

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION..... | 3 |
| PREMIERE PARTIE : RAPPELS | 7 |
| 1. Etat actuel des connaissances sur <i>Helicobacter pylori</i> | 8 |
| 1.1. Epidémiologie..... | 8 |
| 1.1.1. Bactériologie | 8 |
| 1.1.2. Prévalence de l'infection..... | 9 |
| 1.1.3. Transmission | 10 |
| 1.2. Pouvoir pathogène | 11 |
| 1.2.1. Physiopathologie | 11 |
| 1.2.2. Conséquences pathogènes | 12 |
| 1.2.2.1. La gastrite chronique..... | 12 |
| 1.2.2.2. La maladie ulcéreuse..... | 13 |
| 1.2.2.3. Le cancer gastrique..... | 14 |
| 1.2.2.4. Le lymphome du MALT | 14 |
| 1.2.2.5. Autres conséquences pathogènes | 14 |
| 1.3. Méthodes diagnostiques..... | 14 |
| 1.3.1. Les méthodes directes ou invasives | 14 |
| 1.3.1.1. Le test rapide à l'uréase..... | 15 |
| 1.3.1.2. L'examen anatomopathologique | 15 |
| 1.3.1.3. La culture | 16 |
| 1.3.1.4. L'amplification génique de l'ADN de <i>Helicobacter pylori</i> (PCR)... | 16 |
| 1.3.2. Les tests indirectes non invasifs | 17 |
| 1.3.2.1. Les tests respiratoires à l'urée marquée au Carbone 13 (¹³ C) | 17 |
| 1.3.2.2. La sérologie | 17 |
| 1.3.2.3. La détection des antigènes dans les selles par méthode Elisa | 18 |
| 1.3.2.4. La détection des anticorps dans la salive | 18 |
| 1.3.3. L'indication des différents tests diagnostiques | 18 |
| 1.4. Traitement de l'infection à <i>H pylori</i> | 19 |
| 1.4.1. Les médicaments actuellement utilisés | 20 |
| 1.4.2. Les schémas thérapeutiques de première intention..... | 21 |
| 1.4.3. Facteurs liés à l'efficacité thérapeutique..... | 22 |
| 1.4.4. Les schémas thérapeutiques en cas d'échec d'une première tentative d'éradication..... | 24 |
| 1.4.5. Evaluation de l'efficacité des traitements éradicateurs. | 25 |
| 1.5. Les perspectives | 27 |
| 2. La maladie ulcéreuse duodénale..... | 27 |
| 2.1. Définition | 27 |
| 2.2. Intérêt | 28 |
| 2.3. Étiopathogénie | 28 |
| 2.3.1. L'infection à <i>H pylori</i> | 28 |
| 2.3.2. Autres facteurs étiopathogéniques. | 29 |
| 2.4. Diagnostic | 30 |
| 2.4.1. Diagnostic positif | 30 |
| 2.4.1.1. Circonstances de découverte | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 2.4.1.2. Les éléments du diagnostic | 32 |
| 2.4.1.3. Evolution | 35 |
| 2.4.2. Diagnostic différentiel..... | 37 |
| 2.4.2.1. L'ulcère aigu de stress..... | 37 |
| 2.4.2.2. Les ulcères non peptiques | 37 |
| 2.4.2.3. Les ulcères iatrogènes | 37 |
| 2.4.2.4. L'ulcère traduisant une hypersécrétion acide majeure..... | 38 |
| 2.5. Traitement de la MUD..... | 39 |
| 2.5.1. Traitement classique de l'ulcère duodéal..... | 39 |
| 2.5.1.1. Traitement médical..... | 39 |
| 2.5.2. Traitement à l'ère d' <i>H pylori</i> | 42 |
| 2.5.2.1. Prise en charge de la MUD non compliquée..... | 42 |
| 2.5.2.2. Prise en charge des ulcères duodénaux compliqués..... | 43 |
| 3. Problématique de l'éradication de <i>H pylori</i> dans les pays en développement..... | 45 |
| 3.1. Particularités épidémiologiques..... | 45 |
| 3.1.1. Prévalence de l'infection à <i>H pylori</i> | 45 |
| 3.1.2. Incidence | 46 |
| 3.1.3. Réservoir de germes | 46 |
| 3.1.4. Transmission | 47 |
| 3.2. Particularités pathologiques..... | 48 |
| 3.2.1. <i>H pylori</i> et pathologie gastroduodénale | 48 |
| 3.2.2. <i>H pylori</i> et syndrome « Diarrhée-Malnutrition » chez l'enfant | 49 |
| 3.3. Particularités thérapeutiques..... | 49 |
| 3.3.1. Sensibilité de <i>H pylori</i> aux antibiotiques | 50 |
| 3.3.2. Efficacité des traitements éradicateurs..... | 50 |
| 3.3.3. Réinfection par <i>H pylori</i> après éradication | 52 |
| DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE..... | 55 |
| 1. OBJECTIFS | 56 |
| 2. METHODOLOGIE | 56 |
| 2.1. Cadre d'étude..... | 56 |
| 2.2. Type d'étude | 57 |
| 2.3. Critères d'inclusion..... | 57 |
| 2.4. Données recueillies | 57 |
| 2.4.1. Données anamnestiques..... | 57 |
| 2.4.2. Données paracliniques..... | 58 |
| 2.4.3. Données thérapeutiques..... | 59 |
| 2.4.4. Données évolutives | 59 |
| 2.5. Critères de jugement | 61 |
| 2.6. Analyse de données | 63 |
| 2.7. Présentation des résultats | 66 |
| 2.7.1. Efficacité sur les symptômes et la cicatrisation | 66 |
| 2.7.2. Efficacité sur l'éradication | 67 |
| 2.7.3. | 67 |
| 3. RESULTATS..... | 68 |
| 3.1. Description de la population..... | 68 |
| 3.2. Efficacité du traitement..... | 75 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 3.2.1. | Efficacité sur les symptômes..... | 75 |
| 3.2.1.1. | Taux de succès. | 75 |
| 3.2.1.2. | Caractéristiques des patients présentant une persistance de la douleur. | 76 |
| 3.2.2. | Efficacité sur les lésions endoscopiques | 76 |
| 3.2.2.1. | Résultats de la fibroscopie de contrôle..... | 76 |
| 3.2.2.2. | Taux de succès chez les patients évalués. | 78 |
| 3.2.2.3. | Caractéristiques des patients présentant un échec thérapeutique | 78 |
| 3.2.3. | Efficacité sur l'éradication | 79 |
| 3.2.3.1. | Critère histologique <i>H pylori</i> | 79 |
| 3.2.3.2. | Corrélation entre les différents critères d'éradication | 80 |
| 3.2.4. | Les résultats histologiques | 81 |
| 3.2.5. | | 82 |
| 3.2.6. | Corrélation entre éradication, symptômes et cicatrisation (tableau 8 et 9)... .. | 82 |
| 3.3. | Etude de l'observance et de la tolérance..... | 85 |
| 3.4. | Etude des facteurs associés au succès de l'éradication | 85 |
| 3.4.1. | Facteurs anamnestiques..... | 85 |
| 3.4.3. | Données endoscopiques | 86 |
| 3.4.4. | Facteurs associés au traitement (Tableau XXII) | 87 |
| 3.4.5. | Les facteurs associés aux critères histologiques | 88 |
| | TROISIEME PARTIE : DISCUSSION | 91 |
| | 1. Méthodologie | 92 |
| 1.1. | Méthodes | 92 |
| 1.1.1. | L'inclusion | 92 |
| 1.1.2. | L'analyse du recueil des données..... | 94 |
| 1.1.3. | Le contrôle d'efficacité | 95 |
| 1.1.4. | L'analyse des données..... | 96 |
| 1.2. | Malades | 98 |
| 1.2.1. | L'échantillonnage..... | 98 |
| 1.2.2. | Description des malades..... | 99 |
| 1.2.2.1. | Données endoscopiques | 99 |
| 1.2.2.2. | Données épidémiologiques | 100 |
| | 2. Les résultats..... | 102 |
| 2.1. | L'efficacité | 102 |
| 2.1.1. | L'efficacité sur l'éradication | 102 |
| 2.1.2. | L'efficacité sur les symptômes..... | 103 |
| 2.1.3. | Efficacité sur la cicatrisation | 104 |
| 2.2. | Observance et tolérance | 105 |
| 2.3. | Facteurs associés au succès ou à l'échec de l'éradication | 106 |
| 2.3.1. | La résistance bactérienne | 107 |
| 2.3.2. | L'observance thérapeutique | 108 |
| 2.3.3. | Autres facteurs..... | 108 |
| | 3. Commentaires..... | 110 |
| | CONCLUSION | 113 |
| | ANNEXES | |
| | BIBLIOGRAPHIE | |

ABBREVIATIONS

¹³C : carbone 13

ACH : acétylcholine

AINS : anti-inflammatoires

CO₂ : dioxyde de carbone

DAM : débit acide maximal

FOGD : fibroscopie œsogastroduodénale

H pylori : Helicobacter pylori

HCL : acide chlorhydrique

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

ITT : intention de traiter

MUD : maladie ulcéreuse duodénale

MUGD : maladie ulcéreuse gastroduodenale

NEM : néoplasie endocrinienne multiple

NH₃ : ammoniac

° C : degré Celsius

PCR : polymerase chain reaction

PG : prostaglandines

SMS : somatostatines

UGD : ulcère gastroduodéal

RESUME

Le traitement de la maladie ulcéreuse duodénale (MUD) associée *Helicobacter pylori* repose actuellement sur une éradication du germe et la recommandation actuelle est la trithérapie par oméprazole, amoxicilline et clarithromycine administrée pendant 7 jours (OAC7). Notre travail a pour objectifs d'évaluer l'efficacité de la trithérapie par OAC7 à l'hôpital principal de Dakar et de rechercher des facteurs associés à cette efficacité.

Pour ce faire, notre étude, rétrospective descriptive de pratique médicale, a inclus 131 patients, 31 mois, des patients adultes ayant une MUD avec une infection à *Helicobacter pylori* confirmée par un test à l'uréase positif, ayant été traitée par le protocole OAC7 avec ou sans antisécrétoire complémentaire, et pour qui il a été prévu un contrôle endoscopique de guérison et de l'éradication. Les patients inclus ont été répartis en deux groupes fonctions de la vérification ou non de l'acquisition de l'intégralité du traitement.

Au total 117 patients ont été inclus. Le contrôle endoscopique a pu se faire chez 100 d'entre eux avec un taux de perdus de vue de 12%. Le traitement a été vérifié chez 49 patients, parmi lesquels 49 ont pu bénéficier d'une évaluation complète. Les résultats du contrôle de l'efficacité thérapeutique étaient les suivants :

- l'éradication de *H pylori* sur l'échantillon total était de **79,3%** des cas en analyse *per protocole*, et dans **68,9%** en intention de traiter (ITT) contre **81,6%** et **75,5%** dans le groupe des patients dont le traitement a été vérifié ;

- une disparition complète de la symptomatologie fonctionnelle a été obtenue dans **81%** des cas en analyse *per protocole* et dans **67,5%** des cas en intention de traiter ;

- une cicatrisation a été obtenue dans **87,8%** en *per protocole*, et dans **67,5%** des cas en intention de traiter ;

L'étude des facteurs associés au succès ou à l'échec du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* a révélé qu'en dehors de l'observance, aucun facteur non bactérien n'était réellement associé à l'échec du traitement.

Introduction

La maladie ulcéreuse duodénale, affection de diagnostic actuellement facile, et au traitement bien codifié, a constitué pendant longtemps un problème de santé publique. Fréquente, se compliquant souvent d'hémorragie, de perforation ou de sténose pylorique, elle était responsable de nombreuses hospitalisations et d'une mortalité préoccupante pour une maladie bénigne. Longtemps, elle a lancé un défi diagnostique et thérapeutique au clinicien, et un défi physiopathologique au chercheur.

Le défi diagnostique était d'envergure avant l'apparition de l'endoscopie digestive haute. Le diagnostic radiologique d'ulcère bulbaire était souvent fait par excès, débouchant aussi sur un traitement chirurgical si les douleurs ne s'amendaient pas ou récidivaient.

Du point de vue thérapeutique, de nombreux traitements médicaux, dont nous connaissons aujourd'hui l'inefficacité, ont été jugés pendant longtemps comme des thérapeutiques actives aussi bien pour le traitement de la poussée (antiacides, oxyferriscorbone sodique) que pour la prévention des récidives (atropiniques au long cours, protéinothérapies par voie parentérale). La première avancée majeure a été la mise au point de la cimétidine, dont l'efficacité fut prouvée par des essais randomisés.

Sur le plan physiopathologique, l'acide chlorhydrique a longtemps été considéré comme à la base de l'ulcèro-génèse gastro-duodénale. L'aphorisme de Schwartz en 1905 « pas d'acide, pas d'ulcère » désignait bien le coupable. Parallèlement, le milieu gastrique, très acide, était supposé stérile, hostile à tout développement bactérien.

L'hypothèse d'une infection chronique de l'estomac au cours des gastrites était cependant ancienne. Des bactéries spiralées avaient été observées dans l'estomac de chiens et de chats dès la fin du XIX^{ème} siècle, et sur des estomacs humains en 1905 et dans les années 1930. La présence de ces bactéries semblait

associée à diverses lésions gastroduodénales. Cependant, toute tentative de culture était restée infructueuse.

Ce n'est qu'en 1983 que deux médecins australiens, Robin Warren et Barry Marshall sont parvenus à isoler et à cultiver une bactérie spiralée ayant une analogie avec *Campylobacter* et initialement appelée *Campylobacter pyloridis* puis rebaptisée *Helicobacter pylori*.

Par la suite, les recherches vont croître malgré un certain scepticisme, permettant de confirmer le rôle de cette bactérie dans la pathologie gastroduodénale.

Un tournant fut la démonstration par plusieurs équipes en 1988 que l'éradication de la bactérie diminuait nettement la fréquence des récurrences de l'ulcère duodénal.

En 1989, une meilleure connaissance du génome bactérien a permis de mieux évaluer les interactions entre l'infection à *Helicobacter pylori* et la sécrétion acide.

Les conséquences thérapeutiques sont majeures avec le remplacement dans l'ulcère duodénal de la séquence classique, traitement d'attaque de 4 à 6 semaines puis traitement d'entretien, par une simple trithérapie d'éradication de 7 à 14 jours.

Le traitement médical de la maladie ulcéreuse duodénale (MUD) repose aujourd'hui en Occident sur l'éradication de *Helicobacter pylori* qui permet d'obtenir la cicatrisation des lésions et de prévenir les récurrences de la maladie. La trithérapie Oméprazole-Amoxicilline-Clarithromycine (OAC) administrée pendant sept jours représente aujourd'hui dans de nombreuses régions du monde notamment en Europe le traitement de référence en première ligne.

Dans les pays en développement, et particulièrement en Afrique Noire, la particularité demeure l'importance de la prévalence et de la transmission de l'infection à *Helicobacter pylori*, mais également la rareté des travaux visant à évaluer une telle thérapeutique.

Notre étude se propose d'apporter une contribution à l'évaluation de l'efficacité de la trithérapie par Oméprazole-Amoxicilline-Clarithromycine administrée pendant 7 jours dans le cadre du traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse duodénale et de rechercher les facteurs non bactériens qui seraient associés à cette efficacité thérapeutique.

PREMIERE

PARTIE :

RAPPELS

1. Etat actuel des connaissances sur *Helicobacter pylori*

1.1. Epidémiologie

1.1.1. Bactériologie

Helicobacter pylori (*H pylori*) est le chef de file du genre *Helicobacter* qui regroupe près d'une vingtaine d'espèces. C'est un bacille gram-négatif spiralé et incurvé, de 2,5 à 5 µm de long et de 0,5 à 1 µm de large, possédant 4 à 6 flagelles unipolaires. Il est fragile, sensible à l'oxygène ambiant, micro aéroophile et doté d'une activité uréasique très puissante lui permettant d'hydrolyser l'urée gastrique en CO₂ et NH₃ et ainsi de survivre en milieu acide [18,19].

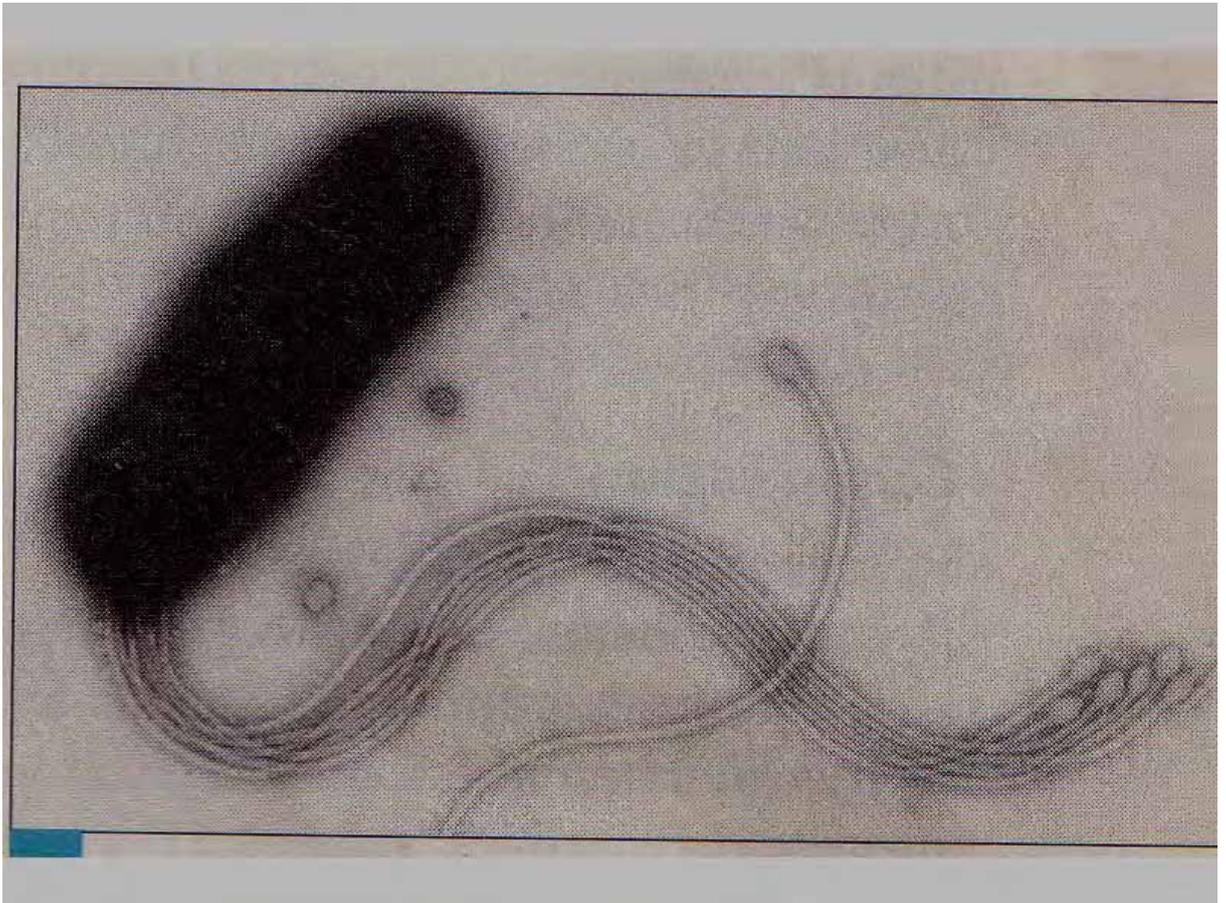


Figure 1- Aspect microscopique de *Helicobacter pylori*

Cette bactérie doit être cultivée à 37°C en micro aérobiose (5% de teneur en oxygène et 5 à 10% de teneur en dioxyde de carbone) sur des milieux riches

(base Brucella ou Oxoid II) additionnés de sang ou de sérum de cheval (10%). C'est une bactérie acido-tolérante qui croît de manière optimale à pH neutre et ne peut survivre à des pH inférieurs à 4 sans addition d'urée. Les premières colonies apparaissent en 3 à 7 jours pour une primo culture et en 2 à 3 jours pour un repiquage.

In vitro la bactérie est sensible à de nombreuses familles d'antibiotiques (macrolides, céphalosporines, quinolones, aminosides, etc.) mais seuls certains restent actifs dans l'environnement gastrique (amoxicilline, clarithromycine, métronidazole, notamment).

1.1.2. Prévalence de l'infection

L'infection à *H pylori* est actuellement considérée comme l'infection la plus répandue au monde. Elle est acquise essentiellement dans l'enfance [67], au cours des cinq premières années de la vie [39]. Cependant il est constaté une différence de prévalence entre les pays selon leur niveau socio-économique.

Le facteur de risque principal de l'acquisition de l'infection à *H pylori* est l'état socio-économique défavorable des familles déterminé par la taille du logement et son niveau sanitaire, la taille de la famille, le revenu familial, ainsi que le niveau d'éducation pouvant retentir sur les pratiques d'hygiène [67].

