

Infection à *Helicobacter pylori* : revue de la littérature et réalités à Madagascar

Helicobacter pylori infection: literature review and realities in Madagascar

S.H. Razafimahefa (1)*, T.H. Rabenjanahary (1),
R.A. Rakotoarivelo (2), R.A.L. Rakotozafindrabe (1),
F. Zerbib (3), R.M. Ramanampamonjy (1), R.H. Rajaona (1)

(1) USFR d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Joseph Raseta Befelatanana, CHU Antananarivo, Madagascar

(2) USFR des Maladies Infectieuses, Hôpital Joseph Raseta Befelatanana, CHU Antananarivo, Madagascar

(3) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux, France

Résumé

Helicobacter pylori est responsable de multiples pathologies gastroduodénales, telles que la dyspepsie, la gastrite, l'ulcère, le lymphome gastrique du MALT et l'adénocarcinome gastrique. Dans les pays en voie de développement, l'infection à *H. pylori* constitue un problème de santé publique. A Madagascar, la séroprévalence de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte est de 82%. La recherche de *H. pylori* est primordiale car son éradication permet de traiter ces pathologies et permet de diminuer l'incidence du cancer gastrique.

A ce jour, quatre facteurs de virulence de *H. pylori* ont été identifiés. Il s'agit de CagA, VacA, OipA et DupA. Un des facteurs majeurs de développement de complications de l'infection à *H. pylori* telles que la pangastrite et le cancer gastrique, est le polymorphisme génétique de l'interleukine-1.

Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* repose sur des méthodes directes nécessitant la réalisation d'une endoscopie digestive haute (test à l'uréase, histologie, culture...) et des méthodes indirectes (test respiratoire à l'urée, recherche de l'antigène de *H. pylori* dans les selles, recherche de l'anticorps de *H. pylori*). La prescription de ces méthodes diagnostiques doit tenir compte de leur disponibilité et de leur indication (diagnostic de l'infection à Hp et/ou contrôle de l'éradication de *H. pylori*). Deux méthodes sont disponibles et utiles en pratique : la recherche de l'antigène de *H. pylori* dans les selles et l'histologie.

Le traitement d'éradication fait face actuellement au phénomène de résistance. Ainsi, d'une façon générale, l'éradication de *H. pylori* doit tenir compte de la prévalence de la résistance à la clarithromycine et de la disponibilité du Bismuth.

A Madagascar, la prévalence de la résistance à la clarithromycine n'est pas connue. Le traitement d'éradication de première ligne repose sur l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons à deux antibiotiques parmi l'amoxicilline, le métronidazole et la clarithromycine.

Après l'échec de deux lignes d'éradication, le traitement de troisième ligne doit être basé sur les données de l'antibiogramme.

Mots clés: *Helicobacter pylori*, facteurs de virulence, interleukine-1, éradication, Madagascar

Abstract

Helicobacter pylori is the main cause of most gastroduodenal diseases as dyspepsia, gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and gastric adenocarcinoma. In developing countries, it appears as a major public health. In Madagascar, the seroprevalence of *H. pylori* infection is 82% in adults. Diagnosing *H. pylori* infection is important because its eradication cures most of complications and reduces the incidence of gastric cancer.

Cag A, Vac A, OipA and DupA are currently the most described virulence factors of *H. pylori*. One of the major factors of the development of pangastritis and gastric cancer is the genetic polymorphism of interleukin-1.

Diagnosis of *H. pylori* endoscopic (urease rapid test, histology and culture) and nonendoscopic methods (urea breath test, stool antigen test and antibody response). The choice of these tests depends on their availability and the distinction between tests used to establish a diagnosis of the infection and/or those used to confirm its eradication. In Madagascar, stool antigen test and histology are the two most interesting methods.

Nowadays, eradication treatment of *H. pylori* encounters resistance phenomenon. Thus, treatment should be in accordance with the prevalence of the resistance to clarithromycin and take in account the availability of Bismuth.

In Madagascar, the prevalence of the resistance to clarithromycin is not known and Bismuth is not available, thus the first line therapy remains the standard treatment including proton pump inhibitors associated with two antibiotics (amoxicillin, clarithromycin, metronidazole).

After failure of two lines of eradication treatment, treatment should be guided by antimicrobial susceptibility testing whenever possible.

