endoscopie :

Bénéfice clinique faible mais significatif contre placebo : 8%
RR de persistance des symptômes : 0.91
Intérêt : ↓ risque de cancer et de la sensibilité aux AINS

Dyspepsie non explorée par endoscopie :

Recommandée si accès difficile, forte prévalence sans signe d'alarme
Arguments contre la recherche d'HP par méthode non invasive :
Taux d'éradication < 70% en 1ère ligne
Méconnaissance de lésions préneoplasiques

McColl K, Murray L, El-Omar E, et al.. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1869-74.

Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; 1 : CD002096.

Hansen JM, Wildner-Christensen M, Hallas J, et al. Am J Gastroenterol 2008 ; 103 : 1106-13.

Reflux gastroœsophagien

Relation inverse entre prévalence d'HP et celle du RGO

Pas d'effet protecteur de l'infection!

Pas d'augmentation de la fréquence du RGO après éradication

Pas d'aggravation des symptômes

Moindre prévalence dans la muqueuse de Barrett

Recommandation formelle pour l'éradication systématique

Chez les patients sous IPP au long cours

Stoppe la progression des lésions pré-néoplasiques sous IPP

Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, et al. Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2010 ; 105 : 1007-13 ; quiz 1006, 1014.

Wang C, Yuan Y, Hunt RH. Helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009 ; 104 : 492-500 ; quiz 491, 501.

Yang HB, Sheu BS, Wang ST, et al. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. Am J Gastroenterol 2009

Anémie par carence martiale

H Pylori facteur de risque de carence martiale
Recherche et éradication recommandées

Mécanismes :

Malabsorption car fer non réduit en sels ferriques par achlorhydrie
atrophie glandulaire

Hémorragie occulte par micro-érosions

Consommation de fer par la bactérie en cas de gastrite active

Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2011 ; 60 : 1309-16.

Carence en vitamine B12

Recherche et éradication recommandées

Mécanisme :

Diminution de sécrétion d'HCl et du pepsinogène

Diminution de la libération de B12 liée aux protéines

Marino MC, de Oliveira CA, Rocha AM, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut* 2007 ; 56 : 469-74.

Purpura thrombopénique chronique idiopathique

Recherche et éradication recommandées

Augmentation des plaquettes après éradication

Thrombopénie modérée 42.7%

Thrombopénie sévère (<30G/L) 20%

Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009 ; 113 : 1231-40.

Les questions essentielles

Quel est le rôle de l'helicobacter pylori dans la pathologie gastroduodénale?

Quelles sont les indications formelles de la recherche et de l'éradication?

Comment rechercher l'helicobacter pylori?

Gastroscope, tests non invasifs

Comment éradiquer et évaluer l'efficacité de l'éradication?

Méthodes de recherche d'Hp

Tests endoscopiques	Test rapide à l'uréase (RUT) Histologie Culture * Hybridation fluorescente in situ (FISH) Approche moléculaire : réaction en chaîne par polymérase (PCR)
Tests non-endoscopiques	Recherche d'antigène fécal (SAT) † Sérologie par piqure au bout du doigt Sérologie sur sang complet ‡ Test respiratoire à l'urée ¹³ C Test respiratoire à l'urée ¹⁴ C

Le choix du test dépendra de la disponibilité des tests et du sens clinique
Gastroskopie devant le moindre signe d'alarme

Comment rechercher l'H.Pylori au cours du dépistage ciblé?

Apparentés au 1^{er} degré
à un patient ayant un cancer gastrique

< 40/45 ans

Test respiratoire à l'urée ¹³C *
ou Sérologie *Helicobacter pylori*

> 40/45 ans

Endoscopie
+ biopsies

* 4 semaines après l'arrêt de toute antibiothérapie et
2 semaines après l'arrêt d'un traitement IPP

Pour tous les autres personnes à risque, le diagnostic de l'infection doit
être fait à l'occasion d'une **endoscopie**

Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study- Gut 2007; 56:926-933

Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report - Gut 2012; 61:646-664

Places respectives de l'endoscopie et du test respiratoire dans le diagnostic et le contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori* - Recommandations de la SFED - sept 2003.