Dans les pays industrialisés il est observé une augmentation de la prévalence avec l'âge. Ceci est dû à une amélioration progressive des conditions socio économiques et environnementales au XXème siècle plutôt qu'à une augmentation de la sensibilité vis-à-vis de l'infection avec l'âge [93], la forte prévalence chez les sujets âgés (de l'ordre de 70%) [68] pouvant être expliquée par une infection ancienne acquise dans l'enfance [33].

En France, la prévalence de l'infection à *H pylori* chez les adultes jeunes est de l'ordre de 5 à 10% et elle est globalement de 25% dans la population adulte [12]. Dans les pays industrialisés elle est actuellement de 20 à 40% [33]. Cependant il existe une grande différence de prévalence entre l'infection à

H pylori et les maladies qu'elle peut causer, qui sont en réalité moins fréquents.

Par contre dans les pays en développement, on observe des taux d'infection déjà extrêmement élevés (80 à 90%) dès l'enfance [66], indiquant qu'encore aujourd'hui la quasi totalité de la population est infectée. L'effet génération est moins marqué que dans les pays développés. Dans ces pays en développement, la prévalence de l'infection est supérieure à 80% avec des chiffres de 88% au Zaïre, 85% au Nigeria, 90% en Côte d'Ivoire, 82.8% au Sénégal [33].

1.1.3. Transmission

L'étude de la transmission est très difficile et n'a pas permis encore de conclure de manière définitive.

Les bactéries du genre *Helicobacter* sont des bactéries du tractus digestif des animaux et de l'homme. On considère que *H pylori* est le *Helicobacter* adapté à l'estomac de l'homme.

La transmission est essentiellement interhumaine et se fait sur le mode oro-oral ; la salive serait un vecteur de transmission et la cavité buccale un réservoir transitoire avec comme principal facteur favorisant l'étréitesse des contacts [33]. La transmission peut également se faire sur le mode féco-oral où les aliments et l'eau contaminés seraient vecteurs. En effet certaines études semblent confirmer la présence de *H pylori* recherchée par PCR dans l'eau et dans les selles tendant à corroborer l'hypothèse de l'importance de la transmission oro-fécale en Afrique [33]. La transmission à partir de l'environnement semble peu probable compte tenu de la grande fragilité du germe. La contamination iatrogène est également possible par manipulation de matériel souillé (matériel d'endoscopie digestive, sonde nasogastrique, sonde à pH, etc.)

1.2. Pouvoir pathogène

1.2.1. Physiopathologie

Le pouvoir d'adaptation de *H pylori* est considérable, lui permettant d'assurer la colonisation, la persistance en dépit de la réponse immunitaire, et l'endommagement de la muqueuse gastrique (Figure 2).

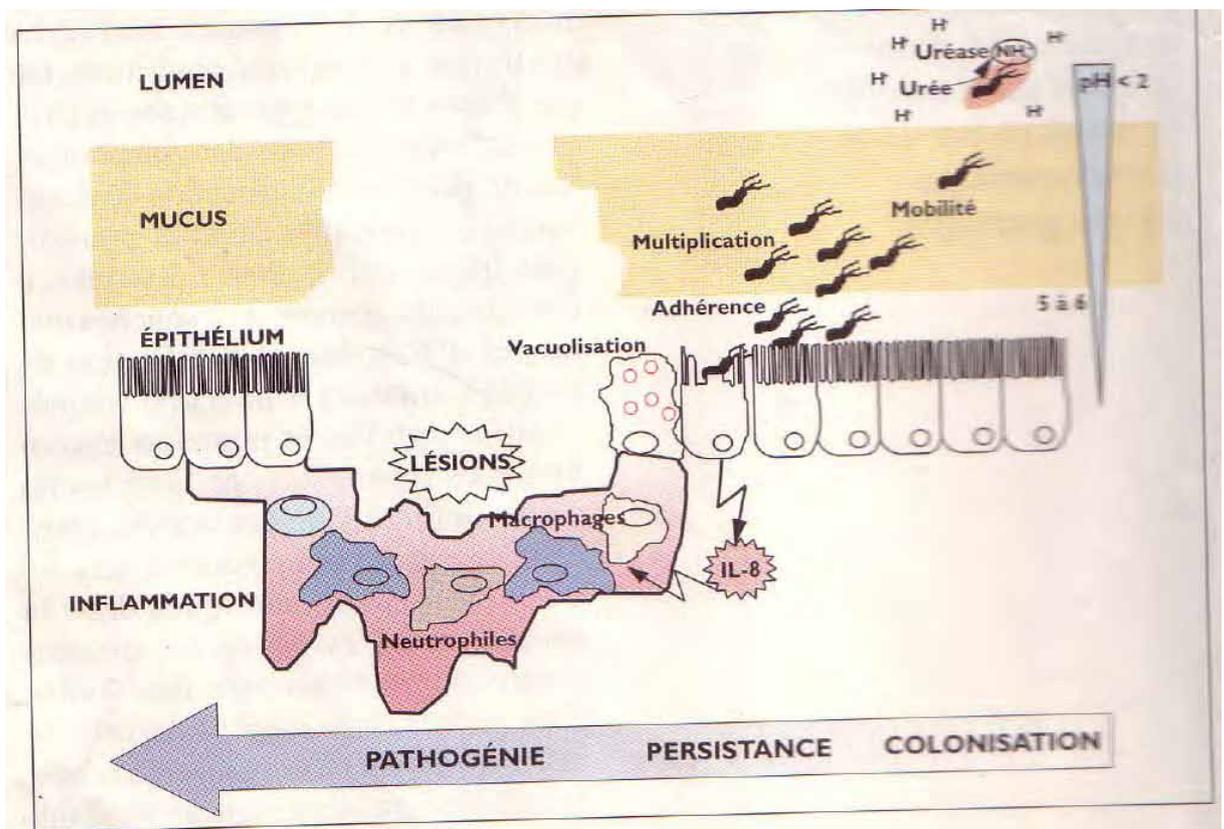


Figure 2- Physiopathologie de l'infection à *Helicobacter pylori*

- **La colonisation de la muqueuse gastrique**, et en particulier de l'antre, est liée à deux facteurs principaux [86]:
 - la résistance à l'acidité grâce à la production par la bactérie d'uréase ;
 - la mobilité de *H pylori* grâce à ses flagelles et aux agents de chimiotactisme que sont l'urée et le bicarbonate.

- **La persistance au niveau de la muqueuse** se fait grâce :

- aux propriétés d'adhérence de la bactérie aux cellules à mucus de l'antre [86];

- à l'inefficacité de la réponse immunitaire à médiation humorale et cellulaire.

Différentes hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer l'échec de la réponse immunitaire [86] :

- la saturation des anticorps opsonisants par la libération par *H pylori* d'antigènes extrêmement immunogènes tels que l'uréase, la catalase ou encore l'anticorps de choc thermique HspB.

- le mimétisme moléculaire du lipopolysaccharide de *H pylori* ;

- la résistance à la phagocytose.

- **L'endommagement de la muqueuse gastrique** est possible par :

- la genèse de lésions de la muqueuse par deux déterminants bactériens : l'uréase et la cytotoxine vacA. La virulence de *H pylori* est liée à la présence des gènes cagA (« cytotoxin associated gene A ») et vacA (toxine vacuolisante) qui codent pour une cytotoxine et qui déterminent les souches dites « ulcérogènes » [54];

- l'inflammation : en effet, l'induction de la sécrétion d'interleukine 8 (IL8) par les cellules épithéliales gastriques en contact avec *H pylori* est un mécanisme efficace de recrutement des polynucléaires neutrophiles responsables de la réponse inflammatoire.

1.2.2. Conséquences pathogènes

1.2.2.1. La gastrite chronique

La réaction inflammatoire induite par la bactérie va se traduire sur le plan anatomopathologique par la survenue d'une gastrite chronique active caractérisée par un infiltrat lymphoplasmocytaire tantôt cantonné dans la région intercryptique (gastrite chronique superficielle), tantôt étendu à toute l'épaisseur

du chorion (gastrite chronique interstitielle). Les follicules lymphoïdes souvent nombreux, justifient la dénomination de gastrite folliculaire parfois employée. La présence de nombreux polynucléaires dans le chorion et/ou l'épithélium définit le critère d'activité constamment associé à la présence du germe [18]. Des lésions épithéliales concernant le revêtement de surface et les cryptes y sont associées.

En l'absence d'éradication du germe, cette gastrite s'aggrave généralement avec le temps et une atrophie glandulaire se développe, à laquelle s'associe une métaplasie intestinale. Elle devient alors inhospitalière à la bactérie qui diminue en nombre et finit par disparaître. Pour cette raison, à un âge avancé, la prévalence de l'infection peut être sous estimée.

Les mécanismes responsables de l'apparition d'une atrophie et de sa localisation sont moins bien connus et pourraient faire intervenir des facteurs génétiques et environnementaux [33]. La gastrite prédomine dans l'antra. Elle peut rester limitée à l'antra sans atteinte fundique (gastrite de type B). Mais chez certains malades, les lésions initialement antrales s'étendent au fundus réalisant une pangastrite avec atrophie antrale et îlots d'atrophie fundique (gastrite AB). La prédominance fundique de la gastrite à *H pylori* est exceptionnelle.

1.2.2.2. La maladie ulcéreuse

H pylori influence aussi bien les facteurs d'agression que de défense de la muqueuse gastroduodénale. Dans l'ulcère duodéal, la métaplasie gastrique au niveau du bulbe, secondaire à la charge excessive acide du duodénum, est ultérieurement colonisée par la bactérie ; l'infection à *H pylori* est associée à une gastrite antrale. En cas d'ulcère gastrique il existe également une gastrite diffuse (pangastrite) avec évolution vers l'atrophie au niveau du corps gastrique.

1.2.2.3. Le cancer gastrique

H pylori a été reconnu comme cancérigène chez l'homme, multipliant par 3 à 6 le risque de cancer gastrique [87]. L'atrophie gastrique et la métaplasie intestinale sont des étapes préliminaires à la genèse du cancer. La durée d'évolution de la métaplasie joue aussi un rôle indéniable [96].

1.2.2.4. Le lymphome du MALT

Le lymphome du MALT représente 3% des néoplasies gastriques. L'association avec l'infection à *H pylori* est bien documentée. Peng et *al.* ont mis en évidence, par amplification génique, la présence de *H pylori* du type Cag A dans 14 des 37 lymphomes gastriques de type MALT et dans 23 des 30 lymphomes de haut grade [26,76].

1.2.2.5. Autres conséquences pathogènes

H pylori peut aussi induire des lésions rares comme la gastrite lymphocytaire ou la gastrite hypertrophique de Ménétrier [40,101].

Le rôle de *H pylori* est improbable chez la plupart des malades souffrant de dyspepsie fonctionnelle [87].

1.3. Méthodes diagnostiques

Le diagnostic de l'infection à *H pylori* peut se faire par des méthodes directes ou indirectes.

1.3.1. Les méthodes directes ou invasives

Elles sont réalisées à partir de biopsies gastriques. La répartition de la bactérie dans l'estomac peut être hétérogène avec possibilité de migration de *H pylori* de l'antrum vers le fundus au décours d'une prise récente d'antisécrétoires occasionnant une hypochlorhydrie [18].

Par conséquent, les biopsies (deux au minimum) doivent être effectuées dans l'antre et doivent être complétées par deux biopsies en muqueuse fundique chez les malades soumis à un traitement antibiotique, antiscrétoire ou chez les patients âgés. Dans la mesure du possible, la détection de la bactérie par les méthodes invasives doit être effectuée 4 à 6 semaines après l'arrêt d'un traitement antiscrétoire ou antibiotique qui entraîne une diminution de la densité bactérienne.

1.3.1.1. Le test rapide à l'uréase

Son principe est basé sur l'activité uréasique de la bactérie. L'ammoniaque libérée après hydrolyse de l'urée gastrique accroît le pH du milieu de réaction et fait virer un indicateur coloré de pH. Les tests sur gélose (CLO-test) ou sur membrane (Pyloritek) sont les plus utilisées. La lecture est effectuée après un délai d'une heure pendant lequel le kit doit être maintenu à 37°C pour augmenter la sensibilité du test.

La sensibilité moyenne, de l'ordre de 80% [19], est réduite lors de la lecture précoce à 20 minutes, qui correspond plus à l'emploi pratique d'un test rapide, mais également lorsque la densité bactérienne est faible. Par conséquent ce test est inutilisable pour évaluer l'éradication ou après la prise récente d'un antiscrétoire [19].

La spécificité, moyenne est de 95% [19]. Elle est quasiment parfaite à une demi-heure mais moins bonne à 24 heures [19].

1.3.1.2. L'examen anatomopathologique

Très utilisé en pratique, il a une sensibilité et une spécificité supérieurs à 90% [19], proches de 95% [39]. Ces chiffres ne sont cependant obtenus qu'avec une standardisation de la méthode et une analyse par un anatomopathologiste expérimenté. Les biopsies doivent être fixées dans le formol et prendre des

colorations facilitant la reconnaissance de la bactérie au microscope (Giemsa modifié ou crésyl violet).

Généralement, la bactérie adhère aux cellules à mucus, ou pénètre dans les espaces intercellulaires, mais elle n'est pratiquement jamais trouvée en position intracellulaire. Cette méthode histologique permet également le diagnostic de gastrite constamment associée à *H pylori* et la recherche de complications telles l'atrophie, la métaplasie intestinale avec dysplasie. La présence de métaplasie diminue la sensibilité de la détection de *H pylori* [19].

1.3.1.3. La culture

C'est « l'étalon-or » pour la mise en évidence de la bactérie [65] car elle est très spécifique [19]. Elle permet le typage de la souche et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et probablement dans le futur la recherche de marqueurs de virulence. Cependant cette culture est difficile, longue et coûteuse, réalisable par peu de laboratoires.

La bactérie est fragile et doit être maintenue viable dans une atmosphère microaérobie réfrigérée à 4°C pendant l'acheminement au laboratoire de bactériologie en moins de 4 heures. Au delà de 4 heures, l'usage d'un milieu de transport adapté est indispensable. Ces contraintes de transport sont un obstacle à la diffusion de cette méthode en pratique courante.

Le délai de la réponse est rapide (3 à 12 jours en fonction des caractéristiques de la souche). La sensibilité du test dépend des performances du laboratoire et des conditions de transport. Elle est d'au moins 80 à 95% si l'on prend pour référence le test respiratoire ou la sérologie [19].

1.3.1.4. L'amplification génique de l'ADN de *Helicobacter pylori* (PCR)

Elle s'effectue à partir de biopsies gastriques, voire de salive ou d'échantillons de selles avec une sensibilité de plus de 90% [18]. La disponibilité de ces tests reste très limitée actuellement. Il s'agit probablement

d'une technique d'avenir qui permettra le diagnostic de l'infection avec des conditions de prélèvement ou de transport moins contraignants que pour la culture.

1.3.2. Les tests indirectes non invasifs

Ces tests ne nécessitent pas la pratique de gastroscopie.

1.3.2.1. Les tests respiratoires à l'urée marquée au Carbone 13 (¹³C)

Il s'agit d'un test global évaluant la présence de la bactérie quelle que soit sa situation dans la cavité gastrique. Sa sensibilité est de 89 à 100% [39] et sa spécificité de 80 à 100% [39]. Sa sensibilité est augmentée lorsqu'il est pratiqué après au moins 15 jours d'arrêt de traitement antibiotique et antiseécrétoire.

Ce test est basé sur l'activité uréasique de la bactérie. Il détecte la production de CO₂ marqué au carbone 13 à partir d'urée ¹³C ingérée par le sujet. L'isotope ¹³C du carbone n'est pas radioactif et peut être délivré sans précaution particulière. Le ¹³CO₂ est détecté dans l'air expiré juste avant et 30 minutes après l'ingestion de l'urée grâce à un chromatographe en phase gazeuse et un spectromètre de masse, ou plus simplement une spectrométrie à infrarouge. Ce test, peu disponible actuellement, est considéré comme la méthode diagnostique non invasive la plus performante pour le diagnostic de l'infection à *H pylori*.

1.3.2.2. La sérologie

Elle détecte la présence d'anticorps spécifiques anti-*H pylori* type IgG ou IgA par méthode Elisa. Les tests évaluant uniquement le taux sérique des IgG ont les résultats les plus reproductibles. La sensibilité est de 85 à 95% [23] et la spécificité de 80 à 95% [31]. Le taux des anticorps reste élevé pendant la durée de l'infection et diminue progressivement dans les 4 à 6 mois qui suivent la disparition de la bactérie [19]. Pour cette raison, il ne s'agit pas d'une bonne

méthode pour un contrôle précoce de l'éradication de *H pylori*. Elle a surtout une place dans les enquêtes épidémiologiques. La détection de certains marqueurs sérologiques de virulence sera probablement possible dans l'avenir grâce à la technique de l'immunoempreinte (western blot) [19].

1.3.2.3. La détection des antigènes dans les selles par méthode Elisa

La sensibilité et la spécificité de ce test seraient voisines de celles du test respiratoire à l'urée ^{13}C [23]. Ce test est cependant peu utilisé en pratique courante.

1.3.2.4. La détection des anticorps dans la salive

C'est l'une des méthodes utilisables au cabinet du médecin. Toutefois la sensibilité et la spécificité de ces tests sont plus faibles que ceux de la sérologie [19]. Ce test n'a actuellement pas de place en pratique courante.

1.3.3. L'indication des différents tests diagnostiques

➤ *Le dépistage de *H pylori* sans pratique de biopsies gastriques et sans notion de tentative préalable d'éradication*

Le test sérologique Elisa ou le test respiratoire sont les méthodes non invasives les plus utiles dans cette indication. Le test respiratoire détecte une infection active et doit être préféré à la sérologie qui n'est qu'inconstamment positive. Ces tests ont une place de choix dans les études épidémiologiques. Ils permettent de porter le diagnostic d'infection par *H pylori* mais ne permettent pas de déterminer la maladie sous-jacente.

➤ *Le diagnostic d'infection à partir de prélèvements de muqueuse gastrique*

L'examen anatomopathologique est le test le plus simple et le plus sensible. Les tests à l'uréase permettent un diagnostic rapide après l'endoscopie autorisant, si cela est justifié, la prescription immédiate d'un traitement

d'éradication. La culture est pour l'instant difficilement utilisable en pratique courante. L'extension de sa disponibilité s'avère nécessaire du fait de l'émergence de souches résistantes.

➤ ***Le contrôle de l'éradication***

Seuls les tests permettant de détecter une infection active ont un intérêt. Il est désormais recommandé d'effectuer le contrôle de l'éradication à la huitième, voire à la douzième semaine après la fin du traitement. Sous réserve de cette précaution, le test respiratoire à l'urée marquée a une sensibilité de plus de 87% dans cette indication [19]. En cas de pratique d'une gastroscopie, l'examen anatomopathologique est le test le plus sensible (sensibilité de 95%) [19]. La culture est de réalisation pratique plus délicate mais elle doit être privilégiée car elle permet de détecter la résistance de la bactérie aux antibiotiques.

1.4. Traitement de l'infection à *H pylori*

H pylori est une bactérie à croissance lente dont l'éradication est difficile car les antibiotiques utilisés doivent parvenir dans le mucus gastrique et y atteindre une concentration bactéricide malgré le milieu acide qui diminue leur activité. En outre, *H pylori* a une capacité élevée de variation génomique responsable de l'émergence fréquente de résistances. Ces contraintes expliquent que les traitements d'éradication doivent associer deux antibiotiques et un traitement antiscréttoire à forte posologie pour élever le pH gastrique. Par conséquent, depuis la conférence de consensus française de 1995, la trithérapie associant deux antibiotiques et un antiscréttoire pendant 7 jours est reconnue comme le meilleur schéma d'éradication de *H pylori*.

1.4.1. Les médicaments actuellement utilisés

➤ *Les antibiotiques actuellement recommandés en première intention*

- L'amoxicilline

H pylori est très sensible à l'amoxicilline (CMI=0,12mg/l). Cette activité est améliorée lorsque le pH intragastrique passe de 5,5 à 7,5 [18]. La résistance de la bactérie à l'amoxicilline est exceptionnelle [19]. La posologie recommandée est de 2g /jour en deux prises.

- La clarithromycine

La clarithromycine a une bonne diffusion tissulaire mais son efficacité est diminuée à pH acide. Le taux de résistance primaire atteint 10% [18,68] dans certaines études françaises et américaines contre 0 à 5% dans les études anglo-saxonnes [81]. Les doses faibles, quoique mieux tolérées, pourraient exposer à un risque d'émergence de résistances conduisant à recommander la posologie de 1g /jour en deux prises.

- Les imidazolés (métronidazole, tinidazole)

Utilisés à la place de la clarithromycine ils peuvent être proposés dans un traitement de deuxième ligne. Ils sont sécrétés activement au niveau de la muqueuse avec des concentrations élevées dans le mucus. Leur activité est peu influencée par les modifications de pH. La résistance primaire au métronidazole est de 25% en France [19] et de 36,9% aux Etats-Unis [68] selon une méta analyse de 20 essais cliniques. Elle est supérieure à 50% dans les pays en développement (PED). La posologie est de 1g/jour en deux prises

- Les autres antibiotiques disponibles

L'efficacité d'autres antibiotiques tels que la tétracycline, la doxycycline, l'azithromycine, la rifabutine, la ciprofloxacine, testée dans des protocoles d'éradication est moindre.

