

# Infection par *Helicobacter pylori*

La découverte de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en 1982 par Robin Warren et Barry Marshall a révolutionné l'histoire de la pathologie gastrique, ce qui a valu à ses auteurs le prix Nobel de médecine en 2005. En effet, l'implication de cette bactérie est démontrée dans les gastrites chroniques, les ulcères gastriques et duodénaux et elle joue un rôle important dans la genèse des cancers gastriques, adénocarcinome et lymphome de type MALT. Elle a été reconnue comme carcinogène par l'OMS en 1994. Sa recherche et son éradication permettent de réduire l'incidence de ces pathologies.

## 1. Épidémiologie

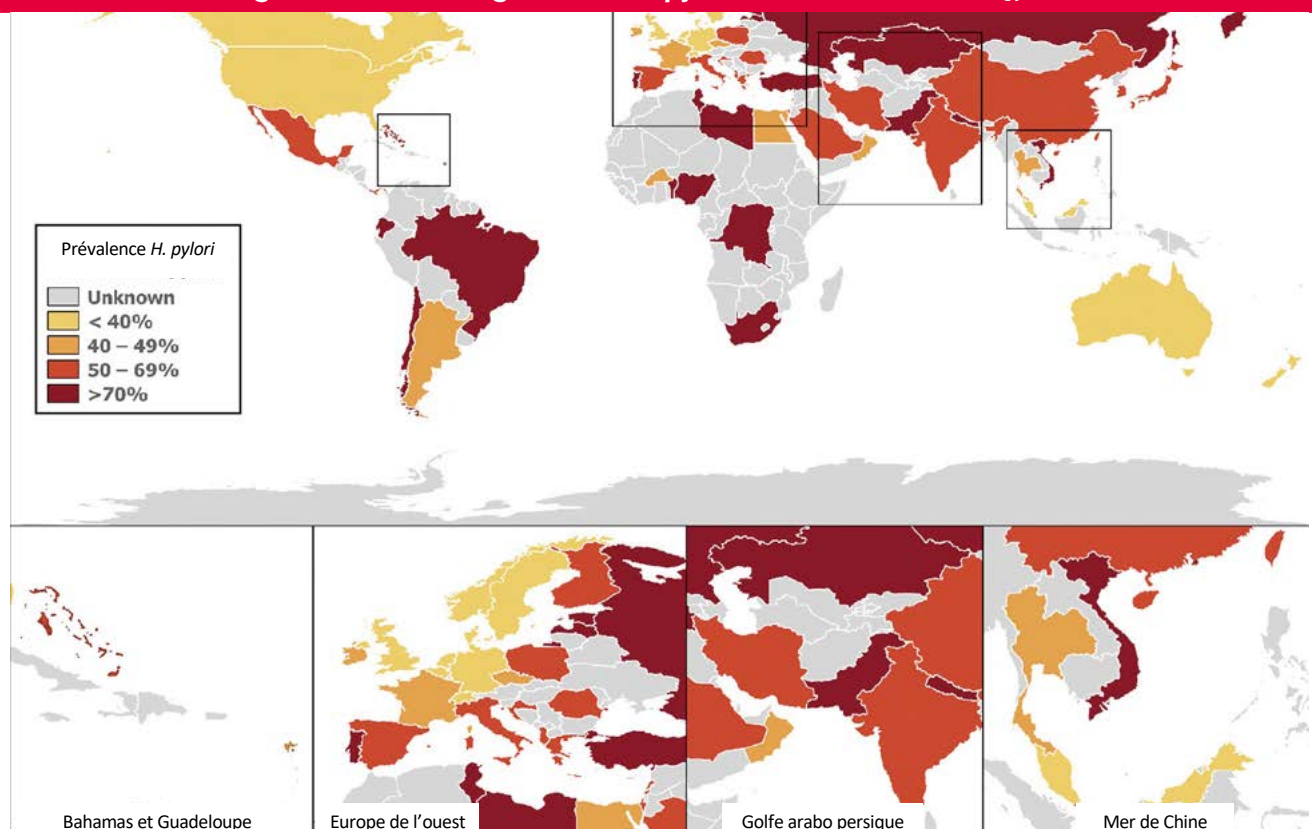
### 1.1. Répartition géographique

L'infection à *H. pylori* est très répandue à travers le monde. Plus de la moitié de la population mondiale est atteinte, mais une diminution de la prévalence est notée ces dernières années dans beaucoup de pays. Cette prévalence est ainsi fonction de la zone géographique, de l'âge, de la race et des conditions socio-économiques. Elle peut atteindre 80 à 85 % dans les pays à ressources limitées, alors qu'elle se situe autour de 30 à 40 % dans les pays développés (figure 1). *H. pylori* est moins fréquent chez les sujets jeunes et la femme. L'incidence annuelle a récemment été évaluée à 2,5 %.

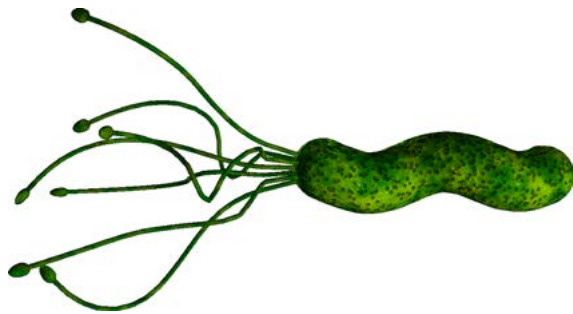
### 1.2. Agent pathogène

*H. pylori* est une bactérie de la famille des *Helicobacteriaceae* et de l'ordre des *Campylobacterales*. C'est une bactérie à Gram négatif de forme hélicoïdale avec 4 à 6 flagelles, d'environ 3 µm de long et 0,5 µm de