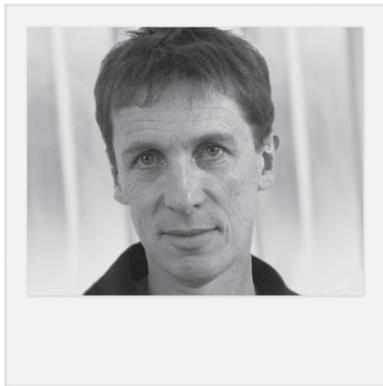


Infection à *Helicobacter pylori*: quelle prise en charge en 2013 ?

RÉSUMÉ : Une infection par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ne doit être recherchée (et traitée) qu'en présence de lésions gastro-intestinales pouvant être rattachées à l'infection. Chez un enfant présentant une symptomatologie clinique évocatrice ou compatible avec une gastrite ou un ulcère, la réalisation d'une endoscopie est recommandée avant de débiter tout traitement d'éradication du germe avec, si possible, mise en culture des biopsies et réalisation d'un antibiogramme. La sérologie doit être réservée aux études épidémiologiques. Le test respiratoire à l'urée marquée et la recherche d'antigènes dans les selles sont réservés au suivi après traitement. Le traitement – idéalement guidé par l'antibiogramme – repose soit sur un traitement triple (inhibiteur de la pompe à protons et 2 antibiotiques) soit sur un traitement séquentiel.



→ **L. MICHAUD, F. GOTTRAND**
Unité de Gastro-Entérologie,
Hépatologie et Nutrition, Pôle Enfant,
Hôpital Jeanne de Flandre,
LILLE.

Il est bien établi qu'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est un germe pathogène de la muqueuse gastrique de l'Homme. L'infection à *H. pylori* est le plus souvent acquise durant l'enfance pendant les premières années de vie. Sa prévalence diminue dans les pays développés, mais reste très élevée dans les pays en développement et dans les populations issues de ces pays [1-2]. La colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori* entraîne une gastrite le plus souvent peu symptomatique, voire asymptomatique. L'évolution vers des pathologies digestives plus sévères (ulcères gastriques et duodénaux) est rare chez l'enfant. La survenue d'un lymphome gastrique du MALT ou d'un cancer gastrique liés à l'infection à *H. pylori* est observée essentiellement chez l'adulte après plusieurs années d'infection.

Quand faut-il rechercher l'infection à *H. pylori* chez l'enfant ?

Une infection à *H. pylori* ne doit être recherchée (et traitée) qu'en présence de lésions gastro-intestinales pouvant être rattachées à l'infection. Le but des

investigations cliniques réalisées chez un enfant présentant des symptômes gastro-intestinaux est donc d'en déterminer la cause (gastrite, plus rarement ulcère gastrique ou duodéal), et secondairement de rechercher une éventuelle infection à *H. pylori* pouvant expliquer les lésions gastro-intestinales observées. Il n'y a donc pas lieu de rechercher (même par des tests non invasifs) une infection à *H. pylori* chez un enfant asymptomatique ou présentant des douleurs abdominales d'allure fonctionnelle, mais bien de réserver cette recherche aux enfants présentant une symptomatologie de maladie peptique où une endoscopie est indiquée [3-4].

La recherche d'une infection à *H. pylori* est également recommandée dans les situations suivantes :

– chez les enfants présentant une anémie secondaire à une carence martiale, après avoir éliminé les autres causes d'anémie, en particulier une carence d'apport, une hémorragie digestive ou une maladie cœliaque. Plusieurs mécanismes ont été décrits pour expliquer la relation entre l'anémie par carence en fer et l'infection à *H. pylori* : malabsorption du fer non réduit en sels ferriques secondairement à l'hypochlorhydrie, hémorragie occulte

REVUES GÉNÉRALES

Gastro-entérologie

par microlésions gastriques, consommation de fer par la bactérie [5];

– chez les enfants dont au moins l'un des parents au premier degré est atteint de cancer gastrique.

