

Recommandations d'éradication de *Helicobacter pylori* en 2008

Guidelines on the eradication of *Helicobacter pylori* in 2008

Jean-Dominique de Korwin

Service de médecine interne,
CHU, hôpital Central et université
Henri-Poincaré,
54035 Nancy cedex,
France
<jd.dekorwin@chu-nancy.fr>

Résumé. La gastrite à *Helicobacter pylori* est associée à de nombreuses affections digestives et extradiigestives. Sa responsabilité est bien établie dans les ulcères gastroduodénaux, l'éradication de *H. pylori* favorisant la cicatrisation des ulcères duodénaux et prévenant la récurrence des ulcères gastriques et duodénaux et de leurs complications. *H. pylori* et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont deux facteurs de risque indépendants d'ulcère. L'éradication de *H. pylori* diminue le risque ulcéreux induit par les AINS, mais la prévention de la récurrence ulcéreuse sous AINS nécessite un traitement complémentaire par inhibiteur de la pompe à protons. L'éradication de *H. pylori* est un traitement optionnel efficace de la dyspepsie fonctionnelle. La recherche de *H. pylori*, par méthode non invasive, a été validée dans la prise en charge de la dyspepsie lorsque la gastroscopie n'est pas indispensable. *H. pylori* ne joue pas de rôle significatif dans le RGO, mais son éradication se discute en cas de traitement au long cours par IPP. L'infection à *H. pylori* est la principale cause des lymphomes gastriques du MALT, son éradication guérissant la plupart des lésions limitées, qu'elles soient de bas ou de haut grade de malignité. Il existe des preuves convaincantes du rôle de *H. pylori* dans l'adénocarcinome gastrique distal de type intestinal ou diffus : épidémiologiques, physiopathologiques (interaction avec des facteurs de l'hôte et de l'environnement) et interventionnelles (animal et homme). Les groupes à risque élevé sont les patients avec antécédent personnel de cancer gastrique superficiel ou antécédent familial au premier degré de cancer gastrique. Les anémies ferriprives inexpliquées et le purpura thrombopénique idiopathique apparaissent comme de nouvelles indications d'éradication de *H. pylori*. Les recommandations européennes de 2005 et américaines de 2007, plus récentes et plus complètes que le consensus français révisé en 1999, actualisent les indications du diagnostic et du traitement de l'infection à *H. pylori*.

Mots clés : *H. pylori*, traitement, ulcère peptique, AINS, lymphome de MALT, cancer gastrique

Abstract. *Helicobacter pylori* gastritis is associated with numerous digestive and extradiigestive diseases. Its role in the etiology of gastroduodenal ulcers is well established. Successful eradication of the bacteria promotes healing of duodenal ulcers, prevents recurrence of gastric and duodenal ulcers and reduces complication rates. *H. pylori* and NSAIDs are independent risk factors for ulcers. Successful eradication of *H. pylori* reduces the risk of NSAIDs-induced ulcers. Prevention of ulcer recurrence associated with NSAIDs treatment demands an additional treatment with proton pump inhibitors (PPI). Eradication of *H. pylori* is an effective optional treatment for functional dyspepsia. Detection of *H. pylori* with non-invasive methods is a validated strategy when gastroscopy is not deemed necessary. *H. pylori* plays no significant role in GERD, but its eradication is an option in cases of prolonged treatment with PPI. *H. pylori* infection is the main cause of MALT lymphoma. Its eradication cures most limited lesions, whether low-grade or high-grade lymphomas. There are convincing proofs of its role in intestinal and diffuse distal gastric carcinomas. High-risk groups are patients with a personal history of superficial gastric cancer or family history of gastric cancer in first-degree relatives. Unexplained iron-deficiency anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura are emerging indications for *H. pylori* eradication. European and American guidelines on management of *H. pylori* infection are more up to date than the French revised consensus of 1999 and set up the current indications for *H. pylori* infection diagnosis and treatment.

Key words : *H. pylori*, treatment, peptic ulcer, NSAID, MALT lymphoma, gastric cancer

**HEPATO-
GASTRO**

Tirés à part : J.-D. de Korwin

Depuis sa découverte, en 1982, par B.J. Marshall et R. Warren, couronnée par le prix Nobel de médecine en 2005, l'infection à *Helicobacter pylori* a été impliquée dans de nombreuses affections digestives ou extradiigestives. La complexité des phénomènes en jeu et les niveaux de preuve variables ont suscité, dès le début des années 1990, l'organisation de conférences de consensus ou la publication de recommandations de sociétés savantes, notamment en France (1995, révisée en 1999) [1], en Europe (Maastricht Consensus Report 1996, 2000, 2005) [2] et aux États-Unis (American College of Gastroenterology en 1998 et 2007) [3]. Cette revue fait le point sur les recommandations internationales actuelles à partir des résultats des principales études publiées. D'autres mises au point récentes traitent des affections extradiigestives [4].