diamètre (figures 2 et 3). Elle est microaérophile, c'est-à-dire qu'elle nécessite un apport d'oxygène, mais dans des proportions inférieures à celles trouvées dans l'atmosphère. Elle existe aussi sous une forme coccoïde qui constitue la forme de résistance.

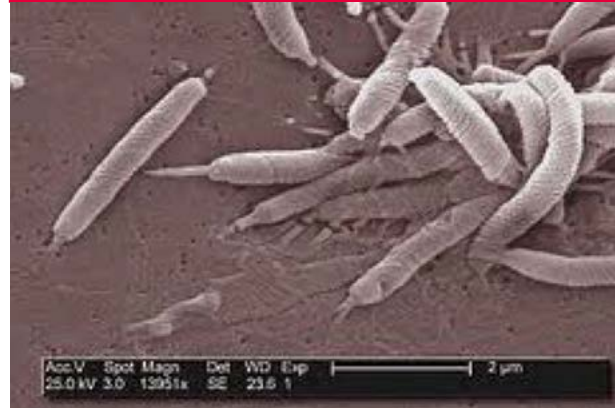
**Figure 1. Prévalence globale de *H. pylori*** (Hooi, et al. Gastroenterology. 2017)



**Figure 2. Représentation de *H. pylori***  
(site Web : <http://i.rosaceans.com>)



**Figure 3. *H. pylori* en microscopie électronique**  
(site Web : <http://fr.wikipedia.org>)



### 1.3. Réservoir de l'agent pathogène

Le réservoir de la bactérie est l'homme. *H. pylori*, en plus d'être présent dans l'estomac, est retrouvé dans la salive, la plaque dentaire, la cavité buccale, le tissu amygdalien, l'œsophage et les selles diarrhéiques. Elle est présente dans l'eau de boisson (2-40 %), mais sa viabilité n'y est pas prouvée. Il existe deux vecteurs présumés, les mouches et les cafards, dont le rôle n'est pas démontré.

### 1.4. Transmission

La transmission est interhumaine par voie oro-orale ou féco-orale, le plus souvent durant la petite enfance par voie intrafamiliale (mère/enfant, fratrie). La bactérie se transmet par le partage des tasses ou des cuillères, les baisers, les mains sales, l'ingestion de boissons ou d'aliments souillés. La transmission peut être aussi iatrogénique, par l'utilisation d'endoscopes sans désinfection adéquate. Les facteurs favorisant sont les mauvaises conditions socio-économiques, la promiscuité, le manque d'hygiène, le bas niveau d'instruction et l'existence de l'infection dans la famille.