L'association de l'infection à *H. pylori* avec différentes maladies telles qu'otite moyenne ou aiguë, infection des voies respiratoires supérieures, allergie alimentaire, mort subite du nourrisson, retard de croissance statural, hépatite auto-immune n'a pas été établie. Il n'est donc pas justifié de rechercher une infection par un test invasif ou non chez les patients atteints de ces maladies [6].

Quels tests faut-il utiliser pour le diagnostic et le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant ?

On distingue les méthodes invasives pratiquées au cours d'une endoscopie avec biopsies de la muqueuse gastrique et les méthodes non invasives représentées principalement par la sérologie, le test respiratoire à l'urée marquée et la recherche d'antigène d'*H. pylori* dans les selles.

1. Endoscopie digestive

La réalisation de plusieurs biopsies gastriques (5 biopsies gastriques, 2 au niveau de l'antrum, 2 dans le fundus, une dans l'incisure) au cours de l'endoscopie digestive haute reste l'examen de référence pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*. L'endoscopie permet de visualiser la muqueuse gastrique, et d'affirmer, le cas échéant, le diagnostic de gastrite nodulaire spécifique du sujet jeune, ou plus rarement d'ulcère gastrique ou duodénal associé à l'infection. La gastrite micronodulaire (fig. 1) est retrouvée chez 48 à 90 % des enfants infectés par *H. pylori* contre 15 % seulement des adultes infectés. L'ulcère gastrique ou duodénal est rare chez l'enfant, mais fréquemment associé à l'infection à *H. pylori*, respectivement dans 11 à 75 % et dans 33 à 100 % des cas. La réalisation

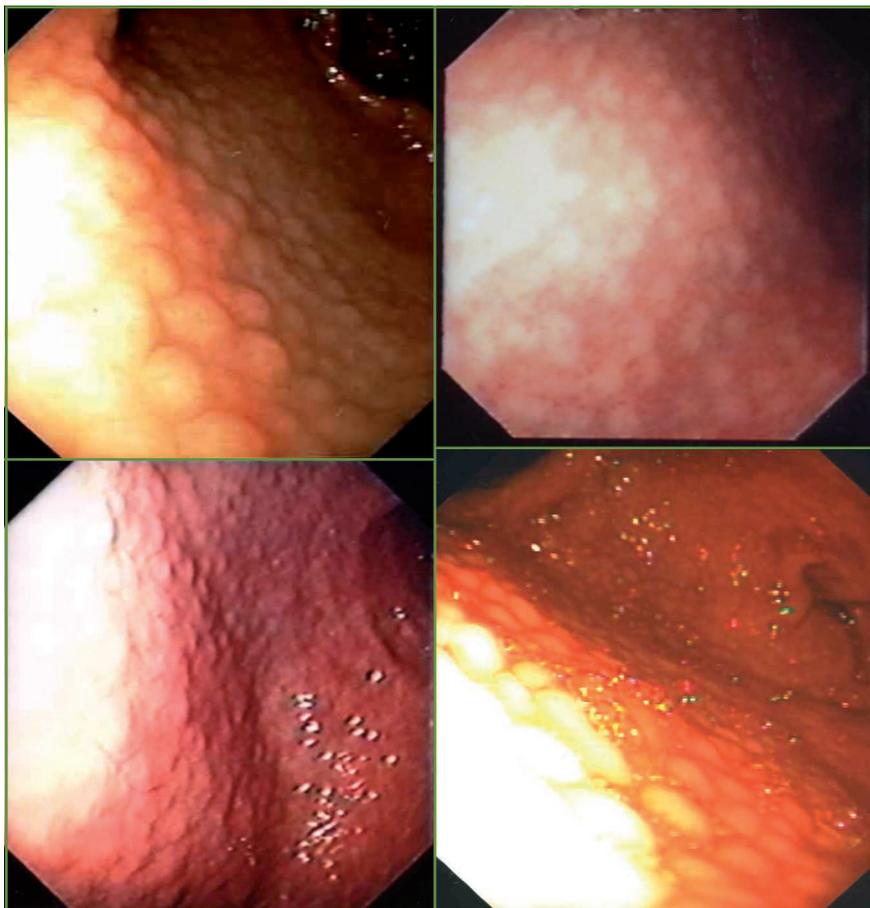


FIG. 1: Aspect nodulaire de l'antrum au cours d'une infection à *H. pylori* chez l'enfant.