Keywords: *Helicobacter pylori*, virulence factors, interleukin-1, eradication, Madagascar

I. Introduction

Helicobacter pylori est responsable de différentes pathologies de la muqueuse gastroduodénale, telles que la gastrite, l'ulcère, le lymphome gastrique du MALT et l'adénocarcinome gastrique [1]. Des cas de dyspepsie ont également été rattachés à l'infection à *H. pylori* [2].

La moitié de la population mondiale est touchée par cette infection. *H. pylori* est présent dans toutes les régions du globe avec une prévalence plus élevée dans les pays en voie de développement comme Madagascar où la séroprévalence est de 82% chez l'adulte [3]. Il s'agit d'un problème de santé publique dans ces pays en voie de développement. L'éradication de *H. pylori* permet de traiter la maladie ulcéreuse gastro-duodénale, la plupart des lymphomes gastriques du MALT, et probablement de prévenir l'apparition d'un adénocarcinome gastrique, en tout cas dans certaines populations asiatiques [4].

A Madagascar, le diagnostic et le traitement de l'infection à *H. pylori* ne sont pas une pratique courante en raison du manque de moyens et d'informations. L'éradication de *H. pylori* ne fait pas l'objet de recommandations spécifiques. Ainsi, à ce jour, le traitement d'éradication est basé sur un traitement empirique associant inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), amoxicilline et métronidazole, justifié par la non disponibilité des données de l'antibiogramme et par le relativement faible coût de ces molécules.

Cependant, sur le continent africain, la sensibilité de *H. pylori* à ces antibiotiques est différente d'un pays à l'autre [5,6]. Les travaux de recherche des pays africains en matière de *H. pylori* restent néanmoins confidentiels [7]. Les auteurs scientifiques proposent ainsi des stratégies d'éradication en fonction de leurs résultats personnels. Concernant Madagascar, ces données ne sont actuellement pas disponibles. La problématique mondiale actuelle dans la prise en charge de l'infection à *H. pylori* est la résistance au traitement d'éradication standard recommandé [8].

L'objectif de cette revue est de décrire l'épidémiologie de l'infection à *H. pylori* et sa pathogénèse, de détailler les méthodes diagnostiques et le traitement d'éradication de *H. pylori*. Les réalités à Madagascar sont également présentées et discutées dans cette revue.

II. Epidémiologie de l'infection à *H. pylori*

L'infection à *H. pylori* concerne 50% de la population mondiale [9]. Particulièrement dans les pays en voie de développement, l'infection à *H. pylori* constitue un réel problème de santé publique. En effet, dans certains pays africains, la prévalence de l'infection à *H. pylori* dépasse 95% [9]. A Madagascar, cette prévalence est de 82% chez l'adulte [3]. Les facteurs qui influencent l'incidence et la prévalence de l'infection à *H. pylori* sont l'âge, le genre, les facteurs ethniques, les facteurs géographiques et les facteurs socio-économiques [9].

La transmission se fait par voie oro-orale ou oro-fécale. Cette transmission est favorisée par le manque d'hygiène, le caractère insalubre de l'eau de boisson, la mauvaise hygiène alimentaire et la promiscuité [9]. Contrairement aux pays développés, l'infection à *H. pylori* prédomine chez le sujet jeune dans les pays en voie de développement. A Madagascar, l'âge moyen des sujets adultes infectés par *H. pylori* est de 41,8 ans [3].

II.1. Caractéristiques bactériologiques de *H. pylori* [10]

II.1.1. Habitat

La couche muqueuse de l'épithélium gastrique, en particulier la muqueuse antrale constitue le principal habitat de *H. pylori*. Néanmoins, des souches de *H. pylori* ont été identifiées dans le sang, dans la cavité buccale (salive et plaque dentaire) et dans les selles. Par ailleurs, *H. pylori* a été fortuitement découvert chez des singes rhésus, le cochon, le babouin, et le chat. Il s'agit toutefois de découverte sujette à de nombreuses controverses.

Aucune source environnementale (eau, sol...) n'a été identifiée à ce jour.

II.1.2. Morphologie

H. pylori est une bactérie à Gram négative incurvée. Après deux jours de croissance, il présente cinq à six flagelles polaires.

La morphologie habituelle de *H. pylori* est bacillaire, mais il prend une forme coccoïde au cours de la culture. Cette forme coccoïde est plus résistante permettant à *H. pylori* de survivre dans un environnement hostile. Elle est présente dans les selles où elle est responsable de la transmission oro-fécale interhumaine.