## 2. Physiopathologie

L'infection à *H. pylori* est responsable d'une gastrite le plus souvent asymptomatique toute la vie, mais pouvant se manifester dans les formes aiguës. L'évolution de la gastrite chronique est variable selon la localisation :

- à prédominance antrale : la sécrétion acide augmente avec un risque d'ulcère duodénal ;
- à la fois de l'antré et du corps : la sécrétion acide est normale ou diminuée avec un risque d'ulcère et de cancer gastriques ;
- quelle que soit la localisation : il y a un risque de lymphome gastrique.

## 3. Symptomatologie clinique et pouvoir pathogène

L'infection à *H. pylori* est responsable d'une gastrite (90 %) le plus souvent asymptomatique. Cependant, elle peut se manifester dans les formes aiguës par des troubles digestifs vagues et non spécifiques : épigastriques, nausées, flatulences, éructations. La particularité de *H. pylori* est qu'elle est responsable de plusieurs pathologies tumorales ou non qui peuvent être graves selon les individus.

- **La maladie ulcéreuse gastroduodénale** : *H. pylori* est trouvé dans 90 % des cas d'ulcère duodénal, 70 % des cas d'ulcère gastrique. L'éradication de la bactérie diminue les risques de récurrences et évite la survenue de complications.
- **L'adénocarcinome gastrique** : l'adénocarcinome gastrique peut être l'aboutissement de l'évolution lente de la gastrite chronique à *H. pylori*. La gastrite inflammatoire conduit à une gastrite atrophique, puis à une métaplasie intestinale de la muqueuse gastrique, enfin à une dysplasie de sévérité croissante et à un adénocarcinome.

Le délai entre l'infection et le développement du cancer peut aller jusqu'à plus de 30 ans, l'infection pouvant avoir disparu au moment du diagnostic du cancer. Les facteurs qui augmentent le risque de cancer sont : la virulence de la bactérie avec la présence ou non des gènes CagA et VacA, la susceptibilité génétique de l'hôte, la carence d'apports alimentaires en antioxydants, la consommation élevée de sels, de tabac et la prise de médicaments inhibiteurs de l'acidité gastrique. L'éradication de *H. pylori* permet de prévenir la survenue de ce cancer. Malgré une forte prévalence de *H. pylori* en Afrique l'adénocarcinome est rare (« l'énigme Africaine ») (voir le chapitre « [Infections tropicales et cancer](#) »).

- **Le lymphome gastrique du MALT (80%)** : 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.
- **La dyspepsie non ulcéreuse** : il s'agit d'une pathologie fonctionnelle très fréquente définie par la persistance ou la récurrence d'une douleur ou d'un inconfort abdominal centré sur la région épigastrique, habituellement sans organicité susceptible d'expliquer les symptômes. La prévalence de l'infection à *H. pylori* en cas de dyspepsie non ulcéreuse est supérieure à celle trouvée dans la population générale. Cependant, son rôle et le bénéfice du traitement éradicateur sont discutés ; seulement 7 à 10 % des sujets ayant bénéficié d'une éradication de la bactérie sont améliorés et il faut traiter 10 à 15 patients pour en soulager 1 seul.
- **La dyspepsie non explorée** : la stratégie « tester et traiter » a montré un bon rapport coût/efficacité dans les zones de forte prévalence (> 20 %), chez les patients ne présentant pas de reflux gastro-œsophagien ni de signe d'alarme justifiant la réalisation d'une endoscopie.
- **Les pathologies extradiigestives** : *H. pylori* peut être responsable d'anémie ferriprive par saignement d'une gastrite chronique érosive, par diminution de l'absorption du fer ou consommation du fer par la bactérie. L'autre affection est le purpura thrombopénique immunologique ou PTI (ou purpura thrombopénique auto-immun (PTAI)) au cours duquel il existe une forte prévalence de *H. pylori* évaluée à 58 % ; il est amélioré par l'éradication de *H. pylori* avec une réponse complète ou partielle chez 50 % des malades. L'atrophie du corps gastrique due à *H. pylori*, en entraînant une diminution de la production d'acide et de pepsinogène, peut être responsable d'une carence en vitamine B12 en diminuant sa libération des protéines.