de biopsies antrales et fundiques permet l'analyse anatomopathologique de la muqueuse gastrique, la mise en évidence d'*H. pylori* à l'examen anatomopathologique par des colorations spécifiques, et/ou à l'examen direct ou après culture. L'examen anatomopathologique des biopsies permet d'évaluer la gastrite associée à *H. pylori* et la recherche de complications exceptionnelles chez l'enfant telles que l'atrophie de la muqueuse gastrique et la métaplasie intestinale avec dysplasie. La mise en culture des biopsies gastriques permet la détermination de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques testés (en particulier au métronidazole, à la clarithromycine et à l'amoxicilline). La recherche de la résistance du germe à certains antibiotiques peut également se faire à partir de la biopsie préalablement

fixée en utilisant l'amplification génique ou par hybridation *in situ* fluorescente (des sondes nucléotidiques fluorescentes permettent de détecter les mutations du germe déterminant la résistance à la clarithromycine et aux fluoroquinolones). Plusieurs techniques de PCR sont commercialisées mais aucune n'est encore remboursée par l'assurance maladie.

La réalisation de biopsies gastriques réalisée dans le cadre d'une suspicion d'infection à *H. pylori* doit être effectuée idéalement 4 à 6 semaines après l'arrêt de tout traitement antisécrétoire ou antibiotique qui peut diminuer la densité bactérienne.

Les biopsies permettent également de réaliser directement en salle

d'endoscopie un test rapide à l'uréase permettant une réponse colorimétrique en quelques minutes. Ce test rapide est basé sur l'existence d'une uréase très intense chez *H. pylori* qui va alcaliniser un milieu riche en urée et faire virer un indicateur colorimétrique. La modification de la couleur de l'indicateur dans un délai de 30 à 60 minutes indique la présence de la bactérie. L'avantage de ce test est sa rapidité, son inconvénient est son manque relatif de sensibilité chez l'enfant et le fait qu'il nécessite une biopsie supplémentaire. Ce test n'est pas fiable pour le contrôle de l'éradication d'une infection à *H. pylori* et n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

2. Sérologie

Comme chez l'adulte, l'infection à *H. pylori* chez l'enfant peut être mise en évidence par la recherche d'anticorps spécifiques. Les tests les plus fréquemment employés utilisent la méthode Elisa (*Enzyme linked immunosorbent assay*). Le taux des anticorps reste élevé pendant toute la durée de l'infection et diminue progressivement dans les quatre à six mois qui suivent l'éradication du germe. La sérologie ne peut être utilisée pour le suivi après traitement; elle reste en effet longtemps positive après éradication du germe, il faut attendre six mois à un an pour observer une décroissance significative du titre des anticorps. La sérologie n'a aucune place dans la pratique quotidienne et est donc réservée aux études épidémiologiques.

3. Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13

Le test respiratoire est un test non invasif, simple à réaliser puisqu'il nécessite simplement deux recueils d'air expiré à trente minutes d'intervalle. Il utilise du ^{13}C , isotope stable non radioactif. Après ingestion, l'urée marquée est hydrolysée par *H. pylori* si celui-ci est présent dans l'estomac en NH_3 et $^{13}\text{CO}_2$. Le CO_2 marqué diffuse dans la circulation sanguine et s'élimine dans



FIG. 2 : Réalisation d'un test à l'urée chez l'enfant en utilisant un masque pour le recueil passif de l'air expiré.

l'air expiré où il peut être recueilli pour une analyse quantitative en spectrométrie par rapport à l'échantillon témoin. L'utilisation d'un masque respiratoire permet l'obtention d'un recueil passif de l'air expiré chez les plus petits comme chez l'enfant handicapé (fig. 2). Aucune étude de validation n'est cependant disponible chez l'enfant âgé de moins de 4 ans.