Gastrite chronique au centre de la physiopathologie de l'infection à *H. pylori*

L'infection à *H. pylori* est responsable d'une gastrite aiguë de durée brève, en général quelques jours à la suite de l'ingestion de la bactérie, suivie par l'installation progressive d'une gastrite chronique dont l'évolution détermine les manifestations ultérieures de l'infection à *H. pylori* [5]. Ce processus dure de nombreuses années et toute la vie chez la plupart des patients, sauf en cas de disparition de la bactérie suite à un traitement d'éradication ou de la perte spontanée de l'infection lorsque se développent des conditions défavorables à la survie bactérienne, particulièrement une atrophie de la muqueuse gastrique avec hypochlorhydrie prononcée. Chez la majorité des patients infectés, la gastrite chronique active est modérée est généralement asymptomatique, sans maladie associée digestive, mais les données récentes n'excluent pas la possibilité de développement de manifestations extradiigestives indépendamment des maladies digestives habituellement associées à *H. pylori* [2, 4]. La coexistence des deux est bien sûr possible. On considère que seulement 20 % des patients infectés vont développer des maladies digestives associées, dans lesquelles le rôle de *H. pylori* est démontré, mais d'importance variable. Il s'agit principalement de l'ulcère gastrique ou duodénal, de manifestations dyspeptiques non liées à un ulcère (dyspepsie fonctionnelle), d'un cancer gastrique, d'un lymphome gastrique dérivé du MALT (*mucosal associated lymphoid tissue*) ou de formes rares de gastrite chronique (gastrite lymphocytaire, gastrite hypertrophique) [1-5]. La physiopathologie des maladies associées à la gastrite à *H. pylori* est complexe et incomplètement éluci-

dée. En ce qui concerne les maladies digestives, les données sont les mieux établies, faisant de l'interaction entre la gastrite chronique, les modifications de la sécrétion acide, et les facteurs environnementaux, le facteur déterminant de la survenue d'un ulcère duodénal (hyperacidité), d'un ulcère gastrique (normoacidité), d'un adénocarcinome gastrique (hypoacidité), d'une malabsorption du fer (hypoacidité), de la vitamine C ou de la vitamine B12 (gastrite atrophique sévère mimant une maladie de Biermer) [5-7]. D'autres facteurs modulent cette interaction complexe : la réponse inflammatoire et immunitaire de l'hôte infecté, elle-même sous le contrôle de polymorphismes génétiques (production de cytokines...), et la virulence de la bactérie infectante avec un rôle clé de l'îlot de pathogénicité *Cag* [8]. Parmi les facteurs environnementaux, il faut citer la consommation d'alcool (cancer gastrique) ou de tabac (ulcère peptique), le régime alimentaire et notamment la diminution de consommation des anti-oxydants (cancer gastrique).

H. pylori et ulcérogenèse gastrique et duodénale

La physiopathologie de l'ulcère peptique est différente selon sa localisation. Pour l'ulcère duodénal, le développement d'une hyperacidité est lié à la réaction inflammatoire de la muqueuse antrale qui interfère avec les mécanismes régulateurs de la sécrétion acide : diminution de la production de somatostatine entraînant une hypergastrinémie, elle-même responsable d'une hypersécrétion acide qui peut survenir du fait de l'absence de lésion inflammatoire significative de la muqueuse fundique acidosecrétante [5-8]. La démonstration de la réversibilité de l'hyperacidité après éradication de *H. pylori* est un argument essentiel en faveur du rôle de la gastrite antrale prédominante induite par *H. pylori* dans l'ulcérogenèse duodénale [6]. Un autre phénomène intervient, expliquant la localisation très fréquente de l'ulcère au niveau du bulbe duodénal. Il s'agit de l'extension de l'infection gastrique à cette région proximale du duodénum à la faveur de l'apparition de zones de métaplasie gastrique dans la muqueuse intestinale [5-7]. C'est au niveau de ces zones qu'on peut isoler la bactérie elle-même et il a été démontré que la métaplasie gastrique pouvait se développer en réponse à l'hyperacidité du suc duodénal créant une cascade d'événements auto-entretenus : infection à *H. pylori* → hyperacidité → métaplasie gastrique du bulbe → infection bulbair à *H. pylori* (métaplasie gastrique) → ulcérogenèse focale (zone de faiblesse métaplasique avec diminution de la production de bicarbonates...) [5-8]. Pour l'ulcère gastrique, on attribue un rôle conjoint au déve-