## 4. Diagnostic

Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* peut se faire soit par des méthodes invasives, nécessitant la réalisation d'une endoscopie digestive haute, soit par des méthodes non invasives (tableaux 1 et 2). La réalisation d'une endoscopie, en plus de permettre la recherche de *H. pylori*, permet de trouver d'autres lésions notamment ulcéreuses. Pour la recherche de *H. pylori*, l'endoscopie associée à des biopsies gastriques doit se faire à distance d'une antibiothérapie (4 semaines) ou d'un traitement par des antisécrétoires (2 semaines). Les biopsies doivent être réalisées au niveau de l'antrum et du fundus.

Le choix de la méthode dépend en grande partie de sa disponibilité et de son coût, et également de la distinction entre tests diagnostiques et tests de confirmation de l'éradication. L'endoscopie avec un test rapide à l'uréase et l'histologie restent des examens très accessibles dans les pays à faibles revenus.

**Tableau 1. Méthodes invasives de diagnostic**

Type	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
Test rapide à l'uréase	> 90 %	95 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic rapide (lecture &lt; 4 h)</li> <li>- Faible coût</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si négatif, compléter par un examen histopathologique</li> <li>- Baisse de la sensibilité en cas de faible densité de Hp (non indiqué pour le contrôle de l'éradication)</li> </ul>
Histologie	> 95 %	> 95 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic histologique des lésions associées</li> <li>- Excellente performance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessite un personnel entraîné</li> <li>- Fiabilité dépendant du site du nombre et de la taille des biopsies et de l'examineur</li> </ul>
Culture	80-95 %	100 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réalisation d'un antibiogramme</li> <li>- Marqueurs de virulence de la bactérie</li> </ul>	Conditions difficiles de transport et de culture
PCR	> 90 %	100 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conditions de transport et de conservation faciles</li> <li>- Résultats rapides</li> <li>- Teste la sensibilité aux antibiotiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût élevé</li> <li>- Disponibilité limitée</li> </ul>

**Tableau 2. Méthodes non invasives de diagnostic**

Type	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
Recherche d'Ag dans les selles	92 %	94 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Simplicité notamment chez l'enfant</li> <li>- Contrôle plus précoce de l'efficacité du traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variabilité des résultats chez l'enfant</li> <li>- Moins spécifique que les autres tests</li> <li>- Recueil désagréable pour le patient</li> </ul>
Sérologie	76-84 %	79-90 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enquête de prévalence</li> <li>- Diagnostic initial quand les autres tests sont mis en défaut : hémorragie, atrophie, lymphome du MALT, prise récente d'antibiotiques ou d'IPP</li> <li>- Simplicité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faux positifs (Ac diminuent 4 à 6 mois après éradication de manière inconstante)</li> <li>- Non recommandé après un traitement éradicateur</li> </ul>
Test respiratoire à l'urée marquée	95 %	98 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détection de la bactérie quelque soit sa localisation</li> <li>- Performances (avant ou après éradication)</li> <li>- Facilité</li> <li>- Simplicité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessité d'arrêter des IPP depuis 2 semaines et des antibiotiques depuis 4 semaines</li> <li>- Non utilisable chez le jeune enfant</li> </ul>

## 5. Traitement

### 5.1. Indications de recherche et d'éradication d'*H. pylori*

Les indications de la recherche et de l'éradication de *H. pylori* sont :

- Ulcère gastroduodénal compliquée ou non.
- Lymphomes gastriques du MALT.
- Prévention du cancer gastrique :
  - antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré ;
  - résection localisée d'un cancer gastrique (mucosectomie ou gastrectomie partielle) ;
  - lésions pré-néoplasiques : atrophie avec ou sans métaplasie intestinale ;
  - traitement au long cours d'au moins 6 mois par antisécrotoires gastriques ;
  - avant chirurgie bariatrique par by-pass gastrique (la surveillance de la muqueuse gastrique n'étant plus possible) ;
  - prédisposition héréditaire au cancer gastrique (PAF, Peutz-Jeghers, HNPCC).
- Dyspepsie :
  - dyspepsie non explorée : si la prévalence de *H. pylori* est supérieure à 20 % dans la population ;
  - dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle : efficacité inconstante du traitement.
- Reflux gastro-oesophagien : traitement par inhibiteurs de la pompe à protons au long cours
- Traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aspirine à faible dose.
- Carence en fer ou en vitamine B12 inexpliquée.
- Purpura thrombopénique idiopathique.
- Souhait du patient.