➤ ***Les antisécrétoires***

Ils n'ont pas d'action bactéricide propre, seulement une action bactériostatique in vitro sur *H pylori*. L'effet des antibiotiques est d'autant meilleur que le pH intragastrique est proche de 7,5 [18]. Cet objectif peut justifier l'utilisation des antisécrétoires les plus puissants à une posologie double de la dose habituelle.

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Ce sont les antisécrétoires les plus puissants et les plus utilisés dans les protocoles d'éradication. Ils pourraient à eux seuls réduire l'inoculum bactérien antral et diminuer la sensibilité des tests diagnostiques directs amis ne permettent d'éradiquer *H pylori* [21]. Les principaux IPP sont : l'oméprazole (40mg/jour), le lansoprazole (60mg /jour), le pantoprazole (80mg/jour).

- Les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2)

Ils ont un degré d'efficacité moindre par rapport aux IPP : la ranitidine (600 mg/jour) est généralement utilisée dans certains protocoles.

- Les sels de bismuth

Ils ont une activité anti-*H pylori* à des concentrations que l'on peut atteindre sur la muqueuse gastrique, et ne provoquent pas l'apparition de résistance. De plus, ils diminuent le risque d'acquisition de résistance aux nitroimidazolés et aux macrolides in vitro et in vivo [81]. Ils ne sont cependant pas disponibles en France sous forme de spécialité. Ils ont une place importante dans le traitement d'éradication de deuxième intention pratiqué dans d'autres pays.

1.4.2. Les schémas thérapeutiques de première intention

Une revue de la littérature mondiale concernant les résultats du traitement de l'infection à *H pylori*, portant sur une période allant des premiers traitements jusqu' à mai 1995, totalisait 237 « bras » thérapeutiques et 12 258 patients analysés [81]. Dans cette analyse et dans d'autres plus récentes [19,81], seules les trithérapies et les quadrithérapies anti-*H pylori* atteignent les critères d'un

traitement optimal avec plus de 80% de succès de l'éradication en intention de traiter (ITT).

La conférence de consensus française de 1995 avait recommandé une trithérapie d'une durée de 7 jours associant un IPP à double dose et deux antibiotiques :

- IPP-amoxicilline-clarythromycine ou
- IPP-métronidazole-clarithromycine ou
- IPP-amoxicilline-métronidazole.

Ce troisième protocole est proposé en alternative, en cas d'intolérance ou de forte prévalence de résistance à la clarithromycine. Les taux d'éradication espérés sur la base des résultats publiés étaient supérieurs à 90%. L'association IPP-amoxicilline-clarythromycine pendant 7 jours est la trithérapie la plus utilisée en France (Conférence de consensus de 1999).

Les effets secondaires de cette trithérapie, essentiellement des troubles digestifs à type de diarrhée, nausée, anorexie, goût métallique dans la bouche peuvent provoquer une baisse de l'observance voire même un arrêt du traitement.

1.4.3. Facteurs liés à l'efficacité thérapeutique

- ***L'observance thérapeutique***

Elle est d'autant meilleure que le traitement est bref et le nombre de prises faible. Mais en cas de posologie faible et de durée brève du traitement les oublis de prise auront des conséquences directes sur le taux d'éradication. Il est reconnu que le taux d'éradication d'une trithérapie devient inférieur à 70% si les patients prennent moins de deux tiers des doses prescrites [18]. L'observance est aussi diminuée en cas d'effets indésirables. Ils ont été notés dans certaines études chez 40% des patients. Il est donc indispensable d'informer le patient des

modalités, des contraintes et des risques du traitement et d'insister sur la nécessité d'une bonne observance.

- ***La résistance bactérienne***

Elle est clairement impliquée dans les échecs.

- Les études avec une trithérapie comportant du métronidazole ont montré un taux de résistance acquise à cet antibiotique supérieur à 50% [19]. Cette résistance au métronidazole entraîne une réduction des taux d'éradication à 60% [18] lors d'utilisation de schémas les comportant, y compris en trithérapie.

- Des taux de résistance secondaire de 69% à 84% à la clarithromycine ont été mentionnés dans des essais thérapeutiques français [19]. La résistance primaire à la clarithromycine entraîne une réduction des taux d'éradication de plus de 40% [19], et 27 à 34% d'échec selon une autre étude américaine [91].

- Une résistance concomitante aux macrolides et aux imidazolés est rare (5% des souches résistantes) [18,19].

Les trithérapies proposées aujourd'hui sont suffisamment efficaces pour ne pas nécessiter d'antibiogramme lors des prescriptions de première intention. Des études françaises et américaines [19,20] ont montré que la résistance aux macrolides tend à augmenter rapidement tandis que le taux de résistance au métronidazole augmente très peu.

- ***L'action des autres facteurs***

Elle n'est pas confirmée à ce jour.

- L'allongement de la durée du traitement d'éradication de première intention à 10 ou 14 jours n'a pas encore fait la preuve de son efficacité dans l'augmentation des taux d'éradication.

- La nature et la posologie des antibiotiques : les autres macrolides semblent moins efficaces que la clarithromycine [19]. La dose optimale de clarithromycine reste discutée dans la mesure où il a été observé paradoxalement dans certaines études des résultats plutôt meilleurs avec une posologie de 250 mg deux fois par jour qu'avec 500 mg deux fois par jour [19]. L'augmentation de la posologie de métronidazole améliorerait les résultats notamment en cas de souches résistantes au métronidazole [19].

1.4.4. Les schémas thérapeutiques en cas d'échec d'une première tentative d'éradication

La conférence de consensus française de 1999 a permis de dégager un certain nombre de recommandations.

- ***L'échec d'éradication doit être documenté*** par un test diagnostique invasif ou par un test respiratoire. Une mauvaise observance doit être recherchée. Une attention particulière doit être portée à l'éventuelle responsabilité des effets indésirables en cas de mauvaise observance.

- ***En cas d'échec d'éradication*** et en particulier si l'observance a été bonne, la résistance bactérienne secondaire doit être incriminée même si elle n'explique pas toutes les causes d'échec. La pratique d'une culture bactérienne avec antibiogramme est recommandée. Si elle est réalisée elle permet de prescrire une nouvelle trithérapie adaptée à la sensibilité bactérienne.

A défaut des résultats d'un antibiogramme, une attitude probabiliste peut être proposée. Elle doit d'abord considérer le remplacement de la clarithromycine par le métronidazole ou inversement si ces deux antibiotiques n'ont pas été utilisés simultanément dans la première association. En situation d'échec d'une trithérapie comportant du métronidazole, une augmentation de la posologie à 1,5g/jour permet d'obtenir une éradication chez au moins 50% des

malades ayant une souche avec une résistance primaire à cet antibiotique. Un allongement de la durée du traitement à 10 ou 14 jours peut être raisonnablement envisagé, mais il ne peut être systématiquement recommandé dans cette indication de seconde intention en l'absence de validation par des études thérapeutiques.

• ***En cas d'échec d'un second protocole d'éradication***, aucune nouvelle association ne peut être recommandée. Cependant un certain nombre de travaux, bien que non encore consensuels, permettent de schématiser les possibilités suivantes [81] :

- adjonction d'un métal lourd : plusieurs études soulignent l'avantage de l'association de sels de bismuth en quadrithérapie ;

- le sucralfate, de par ses effets anti-*H pylori*, et de la stimulation de l'angiogenèse et des facteurs de croissance, donne dans des trithérapies les mêmes taux d'éradication que les schémas utilisant les sels de bismuth ;

- l'adjonction d'un troisième antibiotique a également été préconisée ;

- Le traitement endoscopique topique a été proposé par les auteurs japonais par une seule instillation intragastrique d'une solution contenant : bicarbonate de sodium 7%, amoxicilline 4g, métronidazole 1g et pronase 36 000UI. Le taux d'éradication était de 87,5% pour les japonais mais seulement 2,5% entre les mains d'européens.

1.4.5. Evaluation de l'efficacité des traitements éradicateurs.

Un traitement destinée à éradiquer la maladie peut être considéré comme « cliniquement intéressant » si les taux de succès dépassent 80%, au mieux 90%, en l'absence d'effets secondaires et d'induction de résistances bactériennes [84].

L'association Oméprazole-Amoxicilline-Clarithromycine pendant 7 jours est la trithérapie la plus étudiée. Cette attitude avait pour fondement l'étude MACH 1, réalisée en double aveugle, qui comparait l'effet de l'Omeprazole

double dose, associée aux différentes combinaisons possibles entre amoxicilline, clarithromycine et métronidazole pendant 7 jours. Un taux d'éradication de 96% était observé avec l'association OAC [56]. Les différentes tentatives de compilation des résultats obtenus avec une trithérapie de ce type dans des études ultérieures ont montré des résultats d'éradication moyens de 83% [53,80]. Dans les principales études randomisées multicentriques, où la trithérapie OAC a été utilisée pendant 7 jours [8,55,56], seules les deux grandes études multicentriques internationales MACH 1 et MACH 2 ont trouvé un taux d'éradication de plus de 90%. Les essais multicentriques nationaux réalisés montrent des taux d'éradication plus faibles, allant de 59% dans une étude italienne [78] à 72% dans une étude réalisée au Royaume Uni [78]. Les taux moyens aux Etats-Unis sont de 75% [50] et de 82% en Europe du nord [19]. En France, les études multicentriques réalisées ont trouvée des taux d'éradication de l'ordre de 61 à 75% [49,55]. Dans une étude regroupant les résultats de 11 essais contrôlés français portant sur une population de 2924 malades, le taux d'éradication moyen était de 62,6% [24].

Les résultats portant sur une trithérapie par OCM pendant 7 jours sont globalement superposables à ceux de la trithérapie par OAC, de 67 à 95% [1,29,49,55,56,70] mais ces résultats sont meilleurs que ceux des études françaises (61 à 70%). Il est logique que ces résultats varient d'une région à l'autre en fonction des taux de résistance primaire au métronidazole dans les populations intéressées.

L'association OAM donne des résultats inférieurs aux autres associations de 66 à 79% [56,70].

Dans certains pays où le bismuth est commercialisé, la ranitidine a été étudiée associée au bismuth sous la forme d'une seule spécialité : la ranitidine-citrate de bismuth (Rbc). Les résultats de la trithérapie Rbc (400mg 2fois par jour)-AC pendant 7 jours sont soit égaux soit supérieurs à ceux obtenus avec les IPP [14].

1.5. Les perspectives

La capacité de *H pylori* à développer des résistances antibiotiques, ainsi que l'ampleur de sa prévalence mondiale demande que des mesures globales de contrôle de cette infection soient mises en place. A moyen terme la mise au point d'un vaccin devrait permettre à l'échelle individuelle de générer des défenses immunitaires empêchant les conséquences pathologiques de la contamination par *H pylori*. A l'échelle d'une population il permettrait d'espérer la disparition du germe puisque le réservoir est exclusivement humain [18].

La recherche d'un vaccin contre *H pylori* a commencé dès 1990. Sa mise au point a énormément progressé, tant dans la sélection des antigènes que dans celle d'adjuvants ou dans le choix des voies d'immunisation. Plusieurs antigènes, tels que uréase, HspA, VacA, ont été identifiés comme des composants potentiels de vaccins et leur valeur a été confirmée sur différents modèles animaux [81]. A ce jour seule la vaccination orale a été testée chez l'homme entraînant une réduction de la densité bactérienne gastrique chez des volontaires naturellement infectés par *H pylori* [52].

2. La maladie ulcéreuse duodénale

2.1. Définition

La définition de la maladie ulcéreuse gastroduodenale (MUGD), encore appelée maladie de Cruveilhier repose aujourd'hui sur 3 critères :

- une lésion : l'ulcère, perte de substance localisée détruisant la totalité des plans musculaires de la paroi gastrique ou duodénale ;
- une évolution : chronique et intermittente, faisant alterner des poussées évolutives parfois compliquées et des phases de rémission plus ou moins prolongées ;

- une étiologie : *H pylori*, dont la présence dans la muqueuse gastrique est nécessaire mais pas suffisante pour déterminer la maladie.

2.2. Intérêt

La maladie ulcéreuse duodénale (MUD) réalise une entité épidémiologique, physiopathologique, clinique et thérapeutique.

La démonstration du rôle pathogène de *H pylori* a été une révolution tant physiopathologique que thérapeutique puisqu'elle permet aujourd'hui d'influencer durablement l'histoire naturelle de la maladie sans avoir recours à la chirurgie.

Enfin la maladie ulcéreuse constitue un problème important en santé publique en raison de sa prévalence élevée, du recours fréquent aux soins qu'elle génère.

2.3. Étiopathogénie

2.3.1. L'infection à *H pylori*

La place de *H pylori* dans l'ulcérogénèse est encore mal connue. La conception actuelle combine deux mécanismes : un mécanisme direct d'agression de la muqueuse et une action indirecte d'accroissement de la sécrétion gastrique acide.

- L'action directe de *H pylori* aboutit à l'apparition d'une gastrite chronique antrale par des mécanismes décrits précédemment (voir Chapitre 1.2.2). Des études prospectives ont établi que la gastrite chronique précède la maladie ulcéreuse et que le risque de survenue de d'ulcère est environ dix fois plus élevée chez les malades porteurs d'une gastrite chronique par rapport aux témoins [18].
- Les études sur l'hypersécrétion acide gastrique montrent que la sécrétion acide basale et celle stimulée dépassent les limites supérieures de la normale

chez 40% des ulcéreux duodénaux et la charge acide duodénale post prandiale est augmentée [9]. Les liens entre ces perturbations sécrétoires et la présence de *H pylori* sont complexes et on note l'intervention de plusieurs facteurs comme le stade de l'infection, l'extension des lésions de gastrite, la souche et la densité bactériennes, mais aussi peut être de facteurs génétiques et/ou environnementaux [21].

Cette double agression est responsable d'une cascade d'événements :

- remplacement de l'épithélium intestinal de la muqueuse duodénale par un épithélium de type gastrique avec des cellules mucosécrétantes: c'est la métaplasie gastrique secondaire à l'acidification excessive du bulbe ;
- colonisation secondaire de cette métaplasie gastrique par *H pylori* ;
- développement de lésions similaires à celle de la gastrite antrale associée ;
- extension de l'inflammation induisant une duodénite active ; des érosions puis l'ulcère peuvent apparaître [95] ;
- le temps nécessaire à la cicatrisation de l'ulcère, à la recolonisation de la métaplasie par *H pylori* et à l'apparition de lésions inflammatoires expliquerait l'évolution cyclique de la maladie ulcéreuse.

2.3.2. Autres facteurs étiopathogéniques.

Leur place, même réduite, ne doit pas être totalement négligée.

- ***Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*** : leur action se fait par inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme de la synthèse des prostaglandines endogènes qui sont des facteurs de défense de la muqueuse duodénale.
- ***Le tabac*** (plus de 15 à 20 cigarettes par jour) :
 - augmente le risque de survenue d'un ulcère duodéal (RR=2) [21];

- diminue la vitesse de cicatrisation de l'ulcère évolutif, en particulier duodéal ;

Avec l'éradication de *H pylori*, le rôle du tabac, en particulier sur le risque de récurrence, est devenu négligeable.

- **Le régime alimentaire** ne semble pas avoir d'influence réelle mais les fibres alimentaires et les acides gras poly-insaturés pourraient avoir un rôle protecteur [21].

- **Les facteurs génétiques** : leur intervention est suggérée [21]:

- la fréquence importante d'antécédents familiaux identiques (25% des cas) ;

- la prévalence plus élevée du groupe sanguin O (RR=2) ;

- la concordance de la maladie chez les jumeaux homozygotes (50%) ;

- l'existence de variations ethniques.

- **Les facteurs psychologiques** : la structure psychologique, tout comme certains stress importants et durables pourraient avoir une influence sur l'évolution de la maladie [21], mais la preuve n'est pas formellement établie.

2.4. Diagnostic

2.4.1. Diagnostic positif

2.4.1.1. Circonstances de découverte

- **Le syndrome ulcéreux typique**

Il est de grande valeur (spécificité supérieure à 90%) mais inconstant (sensibilité inférieure à 50%), et représenté par la douleur épigastrique :

- à type de crampe ou de torsion, sans irradiation et assez souvent intense ;

- postprandiale tardive, survenant après un intervalle libre de 2 à 5 heures, donc souvent en fin de matinée, d'après-midi et en début ou milieu de nuit ;
- calmée par l'ingestion d'aliments (sensation de faim douloureuse) ou d'anti-acides ;
- d'évolution périodique, se reproduisant de façon quotidienne pendant quelques jours à quelques semaines (2 à 4), puis disparaissant complètement pendant quelques semaines à quelques mois. Les poussées surviennent de façon plus ou moins régulière parfois saisonnières ou déclenchées par certains facteurs comme la prise d'anti-inflammatoires ou le stress.

- **Les manifestations atypiques**

Elles sont aussi fréquentes, sinon plus.

- La douleur peut être atypique par :

- son siège, prédominant dans l'hypochondre droit ou en région péri-ombilicale ;
- son irradiation postérieure dans le dos, transfixiante, simulant une douleur pancréatique ;
- son type (brûlure) ou son intensité, minime ou sévère, réalisant parfois une crise hyperalgique. Quel que soit le type de la douleur, les trois caractéristiques les plus évocatrices sont l'horaire fixe par rapport aux repas, le soulagement par l'alimentation et/ou la prise d'anti-acides et la périodicité.

- Les autres manifestations peuvent être isolées ou associées à la douleur :

- dyspepsie d'allure banale, à type de gêne post-prandiale ;
- vomissements présents dans 30% des cas, moins fréquents que dans l'ulcère gastrique ;
- anorexie et amaigrissement, habituellement modéré et inférieur à 5kg, moins fréquent que dans l'ulcère gastrique.

- **L'ulcère asymptomatique**

L'ulcère est asymptomatique dans 10 à 20 % des cas, notamment chez le sujet âgé, le diabétique ou en cas de traitement anti-inflammatoire ou anti-ulcéreux au long cours. Il est alors révélé :

- de façon fortuite par une endoscopie réalisée pour un autre motif ;
- par une carence martiale, avec ou sans anémie ;
- par une complication aiguë (10% des cas) :
 - hémorragie digestive le plus souvent à type d'hématémèse et/ou de méléna ;
 - perforation en péritoine libre, ou bouchée dans un organe de voisinage ;
 - syndrome occlusif haut, par sténose inflammatoire ou fibreuse.

2.4.1.2. Les éléments du diagnostic

- **L'examen clinique**

- L'interrogatoire recherche la notion d'antécédents familiaux, dont la valeur est cependant modeste.

- L'examen est le plus souvent normal, il montre parfois une sensibilité épigastrique sans réelle valeur d'orientation.

- **L'endoscopie digestive haute**

C'est l'examen clé du diagnostic. Elle s'impose en première intention devant toute manifestation compatible avec le diagnostic ; la seule contre-indication est représentée ici par la suspicion de perforation. Elle présente un certain nombre d'objectifs.

➤ Reconnaître l'ulcère, en préciser les caractères et identifier d'éventuelles lésions associées.

L'ulcère duodénal se présente comme une perte de substance localisée, à contour net, à fond blanc jaunâtre, lisse et limitée par un bourrelet oedémateux plus ou moins marqué.

Sa topographie est bulbaire dans plus de 95% des cas. L'ulcère est unique dans 80 à 90% des cas, parfois double, les deux localisations pouvant se faire face (« kissing ulcer »).

La taille moyenne est de 10mm, et elle est corrélée à la vitesse de cicatrisation ainsi qu'au risque d'hémorragie.

La forme est variable, avec quatre aspects possibles qui ne semblent pas associés à une évolutivité ou à un pronostic particuliers [21]:

- ulcère rond (50 à 70%), mesurant 5 à 10 mm de diamètre dans la moitié des cas ;

- ulcère irrégulier (5 à 20%), ovalaire ou triangulaire, au sein d'une muqueuse remaniée par des phénomènes inflammatoires ou cicatriciels ;

- ulcère salami (2 à 18%), réalisant une plage de muqueuse congestive de 5 à 10 mm de diamètre, ponctuée d'exsudats fibrineux, pouvant correspondre à une phase évolutive des ulcères ronds ou irréguliers (cicatrisation retardée ou récurrence précoce) ;

- ulcère linéaire (2 à 8%), réalisant une fissure localisée sur un repli muqueux, et intéressant toute ou une partie de la circonférence du bulbe, qui est souvent remanié ou déformé. Il fixe le bleu de méthylène à la différence d'une cicatrice linéaire d'ulcère.

L'ulcère du bulbe siège sur sa face antérieure (70% des cas) [39] ou postérieure (30%), plus souvent au centre du bulbe (85% des cas) qu'à son sommet (15%) [21].

➤ Réaliser des biopsies

- nécessaires pour le diagnostic d'infection à *H pylori* par les méthodes invasives. Les troubles sévères de l'hémostase constituent la contre-indication essentielle;

- utile pour caractériser les lésions de gastrite chronique associées à l'ulcère par le Sydney system.