La bactérie est microaérophile avec une croissance optimale dans une atmosphère contenant 5% d'oxygène et 5 à 10% de dioxyde de carbone. Les cultures de *H. pylori* poussent de façon optimale à une température de 37°C après 3 à 5 jours d'incubation. Toutes les souches poussent entre 33 et 40 °C. Aucune souche de *H. pylori* ne survit à 25 °C.

Le pH de prédilection se situe entre 6,9 et 8.

II.2. Pathogénèse

II.2.1. Les flagelles

La présence des flagelles permet à *H. pylori* de pénétrer dans la couche muqueuse gastrique et de coloniser la couche sous-jacente.

II.2.2. L'activité uréase

Une des particularités de *H. pylori* est sa capacité à produire une quantité importante d'uréase. Cette production d'uréase assure la survie de *H. pylori* malgré l'acidité gastrique. Ce phénomène fait suite à la libération d'ions ammonium neutralisant le pH acide gastrique.

Sur le plan moléculaire, la production d'uréase dépend de 2 sous-unités moléculaires de 33 et 66 kDa respectivement. La synthèse de ces sous-unités moléculaires est codée par 2 gènes appelés *ureA* et *ureB*.

II.2.3. Les facteurs de virulence de *H. pylori*

Quatre facteurs de croissance sont actuellement identifiés CagA, VacA, OipA et DupA [11].

- **CagA**

- **Les différentes souches de *H. pylori*** [12] : Les souches de Hp appartiennent à deux types. Les souches de type I contiennent dans leur génome l'îlot de pathogénicité *cytoxin-associated gene* (*cag PAI*) exprimant la protéine Cag. Ce type I constitue la majorité des souches actuellement isolées. Elles sont associées à l'allèle toxique s1 d'un autre facteur de virulence appelé *vacuolating cytotoxin* (*VacA A*) et sont à l'origine des complications sévères liées à l'infection à Hp (Cf. infra).

Les souches de type II sont Cag- négatives et sont essentiellement associées à une gastrite asymptomatique.

- **La pathogénie liée au CagA** [12,13]: Des gènes de *cag-PAI* codent pour le T4SS (*type IV secretion system*). Ce dernier, en se liant à $\alpha 5\beta 1$ de la surface de la cellule hôte injecte CagA. Ce dernier subit une phosphorylation par Src (famille de kinases) ou par le non-récepteur tyrosine kinase c-Abl.

D'une part, la forme *cagA* phosphorylée (p-CagA) interagit avec l'ASPP2 (*apoptosis-stimulating protein of p53-2*) entraînant la relocalisation de cette dernière allant du cytoplasme vers la membrane cytoplasmique. A ce niveau, ASPP2 interagit avec p53 à l'origine d'une dégradation anormale de p53 et un défaut d'apoptose. La dégradation de p53 entrave la différenciation cellulaire.

D'autre part, p-CagA se lie à SHP2 (*Src homology phosphatase 2*) et active ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) et MAPK (*mitogen-activated-protein kinase*) à l'origine d'une anomalie de la prolifération cellulaire.

La prolifération cellulaire anormale et cette apoptose aberrante entraînent l'accumulation de cellules présentant des changements oncogéniques sous-tendant la carcinogénèse.

Le complexe p-CagA- SHP2 bloque également FAK (*focal adhesion kinase*) initiant une transformation morphologique anormale de la cellule hôte.

- **VacA** [11]

Ce facteur est à l'origine de multiples activités cellulaires comprenant la formation de canaux membranaires, la libération du cytochrome c à partir du cytoplasme, à l'origine de l'apoptose et la liaison aux récepteurs membranaires. Ceci est à l'origine d'une réponse pro-inflammatoire.

VacA peut également inhiber l'activation des cellules- T et la prolifération cellulaire.

Il existe différents types d'activités de VacA selon le génotype. Cette différence d'activités est due à la variation existant au niveau des gènes de structure de VacA. La différence peut intéresser la région s (s1 ou s2) ou m (m1 ou m2).

Ainsi, les souches les plus virulentes appartiennent au génotype s1/m1 suivies du génotype s1/m2. Les souches s2/m2 ne possèdent pas d'activité cytotoxique et les souches s2m1 sont rares.

- **Deux autres facteurs de virulence ont été identifiés OipA et DupA** [11]: OipA est impliqué dans le développement de cancer gastrique tandis que DupA (*Duodenal Ulcer promoting gene*) favorise l'apparition de l'ulcère duodénal mais s'oppose à l'apparition du cancer gastrique.