### 5.2. Principes

Le traitement éradicateur de *H. pylori* repose sur l'association d'un anti-sécrotoire et de deux ou trois antibiotiques. La durée du traitement est de 10 à 14 jours. Le traitement de première ligne doit tenir compte du niveau de sensibilité des antibiotiques dans le pays (nécessité autant que possible d'avoir un antibiogramme).

### 5.3. Différents médicaments

#### 5.3.1. Antisécrotoires

Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à double dose : oméprazole (40 mg/j), lansoprazole (30 mg x 2), pantoprazole (40 mg x 2), ésoméprazole (20 mg x 2), rabéprazole (20 mg x 2).

#### 5.3.2. Antibiotiques disponibles ou schéma

*H. pylori* est sensible à plusieurs familles de molécules :

- Amoxicilline : 1 g x 2/j
- Clarithromycine : 500 mg x 2/j
- Métronidazole : 500 mg x 2/j (quadrithérapie concomitante) ou 375 mg x 4/j (quadrithérapie bismuthée)
- Lévofloxacine : 500 mg x 2/j (déconseillé dans les pays à forte prévalence de tuberculose)
- Rifabutine : 150 mg x 2/j (déconseillé dans les pays à forte prévalence de tuberculose)
- Tétracycline : 375 mg (3 gélules à 125 mg) x 4/j (quadrithérapie bismuthée)
- Bismuth : 420 mg (3 gélules à 140 mg) x 4/j (contre indiqué chez la femme enceinte et chez l'insuffisant rénal ou hépatique)

### 5.4. Schémas thérapeutiques

Il existe 2 principaux schémas thérapeutiques d'*H. pylori*.

#### 5.4.1. Antibiogramme disponible (culture ou PCR) (tableau 3)

- **Trithérapie standard** : IPP double dose + deux antibiotiques PO : amoxicilline + clarithromycine (si sensible), ou amoxicilline + lévofloxacine (si sensible) selon sensibilité, pendant 10 jours. Les recommandations du Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter* (GEFH) est de 14 jours pour la trithérapie et 10 jours pour la quadrithérapie bismuthée.

Tableau 3. Indications des différents schémas thérapeutiques	
TRAITEMENT ORIENTÉ par les données de l'antibiogramme ou de la PCR : à privilégier ++	
1 <sup>re</sup> ligne	Traitement orienté par les résultats de la culture ou la PCR - Souche Clari S : amoxicilline* 1 gr x 2/j + clarithromycine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours - Souche Clari R Quinolone S : amoxicilline* 1 gr x 2/j + lévofloxacine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours - Souche Clari R et quinolone R (ou non testée) : amoxicilline* 1 gr x 2/j + métronidazole 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours ou quadrithérapie bismuthée 10 jours (++)
2 <sup>e</sup> ligne	Quadrithérapie bismuthée 10 jours si non utilisée en ligne 1, sinon voir 3 <sup>e</sup> ligne
3 <sup>e</sup> ligne	Le recours à une nouvelle endoscopie pour nouvelle culture ou PCR est souhaitable (discutable si souche initiale sensible aux quinolones et non utilisée en ligne 1). Souche Clari S : amoxicilline* 1 gr x 3/j + clarithromycine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours Souche Clari R et quinolone S : amoxicilline* 1 gr x 3/j + lévofloxacine 500 mg x 2/j + I.
TRAITEMENT EMPIRIQUE - Sujet NON allergique à la pénicilline	
1 <sup>re</sup> ligne	Quadrithérapie bismuthée 10 jours ou Traitement par quadrithérapie concomitante sans bismuth : 14 jours
2 <sup>e</sup> ligne	Combinaison non utilisée en 1 <sup>re</sup> ligne / mais privilégier un traitement orienté (cf. 3 <sup>e</sup> ligne)
3 <sup>e</sup> ligne	Traitement orienté par culture ou PCR : ne tenir compte que des résistances à la clarithromycine et aux quinolones, la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue, compte tenu de sa faible pertinence clinique) Souche Clari S : amoxicilline* 1 gr x 3/j + clarithromycine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pendant 14 jours Souche Clari R et Quinolone S : amoxicilline* 1gr x 3/j *+ lévofloxacine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pdt 14 jours Souche Clari R et Quinolone R (ou non testée) : avis d'expert souhaitable.
TRAITEMENT EMPIRIQUE - Sujet ALLERGIQUE à la pénicilline	
1 <sup>re</sup> ligne	Quadrithérapie bismuthée 10 jours
2 <sup>e</sup> ligne	Privilégier un traitement orienté par un antibiogramme ou la PCR +++ Souche Clari S Quinolone S : clarithromycine 500 mg x 2/j + lévofloxacine 500 mg x 2/j + IPP x 2/j pdt 14 jours Souche Clari R : avis d'expert souhaitable.
3 <sup>e</sup> ligne	Traitement impérativement orienté par le résultat de l'antibiogramme ou la PCR. Avis d'expert souhaitable
* en l'absence d'allergie	