loppement d'une pangastrite diminuant la protection muqueuse et à la conservation d'une sécrétion acide suffisante pour favoriser l'ulcérogenèse en raison de l'affaiblissement de la barrière de défense muqueuse dans les zones où l'inflammation est la plus intense [5-8]. Dans les deux types d'ulcère, on retrouve plus fréquemment une infection par des souches de *H. pylori* présentant l'îlot de pathogénicité Cag dont la présence peut être déterminée par la mise en évidence de plusieurs marqueurs de virulence associés, notamment les anticorps sériques anti-CagA [7, 8]. En plus de ces arguments physiopathologiques, la démonstration du rôle majeur de *H. pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale repose sur les effets de l'éradication bactérienne modifiant l'histoire naturelle de cette affection [3, 8-11] : facilitation de la cicatrisation de l'ulcère duodénal ne nécessitant pas de traitement complémentaire par IPP après un traitement d'éradication efficace, surtout prévention de la récurrence des ulcères gastriques et duodénaux dans la quasi-totalité des cas avec maintenant un recul de près de 20 ans, traitement d'éradication significativement plus efficace que le traitement répété par antisécrétoires dans l'ulcère duodénal et le traitement d'entretien dans l'ulcère gastrique, rapport coût/efficacité favorable du traitement d'éradication en utilisant de modèle de Markov. Le rôle majeur de l'éradication de *H. pylori* dans l'extinction de la maladie ulcéreuse gastroduodénale est bien démontré par des méta-analyses sur un nombre élevé de patients traités ($n = 2102$), suivis à au moins un an [10], avec une prévention très significative des ulcères gastriques et duodénaux, comparativement à l'absence de traitement, dans respectivement 97 % (IC 95 % : [95-99]) des cas *versus* 61 % (IC 95 % : [52-70]) et 98 % (IC 95 % : [97-99]) *versus* 65 % (IC 95 % : [55-65]). La preuve de la supériorité de l'éradication de *H. pylori* a été également démontrée dans la prévention des complications ulcéreuses : hémorragie et perforation [8-11]. Le suivi prolongé des patients confirme l'efficacité à long terme, en l'absence de réinfection, qui reste un événement exceptionnel chez l'adulte dans les pays développés.

Ulcères gastroduodénaux, anti-inflammatoires non stéroïdiens et *H. pylori*

La deuxième cause des ulcères gastroduodénaux (UGD) étant la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [7], de nombreuses études ont recherché un lien entre les AINS et l'infection à *H. pylori*. Une méta-analyse, bien que non exempte de critiques, a montré que ces deux facteurs de risque étaient indépendants, mais que leur association aug-

mentait significativement le risque d'ulcère et d'hémorragie ulcéreuse par rapport à chacun des facteurs pris isolément [12]. Après la controverse liée à des résultats contradictoires des études publiées à la fin des années 1990, les méta-analyses permettent de conclure à la diminution du risque de complication ulcéreuse gastroduodénale lorsque le traitement d'éradication est administré avant traitement par AINS (odds ratio : 0,26 ; IC 95 % : [0,14-0,49]) [13], l'insuffisance du seul traitement d'éradication pour prévenir les UGD en cas de prise antérieure d'AINS (odds ratio : 0,95 ; IC 95 % : [0,53-1,72]) [13], la supériorité du traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) sur l'éradication de *H. pylori* en prévention secondaire des UGD et des hémorragies ulcéreuses sous traitement par AINS [14], l'équivalence du traitement par IPP et du traitement d'éradication en prévention secondaire des UGD et des hémorragies ulcéreuses sous traitement par aspirine à faible dose [14], mais avec un gain supplémentaire du traitement d'éradication combiné au traitement par IPP par rapport au traitement d'éradication seul [15]. On peut conclure que *H. pylori* et les AINS sont deux facteurs de risque indépendants d'ulcère gastroduodénal, que l'éradication de *H. pylori* diminue le risque ulcéreux induit par les AINS avant traitement, mais pas en cas de prise chronique, et que, si un patient présente un antécédent ulcéreux sous AINS, la prévention de la récurrence ulcéreuse en cas de reprise du traitement par AINS repose sur l'éradication de *H. pylori* combinée au traitement par IPP [3].