➤ Contrôler l'évolution si nécessaire

- pour s'assurer parfois de la cicatrisation de l'ulcère, notamment en cas de complication initiale ou de persistance de la symptomatologie malgré le traitement. Si l'ulcère persiste, des biopsies doivent être réalisées afin d'écartier une autre étiologie que la maladie ulcéreuse ;

- pour vérifier l'éradication de *H pylori* dans certains cas.

➤ Rechercher :

- des stigmates d'hémorragie, principal risque évolutif : parfois évidents ou seulement suspects faisant craindre une récurrence imminente ;

- des lésions associées telles que la bulbite érosive dont la signification est identique à celle de l'ulcère duodénal (« maladie ulcéreuse duodénale sans ulcère ») [21].

• **Le transit œsogastroduodénal**

Il n'a plus d'indication depuis l'avènement de l'endoscopie mais garde un intérêt certain en cas de sténose antropylorique sans toutefois permettre d'en affirmer l'étiologie avec certitude. L'ulcère duodénal réalise une image d'addition (niche ulcéreuse) parfois difficile à mettre en évidence en raison de déformations bulbaires, comme l'aspect classique de bulbe en trèfle.

2.4.1.3. Evolution

- **Histoire naturelle**

La maladie ulcéreuse est une affection chronique évoluant par poussées, susceptibles de se compliquer et de mettre en jeu le pronostic vital.

L'étude des groupes contrôles des essais thérapeutiques a montré que la cicatrisation spontanée de l'ulcère survenait dans 40% des cas en 4 à 6 semaines en moyenne [21], contre 80 à 95% de cicatrisation sous antiscrétines [39]. La vitesse de cicatrisation est fonction de la taille initiale de l'ulcère. L'influence de l'éradication de *H pylori* sur la vitesse de cicatrisation reste à établir.

En l'absence de traitement susceptible de modifier l'histoire naturelle de la maladie ulcéreuse, les poussées se compliquent dans 3% des cas environ et la récurrence survient dans 70% des cas à un an et dans quasiment 100% des cas à 4 ans [21]. La fréquence moyenne des poussées est de 2 par an. La durée moyenne totale des poussées est d'environ 60 jours par an. Les facteurs favorisant les récurrences sont : l'âge inférieur à 45 ans, le sexe masculin, la prise d'AINS et peut être le stress. Le tabac n'est actuellement plus considéré comme facteur de risque de rechute [39].

Enfin l'évolution de la maladie ulcéreuse est prolongée, souvent supérieure à 20 ans, et peut durer toute une vie.

La mortalité est avant tout le fait des complications évolutives. Celles-ci surviennent dans 5% des cas chaque année [21]. Cependant l'espérance de vie des patients atteints d'ulcère duodénal n'est pas différente de celle de la population générale en occident.

- **Complications**

- **L'hémorragie digestive**

Le taux d'incidence est de 2,5% par an et de 35% pour toute la durée de la maladie. Elle est révélatrice dans 5 à 10% des cas, mais peut survenir à tout

moment de l'évolution. Les principaux facteurs favorisants sont l'âge, la taille de l'ulcère, la prise d'AINS et les antécédents d'hémorragies antérieures.

Elle se manifeste sous la forme d'un saignement distillant, responsable d'une anémie ferriprive ou sous la forme d'un méléna, associé ou non à une hématomèse. L'endoscopie réalisée en urgence après contrôle hémodynamique a trois objectifs :

- diagnostique en attribuant l'hémorragie à l'ulcère ;
- pronostique en précisant l'existence éventuelle d'un saignement actif et son mécanisme. En l'absence de saignement actif la présence d'un vaisseau visible au fond du cratère ou d'un caillot adhérent sont prédictifs d'une récurrence à court terme.
- thérapeutique en permettant un geste d'hémostase en cas de saignement actif.

L'hémorragie cesse spontanément dans 80% des cas. Le taux de létalité est de 5 à 10% et le risque de récurrence éloignée est de 30% à 5 ans et de 50% à 10 ans [21].

➤ La perforation

Le taux d'incidence est de 1% par an et de 5 à 19% sur toute l'évolution. Elle est inaugurale dans 20 à 25% des cas et survient plus souvent dans les premières années d'évolution de la maladie [21]. Elle s'associe à une hémorragie digestive dans 5 à 10% des cas. On en distingue deux types :

- la perforation en péritoine libre, responsable d'une péritonite aiguë généralisée avec pneumopéritoine ;
- la perforation dans un organe plein (pancréas, foie, épiploon) avec un tableau clinique plus trompeur (perforation bouchée) et absence de pneumopéritoine.

Le taux de récurrences ultérieures est d'environ 10%.

➤ La sténose

Elle survient dans 1,5% des cas par an et dans 5 à 10 % des cas en globalité, de façon souvent tardive, après plusieurs poussées évolutives symptomatiques ou non [21]. Il s'agit presque toujours d'une sténose pylorobulbaire qui reconnaît 2 mécanismes possibles :

- l'inflammation et/ou le spasme régressant sous traitement médical ;
- la sclérose rétractile irréversible, nécessitant un traitement chirurgical.

2.4.2. Diagnostic différentiel

2.4.2.1. L'ulcère aigu de stress

Il apparaît dans un contexte évident de réanimation, polytraumatisme, brûlure grave. Les lésions endoscopiques sont souvent multiples, superficielles, parfois profondes en puits, volontiers révélées par une complication aiguë, telle que l'hémorragie.

2.4.2.2. Les ulcères non peptiques

Ils sont représentés par la localisation gastrique ou duodénale de la maladie de Crohn, l'ulcère d'origine infectieuse non liée à *H pylori*, virale dans le cadre du sida ou encore tuberculeuse.

2.4.2.3. Les ulcères iatrogènes

Ils sont secondaires à des thérapeutiques anti-inflammatoires causes fréquentes d'ulcère mais aussi de réveil de la maladie ulcéreuse. Ce sont :

- *l'aspirine* en cas de prise prolongée et importante (plus de 15 prises par semaine). L'ulcère est cependant beaucoup plus rare que les lésions érosives superficielles. L'aspirine augmente également le risque d'hémorragie en cas de maladie ulcéreuse ;

- **les autres AINS** représentent un facteur indépendant et les ulcères provoqués sont volontiers asymptomatiques souvent révélés par une complication. En cas de MUD préexistante, le risque de complication est augmenté par la prise d'AINS, surtout chez le sujet de plus de 60 ans et en cas de traitement prolongé à fortes doses [21]. La prescription concomitante de prostaglandines est alors recommandée, diminuant ce risque ;
- **les corticoïdes** n'augmentent pas de façon significative le risque d'ulcère ou de complications sauf peut être en cas de forte posologie et/ou d'antécédents de MUD.

2.4.2.4. L'ulcère traduisant une hypersécrétion acide majeure

Sa confirmation passe par l'étude de la sécrétion acide gastrique.

- **Le syndrome de Zollinger-Ellison** est une affection rare due à une hypergastrinémie d'origine tumorale parfois dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type I (NEM) ;
- **L'hyperparathyroïdie** s'intègre également le plus souvent dans le cadre d'une NEM de type I et doit faire rechercher un gastrinome associé.
- **La maladie ulcéreuse « H pylori négative » est une éventualité rare** (3% des cas) qui doit faire discuter un défaut de sensibilité des méthodes de détection (faux négatifs), notamment en cas de traitement antibiotique ou antisecretoire préalables. Cette entité présente certaines particularités qui contribuent à augmenter la charge acide duodénale : hypersécrétion acide gastrique, hypergastrinémie, vidange gastrique rapide. Sa prise en charge thérapeutique est différente de la MUD associée à *H pylori*.

2.5. Traitement de la MUD

2.5.1. Traitement classique de l'ulcère duodéal

2.5.1.1. Traitement médical

- **Objectifs**

En dehors des complications, les objectifs étaient : de calmer la douleur, d'augmenter la vitesse de cicatrisation et surtout d'éviter les récurrences et les complications.

- **Conseils hygiéno-diététiques**

Jouant un rôle important dans les stratégies thérapeutiques antérieures, leur prescription est aujourd'hui réduite au strict minimum :

- la diminution du tabagisme à moins de 10 cigarettes par jour voire son arrêt était préconisé pour augmenter la vitesse de cicatrisation et éviter les récurrences ;

- l'abstention de tout traitement gastrotoxique, surtout par AINS susceptibles d'induire poussées évolutives et complications ;

- la suppression des aliments épicés, des alcools, des repas trop gras, aidant au soulagement des douleurs et des troubles dyspeptiques.

- **Médicaments anti-ulcéreux**

Les médicaments anti-ulcéreux sont classés en deux groupes pharmacologiques.

➤ Les antisécrétoires

Utilisées en monothérapie lors d'un traitement d'attaque, ils ont pour but de soulager rapidement le patient et d'obtenir la cicatrisation de l'ulcère dans la

majorité des cas. Un traitement au long cours permet de réduire l'incidence des poussées évolutives et des complications.

- **Les anti-H2** : administrés en une prise le soir après le repas pendant 4 semaines, ils permettent de traiter les poussées évolutives d'ulcère duodéal avec une disparition de la douleur dans 86% des cas et une cicatrisation de l'ulcère dans 68 à 76% des cas à la 4ème semaine [21]. Le traitement d'entretien repose sur l'utilisation des anti H2 à demi dose. Sa tolérance est bonne et son efficacité a été démontrée à court et à long terme avec :

- à court terme une réduction du taux de récurrence endoscopique (20 à 30% à un an) [21], avec des récurrences asymptomatiques dans 60% des cas

- à long terme l'incidence des rechutes est de 5 à 12% à deux ans [21].

- **Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** : leur action est plus puissante et plus prolongée que celle de l'anti-H2. Utilisés à simple dose pendant 4 semaines dans l'ulcère duodéal, ils permettent un contrôle rapide de la douleur (100% des cas à la 4ème semaine) et la cicatrisation de l'ulcère dans 95% des cas à la 4ème semaine [21]. Les IPP peuvent également être utilisés en traitement d'entretien, éventuellement à demi-dose, notamment en cas d'échec des anti-H2.

➤ Les autres

- **Les protecteurs de la muqueuse** : le sucralfate est un sel complexe d'alumine qui protège le cratère ulcéreux avec une efficacité similaire à celle des anti-H2 aussi bien dans le traitement que dans la prévention des récurrences.

- **Les prostaglandines** : le misoprostol (800mg/jour) est utilisé pour ses propriétés à la fois antiscrétoriques et « cytoprotectrices », mais entraîne une diarrhée dans 20% des cas.

➤ Les anti-acides

Ils ne sont utilisés que comme traitement d'appoint, utiles seulement durant les premiers jours du traitement en cas de forme très douloureuse.

• **Les principes thérapeutiques :**

La durée du traitement d'attaque est comprise entre 4 et 6 semaines. Le traitement était prolongé à 6 à 8 semaines lorsque certains éléments laissaient préjuger d'un retard de cicatrisation : ulcère d'aspect linéaire, sténose bulbaire inflammatoire, tabagisme important persistant, non adhérence du malade à son traitement.

Le traitement d'entretien s'est essentiellement développé entre les années 1980 et 1990 pour prévenir les récurrences qui surviennent quelque soit le traitement d'attaque ayant obtenu la cicatrisation de l'ulcère [21].

Cependant l'effet sur la récurrence n'est que suspensif, la maladie reprenant son cours évolutif après l'arrêt du traitement. La durée de celui-ci, sans être définie précisément ne doit pas être inférieure à 5 ans [21].

2.5.1.2 Traitement chirurgical

Le but de la chirurgie non compliquée était de réduire le taux de récurrences en agissant sur la sécrétion acide gastrique et il était indiqué en cas d'échec du traitement médical ou de récurrence précoce. Classiquement le traitement chirurgical de l'ulcère duodénal « réfractaire » reposait soit sur la vagotomie tronculaire associée à un geste de vidange gastrique (pyloroplastie ou gastroentérostomie) soit sur la vagotomie supra sélective (section des rameaux nerveux à destination du corps gastrique en respectant l'innervation centrale motrice).

En raison du taux de récurrences variant de 5 à 20 %, un traitement chirurgical associant la vagotomie à une antrectomie avec anastomose

gastroduodénale terminoterminala était fréquemment proposée avec des taux de récurrence de 1 à 2 %.

2.5.2. Traitement à l'ère d'*H pylori*

2.5.2.1. Prise en charge de la MUD non compliquée

Lors de la conférence de consensus de 1999, l'attitude préconisée a été la recherche systématique de *H pylori* chez les malades ulcéreux duodénaux pour éviter une prescription d'antibiotiques sans infection prouvée et pour dépister une maladie ulcéreuse non liée à la présence de la bactérie.

• *Les ulcères duodénaux H pylori positifs*

Un traitement d'éradication par trithérapie doit être prescrit. Lors de la conférence de consensus de 1995, il avait été recommandé la poursuite du traitement antiseécrétoire pendant trois semaines après l'arrêt du traitement d'éradication. La confirmation de l'inefficacité de cette attitude sur la cicatrisation [19], n'autorise plus la poursuite systématique du traitement antiseécrétoire au-delà du terme de la trithérapie sauf en cas de situation à risque : ulcère compliqué, affection sévère concomitante, traitement par anticoagulant, AINS ou aspirine ; ou en cas de persistance des douleurs après la fin de la trithérapie.

A l'issue du traitement, le contrôle de l'éradication ne sera recommandé systématiquement que dans ces mêmes situations.

Si le résultat est négatif, aucun traitement complémentaire n'est nécessaire si le malade est asymptomatique.

Si le résultat est positif, il est nécessaire de pratiquer une endoscopie avec biopsies. Dans ce cas l'isolement de la bactérie est souhaitable afin d'effectuer un antibiogramme. En l'absence de culture et d'antibiogramme, un traitement probabiliste selon les schémas présentés précédemment peut être proposé.

- ***Les ulcères duodénaux *H pylori* négatifs.***

En cas de recherche de *H pylori* négative par les tests invasifs, l'absence de l'infection à *H pylori* doit être confirmée par la réalisation d'un test sérologique. D'autres causes de maladie ulcéreuse doivent être recherchées : prise d'anti-inflammatoires, maladie de Crohn duodénale, ou syndrome de Zollinger-Ellison. Enfin un certain nombre de maladies ulcéreuses duodénales sont uniquement liées à une hypersécrétion acide et justifient d'un traitement antiscrétoire d'attaque de 4 à 6 semaines relayé par un traitement d'entretien.

- ***Prise en charge de la maladie ulcéreuse duodénale en dehors des poussées.***

Chez les sujets ayant un antécédent documenté de maladie ulcéreuse duodénale, asymptomatique sans traitement d'entretien, il n'y a pas lieu de rechercher *H pylori* [13]. Chez les malades aux antécédents d'ulcère duodénal, et prenant un traitement d'entretien, le statut infectieux doit être recherché par une sérologie ou un test respiratoire pratiqué si possible 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement antiscrétoire [13]. En cas de positivité, le traitement éradicateur doit être administré. Il est nécessaire de contrôler l'éradication chez ces malades 4 à 6 semaines après le traitement d'éradication. Si celle-ci est obtenue, le traitement d'entretien n'est plus justifié en l'absence de symptômes.

2.5.2.2. Prise en charge des ulcères duodénaux compliqués

- ***La prévalence de l'infection en cas d'ulcère compliqué***

La prévalence de l'infection par *H pylori* dans l'ulcère hémorragique est plus faible que dans l'ulcère non compliqué (50 à 80%) du fait de la responsabilité fréquente des AINS et de l'aspirine dans la genèse de ces complications [13]. Certains travaux suggèrent qu'en cas d'hémorragie digestive, la sensibilité des tests invasifs, et en particulier des tests rapides à l'uréase serait diminuée. Il semble donc prudent de vérifier par une sérologie l'absence d'infection par *H pylori* en cas de test invasif négatif [19]. La

recherche de *H pylori* doit être effectuée au moins 8 jours après la fin de l'épisode hémorragique.

La prévalence de l'infection est également diminuée en cas d'ulcère perforé par rapport aux malades ayant un ulcère non perforé.

Par contre elle semble identique en cas d'ulcère duodéal compliqué de sténose.

- ***La prise en charge initiale de l'ulcère duodéal hémorragique ou perforé.***

En cas d'ulcère hémorragique la prise en charge initiale consiste en un traitement antiscrétoire associé si nécessaire à l'hémostase endoscopique ou alors chirurgicale avec vagotomie en cas d'échec. Aucune étude n'a montré que la présence de *H pylori* devrait modifier la stratégie thérapeutique de la phase aiguë [19] de l'hémorragie ou de la perforation d'ulcère.

- ***Le traitement d'éradication***

Il doit être administré selon les mêmes modalités que celles de l'ulcère non compliqué. Le début du traitement d'éradication peut être décalé par rapport au début du traitement antiscrétoire, car son administration par voie intraveineuse n'augmente pas le taux d'éradication et l'administration préalable d'un traitement antiscrétoire ne modifie pas l'efficacité du traitement par trithérapie [19]. Le traitement antiscrétoire doit être poursuivi 3 à 5 semaines après la fin du traitement d'éradication.

En cas d'absence d'éradication après au moins deux séquences de trithérapie effectuées selon les recommandations, un traitement antiscrétoire d'entretien doit être poursuivi.

3. Problématique de l'éradication de *H pylori* dans les pays en développement

Si l'éradication de *H pylori* constitue aujourd'hui la pierre angulaire du traitement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale (MUGD) dans les pays développés, doit-il en être de même dans les pays en développement (PED) ? En effet, on est en droit de se demander si des résultats quasi exclusivement obtenus dans les pays occidentaux, sont transposables sans réserve aux PED et notamment à ceux de la zone tropicale. Sans remettre en question le rôle de *H pylori* dans la MUGD, très certainement universel, on peut s'interroger sur les bénéfices à attendre du traitement éradicateur dans un environnement totalement différent de celui où il a été évalué. Un certain nombre de particularités de l'infection à *H pylori* dans les PED font que les résultats de ce traitement pourraient être différents. Nous allons passer en revue certaines particularités épidémiologiques, pathologiques et thérapeutiques qui pourraient avoir un impact à la fois sur l'efficacité du traitement et sur la stratégie générale de prise en charge de la MUGD dans nos régions.

3.1. Particularités épidémiologiques

3.1.1. Prévalence de l'infection à *H pylori*

On estime qu'aujourd'hui plus de 50% de la population mondiale est infectée par *H pylori*, avec d'importantes différences géographiques, essentiellement corrélées au niveau de développement [32,33,63]. Dans les pays développés, on estime que le taux de prévalence de l'infection est compris entre 20 et 30% chez l'adulte tandis qu'il est inférieur à 3,5% chez l'enfant de moins de 10 ans [36]. Cette augmentation de la prévalence avec l'âge est une caractéristique de l'infection dans ces régions et serait due à un effet de cohorte (« effet génération »), les sujets les plus âgés ayant été contaminés durant leur

enfance [93]. Dans les PED, le taux de prévalence est souvent supérieur à 80% chez l'adulte et à 50% chez l'enfant de plus de cinq ans [32,33]. Les taux observés dans différents pays sont rapportés dans le tableau I. Contrairement à ce qui est observé dans les pays industrialisés, l'acquisition de l'infection est ici beaucoup plus précoce durant la petite enfance, le taux de prévalence atteignant rapidement un plateau à un niveau élevé supérieur à 80%, voire à 90%, dès l'adolescence. Il n'y a donc pas ici d'effet de cohorte. Au Sénégal, le taux de prévalence est également élevé. Il a été évalué à 82,8% chez les sujets symptomatiques adressés pour une endoscopie digestive haute, la prévalence de l'infection étant de 76% chez les patients ayant un examen normal [64], sans différence en fonction de l'âge ou du sexe. En effet, dans les PED, comme en Occident, il n'y a pas d'influence du sexe sur la prévalence de l'infection. Enfin, une autre particularité concerne l'évolution dans le temps de la prévalence de l'infection, puisqu'elle diminue actuellement dans les pays industrialisés de façon parallèle à l'augmentation du niveau d'hygiène, tandis qu'elle reste stable dans les PED.

3.1.2. Incidence

Dans les pays occidentaux, le taux d'incidence de l'infection à *H pylori* est compris entre 0,3 et 0,5% années/patients [93]. Dans les PED, les études d'incidence de l'infection ont concerné l'enfant, la très grande majorité des adultes étant précocement infectés. Les études réalisées en Bolivie, en Ethiopie et en Egypte ont rapporté des taux d'incidence de 15 à 24% par an, avec un pic entre l'âge de 2 et 4 ans [32].

3.1.3. Réservoir de germes

Le ou les réservoirs de germes ne sont toujours pas connus avec précision, aussi bien dans les PED que dans les pays industrialisés. Le rôle de l'eau et des

aliments a été tout particulièrement évoqué dans les PED. *H pylori* a été cultivé à partir de l'eau dans une seule étude [58] ; des études épidémiologiques réalisées aussi bien au Pérou qu'en Bolivie étaient en faveur du rôle de l'eau comme réservoir de germes [45]. Cependant, au Bangladesh, la responsabilité de l'eau n'a pu être démontrée, ce qui pourrait être en rapport avec un biais méthodologique compte tenu de l'extrême rareté des sources d'eau potable dans ce pays.