#### 5.4.2. En l'absence d'antibiogramme (tableau 4)

- **Traitement quadrithérapie concomitante** : 14 jours associant un IPP double dose + amoxicilline + métronidazole + clarithromycine.
- **Quadrithérapie bismuthée** : IPP + bismuth + métronidazole + tétracycline, pendant 10 jours.

Le taux d'éradication est de 85 à 95 % avec ces différents protocoles. Le contrôle de l'éradication doit être effectué après 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 15 jours d'arrêt des IPP.

Tableau 4. Schémas thérapeutiques		
Nom du schéma	Détail du schéma	Durée de traitement
<b>Quadrithérapie bismuthée</b>	3 gélules de Pylera® * 4 fois/jour Après le repas du matin, du midi, du soir et au coucher Oméprazole 20 mg matin et soir	10 jours
<b>Traitement Concomitant</b>	Amoxicilline 1 gr : matin et soir Métronidazole 500 mg : matin et soir Clarithromycine 500 mg : matin et soir Esomeprazole 40 mg ou rabéprazole 20 mg : matin et soir	14 jours

\* Chaque gélule de Pylera\* contient : 140 mg de sous citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole, 125 mg de tétracycline

#### 5.5. Facteurs d'échec

Le principal facteur de l'échec du traitement éradicateur de *H. pylori* et de la récurrence de l'infection est la résistance aux antibiotiques. Elle prend actuellement des proportions importantes justifiant de nouveaux schémas thérapeutiques (tableau 5). Les données de résistances en Afrique sont très parcellaires et difficilement généralisables. La figure 4 présente des données récentes de résistances qui peut aider aux choix des molécules et schémas thérapeutiques à utiliser.