Tests invasifs per endoscopique en pratique

5 biopsies: 2 antrales, 2 fundiques, 1 angle de la PC

Toujours stopper IPP 14j +ATB 1 mois avant

Test rapide à l'uréase : peu pratiqué au Maroc

Intérêt

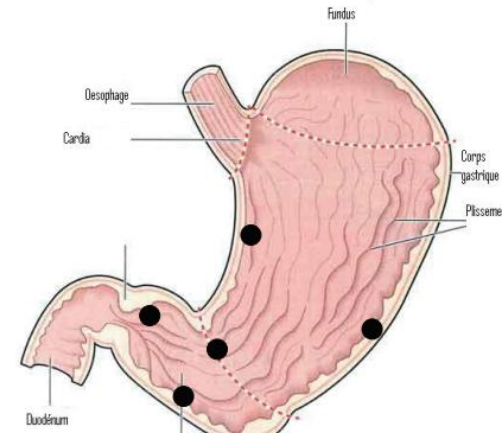
Anatomopathologie+++

Sensibilité pour l'atrophie, métaplasie et dysplasie > 95%

Culture : méthode de référence, ATBG

Amplification génique (PCR) :

mutations impliquées dans la résistance



Tests non invasifs recherche d'HP: indications

Sérologie :

Si risque élevé de faux négatif

Hémorragie, atrophie, lymphome du MALT

Test respiratoire à l'urée C13 :

Contrôle d'éradication+++ (>1 mois après),

Apparentés de cancer gastrique <40 ans,

Endoscopie au moindre signe d'alarme, souhait du patient

Dépistage avant AINS,

Purpura Thrombopénique Idiopathique

Recherche d'Ag dans les selles

Contrôle d'éradication+++ (>1 mois après)

Les questions essentielles

Quel est le rôle de l'helicobacter pylori dans la pathologie gastroduodénale?

Quelles sont les indications formelles de la recherche et de l'éradication?

Comment rechercher l'helicobacter pylori?

Gastroskopie

Tests non invasifs

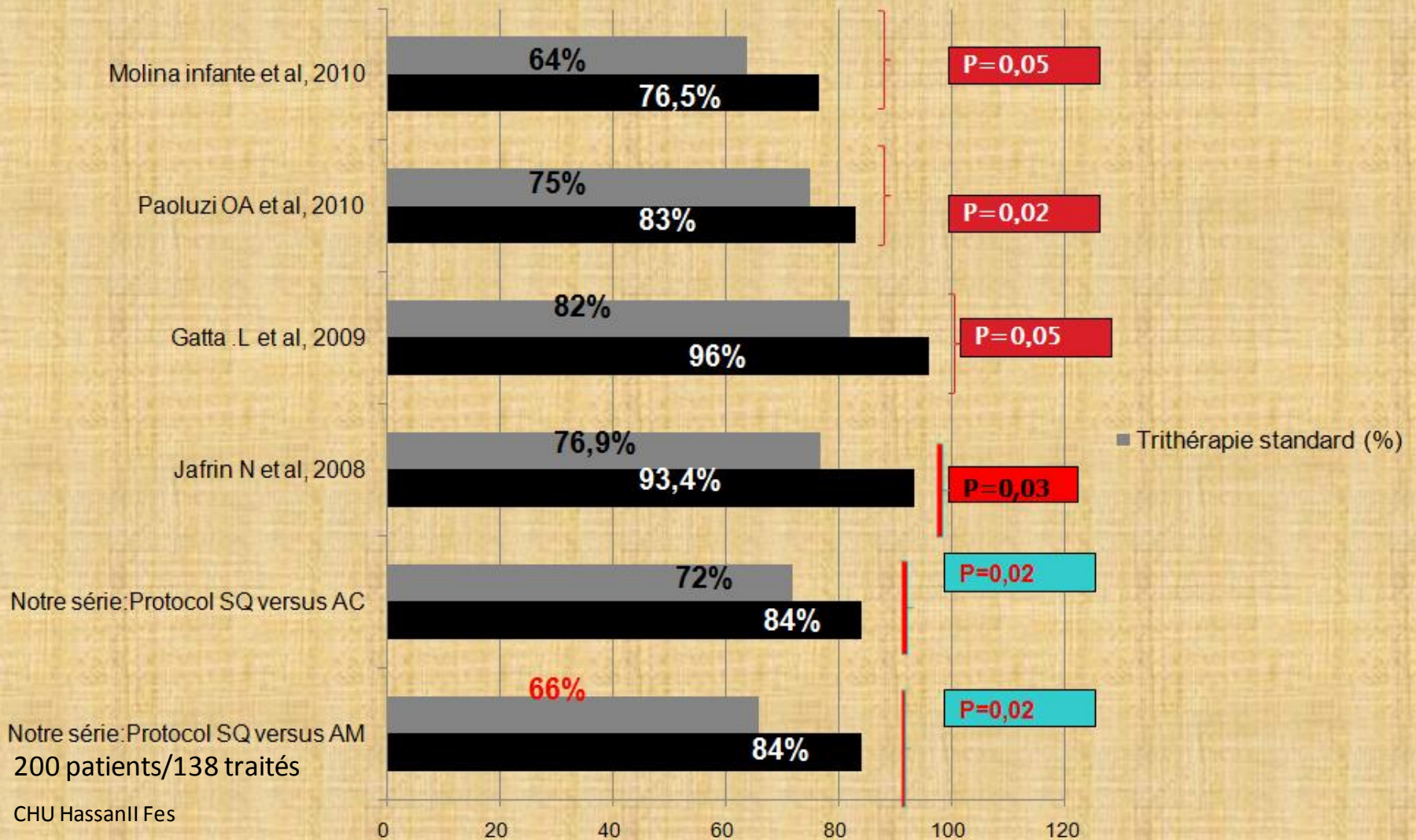
Comment éradiquer et évaluer l'efficacité de l'éradication?