II.2.4. Mécanismes de survenue des différentes pathologies induites par *H. pylori* [13]

- **Gastrite**

Elle résulte de la réponse inflammatoire et immunologique induite par *H. pylori*.

- **Ulcère duodénal**

La présence de *H. pylori* est à l'origine d'une augmentation de la sécrétion acide gastrique en cas de gastrite antrale prédominante. Ainsi, la muqueuse duodénale, déjà affaiblie par la présence d'îlots de métaplasie gastrique est soumise à une concentration acide plus importante favorisant alors l'apparition de l'ulcère duodénal.

- **Ulcère gastrique**

Il survient chez les patients présentant une atrophie gastrique fundique ou une pangastrite et chez qui la sécrétion acide est moins importante. Sur le plan histologique en effet, les lésions ulcéreuses sont localisées à la jonction de zones sécrétant de l'acide et des zones ne sécrétant pas d'acide. Une autre explication est la survenue d'infarctus au niveau de la muqueuse. En effet, l'ulcère gastrique est plus fréquemment situé au niveau de la petite courbure où la vascularisation est terminale. La survenue de l'ischémie est favorisée par la gastrite induite par *H. pylori* au cours de laquelle ce dernier, stimule la production de *Platelet activating factor* conduisant à une thrombose artérielle.

- **Lymphome gastrique**

Au cours de la gastrite chronique induite par *H. pylori*, il existe un afflux chronique de lymphocytes dont l'activation peut favoriser l'apparition de lymphome.

- **Adénocarcinome gastrique**

H. pylori induit une métaplasie intestinale au niveau de l'estomac, ce qui explique la fréquence du cancer gastrique de type intestinal. *H. pylori* est également à l'origine d'une atrophie gastrique étendue avec une diminution des cellules pariétales gastriques favorisant l'apparition du cancer gastrique. Ceci est d'autant plus probable que l'infection est acquise avant l'âge de 5 ans, le régime alimentaire est hypersalé et la faible consommation de vitamines antioxydantes (A, C, E). Par ailleurs, la persistance de l'inflammation chronique, une diminution de la sécrétion d'acide ascorbique et la diminution de la sécrétion acide permettent la croissance d'autres bactéries qui ont une propriété mitogène.

II.2.5. Les facteurs qui influencent la survenue des manifestations

Le premier facteur est le type de souche de *H. pylori*. En effet, il existe des souches non toxigéniques et des souches toxigéniques (Cf. supra). Ce sont ces dernières qui sont à l'origine des complications secondaires à l'infection à *H. pylori*.

Ensuite, des facteurs génétiques liés à l'hôte ont été également étudiés. Ainsi, les gènes codant le groupe sanguin et le système HLA ont été incriminés. Le groupe sanguin O prédisposerait ainsi à l'ulcère duodénal tandis que le groupe A présenterait un risque plus élevé de cancer gastrique.

Un des facteurs majeurs de développement d'une pangastrite et d'un cancer gastrique est le polymorphisme génétique de l'interleukine-1 (IL-1) [14]. En réponse à l'infection par *H. pylori*, certains patients vont produire une quantité anormalement importante d'IL-1 qui a un effet pro-inflammatoire et anti-sécrétoire marqué, à l'origine du développement de l'atrophie gastrique et de l'hypochlorhydrie.

Des facteurs environnementaux ont été également analysés notamment le tabagisme. Il favorise l'apparition d'ulcère duodénal et de cancer gastrique.

III. Les méthodes diagnostiques

D'une manière générale, il existe 2 méthodes diagnostiques selon qu'elles nécessitent ou non la réalisation d'une endoscopie digestive haute. On distingue alors les techniques directes et les techniques indirectes.

III.1. Les techniques indirectes

Elles regroupent le test respiratoire à l'urée, la recherche de l'antigène (Ag) de *H. pylori* dans les selles et la recherche de l'anticorps (Ac) de *H. pylori* [9,15,16].

III.1.1. Test respiratoire à l'urée

Ce test est réalisé chez un patient à jeun.

La première étape consiste à mesurer la concentration de dioxyde de carbone marqué au ^{13}C dans l'air expiré par le patient.

Ensuite, une solution d'acide citrique contenant de l'urée marquée au ^{13}C est administrée par voie orale.

L'uréase produite par *H. pylori* hydrolyse l'urée en dioxyde de carbone marqué au ^{13}C et en ammonium.

La concentration de dioxyde de carbone marqué au ^{13}C dans l'air expiré est à nouveau mesurée 15 à 30 mn après l'absorption de la solution.