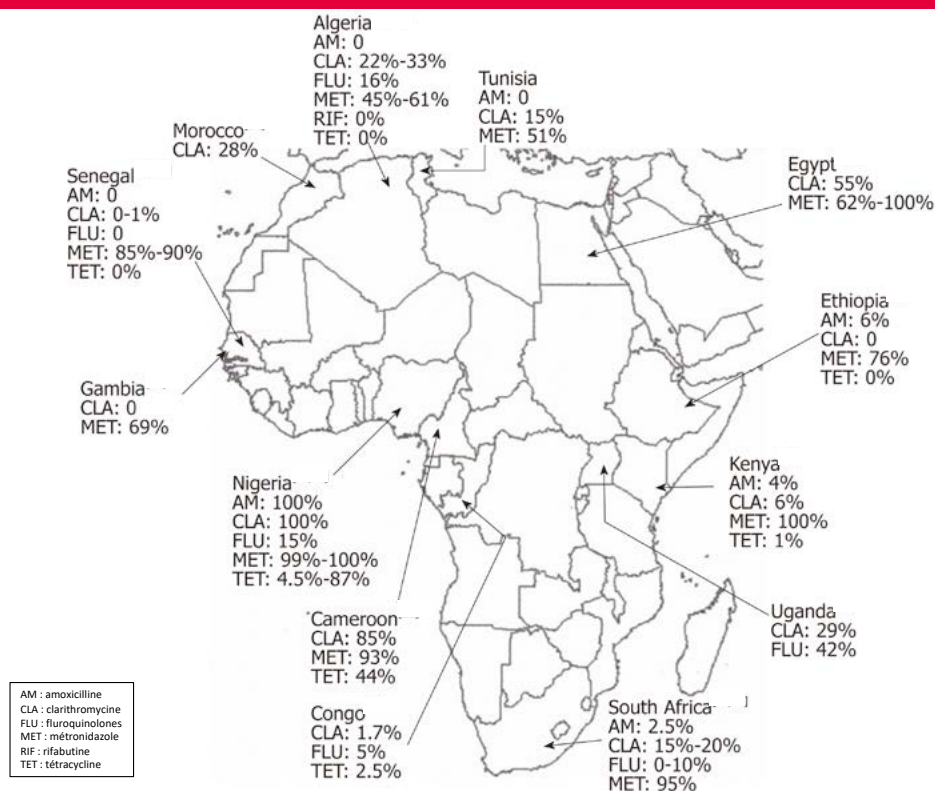
- **Amoxicilline** : elle garde une sensibilité en Afrique où les taux de résistance sont très variables d'un pays à l'autre (globalement 38 % de résistance).
- **Clarithromycine** : la résistance primaire à la clarithromycine a le plus d'impact sur l'échec du traitement éradicateur. Les taux de résistance varient entre 18 % en Europe, 10 % en Asie, 10 % en Amérique et 15 % en Afrique.
- **Métronidazole** : la résistance au métronidazole est très élevée dans les pays à ressources limitées, entre 50 et 100 %, du fait de son utilisation massive.
- **Tétracyclines** : les taux de résistance à la tétracycline restent faibles (13 % en Afrique, < 10 % pour la plupart des pays du monde).
- **Quinolones** : la résistance à travers le monde à la lévofloxacine est de 18,5 %. En Afrique, elle est de 14 %.
- **Rifabutine** : il existe un très faible taux de résistance de *H. pylori*. Cependant, à cause du risque de résistance des mycobactéries, son utilisation dans les pays d'endémie tuberculeuse doit être très prudente.

Les autres facteurs d'échec thérapeutique sont les interactions médicamenteuses (CYP 2C19...), à une suppression insuffisante du pH gastrique, la compliance au traitement, la durée du traitement, le tabagisme, la pathologie sous-jacente et la réinfestation précoce. Après échec de deux traitements d'éradication, il est recommandé de réaliser une endoscopie et des biopsies gastriques en vue d'une culture ou de la réalisation d'une PCR pour obtenir un antibiogramme.

Tableau 5. Protocoles de traitement de deuxième ligne

Protocoles	Durée	Taux d'éradication
Trithérapie à base de lévofloxacine : IPP double dose + amoxicilline + lévofloxacine	10 jours	87 %
Quadrithérapie bismuthée ou quadrithérapie concomitante en fonction du protocole utilisé en première ligne		
Trithérapie à base de rifabutine : IPP double dose + rifabutine + amoxicilline	10 jours	86 %

Figure 4. Prévalence des résistances aux principaux antibiotiques de *H. pylori* en Afrique  
(Smith, et al. World J Gastroenterol. 2019)



## 6. Prévention

L'infection par *H. pylori* constitue un véritable problème de santé publique dans les pays à ressources limitées. Sa prévention passe par l'amélioration des conditions socio-économiques et une meilleure hygiène individuelle et collective. Il existe une immunité protectrice vis-à-vis de l'infection qui est médiée par les lymphocytes T. Des vaccins pourraient éventuellement être développés sur cette base.

### Site web recommandé (accès libre) concernant ce chapitre :

Site du Groupe d'Études Français des Helicobacter :  
<http://www.helicobacter.fr/>