Actuellement, le test à l'urée marquée par le carbone 13 est la méthode de référence pour le contrôle de l'éradication [7]. Ce test, non invasif, permet d'éviter un nouvel examen endoscopique et doit être réalisé au moins quatre à six semaines après la fin du traitement d'éradication. Sa négativité indique l'éradication bactérienne. Deux tests respiratoires à l'urée marquée sont disponibles en ville. Les kits (Helicobacter test Infai® et Heli-kit®) peuvent être achetés sur prescription médicale en pharmacie, le recueil des échantillons, puis le dosage, peuvent être réalisés par un laboratoire privé d'analyses médicales.

4. Détection des antigènes bactériens dans les selles

Ces tests sont basés sur la mise en évidence d'antigènes solubles (polyclonaux ou monoclonaux) par une technique immuno-enzymatique dans les selles. Les études chez l'enfant ont montré de bons résultats pour le contrôle de l'éradication [8-9]. Ces tests se heurtent cependant aux difficultés du recueil

des selles chez l'enfant. Comme pour le test respiratoire, leur indication est donc limitée au contrôle d'éradication 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

La diminution de la sécrétion acide sous inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) provoque une baisse de la densité bactérienne (de même que la prise d'antibiotiques) et rend tous les tests diagnostiques, hormis la sérologie, moins sensibles. Il convient d'arrêter les IPP et/ou les antibiotiques au moins 15 jours avant leur réalisation.

Quel traitement de l'infection à *H. pylori*?

En l'absence d'antibiogramme, le traitement de première ligne de l'infection par *H. pylori*, recommandé par la Conférence de consensus de 1999, est l'association IPP-clarithromycine-amoxicilline ou IPP-métronidazole-amoxicilline (et IPP-clarithromycine et métronidazole, chez les sujets allergiques au bêta-lactamine) [10]. Cette trithérapie à base de clarithromycine était administrée pendant 7 jours. Le taux d'efficacité de ce traitement varie selon les études entre 66 et 75 %. La résistance aux antibiotiques est le facteur principal de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori*, en particulier lié à l'apparition d'une résistance secondaire à la clarithromycine. La résistance à l'amoxicilline est exceptionnelle, elle n'a jamais été retrouvée en France. Par contre, il existe un taux élevé de résistance des souches d'*H. pylori* à la clarithromycine (15 à 20 %); la résistance au métronidazole concernerait jusqu'à 60 % des souches. 8 % des souches sont à la fois résistantes à la clarithromycine et au métronidazole. Le taux de résistance élevé pourrait être lié à un niveau de consommation important d'antibiotiques chez l'enfant et de macrolides en particulier, justifiant l'intérêt de rechercher systématiquement une résistance par culture ou tests moléculaires avant la mise en route d'un traitement d'éradication [11].

REVUES GÉNÉRALES

Gastro-entérologie

POINTS FORTS

- ➔ La recherche d'une infection à *H. pylori* est justifiée essentiellement chez des enfants présentant une symptomatologie évoquant une maladie peptique.
- ➔ Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez les enfants asymptomatiques n'est pas recommandé.
- ➔ La culture d'*H. pylori* est la méthode de référence pour identifier le germe. Son principal intérêt est de permettre la détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques.
- ➔ Le diagnostic initial de l'infection à *H. pylori* est basé soit sur la présence de *H. pylori* sur les coupes histologiques des biopsies gastriques, soit sur un test à l'uréase rapide positif, soit sur une culture positive.
- ➔ Les tests respiratoires à l'urée marquée au ¹³C et la recherche d'antigènes dans les selles sont considérés comme des tests non invasifs fiables pour contrôler l'éradication de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant.
- ➔ Le traitement repose soit sur traitement triple (inhibiteur de la pompe à protons et 2 antibiotiques), soit sur un traitement séquentiel.