L'augmentation du dioxyde de carbone marqué au ^{13}C dans l'air expiré témoigne de la présence d'une activité uréase dans la muqueuse gastrique. L'intensité du signal émis par le ^{13}C est corrélée à la densité bactérienne.

La sensibilité de ce test est de 95% et la spécificité de 96%.

Ce test est recommandé pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* avant le traitement. Il est également indiqué pour contrôler l'éradication de *H. pylori*.

Il est indispensable de respecter un délai d'au moins 15 jours après la prise d'IPP et un délai d'au moins 4 semaines après la prise d'antibiotique avant la réalisation du test pour éviter les faux-négatifs [9,15]. Ce test n'est pas disponible à Madagascar.

III.1.2. Recherche de l'Ag de *H. pylori* dans les selles

Elle utilise actuellement des Ag monoclonaux augmentant ainsi le rendement diagnostique. Sa sensibilité est de 95% et sa spécificité de 94%.

Ce test est à privilégier dans les pays à faible ressources comme Madagascar, pour le diagnostic de *H. pylori* et le contrôle d'éradication du fait de son faible coût.

La recherche de l'Ag de *H. pylori* dans les selles est disponible à Madagascar.

III.1.3. La recherche de l'Ac de *H. pylori*

La recherche de l'Ac de *H. pylori* dans le sang a peu d'intérêt en pratique. En effet, elle explore une exposition antérieure et non une infection actuelle. Ainsi, cette méthode diagnostique est utilisée dans des études épidémiologiques notamment dans les pays où la prévalence de l'infection à *H. pylori* est élevée [3]. Elle souffre d'une faible sensibilité et d'une faible spécificité, respectivement 85 à 92% et 79 à 83%. La cinétique des Ac est longue car la décroissance du taux des Ac se produit 4 à 6 mois après le traitement d'éradication [17].

La recherche de l'Ac de *H. pylori* dans la salive et dans les urines n'ont actuellement pas de place en pratique.

La recherche de l'Ac de *H. pylori* dans le sang est disponible à Madagascar.

III.2. Les techniques directes

La réalisation d'une endoscopie digestive haute est recommandée en présence de l'un des signes d'alarme suivants quelque soit l'âge du patient : amaigrissement, dysphagie, vomissement persistant, anémie ferriprive ou hémorragie digestive.

Dans les pays développés, chez les patients de plus de 55 ans présentant une dyspepsie une endoscopie digestive haute est également indiquée. Dans les pays en voie de développement dont Madagascar, cette endoscopie pourrait être proposée plus précocement.

Les techniques directes pour rechercher *H. pylori* comprennent : le test à l'uréase, l'histologie et la culture [15].

III.2.1. Test à l'uréase

Il consiste à immerger le prélèvement biopsique dans une solution ou un gel contenant de l'urée en présence d'un indicateur de pH. Si *H. pylori* est présent dans le prélèvement, l'uréase qu'il produit hydrolysera l'urée en ammonium augmentant ainsi le pH du milieu, à l'origine d'un changement de couleur de l'indicateur de pH.

La sensibilité du test est supérieure à 98% et la spécificité de

99%. Néanmoins, la sensibilité après l'éradication est diminuée.

Ce test n'est pas disponible à Madagascar.

III.2.2. Histologie

Cette technique est non seulement dotée d'une bonne sensibilité et d'une bonne spécificité (supérieure à 95%) mais également et surtout, elle renseigne sur la présence de gastrite, d'atrophie gastrique, de métaplasie ou de cancer.

Cette méthode est disponible à Madagascar.

III.2.3. Culture

Elle a l'inconvénient d'être peu sensible. Néanmoins, sa spécificité est élevée. Son autre avantage est de permettre l'évaluation de la sensibilité de *H. pylori* vis-à-vis des différents antibiotiques. Ainsi, en cas d'échec répété d'un traitement d'éradication cette méthode permettra d'adapter le traitement antibiotique [15,18].

La culture est réalisée dans des centres spécialisés. Elle n'est pas disponible à Madagascar.

III.2.4. Polymerase chain reaction (PCR)

Elle n'est pas utilisée en pratique.

III.2.5. En pratique

Sur le plan pratique, le choix de ces différents tests est dicté d'une part par leur disponibilité et leur coût et d'autre part par leurs indications (diagnostic de l'infection à *H. pylori* et/ou contrôle d'éradication).

A Madagascar, les 2 tests disponibles, utiles et financièrement abordables sont la recherche de l'Ag de *H. pylori* dans les selles et l'histologie (Cf. supra).