Dyspepsie chronique et *H. pylori*

L'infection à *H. pylori* représente une des causes de la dyspepsie, symptôme fréquent dans la population générale, d'étiologies multiples en rapport avec des affections digestives ou extradiigestives. Lorsqu'il n'y a pas de cause organique identifiée à la suite d'un bilan comportant au minimum une endoscopie digestive haute sans lésion macroscopique, on parle de dyspepsie fonctionnelle ou non ulcéreuse qui concerne la majorité des cas [16]. Cette entité est souvent associée à une gastrite chronique à *H. pylori*, dont le diagnostic formel repose sur les biopsies gastriques [1]. Cependant, la réalisation systématique de ces biopsies n'avait pas été recommandée par la conférence de consensus française (1995 et révision de 1999), en l'absence de lésion endoscopique significative [1]. Depuis lors, plusieurs méta-analyses des essais contrôlés publiés ont démontré un gain faible mais significatif de l'éradication de *H. pylori* par rapport au placebo [2, 3]. La dernière, en 2003, a évalué ce gain à 8 % avec un nombre de patients à traiter de 15 pour faire disparaître les symptômes dyspeptiques chez un patient [17]. Il a été également démontré que cette

stratégie est coût/efficace [3, 17]. Elle offre l'avantage supplémentaire de pouvoir prévenir ou de guérir un ulcère gastroduodénal futur ou inconnu lié à *H. pylori* [3]. Cette action préventive de l'éradication de *H. pylori* concerne également l'adénocarcinome gastrique, avec comme preuve indirecte l'absence de survenue de cancer dans le groupe avec éradication, contre près de 5 % chez les patients infectés avec dyspepsie fonctionnelle dans une étude prospective japonaise non contrôlée après suivi moyen de 8 ans [18]. La recherche et l'éradication de *H. pylori* dans la dyspepsie fonctionnelle sont des mesures optionnelles efficaces [2, 3].

Par extension, a été discuté l'intérêt de faire une gastroscopie chez un patient présentant une dyspepsie chronique non encore explorée, avec comme alternative la recherche de *H. pylori* par une méthode non invasive (test respiratoire ou sérologie). Cette stratégie « tester et traiter » *H. pylori* (*test and treat* des Anglo-Saxons) a été évaluée en Europe et aux États-Unis [2, 3, 16]. Son rapport coût/efficacité favorable a été démontré chez les patients ne présentant pas de reflux gastro-œsophagien (RGO) patent, ni de signe d'alarme justifiant l'endoscopie : âge > 45-55 ans, antécédents cancéreux gastriques, altération de l'état général, hémorragie extériorisée ou anémie, dysphagie progressive, odynophagie, satiété précoce, vomissements récidivants, prise d'AINS, anomalies cliniques ou biologiques évocatrices... [2, 3, 16]. Les données les plus récentes, revues à l'occasion de la conférence européenne de Maastricht et des recommandations américaines, ont conduit à tenir compte de la prévalence de *H. pylori* dans la population considérée [2, 3]. Si cette prévalence est supérieure à 20 %, la stratégie « tester et traiter » *H. pylori* reste valable, ce qui n'est plus le cas pour des prévalences inférieures, où se discutent d'autres stratégies de prise en charge (traitement symptomatique en première intention...) [2, 3, 16]. Les indications de la gastroscopie en cas de dyspepsie non encore explorée dépendent en définitive des conditions particulières rencontrées dans la région d'exercice : organisation du système des soins (accès et coût de l'endoscopie...), prévalences de l'infection à *H. pylori* et du cancer gastrique dans la population concernée, avis du patient...

RGO et *H. pylori*

Un autre domaine de controverses de la décennie écoulée concerne le RGO, mais l'ensemble des travaux publiés permet maintenant d'établir des conclusions pertinentes [1-3]. Il existe une association inverse inexpiquée entre les prévalences de *H. pylori* et du RGO [2]. Le rôle préventif du RGO par l'infection à *H. pylori* n'est pas démontré en Occident, mais paraît possible