H pylori est un germe spécifiquement humain : pour certains, la cavité buccale, et tout particulièrement la plaque dentaire, pourrait constituer un réservoir de germes et être à l'origine de la transmission oro-orale de l'infection. Difficilement accessible par les antibiotiques, cette niche écologique pourrait être à l'origine de cette réinfection après traitement éradicateur apparemment réussi [43].

3.1.4. Transmission

La transmission de *H pylori*, comme on l'a vu, se fait par voie inter-humaine directe (oro-orale) ou indirecte [71]. Le rôle des contacts inter-humains étroits est donc essentiel. La fréquence de l'infection a été parfaitement corrélée au niveau de développement des populations. En effet, la pauvreté cumule tous les facteurs de risque de transmission du germe : promiscuité liée à une surpopulation des logements, bas niveau d'hygiène générale, difficultés d'accès à l'eau potable, défaut d'éducation maternelle [32]. Le taux d'occupation des chambres, et notamment, le partage des lits dans l'enfance, sont des facteurs significativement associés au taux de prévalence de l'infection dans une population donnée [93].

Certaines pratiques, notamment rencontrées dans des pays en développement, pourraient jouer un rôle dans la transmission comme par exemple la prémastication des aliments par la mère, ce qui a été démontré au

Bangladesh ou en Ethiopie. L'allaitement, pourrait jouer un rôle protecteur ; il pourrait aussi dans certaines conditions favoriser la transmission de l'infection notamment par le nettoyage du mamelon à la salive par la mère avant d'allaiter [27]. Le rôle des mouches a également été suspecté et fait actuellement l'objet de plusieurs études spécifiques [32].

Enfin, si l'intervention de facteurs génétiques a été évoquée, elle n'a à ce jour pas été confirmée.

3.2. Particularités pathologiques

3.2.1. *H pylori* et pathologie gastroduodénale

En ce qui concerne la pathologie gastroduodénale induite par l'infection à *H pylori*, il n'existe théoriquement pas de différence entre les pays développés et les pays en développement [32]. Cependant, si la physiopathologie et l'histoire naturelle des lésions paraissent la même, certaines différences ont été signalées ; ainsi, la gastrite chronique et l'ulcère duodéal seraient relativement plus fréquents dans les pays développés, tandis que le cancer gastrique serait lui plus fréquent dans les PED. Cette disparité dans les conséquences de l'infection pourrait être en rapport avec l'âge d'acquisition du portage du germe [10]. L'infection précoce chez l'enfant pourrait en effet entraîner une inflammation à bas bruit évoluant vers la gastrite chronique atrophique, la métaplasie intestinale de l'estomac et le cancer. Chez l'adulte, l'infection plus tardive aurait pour conséquence une inflammation plus marquée et serait plutôt associée à la maladie ulcéreuse duodénale. Certains auteurs ont enfin évoquer l'existence d'une « énigme africaine » de l'infection à *H pylori* [46] : dans certaines régions, l'incidence de la maladie ulcéreuse duodénale ou celle du cancer gastrique seraient nettement inférieures à celles attendues, compte tenu du haut niveau de prévalence de l'infection dans la population générale.

3.2.2. H pylori et syndrome « Diarrhée-Malnutrition » chez l'enfant

L'infection à *H pylori* pourrait avoir des conséquences chez l'enfant avant même que n'apparaissent les manifestations en rapport avec les lésions gastroduodénales [32,33]. Ainsi, l'infection précoce pourrait être à l'origine de lésions muqueuses destructrices, dont la conséquence serait une hypochlorhydrie profonde [75]. Cette diminution marquée de la barrière acide gastrique serait plus prolongée lorsque l'infection est acquise précocément dans l'enfance (pouvant durer jusqu'à 12 mois), que chez l'adulte ou elle n'excède pas 6 mois [4,15,44]. La défaillance de la barrière acide gastrique est de nature à favoriser la colonisation intestinale par différents pathogènes. Elle serait ainsi à l'origine de diarrhée et de malnutrition [32,33].

De fait, une association significative a été démontrée entre l'infection à *H pylori* et par exemple la sévérité du choléra au Bangladesh [16], ou encore l'incidence de la fièvre typhoïde en Inde [6]. Une association a également été démontrée entre diarrhée chronique et malnutrition, et l'infection à *H pylori* chez l'enfant en Gambie ; cette association n'a cependant pas été retrouvée dans d'autres études. Ainsi, malgré des résultats non concordants, l'infection à *H pylori* pourrait être l'élément déclenchant du syndrome « diarrhée-malnutrition » dont les conséquences chez l'enfant dans les PED sont extrêmement lourdes [97].

3.3. Particularités thérapeutiques

En 2004, la question de l'efficacité du traitement éradicateur de l'infection à *H pylori* dans les pays en développement reste entière. En effet, l'efficacité des schémas thérapeutiques utilisés dans les pays développés n'a fait l'objet que de très rares travaux qui ne permettent pas de conclure à leur efficacité certaine dans des régions où l'épidémiologie de l'infection est très différente. D'autre part, si tant est que le traitement soit efficace, le bénéfice à en attendre, est

également l'objet d'une controverse qui concerne le risque de réinfection. Ainsi, la sensibilité de *H pylori* aux antibiotiques, l'efficacité des traitements et le taux de réinfection, pourraient-ils compromettre la validité de l'éradication de *H pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.

3.3.1. Sensibilité de *H pylori* aux antibiotiques

Il est admis que la résistance de *H pylori* aux antibiotiques représente le principal facteur d'échec des traitements éradicateurs. L'étude de la sensibilité du germe aux antibiotiques est donc un préalable incontournable à leur utilisation à l'échelle des populations. Les résultats des principales études réalisées dans les PED sont présentés dans le tableau II. La sensibilité de *H pylori* à l'ampicilline est excellente dans la quasi totalité des études présentées. Concernant la clarithromycine, les taux de résistance sont compris entre 2 et 33%, se situant en moyenne autour de 10%, ce qui est proche des taux observés dans les pays développés. Par contre, la résistance au métronidazole est très élevée dans les pays en voie de développement, le plus souvent supérieure à 50%, dépassant 80% dans plusieurs études. La résistance au métronidazole serait la conséquence de la pression de sélection exercée par l'utilisation massive de cet antibiotique dans le cadre du traitement des protozooses digestives et génitales. Une étude récente réalisée au Sénégal a montré une sensibilité de 100% à l'amoxicilline et à la ciprofloxacine, le taux de résistance au métronidazole étant de 90%. Dans cette étude, la clarithromycine n'a pas été testée mais la sensibilité à l'érythromycine a été étudiée pour 6 souches avec 2 souches résistantes.

3.3.2. Efficacité des traitements éradicateurs

Si le traitement éradicateur de l'infection à *H pylori* a fait l'objet de multiples essais cliniques dans les pays développés, il n'en est pas de même dans les PED. Les recommandations formulées par les conférences de consensus

occidentales, notamment européennes, sont appliquées en Afrique sans avoir fait le plus souvent l'objet d'une évaluation de leur pertinence dans le contexte local. La trithérapie associant Oméprazole-Amoxicilline-Clarithromycine administrée pendant 7 jours (OAC7), qui est actuellement le schéma thérapeutique recommandé en première ligne pour l'éradication de *H pylori* par la conférence de consensus européenne de 1999, a cependant fait l'objet récemment d'une évaluation multicentrique en Asie et en Afrique[100]. Cette étude réalisée dans quatre pays (Hong Kong, Pakistan, Thaïwan, Afrique du Sud) a inclus 119 patients âgés de 18 à 80 ans, présentant un ulcère duodénal et une infection à *H pylori* documentée par la positivité d'un test à l'uréase associée à la positivité de l'examen direct d'une biopsie gastrique et /ou du test respiratoire. Le taux d'éradication observé était en *per protocole* de 85% (93/109) et en intention de traiter (ITT) de 80% (94/117) ; le contrôle de l'éradication était effectué entre la quatrième et la sixième semaine, ce qui a pu entraîner une certaine surestimation de l'efficacité [35]. Sur le plan clinique, les taux de guérison, d'amélioration ou d'échec étaient respectivement en *per protocole* de 81%, 19% et 0%, et en ITT de 74%, 18% et 8%. Le taux de cicatrisation était en *per protocole* de 94% et en ITT de 85%. La tolérance était bonne malgré un taux d'effet secondaire de 46% essentiellement représenté par des troubles du goût (24%) et une diarrhée (16%). L'observance a été bonne, plus de 90% des sujets ayant pris plus de 90% du traitement. Les auteurs ont conclu à l'efficacité de la trithérapie OAC7 dont les résultats dans les PED sont similaires à ceux observés dans les pays développés. Les études concernant la trithérapie oméprazole-amoxicilline-métronidazole ont montré des taux d'éradication de 77% au Sénégal [64] et compris entre 58 et 85% au Bangladesh [35].

3.3.3. Réinfection par *H pylori* après éradication

Sous réserve de l'efficacité du traitement éradicateur, qui reste encore à confirmer, la réinfection pourrait bien être le principal facteur susceptible de remettre en question la pertinence de l'éradication de *H pylori* dans la pathologie gastroduodénale dans les PED. Dans les pays développés, la réinfection a fait l'objet de plusieurs études. La plus importante d'entre elles ayant inclus le plus grand nombre de patients (1182), suivis pendant la plus longue période (9 ans), a montré que le taux de réinfection, calculé à partir de la première année suivant le traitement éradicateur, était de 0,6% par an [5] ; ce taux de réinfection est en fait superposable au taux d'acquisition initial de l'infection. Dans les PED, la forte prévalence de l'infection peut faire craindre un taux de réinfection beaucoup plus élevé. Les premières études sur ce sujet ont donné des résultats discordants avec des taux de récurrence variant de 0 à 73% [32]. Des études plus récentes, présentées dans le tableau III, ont permis de préciser l'importance de la récurrence de l'infection après éradication. Cependant, il convient, avant d'interpréter ces résultats de préciser certaines définitions. Après un traitement ayant permis l'éradication de *H pylori*, la réapparition du germe, détectée au moins quatre semaines après la fin du traitement, définit la récurrence de l'infection (« récurrence » des auteurs anglo-saxons) ; cette récurrence correspond à deux phénomènes distincts, la recrudescence et la réinfection. La recrudescence correspond à la récurrence d'une infection insuffisamment traitée tandis que la réinfection traduit une recontamination de la muqueuse gastrique. Le taux de récurrence peut ainsi être fortement influencé par le taux de recrudescence. Celui-ci est d'autant plus élevé que le traitement utilisé est moins efficace [54], que le contrôle de l'éradication est effectué précocément (4 semaines après l'éradication), que les tests utilisés pour affirmer l'éradication sont peu sensibles (comme le CLO-test). Ainsi, de façon à ne pas méconnaître une infection persistante mais indétectable à la quatrième semaine (fausse éradication), il est désormais recommandé d'effectuer le contrôle de l'éradication à la huitième,

voire à la douzième semaine après la fin du traitement. Enfin, il est possible, grâce aux techniques de biologie moléculaire, de distinguer recrudescence (même germe) et réinfection (germe différent). Seules deux études parmi celle présentées ont utilisé ces techniques de biologie moléculaire pour distinguer recrudescence de réinfection [35,72]. En fait, et de façon à ne pas confondre recrudescence et réinfection, il convient de prendre en compte le taux de récurrence survenant plus de six mois, voire douze mois après la fin du traitement éradicateur. On définit ainsi un taux de réinfection annuel.

Ces réserves étant faites, les taux de réinfection observées dans les PED varient de 0,27 à 18% années/patients (Tableau III). Ainsi, et en ne considérant seulement que le taux de réinfection survenant plus de six mois après la fin du traitement éradicateur, on constate la persistance d'importantes divergences. Dans certaines études, le taux de réinfection est du même ordre que celui observé dans les pays développés [72,83], tandis que dans d'autres études, il est légèrement supérieur [3], voire très supérieur [35,43]. D'autres études n'ont pas respecté ce délai de six mois après le traitement éradicateur, et trouve globalement des taux de réinfection légèrement supérieurs, compris entre 5,4 et 14% par an [17,42,58]. Dans l'étude réalisée au Sénégal [62], le contrôle effectué à six mois a montré un taux de réinfection de 26%. Dans cette étude, dont le traitement utilisé était l'association O-A-M, on peut penser qu'une partie des réinfections observées était en fait des recrudescences.

Ce taux de prévalence de l'infection à *H pylori*, dans la région où a été réalisée l'étude, peut influencer le taux de réinfection observé. Ainsi, on constate que les taux de réinfection les plus bas (0,22 et 2,3% par an), ont été constatés dans les études où les taux de prévalence de l'infection à *H pylori* sont les plus faibles (56 et 60%) [72].

Enfin, s'il existe d'importantes variations dans les taux de réinfection observés, l'efficacité du traitement éradicateur sur la récurrence de l'ulcère

duodéal est cependant confirmée dans toutes les études réalisées dans les PED. En effet, l'éradication de *H pylori* est toujours associée à une très forte diminution, voire à une disparition, des récives ulcéreuses, comme on le voit dans le tableau IV. De plus, et indépendamment du succès ou de l'échec du traitement éradicateur, le taux de récive global de la maladie ulcéreuse est très inférieur à celui observé après un simple traitement antisécrotoire, tandis qu'il est similaire à celui obtenu par un traitement anti-sécrotoire au long cours administré pendant deux ans.

En conclusion, les particularités épidémiologiques, pathologiques et thérapeutiques de l'infection à *H pylori* dans les pays en développement, doivent-elles être prises en compte avant d'appliquer les recommandations issues des conférences des consensus occidentales. L'importante prévalence de l'infection, la transmission facilitée par le faible niveau socio-économique, la résistance du germe à certains antibiotiques sont trois facteurs majeurs susceptibles de remettre en question le bénéfice de l'éradication de *H pylori* dans la pathologie gastroduodénale dans les PED. Il est donc capital d'évaluer dans nos conditions de vie et d'exercice, les résultats obtenus dans d'autres régions. Notre étude a pour but d'évaluer l'efficacité de la trithérapie OAC7 dans la maladie ulcéreuse de l'adulte au Sénégal.

DEUXIEME

PARTIE : NOTRE

ETUDE

1. OBJECTIFS

Lors de notre travail trois objectifs étaient fixés.

1. Evaluer l'efficacité de la trithérapie par oméprazole (40mg en deux prises quotidiennes), clarithromycine (1000 mg en deux prises quotidiennes) et amoxicilline (2000mg en deux prises quotidiennes) administrée pendant sept (7) jours dans le cadre du traitement de la maladie ulcéreuse duodénale associée à *Helicobacter pylori*. Trois critères nous ont servi pour l'évaluation de l'efficacité :

- évolution des symptômes
- cicatrisation des lésions endoscopiques
- disparition de *H pylori* à l'examen anatomopathologique.

2. Etudier la tolérance et l'observance de ce traitement

3. Déterminer les facteurs associés à l'efficacité thérapeutique.

2. METHODOLOGIE

2.1. Cadre d'étude

Notre étude a été réalisée à l'Hôpital Principal de Dakar (HPD). Dakar est la capitale du Sénégal. Il s'agit d'un pays en développement situé en zone subsaharienne avec une population de 9,2 millions d'habitants pour une superficie de 196 192 Km², soit une densité de 47 habitants au Km². A Dakar, principale ville du Sénégal, la densité est de 4231 habitants au Km².

L'Hôpital Principal de Dakar, établissement publique de santé à caractère spécial, est classé centre hospitalier national de niveau III.

Le cadre de notre étude englobait à la fois :

- le centre d'endoscopie ;
- les laboratoires d'anatomopathologie de l'HPD et de l'Institut Mérieux de Lyon (France).

2.2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive réalisée dans la période du 31 octobre 2001 au 18 mars 2004.

2.3. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- présence de MUD qu'elle soit active (ulcère, érosion, ou congestion intense) ou quiescente (érythème, cicatrice ou muqueuse normale) ;
- test à l'uréase positif ;
- âge supérieur à 15 ans ;
- traitement par OAC pendant 7 jours avec ou sans traitement antiscréttoire complémentaire ;
- réalisation prévue d'une fibroscopie de contrôle ;

Les critères d'exclusion étaient :

- patients en phase de complication aiguë ;
- lésions gastriques associées lors de l'endoscopie ;
- les patients ayant reçu dans le mois précédant un traitement antibiotique.

2.4. Données recueillies

2.4.1. Données anamnestiques.

Sur le plan épidémiologique, ont été recueillis pour chaque patient : l'âge, le sexe, l'activité professionnelle.

L'interrogatoire a aussi permis :

- de recueillir et de quantifier la notion de tabagisme et la prise d'AINS.
- de rechercher les antécédents de complication de la maladie ulcéreuse duodénale et le type de complication ;
- de déterminer la durée de la maladie en années.

2.4.2. Données paracliniques

Après cet interrogatoire, sauf cas particuliers, (patients opérés récemment d'une perforation d'origine ulcéreuse et n'ayant pas bénéficié d'une endoscopie), la première fibroscopie à visée diagnostique a permis de recueillir les données endoscopiques suivantes :

- la date de l'examen ;
- les lésions de la muqueuse duodénale dont la codification s'est faite comme suit :

| | |
|------------------------|------------------------|
| 1 : ulcère | 2 : érosion |
| 3 : congestion intense | 4 : érythème |
| 5 : cicatrice | 6 : muqueuse normale ; |

- les déformations du bulbe duodéal qui ont été classées de la manière suivante :

| | |
|----------------------------|------------------------------|
| 1 : absence de déformation | 2 : déformation sans sténose |
| 3 : sténose inflammatoire | 4 : sténose fibreuse |
| 5 : sténose non précisable | |

- le type de MUD déterminé à partir de la lésion muqueuse observée pouvant être :

- soit une lésion active : ulcère, érosion ou congestion intense
- soit une lésion quiescente : érythème, cicatrice ou muqueuse normale

2.4.3. Données thérapeutiques

Tous les patients ont bénéficié de l'un ou l'autre des traitements suivants :

- **Protocole 1** : consistait à administrer pendant 07 jours les produits suivants :

O (oméprazole : 40 mg en deux prises quotidiennes)

A (amoxicilline : 2 g en deux prises quotidiennes)

C (clarithromycine : 1 g en deux prises quotidiennes) ;

- **Protocole 2** : associait O, A, C selon le protocole 1 pendant 07 jours et prolongé pendant trois semaines par anti-sécrétoires.

Une autre consultation avait été ensuite programmée pour chaque patient pour d'une part vérifier si le traitement était complet et d'autre part expliquer la posologie. Cette attitude n'a été systématique qu'à partir du mois d' avril 2003.

2.4.4. Données évolutives

- **Cliniques**

A partir de la quatrième semaine suivant l'arrêt du traitement, chaque patient a été vu afin de vérifier :

- l'observance thérapeutique
- l'existence éventuelle d'effets secondaires du traitement
- et enfin l'évolution des signes fonctionnels.

Le contrôle endoscopique a été par la suite réalisé à l'unité d'endoscopie de l'Hôpital Principal de Dakar.

- **Paracliniques**

La fibroscopie de contrôle, a permis outre de noter le délai interfibroscopies, de vérifier l'évolution des lésions anatomiques de la muqueuse et des déformations du bulbe, donc la cicatrisation lésionnelle, et de contrôler l'éradication de *H pylori*.

Ce contrôle a été réalisé à partir des biopsies faites dans l'antre et le fundus (au moins deux au niveau de chaque siège). Les moyens diagnostiques utilisés ont été : le test à l'uréase et l'anatomopathologie.

- Le test à l'uréase

Il a été réalisé sur place à l'unité d'endoscopie de l'HPD à partir d'un gel fabriqué de façon artisanale et maintenu à 37°C.