III.3. Les Indications de la recherche de Hp [19]

Les indications classiques sont : les ulcères gastroduodénaux, le lymphome gastrique du MALT, la dyspepsie non ulcéreuse, les patients devant recevoir des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de l'aspirine à faible dose au long cours, un traitement au long cours par IPP, le purpura thrombopénique idiopathique, une anémie par carence martiale sans cause retrouvée.

Dans le cadre de la prévention du cancer gastrique, la recherche de *H. pylori* est indiquée au cours des circonstances suivantes : malades apparentés au premier degré d'un cancer gastrique, malades ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer gastrique, malades ayant un syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*), malades ayant une lésion gastrique préneoplasique (atrophie supérieure à 1 et/ou métaplasie intestinale au niveau du fundus), malades issus d'une population à haut risque de cancer gastrique (patients originaires de Chine ou du Japon et de l'Asie du Nord-est).

IV. Traitement de *H. pylori*

IV.1. Prévention

Les mesures préventives consistent au lavage des mains, à la consommation d'aliments propres, de boissons provenant de sources d'eau propre. Ces mesures concernent toute la population.

IV.2. Traitement d'éradication

Le but du traitement d'éradication de *H. pylori* est d'obtenir une cicatrisation de l'ulcère gastroduodénal et de prévenir la survenue du cancer gastrique [4].

Le choix du traitement d'éradication doit tenir compte des facteurs suivants : la prévalence de l'infection à *H. pylori*, la prévalence du cancer gastrique, la résistance aux antibiotiques, le coût du traitement et les possibilités financières du patient, la disponibilité du bismuth, la disponibilité de l'endoscopie et des méthodes de recherche de *H. pylori*, les facteurs ethniques, l'allergie et la tolérance médicamenteuse, les traitements antérieurs avec leur efficacité, l'efficacité du traitement antibiotique local disponible, la facilité d'administration des médicaments, les effets secondaires, les posologies recommandées et la durée du traitement [9].

Il est important d'expliquer aux patients que la réussite de l'éradication de *H. pylori* dépend en grande partie de l'observance thérapeutique.

IV.2.1. Le traitement d'éradication de première ligne

Le traitement d'éradication est basé sur l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons à deux antibiotiques (amoxicilline-métronidazole pendant 14 jours ou amoxicilline-clarithromycine pendant 7 jours). Il s'agit du traitement standard universel.

A Madagascar, le consensus sur l'éradication de *H. pylori* est actuellement en cours de validation par l'Association médico-chirurgicale de Gastroentérologie de Madagascar (AGEM).

Le traitement standard fait face actuellement au phénomène de résistance. L'amoxicilline semble actuellement épargnée par le problème de résistance. En effet, le taux de résistance le plus élevé actuellement décrit est inférieur à 1% [8].

Il existe plusieurs explications à la diminution de l'efficacité du traitement d'éradication standard. Ce sont : la mauvaise observance du traitement, une acidité gastrique importante, une charge bactérienne élevée, le type de souche bactérienne et la résistance aux antibiotiques [20].

Aussi, différentes stratégies ont été proposées pour améliorer le taux d'éradication avec le traitement standard [20]. Il s'agit de l'augmentation de la posologie des IPP en utilisant à la place de l'oméprazole 20 mg, deux fois par jour de l'ésooméprazole ou du rabéprazole 40 mg, deux fois par jour ; d'une prolongation de la durée du traitement ; de la substitution du métronidazole à la place de l'amoxicilline et de l'ajout de prébiotiques et de probiotiques [20].

• **Résistance au métronidazole**

En Europe et aux Etats-Unis, le taux de résistance primaire

varie de 20 à 40% [8]. En Afrique, ce taux est variable. Au Sénégal, il est évalué à 90% dans l'étude de Seck, *et al.* [5]. Tandis que ce taux est de 55% au Nigeria [9]. Il existe néanmoins des pays où le métronidazole demeure efficace dans l'éradication de *H. pylori* [6].

A Madagascar, cette résistance au métronidazole a été décrite [21], néanmoins il s'agit de cas sporadique compte-tenu de l'absence d'étude spécifique sur la sensibilité des souches de *H. pylori* rencontrées dans notre pays.

La survenue de la résistance au métronidazole s'explique par l'utilisation fréquente de cette molécule dans les pays tropicaux dans le traitement des différentes affections parasitaires [8]. Sur le plan génétique, cette résistance est imputée à des mutations intéressant le gène *rdxA*.