en Extrême-Orient, en lien avec une prévalence élevée de la pangastrite avec hypochlorhydrie [2, 3]. Ces lésions inflammatoires sont potentiellement réversibles après éradication de *H. pylori* entraînant alors le rétablissement d'une sécrétion acide normale créant des conditions favorables à l'apparition du RGO en cas d'autres facteurs prédisposants [2, 3]. Dans les pays développés, l'éradication de *H. pylori* n'aggrave pas le RGO [2, 3, 19]. En revanche, l'éradication de *H. pylori* peut améliorer les signes de reflux dans la dyspepsie fonctionnelle [20]. Il s'agit des patients qui présentent des lésions inflammatoires antrales prédominantes associées à une hypersécrétion acide selon un mécanisme comparable à celui de l'ulcère duodénal [3, 5, 7]. Il a aussi été démontré que l'éradication de *H. pylori* ne favorisait pas le RGO en cas d'ulcère duodénal [21, 22], mais pouvait également réduire les symptômes de reflux associés à l'ulcère avant traitement. Diverses études pharmacodynamiques ont montré que l'efficacité antisécrétoire des IPP, mais également des anti-H₂, était augmentée en cas d'infection à *H. pylori* [23]. Cependant, l'éradication de *H. pylori* ne modifie pas globalement l'efficacité des IPP dans le traitement du RGO, pas plus que l'infection à *H. pylori* ne modifie l'exposition acide de l'œsophage et la sévérité de l'œsophagite [2, 3, 24-26]. Le seul point qui justifierait de prendre en compte l'infection à *H. pylori* dans la prise en charge du RGO est le traitement par IPP au long cours [2]. En effet, il est maintenant bien démontré que l'éradication de *H. pylori* diminue significativement les lésions inflammatoires et atrophiques gastriques observées sous traitement prolongé par IPP [27]. Le mécanisme en cause dans le développement éventuel de la gastrite atrophique sous IPP est l'augmentation de la colonisation de la muqueuse fundique par *H. pylori* en raison de la réduction de l'acidité, responsable d'une majoration des lésions inflammatoires. Cependant, il n'y a aucune preuve directe d'un risque d'évolution de ces lésions vers un cancer gastrique.

Lymphome gastrique du MALT et *H. pylori*

Le lymphome gastrique du MALT est une des rares tumeurs malignes qui peut guérir après traitement anti-infectieux. En effet, l'infection à *H. pylori* joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de ce lymphome, probablement en favorisant le développement de clones de lymphocytes B en cas de gastrite folliculaire chronique [28, 29]. L'efficacité supérieure du traitement d'éradication dans les lymphomes du MALT de bas grade (à petites cellules, de type *centrocyte like*) par rapport aux lymphomes du MALT de haut grade a

suggéré la possibilité d'une dépendance à l'infection à *H. pylori* fonction du degré de malignité. Cependant, des travaux récents montrent que la régression, voire la guérison de lymphomes de haut grade d'extension limitée n'est pas si rare après éradication de *H. pylori* (64 % de rémission complète à 5 ans dans 24 cas) [30], alors qu'elle reste habituelle en cas de lymphomes du MALT de bas grade avec extension limitée (stade 1-E) : 60-90 % de rémission complète après éradication de *H. pylori*, avec 3 à 13 % de rechute à 5 ans [3, 29, 31]. Différents facteurs peuvent diminuer la réponse des lymphomes de haut grade, notamment certaines anomalies chromosomiques qui apparaissent au cours de leur développement (translocation t[11-18][q21;q21]) [2]. Il résulte de ces résultats que le traitement d'éradication de *H. pylori* est indiqué dans tous les cas de lymphomes gastriques du MALT associés à l'infection, qui constituent la majorité de ces tumeurs rares de l'estomac [3].

Adénocarcinome gastrique et *H. pylori*

L'infection à *H. pylori* est responsable de la majorité des cancers de l'estomac. Cette bactérie est classée par l'OMS comme carcinogène gastrique de classe 1 depuis 1994. Ce rôle pronéoplasique peut se manifester chez un même patient sous ces 2 formes — adénocarcinome ou lymphome du MALT — de façon synchrone ou métachrone, soulignant la nécessité d'une surveillance gastrique au long cours par endoscopie et biopsies gastriques [2, 32]. Les études séro-épidémiologiques ont montré un risque significativement élevé de cancer gastrique distal de type intestinal ou diffus (cancer du cardia exclu) chez les sujets infectés par *H. pylori* [2]. L'éradication de *H. pylori* prévient le cancer gastrique chez les modèles animaux [2] et chez l'homme (étude non contrôlée) [18] et diminue la récurrence de cancer en cas de résection gastrique partielle pour cancer superficiel [33]. Le rôle majeur de *H. pylori* dans la physiopathologie multifactorielle du cancer gastrique est étayé par de nombreux travaux expérimentaux et cliniques [2, 3, 34]. Cette infection est un facteur indépendant de développement des lésions préneoplasiques (atrophie et métaplasie intestinale) et de progression de la métaplasie intestinale vers la dysplasie et le cancer gastrique selon la séquence classique gastrite chronique-cancer. Une méta-analyse récente montre une régression significative de l'atrophie gastrique après éradication de *H. pylori* : atrophie fundique (*odds ratio* = 0,21 ; IC 95 % : [0,08-0,53]), atrophie antrale (*odds ratio* : 0,55 ; IC 95 % : [0,37-0,82]) [35]. Dans cette étude, la métaplasie intestinale n'était pas modifiée. Les facteurs