L'observance est un autre facteur prédictif d'échec du traitement. Quel que soit le traitement choisi, il est important d'insister auprès des parents et de l'enfant sur la nécessité de prendre l'ensemble du traitement, d'informer des effets secondaires potentiels de chaque traitement. Une efficacité optimale des IPP nécessite une double prise journalière, idéalement 30 à 60 mn avant les repas. Un anti-H2 peut être substitué à l'IPP en cas d'intolérance aux IPP.

En raison de la perte d'efficacité de la trithérapie au cours des dernières années, d'autres associations thérapeutiques, en particulier des quadrithérapies, ont été étudiées, associant amoxicilline-clarithromycine-métronidazole et IPP. Cependant, l'administration séquentielle de la quadrithérapie est plus efficace chez l'adulte comme chez l'enfant que l'administration concomitante de celle-ci. La thérapie séquentielle consiste à donner, pendant 5 jours, une association IPP et amoxicilline, suivie les 5 jours suivants de l'association IPP-clarithromycine-métronidazole.

Le récent consensus chez l'adulte recommande que dans les régions à taux élevé de résistance à la clarithromycine, supérieur à 15-20 %, cet antibiotique ne devrait pas être prescrit sans avoir testé sa sensibilité [12].

En présence d'un antibiogramme, il doit être proposé une bi-antibiothérapie adaptée à la sensibilité des germes pendant 7 jours associés à un IPP. En l'absence d'antibiogramme et en première ligne thérapeutique, peuvent être proposés soit l'association IPP-clarithromycine et amoxicilline ou IPP, métronidazole et amoxicilline, soit le traitement séquentiel associant pendant les 5 premiers jours un IPP (1 à 2 mg/kg/jour en 2 prises), amoxicilline (50 mg/kg/jour), et les 5 jours suivants IPP + clarithromycine (20 mg/kg/jour) et métronidazole (20 mg/kg/jour) en 2 prises quotidiennes.

Quel que soit le traitement choisi, le contrôle de l'éradication doit être systématique après au moins 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 14 jours après l'arrêt des IPP. Après échec du traitement d'éradication, il faut éviter tout traite-

ment probabiliste, éviter de prescrire les antibiotiques déjà employés dans les associations précédentes et réaliser une endoscopie digestive avec biopsies afin de déterminer les résistances bactériennes aux antibiotiques.

Bibliographie

1. BURUCOA C. Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant. *Arch Pediatr*, 2010; 17: 814-815.
2. ERTEM D. Clinical Practice: *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Eur J Pediatr*, 2012 [Epub ahead of print].
3. ASHORN M, RAGO T, KOKKONEN J *et al*. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol*, 2004; 38: 646-650.
4. KALACH N, MENTION K, GUMBER *et al*. *Helicobacter pylori* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics*, 2005; 115: 17-21.
5. QU XH, HUANG XL, XIONG P *et al*. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2010 21; 16: 886-896.
6. KOLETZKO S, JONES NL, Goodman KJ *et al*. *H. pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011; 53: 230-243.
7. HINO B, ELIAKIM R, LEVINE A *et al*. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004; 39: 519-523.
8. GOSCINIAK G, PRZONDO-MORDARSKA A, IWASZCZAK B *et al*. *Helicobacter pylori* antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003; 36: 376-380.
9. LEAL YA, CEDILLO-RIVERA R, SIMON JA *et al*. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011; 52: 718-728.
10. Conférence de consensus sur *Helicobacter pylori*. Révision des conclusions et recommandations du groupe de travail. *Gastroenterol Clin Biol*, 1999; 23: C95-104.
11. RAYMOND J, KALACH N, LAMARQUE D, BURUCOA C. *Helicobacter pylori*: états des lieux des résistances chez l'enfant et chez l'adulte. *Arch Pediatr*, 2010; 17: 816-817.
12. MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN CA *et al*. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report *Gut*, 2012; 61: 646-664.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.