• **Résistance à la clarithromycine**

En Europe et aux Etats-Unis, le taux de résistance atteint 23 à 25% [8]. Ce taux est de 13% dans les pays africains où la molécule a été testée [9]. L'échec du traitement d'éradication comprenant la clarithromycine a été décrit à Madagascar [21].

Cette résistance est expliquée par la consommation antérieure de macrolides. En effet, une résistance croisée aux macrolides a été mise en évidence *in vitro*. Les points de mutations actuellement décrits dans la résistance à la clarithromycine sont A2143G, A2142G et A2142C.

IV.2.2. Le traitement en cas d'échec d'éradication

Ce traitement doit tenir compte du traitement précédent [22,23].

Après l'échec d'une trithérapie par IPP-amoxicilline-clarithromycine pendant 7 jours, un traitement substituant la clarithromycine par le métronidazole pour une durée de 10 jours peut être proposé [23]. Une trithérapie combinant IPP-métronidazole-tétracycline ou une quadrithérapie associant IPP-métronidazole-sels de bismuth et tétracycline peuvent également être proposés. Néanmoins, les sels de bismuth ne sont pas disponibles partout, en particulier à Madagascar.

Après l'échec d'un traitement associant IPP-amoxicilline-métronidazole la substitution du métronidazole avec de la clarithromycine peut être une alternative.

L'association IPP-amoxicilline (1 g x 2 /jour)-levofloxacine (500 mg x 2 /jour) pourrait être proposée comme un traitement de secours de deuxième ou de troisième ligne [9,23].

Ce traitement a été expérimenté à Madagascar chez un patient ayant présenté un échec à deux lignes d'éradication avec un résultat satisfaisant [21]. Néanmoins, il est prudent de ne pas le proposer en première intention afin d'éviter l'apparition rapide de résistance.

Une autre alternative de deuxième ligne intéressante est constituée par le traitement séquentiel comprenant IPP-amoxicilline (1 g x 2 / jour pendant 5 jours) suivis de l'association IPP-clarithromycine-métronidazole pendant 5 jours [24]. La réussite du traitement reposerait sur la fragilisation de la

membrane bactérienne par l'amoxicilline prévenant ainsi les mécanismes de résistance de la bactérie vis à vis de la clarithromycine rendant cette dernière plus efficace [24]. Néanmoins, comme il s'agit d'utiliser plusieurs antibiotiques au cours d'un même traitement, le risque de sélection des souches résistantes est à prendre en compte.

Après deux échecs de traitement d'éradication, il est recommandé de tester la sensibilité de *H. pylori* aux antibiotiques [18,20]. Certains auteurs ont montré la supériorité de l'éradication basée sur la sensibilité de *H. pylori* [25] tandis que d'autres ne le préconisent pas [26].

Le consensus de Maastricht IV propose ainsi un algorithme d'éradication en fonction de la prévalence de la résistance de *H. pylori* à la clarithromycine.

Aussi, dans les régions où la prévalence de la résistance à la clarithromycine est inférieure à 20%, le traitement de première ligne peut être la trithérapie standard associant un IPP à deux antibiotiques parmi l'amoxicilline, le métronidazole et la clarithromycine ou une quadrithérapie comprenant le Bismuth (IPP-métronidazole-sels de bismuth et tétracycline).

Le traitement de seconde ligne peut être une quadrithérapie comprenant le Bismuth ou l'association IPP-amoxicilline-levofloxacine.

Tandis que dans les régions où la prévalence de la résistance à la clarithromycine est supérieure à 20%, le traitement de première ligne peut être constitué par une quadrithérapie comprenant le Bismuth ou un traitement séquentiel (IPP-amoxicilline 1 g x 2 /jour pendant 5 jours suivis de l'association IPP-clarithromycine-métronidazole pendant 5 jours) ou un traitement associant IPP-amoxicilline-métronidazole-clarithromycine.

Le traitement de deuxième ligne est alors l'association IPP-amoxicilline-levofloxacine.

Enfin, quelque que soit la prévalence de la résistance à la clarithromycine, le traitement de troisième ligne doit être basé sur les résultats de l'antibiogramme [20].

Le traitement d'éradication peut prévenir l'apparition du cancer de l'estomac [4,20] à condition qu'il n'existe pas de métaplasie intestinale. Cette dernière constitue en effet un « point de non retour » dans le processus de carcinogenèse au cours de l'infection à *H. pylori*.