prédictifs de la progression de la métaplasie intestinale gastrique (aggravation, dysplasie ou cancer gastrique) ont été identifiés dans un essai randomisé contre placebo réalisé à Hong Kong évaluant l'effet de l'éradication de *H. pylori* [36] ; il s'agissait de l'infection à *H. pylori* (*odds ratio* : 2,13 ; IC 95 % : [1,41-3,24]), d'un âge supérieur à 45 ans (*odds ratio* : 1,92 ; IC 95 % : [3,8-3,11]), de la consommation d'alcool (*odds ratio* : 1,67 ; IC 95 % : [1,07-2,62]) et d'eau de puits (*odds ratio* : 1,74 ; IC 95 % : [1,13-2,67]). La principale étude randomisée contre placebo évaluant l'effet de l'éradication de *H. pylori* sur la prévention primaire du cancer gastrique a été réalisée en Chine chez 1 630 sujets sains infectés par *H. pylori* [37]. Au cours d'un suivi de 7,5 ans ont été observés 18 cas de cancer gastrique. Le traitement d'éradication ne réduisait pas globalement l'incidence du cancer gastrique (7 versus 11, $p = 0,33$), mais une diminution significative de ces cancers était constatée après éradication de *H. pylori* dans le sous-groupe des patients ($n = 988$) ne présentant pas initialement de lésions précancéreuses gastriques (0 versus 6, $p = 0,02$) [37].

Les patients avec hérédité cancéreuse gastrique au premier degré constituent un sous-groupe à risque élevé de cancer gastrique [2, 38]. En effet, chez ces sujets, l'infection à *H. pylori* [39], l'atrophie et/ou la métaplasie intestinale [39, 40] sont plus fréquentes, de même que l'existence d'une hypochlorhydrie [40]. L'équipe de El-Omar a montré la première une relation entre l'adénocarcinome gastrique et un polymorphisme génétique des cytokines (IL-1-bêta, TNF-alpha) augmentant la réponse inflammatoire chez des patients américains et polonais ayant développé un cancer gastrique [41], résultats retrouvés par d'autres équipes notamment portugaises [42], mais non confirmés dans un travail espagnol récent [43]. L'association d'un polymorphisme pro-inflammatoire de l'IL-1 de l'hôte et de marqueurs de virulence de *H. pylori* (ilote de pathogénicité *cag*) semble potentialiser le risque de développement d'un cancer gastrique [42].

Recommandations de recherche et d'éradication de *H. pylori*

Les recommandations européennes (Maastricht III) [2] et américaines [3], publiées en 2007, sont plus récentes et plus complètes que le consensus français révisé en 1999 qui n'avait pas abordé la problématique du cancer gastrique [1] (tableau 1). Elles s'appuient sur les propositions consensuelles d'experts internationaux et/ou sur les niveaux de preuves des études publiées. Sur la base de ces recommandations, on peut distinguer les indications d'éradication de *H. pylori* établies et consensuelles des indications discutées ou optionnelles.

Tableau 1. Recommandations d'éradication de *Helicobacter pylori* suivant le consensus français (révision de 1999) [1], la conférence européenne de Maastricht III (2005) [2], le Collège américain de gastro-entérologie (2007) [3].

Indications	France [1] 1995-1999	Europe [2] 2005	États-Unis [3] 2007
Ulcère gastroduodénal (AINS ou non)	Oui	Oui	Oui
Antécédents ulcéreux (endoscopie)	Oui	Oui	Oui
Lymphome MALT gastrique (bas grade)	Oui	Oui	Oui
Réssection cancer gastrique superficiel	-	Oui	Oui
Dyspepsie non explorée	Non	Option	Option
Dyspepsie non ulcéreuse	Option	Oui	Option
RGO (traitement par IPP)	Non	Option	Non
Traitement par AINS	Non	Option	Option
Populations à risque de cancer gastrique	-	Option	Option
Anémie ferriprive inexpliquée	-	Oui	Non
Purpura thrombopénique idiopathique	-	Oui	-
Autres affections extradiigestives	-	Non	-