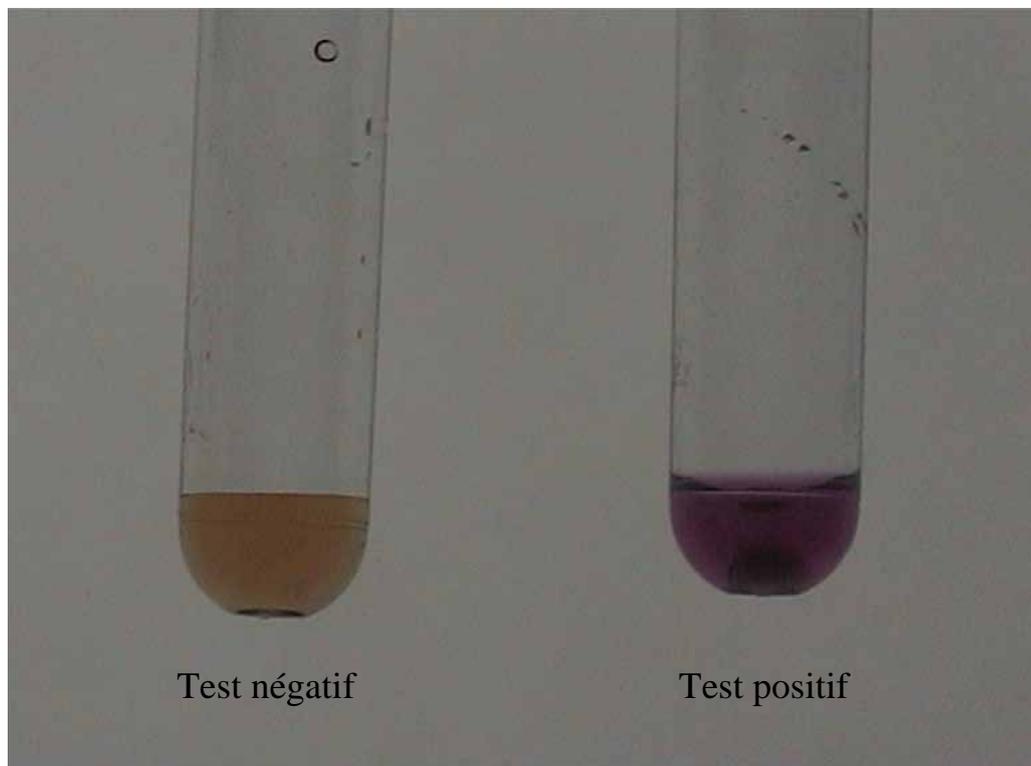


Figure 3- Résultats du test à l'uréase

- L'anatomopathologie

Les pièces de biopsie étaient prélevées dans un tube contenant du formol et acheminées au laboratoire d'anatomie pathologique de l'HPD.

Au niveau du laboratoire, les prélèvements étaient enregistrés avec les informations suivantes: un numéro d'identification attribué en fonction de l'ordre d'arrivée, le nom et le prénom du patient, la date de réception, la nature du prélèvement et enfin les renseignements cliniques nécessaires.

La lecture se faisait pour certaines pièces, en fonction de la disponibilité des moyens, par l'anatomopathologiste de l'HPD. Les autres étaient envoyées au département de Pathologie du laboratoire Marcel Mérieux de Lyon (France). Les envois se faisaient tous les mercredis par avion, et la réception des résultats dans les trois semaines suivant l'envoi du prélèvement.

L'exploitation des comptes-rendus histologiques permettait d'étudier les données suivantes :

- la présence de *Helicobacter pylori*, de polynucléaires neutrophiles
- l'existence d'une gastrite et sa topographie
- l'existence d'une atrophie de la muqueuse duodénale
- l'identité de l'opérateur codée de la manière suivante :
 - 1 : anatomopathologiste de l'HPD
 - 2 : anatomopathologiste de l'Institut Mérieux de Lyon
 - 3 : autre anatomopathologiste

2.5. Critères de jugement

L'efficacité thérapeutique était enfin jugée sur les critères suivants :

- évolution de la symptomatologie fonctionnelle déterminée comme suit :
 - 1 : disparition totale des douleurs
 - 2 : simple amélioration
 - 3 : symptomatologie inchangée ;

• cicatrisation des lésions ulcéreuses à l’endoscopie codifiée de la manière suivante :

1 : cicatrisation complète

2 : muqueuse considérablement améliorée sans bulbe normal

3 : absence de cicatrisation

4 : cicatrisation non évaluable (patients n’ayant pas de lésion active à la première fibroscopie) ;

• éradication du germe à l’histologie dont l’évaluation se faisait selon deux paramètres :

- le critère histologique : basé sur la présence ou non de *H pylori* à l’histologie. Le patient était considéré comme « éradiqué » lorsque aucun germe spiralé n’avait été retrouvé à l’examen anatomopathologique.

- le score d’éradication : il s’agissait d’un score personnel d’évaluation de l’éradication de *H pylori* qui a été établi à partir des 3 critères que sont : le CLO-test, la présence de *H pylori*, et la présence de PNN à l’histologie. La codification a été faite selon le tableau suivant.

| | Positif | Négatif |
|-----------------|----------|---------|
| Test à l’uréase | 1 point | 0 |
| PNN | 1 point | 0 |
| Hp | 2 points | 0 |

Ainsi ce score pouvait varier de 0 à 4. Le patient était déclaré :

- « éradiqué » si le score est de zéro (0)
- « non éradiqué » si le score est supérieur ou égal à deux (2)
- éradication incertaine pour un score de un (1).

2.6. Analyse de données

Le recueil des données a été fait avec le logiciel Epidata et l'analyse par le logiciel Epi-info version 6.0. Une fois les différents paramètres introduits, la première étape a été la description générale de la population. Ensuite les données de certains paramètres ont été reclassées pour donner différents groupes de patients, et ainsi permettre une analyse plus fine. La répartition était faite en se référant à l'analyse des codifications.

➤ **Age** : a été exprimée en moyenne, médiane et 3 classes :

- sujets d'un jeune âge avec $15 \leq \text{âge} \leq 34$ ans
- sujets d'un âge moyen avec $35 \leq \text{âge} \leq 54$ ans
- sujets âgés de 55 ans et plus.

➤ **Tabac** : 2 groupes :

- patients non tabagiques ou tabagiques occasionnels (codés 0 et 1 dans annexe 1)
- tabagiques actifs, quelle que soit la quantité (codés 2, 3 et 4)

➤ **AINS** : 2 groupes :

- patients qui ne prenaient jamais d'AINS (codés 0)
- patients qui consommaient des AINS quelle que soit la fréquence (codés 1 et 2).

➤ **Durée de la maladie** : a été exprimée en moyenne, médiane et 4 classes :

- maladie récente : durée \leq un an
- maladie semi récente : $1 < \text{durée} \leq 5$ ans
- maladie semi ancienne : $5 < \text{durée} \leq 10$ ans
- maladie ancienne : durée > 10 ans.

➤ ***Antécédents de complication de la maladie ulcéreuse*** : 2 groupes :

- patients jamais compliqués
- patients avec des antécédents de complication, quelle soit précisée ou pas.

➤ ***Lésions muqueuses à la première fibroscopie*** : 4 groupes :

- ulcères (codés 1)
- érosions (codés 2)
- congestion intense ou érythème (codés 3 et 4)
- cicatrice ou muqueuse normale (codés 5 et 6).

➤ ***Déformations du bulbe duodénal à la première fibroscopie*** : 3 groupes :

- bulbe normal non déformé (codés 1)
- bulbe déformé mais sans sténose (codés 2)
- bulbe sténosé quel que soit le type (codés 3 et 4).

➤ ***Date de la première fibroscopie***

L'étude de cette variable nous a permis de distinguer deux périodes selon la date à laquelle les patients ont été vus :

- période 1 allant du 31 octobre 2001 au 16 avril 2003
- période 2 allant du 17 avril 2003 au 18 mars 2004.

La deuxième période se distingue de la première par le fait que durant cette période il était systématiquement demandé aux patients de revenir montrer le traitement acheté avant de débiter la prise.

➤ ***Délai écoulé entre les deux fibroscopies*** : a été exprimée en moyenne, médiane et 3 classes :

- entre 33 et 42 jours (délai \leq 6 semaines)

- entre 43 et 56 jours ($6 < \text{délai} \leq 8$ semaines)
- supérieur à 57 jours ($\text{délai} > 8$ semaines).

➤ ***Lésions muqueuses à la deuxième fibroscopie*** : 2 groupes :

- groupe des MUD actives regroupant les ulcères, les érosions et les congestions intenses (codés 1, 2 et 3)
- groupe des MUD quiescentes englobant les érythèmes, les cicatrices et les muqueuses normales (codés 4, 5 et 6).

➤ ***Déformations bulbaires à la deuxième fibroscopie***: Nous avons utilisé la même répartition en quatre groupes que pour la première fibroscopie.

➤ ***Observance du traitement*** : 2 groupes :

- observance bonne avec un traitement vu et expliqué et déclaré bien pris par le patient (codés 1)
- observance thérapeutique non précisée (codés 2 et 3).

➤ ***Présence de polynucléaires neutrophiles (PNN) à l'histologie*** : 2 groupes :

- absence de PNN (codés 0)
- PNN présents (codés 1 et 2).

➤ ***Présence d'atrophie gastrique*** : 2 groupes :

- absence d'atrophie (codés 0)
- présence d'une atrophie quelle que soit le type (codés 1 ou 2).

➤ ***Topographie de la gastrite*** : 3 groupes :

- absence de gastrite (codés 0)

- gastrite antrale (codés 1)
- pangastrite -topographie antro-fundique- (codés 3).

➤ ***Evolution des signes fonctionnels*** : 2 groupes :

- absence de symptomatologie fonctionnelle (codés 1)
- présence de signes fonctionnels sans préjuger de leur intensité (codés 2 et 3)

2.7. Présentation des résultats

Pour permettre l'étude de l'efficacité, les patients ont été classés en trois groupes. Cette classification s'était faite en fonction de la réalisation ou non de cette deuxième fibroscopie et/ou de l'obtention du compte-rendu d'anatomo-pathologie :

- groupe des patients déclarés « complets » c'est à dire ceux qui ont bénéficié d'une fibroscopie de contrôle et dont le compte-rendu histologique a été retrouvé ;
- groupe des patients ayant bénéficié d'une fibroscopie de contrôle mais dont l'histologie ne nous est pas parvenue ;
- groupe des patients perdus de vue, c'est à dire qui ne sont pas revenus faire leur deuxième fibroscopie.

2.7.1. **Efficacité sur les symptômes et la cicatrisation**

Les résultats de l'efficacité sur les symptômes et la cicatrisation ont été présentés en analyse *per protocole* et en intention de traiter (ITT).

En *per protocole* le résultat a été rapporté au nombre de patients ayant eu les critères de jugement au complet (groupe des patients déclarés « complets »). Alors qu'en ITT, le résultat a été rapporté à l'effectif total.

2.7.2. Efficacité sur l'éradication

L'étude de l'éradication a été faite en deux temps :

- Sur la population globale : en per protocole, le résultat a été rapporté au groupe A alors qu'en ITT le dénominateur a été le groupe A+C. Les patients du groupe B n'ont pas été pris en compte car ces patients revenus pour faire une fibroscopie de contrôle, mais dont le compte-rendu histologique n'a pas été disponible, ont été considérés comme de faux perdus de vue ;
- Selon l'aspect vérification du traitement : après s'être rendu compte que certains traitements étaient mal délivrés, incomplets, ou avec une posologie mal comprise, l'attitude a été une systématisation de la vérification de l'acquisition du traitement et de son intégralité avec une explication détaillée de la posologie et des effets secondaires éventuels.

Ainsi deux groupes de patients ont été répertoriés:

- groupe A : patients dont le traitement a été vérifié et la posologie expliquée
- groupe B : patients dont le traitement n'a pas été vérifié.

Chaque groupe a été ensuite étudié après subdivision en trois classes.

Groupe A

- classe A1 : patients avec fibroscopie de contrôle (FOGD2) et histologie disponible ;
- classe A2 : patients avec FOGD2 mais sans histologie (ce sont de faux perdus de vue) ;
- classe A3 : patients sans FOGD2 (vrais perdus de vue).

Groupe B : la même subdivision a été faite.

Après cette classification, l'étude de l'éradication a été faite pour chacun des groupes A et B :

- en *per protocole*, où le résultat a été rapporté au groupe A1 ou B1, donc aux patients dont l'évaluation était complète ;
- en ITT où le résultat a été rapporté aux groupes A1+A3 ou B1+B3. Ainsi en ITT, les patients revenus pour une deuxième fibroscopie mais dont l'histologie n'était pas disponible n'ont pas été pris en compte (groupe A2 ou B2), car ces patients ne sont pas de vrais perdus de vue.

3. RESULTATS

3.1. Description de la population.

Cent dix sept (117) patients ont été inclus durant la période du 31/10/2001 au 18/03/2004, soit en 31 mois. L'échantillon se répartissait comme suit :

- groupe avec endoscopie de contrôle et histologie : 92 patients ;
- groupe avec endoscopie de contrôle mais histologie non disponible : 11 patients ;
- groupe sans endoscopie de contrôle : 14 patients.

L'étude en fonction des groupes de vérification de l'acquisition du traitement (Tableau VII), a montré que dans le groupe des patients dont le traitement est vérifié et complet, la majorité a eu une évaluation complète par fibroscopie et histologie. L'étude des perdus de vue a révélé un taux de perdus de vue dans le groupe « traitement non vérifié » double du taux de perdus de vue dans le groupe « traitement vérifié » (respectivement 15,6% et 7,5%).

Tableau VII- Répartition de la population en fonction de la vérification du traitement

| | Total | Vérification | Pas de vérification |
|-------------------------------|-------------------|---------------------|----------------------------|
| FOGD 2 + histologie | 92 (78,6%) | 49 (92,5%) | 43 (67,2%) |
| FOGD 2 sans histologie | 11 (9,4%) | 0 (0%) | 11 (17,2%) |
| Sans FOGD 2 | 14 (12%) | 4 (7,5%) | 10 (15,6%) |
| Total | 117 100% | 53 (45,3%) | 64 (54,7%) |

Les résultats de l'étude des différents paramètres étaient les suivants.

➤ **Âge**

L'âge moyen était de 39 ans. Cet âge variait de 15 à 82 ans avec un écart-type à 13,4 et une médiane à 39 ans (Tableau VIII.a). La tranche d'âge des 35-54 ans était majoritaire (Tableau VIII.b).

Tableau VIII.a - Répartition globale de l'âge, de la durée de la maladie et du délai interfibroscopies.

| | N | Valeur moyenne | Ecart-Type | Valeur minimale | Q25% | Valeur médiane | Q75% | Valeur maximale |
|---|------------|-----------------------|-------------------|------------------------|-------------|-----------------------|-------------|------------------------|
| Age (ans) | 117 | 39,3 | 13,4 | 15 | 30 | 39 | 48 | 82 |
| Durée maladie (ans) | 104 | 7,9 | 6,1 | 0,10 | 3,0 | 6,0 | 10,0 | 29 |
| Délai inter-fibroscopies (jours) | 100 | 58,9 | 17,3 | 33 | 43 | 55,5 | 71,5 | 99 |

Tableau VIII.b - Répartition détaillée de l'âge, de la durée de la maladie et du délai interfibroscopies.

| Variables | Effectifs |
|--|------------|
| Age (ans) | 117 |
| 15 ≤ âge ≤ 34 ans | 43 (36,7%) |
| 35 ≤ âge ≤ 54 ans | 58 (49,6%) |
| âge ≥ 55 ans | 16 (13,7%) |
| Durée de la maladie (ans) | 104 |
| ≤ un an | 12 (11,5%) |
| 1 < durée ≤ 5ans | 41 (39,4%) |
| 5 < durée ≤ 10 ans | 30 (28,9%) |
| durée > 10 ans | 21 (20,2%) |
| Délai inter- fibroscopies (jours) | 100 |
| délai ≤ 6semaines | 22 (22%) |
| 6 < délai ≤ 8semaines | 31 (31%) |
| délai > 8 semaines | 47 (47%) |

➤ Sexe

Dans notre population il y avait une très nette prédominance masculine. En effet le sex-ratio était de 3 (Tableau IX).

La répartition de la population par tranches d'âges en fonction du sexe (Figure 5) a montré la même distribution sauf pour le groupe des 55-64 ans où les femmes sont plus nombreuses.

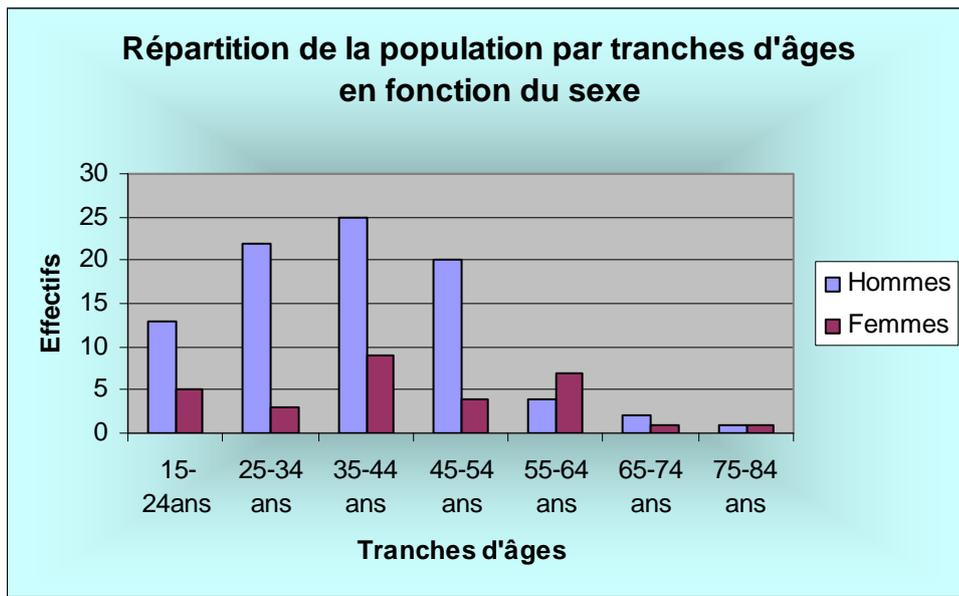


Figure 5 - Répartition de la population par tranches d'âges en fonction du sexe.

➤ **Profession**

Les professions répertoriées étaient très variées. Le groupe le plus fréquent était le groupe des militaires (21), mais cette variable n'a pu être étudiée car les données obtenues étaient imprécises.

➤ **Tabac**

La majorité de nos patients n'était pas tabagique. Parmi les 83 patients chez qui l'information était connue, 51 étaient non fumeurs, soit 61,4% (Tableau IX).

Tableau IX - Fréquences des données anamnestiques et thérapeutiques.

| Variables | Nombre | Pourcentages (%) | |
|------------------------------------|--|-------------------------|------------|
| SEXE | Total | 117 | 100 |
| | Hommes | 88 | 75,2 |
| | Femmes | 29 | 24,8 |
| TABAC | Total | 83 | 100 |
| | Non tabagiques | 51 | 61,4 |
| | Tabagisme occasionnel | 2 | 2,4 |
| | Quantité < 10 cigarettes/jour | 6 | 7,2 |
| | Quantité >10 cigarettes/jour | 12 | 14,5 |
| | Quantité non précisée | 12 | 14,5 |
| AINS | Total | 87 | 100 |
| | Pas d'AINS | 61 | 70,1 |
| | Oui parfois | 20 | 23 |
| | Oui souvent | 6 | 6,9 |
| Antécédents de complication | Total | 108 | 100 |
| | Pas de complication | 95 | 88 |
| | Hémorragies | 4 | 3,7 |
| | Perforations | 7 | 6,5 |
| | Type de complication non précisé | 2 | 1,8 |
| TRAITEMENT | Total | 117 | 100 |
| | OAC7 | 92 | 78,6 |
| | OAC7 prolongée par des antiscrétroires | 25 | 21,4 |

➤ **AINS**

Sur les 87 patients interrogés, les 70% n'avaient jamais consommé d'AINS (Tableau IX).

➤ **Durée de la maladie**

Cette donnée a été recueillie chez 104 patients. La durée moyenne était de 7,9 ans (de 1 mois à 29 ans) avec une médiane à 6 ans (Tableau VIII.a). La durée comprise entre 1 et 5 ans était la plus représentée : 41/104 soit 39,4% (Tableau VIII.b).

➤ **Antécédents de complication de la maladie ulcéreuse**

Seuls 13 patients (soit 11,1% de la population) avaient présenté une complication de leur maladie (Tableau IX). La perforation était la complication la plus fréquente : 54% des ulcéreux compliqués (7 sur 13).

➤ **Traitement**

Plus des 3 /4 des patients (78,6%) avaient été mis sous le protocole 1 : OAC pendant 7 jours (Tableau IX).

➤ **Date de la première fibroscopie**

La moitié de l'effectif a été recrutée durant les 20 premiers mois. Pour la première période allant du 31/10 2001 au 16/04/2003 on retrouvait 57 patients contre 60 patients à la deuxième période.

➤ **Délai entre les deux fibroscopies**

Le délai n'a pas été défini chez 17 patients. Ces patients n'avaient qu'une seule fibroscopie. Le délai inter-fibroscopies était 33 à 99 jours avec une moyenne de 58,9 jours et un écart-type à 17,3 (Tableau VIII.a). Le groupe le plus important de patients avait un délai de plus de 8 semaines (Tableau VIII.b).

➤ **Type de maladie ulcéreuse duodénale**

L'inclusion sur la base d'une endoscopie diagnostique a été réalisée chez 114 patients. Une MUD active a été retrouvée chez 89,5% (102 sur 114) de cette population (Tableau X).

➤ **Lésions muqueuses à la première fibroscopie**

L'ulcère était la lésion la plus fréquente : 73,7% (84 sur 114) des cas (Tableau X).

➤ **Déformations du bulbe duodéal à la première fibroscopie**

La déformation non sténosante était retrouvée dans 46,5% (53 sur 114) des cas (Tableau X).