Conclusion

L'infection à *H. pylori* constitue un réel problème de santé publique notamment dans les pays en voie de développement dont Madagascar. Il est important de rechercher *H. pylori* afin de prévenir ses complications. A Madagascar, deux méthodes sont actuellement disponibles et utiles: la recherche de l'Ag de *H. pylori* dans les selles et l'histologie. La recherche de l'Ag de *H. pylori* dans les selles est indiquée dans le diagnostic et le contrôle de l'éradication de *H. pylori*. Tandis que l'histologie, en plus de la recherche de *H. pylori*,

renseigne sur la présence d'une atrophie gastrique, d'une métaplasie ou d'un cancer gastrique.

Le traitement d'éradication nécessite des données sur la sensibilité de *H. pylori* vis-à-vis des antibiotiques disponibles dans chaque pays. A l'heure actuelle, ces données n'existent pas à Madagascar. Aussi, au vu des réalités malgaches actuelles, une étude évaluant le traitement empirique pourrait constituer une première étape dans la prise en charge de l'infection à *H. pylori* afin de préserver les nouvelles molécules.

Références

1. Calam J. Pathogenic mechanisms. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1995; 9: 487-506.
2. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CFM, *et al.* Helicobacter eradication in functional dyspepsia. HEROES Trial. *Arch Intern Med* 2011;171: 1929-36.
3. Ramanampamony RM, Randria MJD, Razafimahefa SH, *et al.* Séroprévalence de l'infection due à *Helicobacter pylori* dans un échantillon de population malgache. *Bull Soc Pathol Exot* 2007; 100:57-60.
4. Lee YC, Chen THS, Chiu HM, *et al.* The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2012; doi:10.1136/gutjnl-2012-302240.
5. Seck A, Mbengue M, Gassama-Sow A, *et al.* Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates in Dakar, Senegal. *J Infect Developing Countries* 2009;3:137-40.
6. Kimang'a N, Revathi G, Kariuki S, *et al.* *Helicobacter pylori*: Prevalence and antibiotic susceptibility among Kenyans. *AS Afr Med J* 2010;100:53-7.
7. Suk FM, Lien GS, Yu TC, *et al.* Global trends in *Helicobacter pylori* research from 1991 to 2008 analyzed with the Science Citation Index Expanded. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:295-301.
8. Megraud F. *H. Pylori* Resistance: Prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-84.
9. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, *et al.* *Helicobacter Pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liv Dis* 2011;20:299-304.
10. Owen RJ. Bacteriology of *Helicobacter pylori*. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1995;3:415-46.
11. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:629-41.
12. Ruggiero P. *Helicobacter pylori* infection: what's new. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:337-44.
13. Sibony M, Jones NL. Recent advances in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:30-5.
14. He BS, Pan YQ, Xu YF, *et al.* Polymorphisms in interleukin-1B (IL-1B) and interleukin 1receptor antagonist (IL-1RN) genes associate with gastric cancer risk in the chinese population. *Dig Dis Sci* 2011;56:2017-23.
15. Braden B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2012;344:e828 doi: 10.1136/bmj.e828.
16. MakrathathisA, Hirschl AM, Lehours P, *et al.* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004;9:7-14.
17. Révision de la conférence 1999 de consensus 1995 *Helicobacter pylori*. SNFGE. 2001.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, *et al.* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- The Maastricht 2-2000 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
19. Delchier JC. Quand rechercher *Helicobacter pylori* et comment l'éradiquer: techniques de recherche, traitements, vérification de l'éradication. *Acta Endosc* 2011;41:81-2.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
21. Razafimahefa SH, Rakotoarivelo RA, Andriamampionona TF, *et al.* *Helicobacter pylori* : Quel traitement d'éradication en cas d'échec de 2 lignes de traitement comprenant le métronidazole et la clarithromycine en zone tropicale? *Med Sante Trop* 2012 [In Press].
22. Megraud F. Basis for the Management of Drug-Resistant *Helicobacter pylori* infection. *Drugs* 2004;64:1893-904.
23. Gisbert JP. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* infection 2012. *Gastroenterol Res Pract* 2012;doi:10.1155/2012/974594.
24. Vaira D, Zullo A, Vakil N, *et al.* Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-63.
25. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, *et al.* Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791-7.
26. Avidan B, Melzer E, Keller N, *et al.* The effect of culture results for *Helicobacter pylori* on the choice of treatment following failure of initial eradication. *IMAJ* 2001;3:163-5.