les (tableau 2). Les indications établies concernent l'ulcère gastrique ou duodénal actif, compliqué ou non, avec ou sans prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose, les antécédents ulcéreux documentés (particulièrement avant prescription d'un traitement par AINS ou aspirine à faible dose...), les lymphomes gastriques dérivés du MALT. La dyspepsie inexplorée, en l'absence de signes d'alarme et en tenant compte de la prévalence de l'infection à *H. pylori* (intérêt si supérieur à 20 % dans la population considérée) devient une recommandation forte, ce que propose également *Maastricht III* pour la dyspepsie fonctionnelle (éradication optionnelle dans le consensus français de 1999, avant les méta-analyses positives publiées ces dernières

années). L'emploi du test respiratoire pour le « *test and treat* » est recommandé, puisqu'il dispose d'AMM pour le diagnostic et le contrôle d'éradication, la sérologie pouvant être utilisée dans les zones à forte prévalence de *H. pylori*. Des recommandations déjà formulées en 2000 (*Maastricht II*) sont confirmées pour les populations à risque de cancer gastrique : les sujets avec antécédents de cancer gastrique, personnels (résection gastrique partielle pour cancer superficiel) ou familiaux (apparentés au premier degré), et ceux présentant des lésions préneoplasiques (gastrite atrophique et/ou métaplasie intestinale). Cependant, les antécédents familiaux et les lésions préneoplasiques restent des indications controversées pour les Américains [3], en l'absence de preuve formelle de baisse d'incidence du cancer gastrique après éradication de *H. pylori*, la décision devant être prise individuellement en tenant compte des préférences du patient [3]. Dans tous les cas, le contrôle d'éradication s'impose, suivi d'une surveillance endoscopique et anatomopathologique chez les sujets à risque (modalités non précisées). L'éradication systématique de *H. pylori* dans la population générale en prévention de l'adénocarcinome gastrique n'est pas recommandée, même si le caractère pathogène de *H. pylori* est affirmé au travers de la gastrite chronique constante et qu'un rôle bénéfique éventuel de l'infection pour l'hôte n'est pas établi. Il faudra attendre de disposer d'outils adaptés à la sélection de groupes à risque particuliers. *Maastricht III* ne recommande pas non plus de rechercher *H. pylori* en cas de RGO, sauf chez les patients prenant des IPP au long cours (grade B). En revanche, l'éradication de *H. pylori* est recommandée en cas de traitement par AINS (grade A maximal), même si elle ne dispense pas d'un traitement préventif par IPP en cas de reprise des AINS après survenue d'un ulcère [2].

Les anémies ferriprives inexpliquées, causées par une malabsorption du fer liée à une hypochlorhydrie et/ou

Tableau 2. Indications du diagnostic et du traitement de *Helicobacter pylori* en 2007, d'après les recommandations françaises, européennes et américaines [1-3].

Indications recommandées

- Ulcères gastriques et duodénaux compliqués ou non, avec ou sans AINS
- Antécédents ulcéreux personnels documentés sans éradication de *H. pylori* préalable
- Lymphome gastrique du MALT
- Après résection gastrique partielle pour cancer (mucosectomie endoscopique...)
- Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré
- Dyspepsie non explorée (si prévalence *H. pylori* supérieure à 20 % dans la population)
- Dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle (efficacité inconstante)
- Préférence du patient (après évaluation médicale complète)

Indications optionnelles ou discutées

- Reflux gastro-œsophagien (traitement par inhibiteur de la pompe à protons au long cours)
- Traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aspirine faible dose
- Lésions préneoplasiques gastriques : atrophie et/ou métaplasie intestinale
- Anémie ferriprive inexpliquée
- Purpura thrombopénique idiopathique

par le saignement occulte d'érosions gastriques, sont une nouvelle indication d'éradication de *H. pylori*, recommandée en Europe [2], mais considérée comme insuffisamment démontrée aux États-Unis [3]. Pour la première fois est recommandée par *Maastricht III* l'éradication de *H. pylori* dans une affection extradiigestive : le purpura thrombopénique idiopathique [2, 4]. Cette décision repose sur la démonstration d'une correction de la thrombopénie chez environ la moitié des patients guéris de l'infection à *H. pylori*, mais il faut souligner l'hétérogénéité des résultats avec absence d'effet démontré dans certaines populations étudiées nécessitant des recherches complémentaires [2, 4].