Tableau X - Description des résultats de la première endoscopie.

| Variables | Nombre | % |
|-----------------------------|---------------|------------|
| Type de maladie | 114 | 100 |
| MUD active | 102 | 89,5 |
| MUD quiescente | 12 | 10,5 |
| Lésion muqueuse | 114 | 100 |
| Ulcère | 84 | 73,7 |
| Erosion | 14 | 12,3 |
| Congestion intense | 4 | 3,5 |
| Erythème | 4 | 3,5 |
| Cicatrice | 7 | 6,1 |
| Muqueuse normale | 1 | 0,9 |
| Déformation du bulbe | 114 | 100 |
| Absente | 42 | 36,8 |
| Non sténosante | 53 | 46,5 |
| Sténose inflammatoire | 17 | 14,9 |
| Sténose fibreuse | 2 | 1,8 |

3.2. Efficacité du traitement

3.2.1. Efficacité sur les symptômes

3.2.1.1. Taux de succès.

L'information concernant l'évolution de la symptomatologie n'est obtenue que pour 98 patients. En per protocole, il a été obtenu 80,6% (79 sur 98) des patients avaient une absence de symptomatologie ; donc le taux de succès (absence et amélioration) était de 95,9%. Seuls 4% des patients ont eu une persistance douloureuse (Figure 6). En ITT le taux de succès était de 67,5%.

Tableau XI - Evolution de la symptomatologie fonctionnelle

| Symptomatologie | Effectif | Pourcentages | |
|-----------------|----------|----------------------------|------------|
| | | <i>Per protocole (/98)</i> | ITT (/117) |
| Absence | 79 | 80,6% | 67,5% |
| Amélioration | 15 | 15,3% | 12,8% |
| Persistance | 4 | 4,1% | 3,4% |

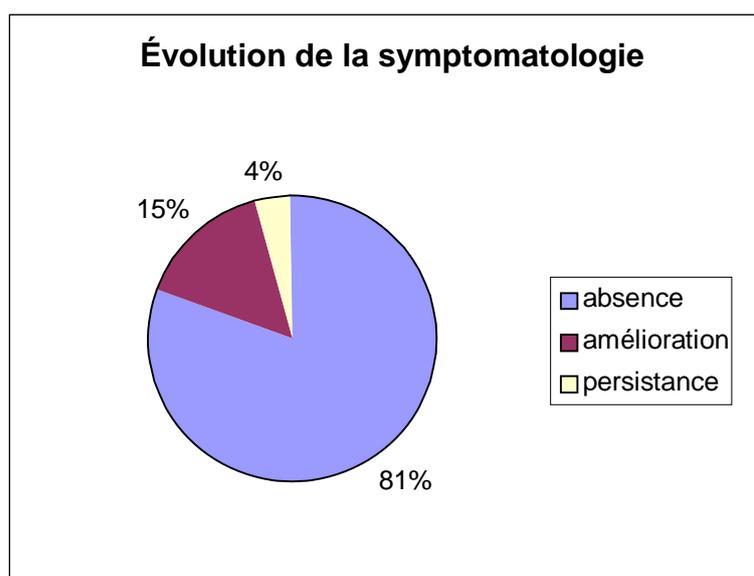


Figure 6- Evolution de la symptomatologie fonctionnelle

3.2.1.2. Caractéristiques des patients présentant une persistance de la douleur.

Les 19 patients présentant une persistance de la symptomatologie (qui est soit inchangée, soit améliorée), avaient une moyenne d'âge de 38,8 ans avec un sex-ratio de 1,7 en faveur du sexe masculin. La moitié d'entre eux était constituée de tabagiques (10/19 soit 52,6%). Une notion de prise d'AINS a été retrouvée chez 58% de ces patients. La maladie ulcéreuse évoluait en moyenne depuis 14 ans et aucun antécédent de complication n'avait été retrouvé chez 89,5% de ces cas d'échec thérapeutique. La MUD active était quant à elle présente dans 84,2% des cas et un traitement par OAC 7 a été administré à 14 patients.

3.2.2. Efficacité sur les lésions endoscopiques

3.2.2.1. Résultats de la fibroscopie de contrôle.

Sur le plan anatomique la lésion cicatricielle était la plus fréquemment retrouvée : 32,1% des cas (Tableau X).

Les déformations bulbaires ont évoluées d'une manière générale entre la première et la deuxième fibroscopie. Ainsi, le nombre de « bulbe normal » a augmenté à la FOGD de contrôle passant de 36,8% à 49,5%. La proportion de « sténose inflammatoire » a considérablement diminué passant de 14,9% à 2,9%.

Tableau XII- Distribution des lésions muqueuses et déformations bulbaires
aux deux endoscopies digestives

| Variables | FOGD 1 | | FOGD 2 | |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | Nombre | % | Nombre | % |
| Lésions muqueuses | 114 | 100 | 103 | 100 |
| Ulcère | 84 | 73,7 | 8 | 7,8 |
| Erosion | 14 | 12,3 | 17 | 16,5 |
| Congestion intense | 4 | 3,5 | 6 | 5,8 |
| Erythème | 4 | 3,5 | 20 | 19,4 |
| Cicatrice | 7 | 6,1 | 33 | 32,1 |
| Normal | 1 | 0,9 | 19 | 18,4 |
| Déformations du bulbe | 114 | 100 | 103 | 100 |
| Absente | 42 | 36,8 | 51 | 49,5 |
| Déformation sans sténose | 53 | 46,5 | 48 | 46,6 |
| Sténose inflammatoire | 17 | 14,9 | 3 | 2,9 |
| Sténose fibreuse | 2 | 1,8 | 1 | 1 |

3.2.2.2. Taux de succès chez les patients évalués.

Sur les 88 patients évaluables sur le plan endoscopique 76 ont été considérés comme cicatrisés (cicatrisation ou amélioration). Ceci représente un taux de succès de 86,4% en *per protocole* (Tableau XIII). En ITT, le taux de succès était de 72,4% (76/105).

Tableau XIII- Résultats de la variable cicatrisation

| | Effectif | Pourcentage (%) |
|--------------------------|----------|-----------------|
| Cicatrisation | 56 | 47,8 |
| Amélioration | 20 | 17,1 |
| Absence de cicatrisation | 12 | 10,3 |
| Non évaluable | 12 | 10,3 |
| Non précisée | 17 | 14,5 |
| Total | 117 | 100 |

3.2.2.3. Caractéristiques des patients présentant un échec thérapeutique

Les 12 patients qui n'ont pas cicatrisé avaient un âge moyen à 41 ans avec un sex-ratio de 1,2 en faveur des hommes. Un tabagisme a été retrouvé chez la moitié d'entre eux (45,5%). Une prise d'AINS concernait 4 patients sur les 11. La durée moyenne de la maladie était de 4,3 ans et la quasi totalité des malades ne présentait aucun antécédent de complication (10 cas sur 11). La MUD était active chez 8 patients. Un traitement par OAC 7 était donné dans 81,8% des cas (9 cas sur 11) et le délai interfibroscopies moyen était de 58,5 jours.

3.2.3. Efficacité sur l'éradication

3.2.3.1. Critère histologique *H pylori*

• *Sur la population totale*

En *per protocole*, l'effectif a été rapporté à la population ayant à la fois un contrôle endoscopique et une histologie: soit 92 patients au total.

En ITT l'effectif a été rapporté à la population totale mais en ne tenant pas compte des 11 patients qui ont eu une fibroscopie de contrôle sans histologie disponible (faux perdus de vue) : soit 106 patients.

En *per-protocole* il a été obtenu un taux de **79,3%** (73/92) de succès de l'éradication.

En intention de traiter le taux de succès était de **68,9%** (73/106).

• *Selon le critère vérification du traitement*

Le taux d'éradication en ITT est beaucoup plus faible dans le groupe « traitement non vérifié » (81,6%) que dans le groupe « traitement vérifié » (76,7%) (Tableau XIV).

Tableau XIV - Eradication en fonction des groupes de vérification du traitement.

| | Total | Vérification | Pas de vérification |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <i>Per protocole</i> | 79,3% (73/92) | 81,6% (40/49) | 76,7% (33/43) |
| ITT | 68,9% (73/106) | 75,5% (40/53) | 62,3% (33/53) |

3.2.3.2. Corrélation entre les différents critères d'éradication

• *H pylori* et test à l'uréase

Parmi les 100 patients qui ont bénéficié d'un test à l'uréase, 88 avaient un résultat négatif, 12 avaient un test positif.

Un test à l'uréase négatif est corrélé à l'absence histologique de *H pylori* dans 69 cas sur 90 soit 77% (Tableau XV). Ces deux critères sont positifs de façon concomitante dans 9% des cas (8/90).

Tableau XV- Corrélation entre le résultat histologique et le test à l'uréase

| Test à l'uréase | test à l'uréase Négatif | test à l'uréase Positif | TOTAL |
|------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Histologie | | | |
| Hp Négatif | 69 (86,3%) (97,2%) | 2 (20%) (2,8%) | 71 (100%) |
| Hp Positif | 11 (13,7%) (57,9%) | 8 (80%) (42,1%) | 19 (100%) |
| TOTAL | 80 (100%) | 10 (100%) | 90 |

• ***H pylori et score d'éradication***

Le score a pu être établi chez 90 patients. En fonction de ce score, une éradication a été obtenue dans 78,9% des cas (71/90), ce qui correspond à 21,1% d'échecs.

Le taux de succès obtenu d'après le score était superposable à celui obtenu selon le critère histologique (Tableau XVI). Pour cette raison le score ne sera pas utilisé pour la recherche de facteurs associés au succès ou à l'échec de l'éradication.

Tableau XVI - Taux d'éradication en fonction des différents critères en *per protocole*.

| | % | % NON |
|----------------------------|------------------|------------------|
| | ERADIQUES | ERADIQUES |
| CLO-test | 88 | 12 |
| Histologie | 79,3 | 20,7 |
| Score d'éradication | 78,9 | 21,1 |

3.2.4. Les résultats histologiques

Au contrôle anatomopathologique les polynucléaires neutrophiles et l'atrophie étaient absents respectivement dans 68 et 56% des cas. Concernant la gastrite, elle était minime dans 34 cas sur 91 et sa topographie était antrale dans 72% des cas (Tableau XVII).

Tableau XVII - Critères histologiques

| Critères | | Effectifs | Pourcentages (%) |
|--------------------|------------------------|------------------|-------------------------|
| PNN | Non | 62/91 | 68,1% |
| Gastrite | Non | 31/91 | 34,1 |
| | Minime | 34/91 | 37,4 |
| | Modérée a forte | 26/91 | 28,5 |
| Atrophie | Non | 51/91 | 56 |
| Topographie | Antrale | 41/57 | 71,9 |
| | Pangastrite | 16/57 | 28,1 |
| Opérateur | 1 | 29/92 | 31,5 |
| | 2 | 47/92 | 51,1 |
| | Autres | 16/92 | 17,4 |

3.2.5. Corrélation entre éradication, symptômes et cicatrisation (Tableau VIII et IX).

Le succès sur la symptomatologie fonctionnelle (disparition totale) a été beaucoup plus important dans le groupe des patients « *H pylori* négatifs » que dans le groupe des patients « *H pylori* positifs », respectivement de 87,3% et 58,8% (Tableau XVIII).

Le taux de cicatrisation (Cicatrisation et amélioration nette) est presque identique dans les deux groupes.

**Tableau XVIII - Corrélations entre symptômes et éradication et
entre cicatrisation et éradication**

| | Hp - | Hp + | Total |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Symptômes | 71 | 17 | 88 |
| Disparition complète | 62/71 (87,3%) | 10/17 (58,8%) | 72/88 (81,8%) |
| Amélioration | 8/71 (11,3%) | 5/17 (29,4%) | 13/88 (14,8%) |
| Persistance | 1/71 (1,4%) | 2/17 (11,8%) | 3/88 (3,4%) |
| Cicatrisation | 62 | 15 | 77 |
| Cicatrisation | 40/62 (64,5%) | 7/15 (46,7%) | 47/77 (61%) |
| Amélioration nette | 14/62 (22,6%) | 5/15 (33,3%) | 19/77 (24,7%) |
| Absence de cicatrisation | 8/62 (12,9%) | 3/15 (20%) | 11/77 (14,3%) |

Tableau XIX

Corrélation entre évolution et cicatrisation

| Symptômes | Cicatrisation | | Amélioration | | Absence de cicatrisation | | Total |
|--------------------|---------------|----------------|--------------|----------------|--------------------------|----------------|------------------|
| | | | | | | | |
| Disparition | 44 | (65,7%) | 15 | (22,4%) | 8 | (11,9%) | 67 (80,7%) |
| | | (84,6%) | | (78,9%) | | (66,7%) | |
| Amélioration nette | 6 | (46,2%) | 3 | (23,1%) | 4 | (30,8%) | 13 |
| | | (11,5%) | | (15,8%) | | (33,3%) | (15,7%) |
| Persistance | 2 | (66,7%) | 1 | (33,3%) | 0 | (0%) | 3 (3,6%) |
| | | (3,8%) | | (5,3%) | | (0%) | |
| Total | 52 | (62,7%) | 19 | (22,9%) | 12 | (14,5%) | 83 (100%) |

3.3. Etude de l'observance et de la tolérance

Une bonne observance a été obtenue chez 90 patients. Les 27 patients, (dont 14 perdus de vue) chez qui l'information n'a pas été renseignée étaient presque tous de sexe masculin (24 sur 27). L'âge moyen était de 38 ans. Dans ce groupe, seuls 37% étaient tabagiques tandis que 48,1% de la population ne consommaient pas d'AINS. Le type de maladie le plus fréquent était la forme active (25 patients). Le traitement le plus fréquemment utilisé était le protocole OAC7 (63% des cas). Les données sur les effets secondaires ont pu être recueillies chez 76 patients. Parmi eux 67 (88,2%) n'avaient aucun effet secondaire. Les principaux effets secondaires mentionnés par les patients, le plus souvent minimes, étaient a type de diarrhée et de goût métallique dans la bouche.

3.4. Etude des facteurs associés au succès de l'éradication

3.4.1. Facteurs anamnestiques

Sur le plan anamnestique aucun facteur n'a été corrélé à l'efficacité ou à l'échec du traitement (Tableau XX).

La classe d'âges la plus représentée dans chaque groupe était la classe des 35-54 ans.

Le sex-ratio était de 3 chez les patients « *H pylori* négatifs » et de 2 dans le groupe des patients « *H pylori* positifs », toujours en faveur des hommes.

La proportion de non consommateurs d'AINS était supérieure à celle des consommateurs d'AINS dans chaque groupe. Cette même distribution était retrouvée dans l'étude de la consommation de tabac et celle des antécédents de complication, mais sans différence entre les deux groupes (succès ou échec).

La proportion de patients dont la MUD était ancienne (durée supérieure a 10 ans) était plus importante dans le groupe des patients « *H pylori* positifs »

(33% des cas) que dans le groupe des patients «*H pylori* négatifs » (15% des cas).

Tableau XX- Facteurs **anamnestiques**

| | | <i>Eradiqués</i> | <i>Non Eradiqués</i> | <i>p</i> | <i>Khi 2</i> |
|----------------------------|-------------------|------------------|----------------------|----------|--------------|
| Age | Moyen | 39,8 | 36,3 | 0,53 | 1,27 |
| | Classes d'âge | | | | |
| | 15 - 34 ans | 24/73 (33%) | 8/19 (42%) | | |
| | 35 - 54 ans | 39/73 (53%) | 10/19 (53%) | | |
| | > 55 ans | 10/73 (14%) | 1/19 (5%) | | |
| Sexe | Masculin | 54/73 (74%) | 12/19 (63%) | 0,35 | 0,87 |
| | Féminin | 19/73 (26%) | 7/19 (37%) | | |
| Tabac | Non | 33/52 (63%) | 10/15 (67%) | 0,81 | 0,05 |
| | Oui | 19/52 (37%) | 5/15 (33%) | | |
| AINS | Non | 34/54 (63%) | 13/15 (87%) | 0,1 | 3,35 |
| | Oui | 20/54 (37%) | 2/15 (13%) | | |
| Durée de la maladie | Médiane : | 8 | 10 | | |
| | Classes : | | | | |
| | ≤ 1 an | 9/65 (14%) | 2/18 (11,1%) | 0,26 | 3,92 |
| | >1 an et ≤ 5ans | 27/65 (42%) | 4/18 (22,3%) | | |
| | >5ans et ≤ 10 ans | 19/65 (29%) | 6/18 (33,3%) | | |
| | >10 ans | 10/65 (15%) | 6/18 (33,3%) | | |
| Complications | Non | 60/67 (89,6%) | 13/18 (72,2%) | 0,3 | 2,51 |
| | Oui | 7/67 (10,4%) | 5/18 (27,8%) | | |

3.4.2. Données endoscopiques

Aucun aspect endoscopique à la FOGD 1 ne permettait de préjuger du résultat sur l'éradication (Tableau XXI).

La maladie active était la plus représentée dans les deux groupes avec une forte proportion d'ulcère.

La déformation non sténosante représentait pratiquement la moitié de l'effectif de chacun des deux groupes.

Tableau XXI- Facteurs endoscopiques

| | | <i>Eradiqués</i> | <i>Non Eradiqués</i> | <i>p</i> | <i>Khi 2</i> |
|-----------------------------|----------------------------|------------------|----------------------|----------|--------------|
| Type de maladie | Maladie active | 62/72(86%) | 15/17 (88%) | 1,0 | 0,05 |
| | Maladie quiescente | 10/72 (14%) | 2/17 (12%) | | |
| Lésions muqueuses | Ulcération | 51/72(71%) | 13/17 (76%) | 0,5 | 1,90 |
| | Erosion | 8/72 (11%) | 2/17 (12%) | | |
| | Congestion+Erythème | 7/72 (10%) | 0/17 (0%) | | |
| | Cicatrice+Normal | 6/72 (8%) | 2/17 (12%) | | |
| Déformation du Bulbe | Normal | 27/72 (37,5%) | 8/17 (47%) | 0,16 | 3,6 |
| | Déformation non sténosante | 32/72(44,4%) | 9/17(53%) | | |
| | Sténose | 13/72 (18,1%) | 0/16 (0%) | | |

3.4.3. Facteurs associés au traitement (Tableau XXII)

Seul le facteur période semblait corrélé à l'éradication. En effet, c'est à la deuxième période qu'il a été obtenu le taux d'éradication le plus important et le taux d'échec le plus faible, sans être associé toutefois à une significativité statistique.

La proportion de sujets observants était plus élevée en cas de succès (90%) qu'en cas d'échec (74%) mais sans atteindre un degré de significativité.

L'efficacité était deux fois plus importante lorsque le délai inter fibroscopies dépassait les 8 semaines.

La présence d'effets secondaires ne semblait pas associée à un succès ou à un échec de l'éradication.

Tableau XXII- Facteurs associés au traitement

| | | <i>Eradiqués</i> | <i>Non Eradiqués</i> | <i>p</i> | <i>Khi 2</i> |
|-------------------------------|------------------------|------------------|----------------------|-------------|--------------|
| Traitement | OAC | 58/73 (79%) | 16/19 (84%) | 0,64 | 0,22 |
| | *OAC+ | 15/73 (21%) | 3/19 (16%) | | |
| Périodes | 1 | 30/73 (41%) | 11/19 (58%) | 0,18 | 1,72 |
| | 2 | 43/73 (59%) | 8/19 (42%) | | |
| Délai inter fibros (D) | | | | | |
| | Moyenne | 60,3 | 56,8 | | |
| Classes | | | | | |
| | ≤ 6 sem | 17/72 (23,6%) | 3/17 (17,6%) | 0,10 | 4,60 |
| | 6sem <D≤8sem | 17/72 (23,6%) | 8/17 (47,1%) | | |
| | >8 sem | 38/72 (52,8%) | 6/17 (35,3%) | | |
| Observance | Bonne | 66/73 (90%) | 14/19 (74%) | 0,1 | 3,72 |
| | Mauvaise | 7/73 (10%) | 5/19 (26%) | | |
| Effets secondaires | Non | 51/57 (89%) | 10/11 (91%) | 1,0 | 0,02 |
| | Oui | 6/57 (11%) | 1/11 (9%) | | |

* OAC pendant 7 jours prolongée de 4 semaines d'Antisecretoires.

3.4.4. Les facteurs associés aux critères histologiques

Les critères histologiques que sont la gastrite, les polynucléaires neutrophiles et l'atrophie étaient associés à un taux d'échec plus important lorsqu'ils étaient présents et à un taux de succès plus élevé en leur absence (Tableau XXIII).

Concernant la topographie, la gastrite antrale était retrouvée en proportion élevée aussi bien en cas de succès qu'en cas d'échec.

Le taux d'échec le plus élevé était obtenu avec l'opérateur 1 (de l'HPD).