Etat des lieux des résistances

Clarithromycine :	>20%
Métronidazole :	40-60%
Taux d'éradication trithérapies	
Classiques	<70%
Antibiogramme ou PCR :	>80%
Sensibilité à la clarithromycine ou lévofloxacine	

Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French Helicobacter pylori isolates. Helicobacter 2010;15(1):21-7.

Comparaison du traitement séquentiel et des trithérapies standards



Méthodes d'éradication d'HP

Traitement probabiliste

Thérapie séquentielle de 10 jours : > 80% d'éradication

Les 5 premiers jours association amoxicilline (1 g x2) et un IPP double prise suivie les 5 jours suivants, de l'association d'IPP, de clarithromycine (500 mg x2) et de métronidazole (500 mg x2)

IPP + Amoxicilline + Metronidazole pendant 14 j

Quadrithérapie de 10 jours : 90% d'éradication

En alternative en cas d'allergie aux bêtalactamines ou chez les patients ayant reçu précédemment des macrolides quelle qu'en soit l'indication

Sous citrate de bismuth (140 mg 4 par jour)
Métronidazole (125 mg 4 par jour),
Tétracycline (125 mg 4 par jour) et
Oméprazole (20 mg 2 par jour).

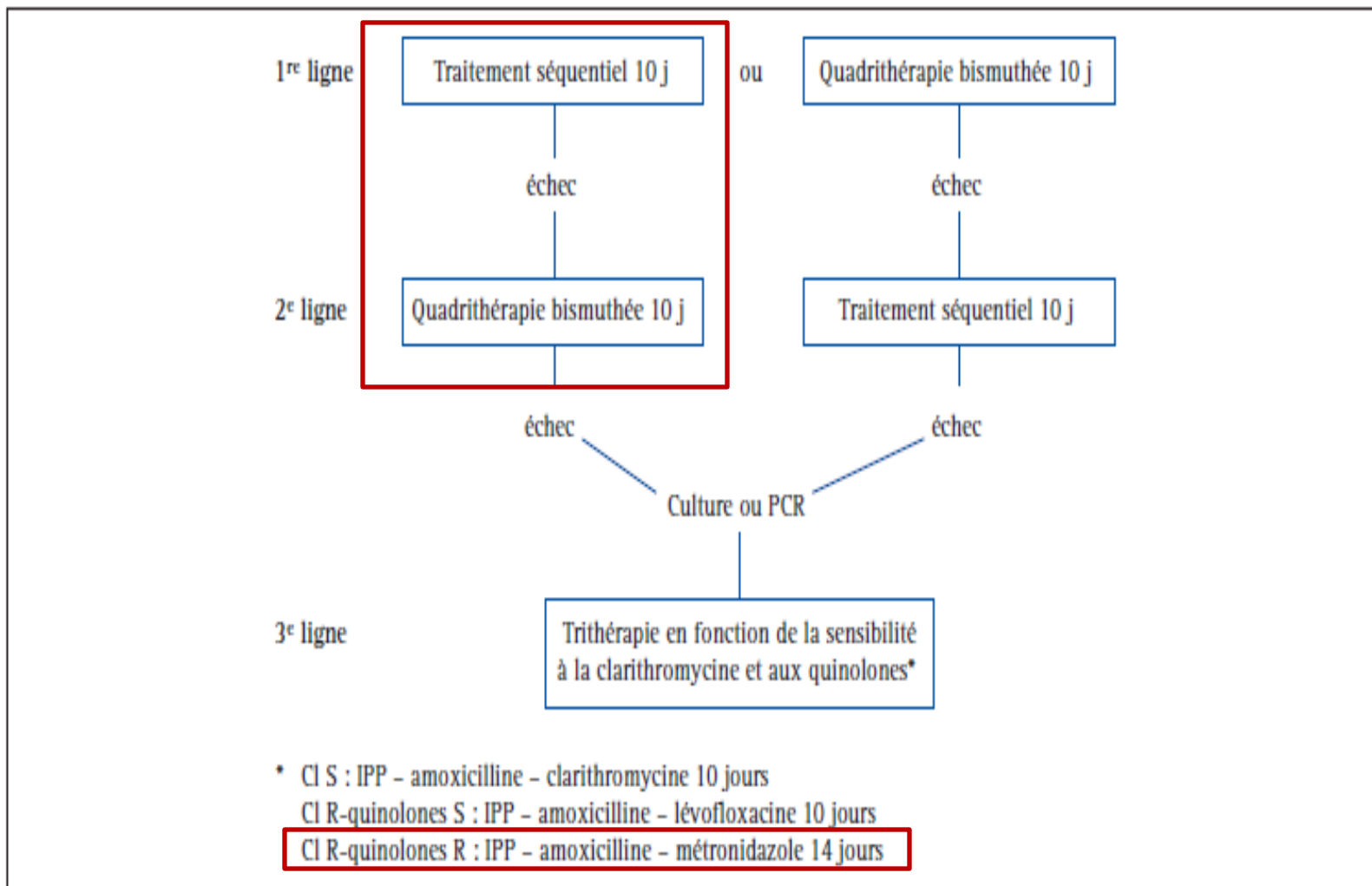


Figure. Algorithme des trois lignes de traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* recommandées en France

Comment contrôler l'éradication?

Selon disponibilité

Test respiratoire à l'urée C13 :

Contrôle d'éradication+++ (>1 mois après),

Apparentés de cancer gastrique <40 ans,

Endoscopie au moindre signe d'alarme, souhait du patient

Dépistage avant AINS,

Purpura Thrombopénique Idiopathique

Recherche d'Ag dans les selles

Contrôle d'éradication+++ (>1 mois après)

Conclusion

Recherche et éradication systématique chez les patients à haut risque de cancer gastrique

Gastroskopie avec 5 biopsies systématiques pour la recherche d'HP et de lésions pré-néoplasiques

Traitement séquentiel = traitement probabiliste de référence

Alternative = quadrithérapie bismuthée si accessible

IPP+Amoxicilline+ Métronidazole 14 j

Contrôle d'éradication systématique par

Test respiratoire à l'urée C13 si accessible

Recherche de l'Ag d'Hp dans les selles