Références

1. Conclusions et recommandations révisées du Groupe de travail. Conférence de consensus *Helicobacter pylori* - Révision 1999. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : C95-C104.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007 ; 56 : 772-81.
3. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 1-18.
4. De Korwin JD. Existe-t-il des manifestations extradiigestives de l'infection à *Helicobacter pylori*? *Presse Med* 2008 ; 37 : 525-34.
5. De Korwin JD, Frédéric M. Les gastrites chroniques. *EMC Gastroentérologie* 2003 ; 9-017-A-10.
6. McColl KE, El-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000 ; 29 : 687-703.
7. Papthodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease : a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 130-42.
8. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006 ; 19 : 449-90.
9. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease : systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1833-55.
10. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Melfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; 15 : 1949-58.
11. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Dominguez-Munoz SE. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 19 : 617-29.
12. Huang JQ, Sridhar S, Hunt R. Role of *H. pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease : a meta-analysis. *Lancet* 2002 ; 359 : 14-22.
13. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis : role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 1411-8.
14. Chan FKL, Chung SCS, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *H. pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 967-73.
15. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 2033-8.
16. Talley NJ, Vakil N. Practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2324-37.
17. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in non ulcer dyspepsia : resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2621-6.
18. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 784-9.
19. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon ATR. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 1120-6.
20. Vakil N, Talley NJ, Stolte M, Sundin M, Junghard O, Bolling-Sternevald E. Patterns of gastritis and the effect of eradicating *Helicobacter pylori* on gastro-oesophageal reflux disease in Western patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24 : 55-63.
21. Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastro-oesophageal reflux disease symptoms : a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2992-7.
22. Raghunath AS, Hungin APS, Wooff D, Childs S. Systematic review : the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 : 733-44.
23. de Korwin JD. Traitement du reflux gastro-oesophagien : faut-il prendre en compte l'infection à *Helicobacter pylori* ? Conférence de consensus franco-belge 1999 sur le reflux gastro-oesophagien. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : S121-S129.
24. Vakil N, Traxler BM, Levine D. Symptom response and healing of erosive esophagitis with proton-pump inhibitors in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1437-41.
25. De Wit NJ, de Boert WA, Geldof H, Hazelhoff B, Bergmans P, Tytgat GN. Treatment of gastro-oesophageal reflux disease with rabeprazole in primary and secondary care : does *Helicobacter pylori* infection affect proton pump inhibitor effectiveness? *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 : 451-8.
26. Fallone CA, Barkun AN, Mayrand S, Wakil G, Friedman G, Szilagyi A, et al. There is no difference in the disease severity of gastro-oesophageal reflux disease between patients infected and not infected with *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 : 761-8.
27. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long-term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease : results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004 ; 53 : 12-20.
28. Farinha P, Gascoyne RD. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 1579-605.
29. Montalbán C, Norman F. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma : *Helicobacter pylori* eradication and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006 ; 6 : 361-71.
30. Chen LT, Lin JT, Tai JJ, Chen GH, Yeh HZ, Yang SS, et al. MALT RMI 2004 Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 1345-53.
31. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, Nakamura S, Matsumoto H, Esaki H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005 ; 104 : 532-40.
32. Lee SY, Kim JJ, Lee JH, Kim YH, Rhee PL, Paik SW, et al. Synchronous adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in a single stomach. *Jpn J Clin Oncol* 2005 ; 35 : 591-4.
33. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997 ; 6 : 639-42.
34. Peek Jr. RM, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006 ; 208 : 233-48.

- 35.** Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology : a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007 ; 12(suppl 2) : 32-8.
- 36.** Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, *et al.* Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia : results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004 ; 53 : 1244-9.
- 37.** Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 187-94.
- 38.** Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedu P, Mégraud F, Xiao SD, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer : a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2100-15.
- 39.** Chang YW, Han YS, Lee DK, Kim HJ, Lim HS, Moon JS, *et al.* Role of *Helicobacter pylori* infection among offspring or siblings of gastric cancer patients. *Int J cancer* 2002 ; 101 : 469-74.
- 40.** El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, *et al.* Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients : critical role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 22-30.
- 41.** El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, Mc Coll KE, Bream JH, Young HA, *et al.* Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000 ; 404 : 398-402.
- 42.** Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, *et al.* *Helicobacter pylori* and interleukin-1 genotyping : an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 1680-7.
- 43.** Garcia-Gonzales MA, Lanas A, Quintero E, Nicolas D, Parra-Blanco A, Strunk M, *et al.* Gastric cancer susceptibility is not linked to pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphism in whites : a nationwide multicenter study in Spain. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 1-15.