Tableau XXIII - Facteurs histologiques

| | | <i>Eradiqués</i> | <i>Non Eradiqués</i> | <i>p</i> | <i>Khi 2</i> |
|---------------------|-----------------|------------------|----------------------|----------|--------------|
| PNN | | | | | |
| | Absents | 58/72 (81%) | 4/19 (21%) | 0,000 | 24,51 |
| | Présents | 14/72 (19%) | 15/19 (79%) | | |
| Gastrite: | | | | | |
| | Absente | 30/72 (42%) | 1/19 (5%) | 0,001 | 13,08 |
| | Minime | 27/72 (37%) | 7/19 (37%) | | |
| | Modérée a forte | 15/72 (21%) | 11/19 (58%) | | |
| Atrophie: | | | | | |
| | Non | 44/72 (61%) | 7/19 (37%) | 0,05 | 3,59 |
| | Oui | 28/72 (39%) | 12/19 (63%) | | |
| Topographie: | | | | | |
| | Antrale | 30/40 (75%) | 11/17 (64,7%) | 0,5 | 0,63 |
| | Pangastrite | 10/40 (25%) | 6/17 (35,3%) | | |
| *Opérateur : | | | | | |
| | 1 | 19/73 (26%) | 10/19 (53%) | 0,07 | ,0,20 |
| | 2 | 41/73 (56%) | 6/19 (31%) | | |
| | 3 | 13/73 (18%) | 3/19 (16%) | | |

***Opérateur**

1 : Hôpital principal de Dakar

2 : Institut Mérieux de Lyon

3 : autre opérateur

TROISIEME

PARTIE :

DISCUSSION

1. Méthodologie

Dans ce chapitre, nous nous proposons de discuter tout d'abord, la méthode employée lors de cette étude, et ensuite d'aborder les caractères descriptifs de notre population d'ulcéreux.

1.1. Méthodes

L'efficacité du traitement par OAC est connue depuis les deux grandes études randomisées que sont MACH1 et MACH2 en 1996 et 1999 [55,56]. Depuis, cette efficacité a été contrôlée et revue à la baisse dans de nombreux pays occidentaux. Par conséquent, notre objectif était d'évaluer les résultats d'une pratique médicale validée et recommandée dans d'autres régions, et qui n'est pas forcément transposable dans nos pays où l'écologie bactérienne et les conditions socioéconomiques sont différentes. Pour ce faire, la méthodologie employée a été celle de l'étude rétrospective descriptive de pratique médicale. Certaines données ont donc pu manquer.

1.1.1. L'inclusion

On a inclus parmi tous les patients pris en charge pour MUD, ceux qui correspondaient à certains critères nous permettant d'évaluer correctement le schéma par OAC7, c'est-à-dire :

- des patients adultes avec une MUD,
- présentant une infection à *H pylori*,
- ayant reçu une prescription de OAC,
- et pour qui il avait été prévu un contrôle endoscopique.

➤ *Les patients devaient d'abord être des adultes ayant à la FOGD des lésions ulcéreuses duodénales actives ou quiescentes.*

En effet, notre travail intéressait les sujets adultes porteurs de maladie ulcéreuse duodénale.

➤ *Le deuxième critère était la positivité du test à l'uréase lors de cette FOGD.*

Depuis la Conférence de consensus de 1999, l'examen anatomopathologique est considéré comme le test le plus simple et le plus sensible pour le diagnostic d'infection à *H pylori* à partir de biopsies [19]. Toutefois, seul le test à l'uréase a été utilisé pour le diagnostic de l'infection et l'inclusion des patients car il permet « un diagnostic rapide après l'endoscopie autorisant, si cela est justifié, la prescription immédiate d'un traitement d'éradication » [19]. De plus, compte tenu de l'épidémiologie de *H pylori* au Sénégal avec une prévalence de 82,8% chez les sujets symptomatiques et de 76% chez les patients avec une endoscopie normale [64], la probabilité d'avoir inclus des sujets ulcéreux *H pylori* négatifs était très faible. D'autres malades avaient eu d'autres traitements, mais plus de 80% avaient reçu OAC 7.

➤ *Ensuite, un contrôle de l'efficacité par la réalisation d'une deuxième fibroscopie avait été prévu pour tous les patients.*

A l'issue du traitement, le contrôle de l'éradication n'est pas recommandé systématiquement chez les malades n'ayant plus de symptôme et sans facteur de risque mais s'il est nécessaire, le test à l'urée marquée au ¹³C, du fait de sa sensibilité et de son caractère non invasif, est la méthode de choix [19]. Seulement, ce test est actuellement non disponible. En outre, la MUD étant diagnostiquée le plus souvent à un stade évolué, parfois compliqué avec un taux de prévalence de *H pylori* très élevé, un contrôle à la fois de la cicatrisation et de l'éradication s'avère utile dans nos pays. Ainsi, nous avons utilisé pour l'évaluation l'examen invasif qu'est la FOGD avec biopsies pour deux raisons :

- d'abord pour avoir la certitude d'une guérison des lésions ulcéreuses,

- et ensuite pour contrôler l'éradication en vue de mettre en route éventuellement un traitement de deuxième ligne.

En effet, le but de la prise en charge de la MUD *H pylori* positive, est d'abord une éradication du germe, et en cas d'échec, de discuter en fonction des malades, la mise en œuvre d'une autre stratégie telle que le traitement d'entretien, la chirurgie ou l'abstention.

➤ *Les critères d'exclusion*

L'exclusion de la plupart des études des sujets à risque (tels que sujets âgés, sous AINS, avec antécédent de complication ulcéreuse) ne permet pas de se faire une idée sur l'efficacité du traitement chez eux [84]. Dans notre étude seuls les patients en phase de complication aiguë, les ulcères gastriques et les patients ayant reçu un traitement antibiotique dans le mois précédant ont été exclus. Ce qui permet de la rendre reproductible dans tous les cas d'UD non compliqués.

En réalité, l'inclusion ayant été faite en rétrospectif, tout patient, quelque soit son mode de présentation, était inclus dès lors qu'il avait satisfait aux critères. De ce fait, les patients n'ayant pas eu une fibroscopie de contrôle malgré la prescription de l'examen, ont quand même été inclus, pour se mettre dans la situation en intention de traiter (Cf. infra).

1.1.2. L'analyse du recueil des données

Tous nos patients ont été vus par le même praticien. Les données épidémiologiques, obtenues en rétrospectif correspondent aux données recueillies pour chaque patient en pratique clinique quotidienne. Le même type de traitement a été prescrit, puis expliqué de la même façon lors d'une deuxième consultation qui était gratuite. Lors de cette consultation programmée à 24 heures de la première :

- il était d'abord vérifié que le traitement était complet ;

- ensuite, étaient expliqués l'intérêt du traitement et la posologie des médicaments ;
- et enfin, les patients étaient informés sur la survenue éventuelle d'effets secondaires en leur assurant la possibilité d'une consultation en urgence en cas d'intolérance.

Cette vérification du traitement lors d'une consultation spéciale, permettait d'avoir la certitude de l'acquisition des médicaments. Les patients revus qui n'avaient pu se procurer les médicaments se sont vus proposer un autre traitement de leur ulcère.

C'est ainsi que nous avons réparti et étudié nos patients en fonction de la vérification ou non du traitement avec un groupe de patients dont le traitement complet a été vérifié et correctement expliqué et un autre dont le traitement n'a pas été vérifié.

1.1.3. Le contrôle d'efficacité

Jusqu'à 4 semaines après leur administration, les traitements éradicateurs n'entraînent qu'une clairance du germe. Il est recommandé actuellement d'effectuer le contrôle de l'éradication à la huitième, voire à la douzième semaine après la fin de l'éradication. Dans notre étude, les résultats peuvent être considérés comme fiables car le contrôle a été réalisé à partir de la quatrième semaine suivant la fin du traitement avec un maximum de sujets contrôlés après 8 semaines (47% des cas). Dans l'étude multicentrique réalisée en Afrique et en Asie, le contrôle a été effectué entre la quatrième et la sixième semaine, ce qui a pu entraîner une certaine surestimation de l'efficacité [35].

Les tests les plus recommandés pour un contrôle du fait de leurs meilleure sensibilité et spécificité, sont le test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C, la culture et l'histologie [19]. Cependant, les deux premiers ne sont pas utilisables en pratique clinique quotidienne au Sénégal. Par conséquent, nous avons préféré utiliser les deux moyens les plus accessibles que sont le test à

l'uréase et l'examen anatomopathologique. En outre l'utilisation de deux méthodes diagnostiques améliore également la sensibilité et la spécificité du contrôle [18]. Notre contrôle satisfait donc aux exigences en la matière. Les moyens diagnostiques utilisés dans l'étude multicentrique Afrique-Asie ont été le test à l'uréase associé à l'examen direct d'une biopsie gastrique et /ou au test respiratoire [102]. Dans les études réalisées dans les pays occidentaux, le test respiratoire à l'urée ^{13}C a été largement utilisé dans les essais thérapeutiques réalisés ces dernières années bien qu'il ait été démontré que la pratique du seul test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C entraîne une légère sous-estimation des taux d'éradication.[24].

Lors de la fibroscopie, les biopsies ont été effectuées à 4 cm du pylore avec au minimum deux biopsies de siège antral et deux au niveau fundique.

Après biopsie, le test à l'uréase était effectué localement à partir d'un gel préparé de façon artisanale et laissé à une température de 37°C ; il aurait la même sensibilité que les kits fabriqués industriellement.

L'examen anatomopathologique a une sensibilité et une spécificité proches de 95% qui dépendent du nombre de biopsies et de l'expérience de l'observateur [18]. Nos biopsies ont été examinées par plusieurs anatomopathologistes. Deux d'entre eux ont réalisé plus des 4/5èmes des examens. Il est à noter qu'aucun des opérateurs n'était informé du résultat du contrôle endoscopique afin d'éviter toute influence sur les résultats.

En définitive nous sommes ici dans une étude d'évaluation de pratique clinique et non pas dans un essai clinique. Les objectifs et la méthodologie ne sont donc pas les mêmes.

1.1.4. L'analyse des données

Dans de nombreuses études, les résultats (souvent des résumés) sont fréquemment présentés en analyse *per protocole* et non en intention de traiter

(ITT). Or les abandons de traitement sont nombreux (de 8 à 13%) [84] et il a été démontrée que ce biais est responsable d'une surestimation des taux d'éradication de 10 % pour les trithérapies [77]. Dans ce travail, le taux d'efficacité a été présenté aussi bien en *per protocole* qu'en ITT. De plus, le taux de perdus de vues à 12% étant non négligeable, l'étude en ITT a permis une meilleure évaluation du traitement remis dans son contexte.

L'analyse en *per protocole* qui a été faite chez les malades évalués, a permis d'étudier l'efficacité intrinsèque du traitement. En ITT, tous les patients ont été pris en compte, même les perdus de vue car on considère que les patients non revenus sont en situation d'échec. Seuls 11 patients qui avaient bénéficié d'un contrôle endoscopique sans avoir pu récupérer leur résultat histologique ont été exclus de l'analyse en ITT. En effet, ces patients, bien que n'ayant pas tous les critères de jugement, ne sont pas en situation d'échec étant donné qu'ils sont revenus pour un contrôle endoscopique.

L'analyse de notre population a montré un taux de perdus de vue de 12%. L'étude en fonction des groupes de « vérification thérapeutique » a révélé un taux de perdus de vue plus important dans le groupe de patients « à traitement non vérifié ». Cette différence assez significative pourrait avoir plusieurs explications :

- coût élevé du traitement chez des patients à qui l'intérêt du traitement n'a pas été bien expliqué ;
- apparition d'effets indésirables ;
- échec du traitement sur le plan fonctionnel chez des patients dont les médicaments ont été mal délivrés ;
- ou tout simplement guérison de la symptomatologie chez des patients qui ne trouveraient plus l'intérêt d'une fibroscopie de contrôle.

Il aurait dès lors été intéressant de retrouver ces patients pour déterminer les raisons de cet arrêt de suivi, en vue d'une amélioration de nos méthodes de pratique quotidienne.

De plus, les 11 patients qui ont bénéficié d'une fibroscopie de contrôle mais dont l'histologie n'était pas disponible se retrouvent tous dans le groupe des patients dont le traitement n'a pas été vérifié. Ceci est tout simplement dû à un effet du hasard.

1.2. Malades

1.2.1. L'échantillonnage

La maladie ulcéreuse duodénale (MUD) est une pathologie très fréquemment retrouvée lors des consultations de gastro-entérologie, mais également de médecine générale du fait de l'accès plus facile au moyen de diagnostic qu'est la fibroscopie. En ce sens l'hôpital principal de Dakar (HPD), cadre exclusif de notre travail, ne déroge pas à cette règle. En effet, une étude rétrospective réalisée dans cet hôpital en 2002 a révélé que sur 1612 endoscopies hautes réalisées chez des adultes, 167 avaient permis de retrouver un ulcère duodéal (UD), soit un taux de prévalence de 11% dans l'année [74].

Dans notre étude, 117 patients ont été inclus en 31 mois. Ceci correspond à un effectif de 45 patients/an, soit 27% des ulcères duodénaux diagnostiqués tous les ans à l'HPD. C'est dire que nos inclusions, faites par un praticien unique, regroupent le quart des UD vus à l'HPD. Ce qui correspond à un nombre non négligeable, étant donné que l'étude ne concernait pas tous les UD. En effet les patients inclus:

- étaient des sujets adultes n'ayant aucune contre-indication à la fibroscopie ;
- présentaient une MUD avec à l'endoscopie initiale, une lésion active ou quiescente ;
- étaient porteurs d'une infection à *H pylori* mise en évidence par un test à l'uréase positif ;

- avaient reçu une ordonnance de OAC7, avec ou sans antiseécrétoire complémentaire ;
- avaient été programmés pour une endoscopie de contrôle à l'issue du traitement ;
- n'avaient pas reçu d'antibiotiques dans le mois précédent (par contre, un traitement par antiseécrétoires dans le mois précédent ne constituait pas un critère d'exclusion).

Il faut ajouter à ces conditions le fait que la clientèle de l'HPD, qui est un centre hospitalier national de niveau III, n'est pas représentative de la population générale sénégalaise.

Notre effectif à 117 patients constitue plus de 80% des patients ulcéreux traités par ce praticien [communication personnelle]. En réalité, la trithérapie par OAC était le traitement proposé en première intention à tous les patients présentant une MUD. Cependant, devant l'impossibilité pour certains patients de se procurer ce traitement relativement coûteux, ils avaient été mis sous un autre protocole tel que la trithérapie par antiseécrétoire-amoxicilline-métronidazole ou alors un traitement antiseécrétoire seul.

La seule étude comparative réalisée dans quatre pays d'Afrique et d'Asie (Hong Kong, Pakistan, Taiwan, Afrique du Sud) a été effectuée sur un échantillon de 119 patients avec seulement 25 patients venant d'Afrique su Sud [100].

1.2.2. Description des malades

1.2.2.1. Données endoscopiques

La première fibroscopie diagnostique, a révélé dans 89,5% des cas une maladie ulcéreuse active. Le délai d'attente avant la réalisation d'une FOGD et la possibilité de cicatrisation spontanée de l'ulcère peuvent

expliquer le fait que l'ulcère soit cicatrisé ou en voie de cicatrisation au moment de l'examen, et qu'une lésion quiescente soit retrouvée.

La proportion de déformations bulbaires à l'endoscopie était de 46,5%. La physiopathologie de la MUD associée à *H pylori* pourrait expliquer cette proportion élevée de déformations bulbaires chez des patients ayant souvent un long passé ulcéreux. De plus l'accès aux soins étant difficile, la plupart des patients consulte tardivement. En Europe, le diagnostic se fait souvent très tôt devant des épigastralgies, ou un syndrome dyspeptique aspécifique ou lors d'une complication.

Le recueil systématique de certaines données cliniques a permis de décrire les facteurs épidémiologiques associés à l'ulcère.

1.2.2.2. Données épidémiologiques

- L'âge

Dans notre échantillon l'âge moyen était de 39 ans avec des extrêmes de 15 et 82 ans. En effet, l'ulcère reste encore dans nos pays une maladie de l'adulte jeune. Ce résultat est comparable à celui de Seck qui avait retrouvé lors de son étude réalisée en 2001, une moyenne d'âge à 36 ans avec des extrêmes de 13 et 82 ans [85]. La seule étude multicentrique d'évaluation thérapeutique réalisée en Afrique et en Asie en 2000, avait inclus une population dont l'âge se situait entre 18 et 80 ans [100].

Par contre dans les pays développés, la MUGD devient de plus en plus une maladie des personnes âgées [81]. Cette différence remarquable pourrait avoir deux explications possibles :

- une plus importante contamination par *H pylori* chez les personnes entre 60 et 80 ans dans les pays occidentaux (effet de cohorte) [81], alors que dans nos régions la prévalence de l'infection à *H pylori* reste élevée à tout âge ;

- une prise plus importante d'AINS et d'aspirine chez les personnes âgées en Occident [81].

- **Le sex-ratio**

Dans les pays occidentaux, le sex-ratio chez les ulcéreux duodénaux est passé dans les trois dernières décennies de 3-4 à 2 en faveur des hommes [81]. L'augmentation de la consommation de tabac chez la femme et sa diminution chez l'homme dans les 20 dernières années est une hypothèse pouvant expliquer de cette tendance à la diminution [81]. Dans notre population, le sex-ratio homme /femme de 3, quasiment identique à celui de l'étude de Seck où il était de 2,96 [85], témoigne des conditions sociales différentes. De fait, en raison de la religion et des contraintes sociales encore très vivaces dans nos régions, la consommation féminine de tabac n'est pas encore très répandue.

- **Le tabagisme**

Pendant très longtemps, le tabac était considéré comme un facteur favorisant la survenue d'ulcère. Dans notre étude, la proportion de tabagiques était de 39% (32 sur 83). Ce chiffre est un peu plus élevé que les 21,1% de tabagiques (27 sur 128) trouvés par Seck [85]. Cette différence de taux, si tant est qu'elle est significative, traduit sans doute une différence de population.

- **Les antécédents de consommation d'AINS**

Les AINS sont considérés comme un facteur ulcérogène indépendant de *H pylori* [19]. Une méta-analyse publiée en 2002 a confirmé l'effet additif de l'infection à *H pylori* et des AINS dans l'augmentation du risque de lésions ulcéreuses gastroduodénales [38]. Dans notre travail, le taux de patients ulcéreux ayant des antécédents de consommation d'AINS est de 30% (26/87). Dans les pays occidentaux, les AINS sont responsables d'à peu près 25% des ulcères surtout chez les personnes âgées dont la consommation en AINS est plus

importante [81]. Dans les PED, la prévalence des ulcères dus aux AINS n'a pas été étudiée. On peut toutefois supposer que dans notre population, le rôle des AINS a été de révéler, réveiller ou compliquer une MUD préexistante. Cependant, dans le cas où l'ulcère serait induit par ces AINS, la mise en évidence d'une infection à *H pylori* rend licite le traitement d'éradication [19].

- **La durée de la maladie**

Dans notre échantillon, la durée moyenne de la maladie était de 7,9 ans avec 39,4% des patients qui présentaient une durée comprise entre 1 et 5 ans, et 49,1% dont la durée de la maladie était supérieure à 5 ans. Cette distribution se rapproche de celle de Seck qui avait trouvé une prédominance de la classe des « 1 à 5 ans » à 47,2% [85]. Cette prédominance de maladie semi-récente serait en faveur d'une facilitation de l'accès de la population aux systèmes de santé.

En définitive, notre population correspond au type même de l'ulcéreux rencontré dans les pays en développement. Il s'agit d'un adulte jeune, de sexe masculin dans 1 cas sur 3, tabagique dans 39% des cas, avec des antécédents de consommation d'AINS dans un tiers des cas, et dont l'examen endoscopique révèle le plus souvent une MUD active qui a duré plus de 5 ans et vue au stade de déformation.

2. Les résultats

2.1. L'efficacité

2.1.1. L'efficacité sur l'éradication

Un traitement éradicateur « idéal » devrait avoir un taux de succès de plus de 90% en analyse *per protocole* et au delà de 80% en ITT [81]. Le taux d'efficacité obtenu ici a été de **79,3%** (73/92) en *per protocole* et de **68,9%** (73/106) en ITT. Ce résultat global a cependant pu être amélioré en se mettant

dans les conditions d'étude des essais cliniques grâce à la vérification de l'acquisition du traitement. En effet, le taux d'efficacité dans le groupe des patients dont le traitement a été vérifié était de **81,6%** (40/49) en *per protocole* et de **75,5%** (40/53) en ITT. Alors que dans le groupe des patients dont le traitement n'a pas été vérifié, le taux de succès en analyse *per protocole* était de **76,7%** et de **62,3%** en ITT. La différence entre ces taux obtenus en ITT est liée au fait qu'il existe plus de perdus de vue dans ce dernier groupe qui n'a probablement pas pu acheter le traitement et qui ne s'est pas représenté.

L'analyse de ces résultats nous place certes en deçà des taux de plus de 90% de succès obtenus en *per protocole* lors des grandes études MACH1 et MACH2 [55,56]. Cependant, comparés aux études nationales européennes et même américaines, nos taux en *per protocole* sont tout à fait comparables à certains : 82% en Europe du nord [54], et même supérieurs à d'autres résultats tels que les taux de 59, 72 et 75% retrouvés respectivement en Italie [77] au Royaume Uni [77] et aux Etats-Unis. En France, les études multicentriques réalisées ont trouvé des taux d'éradication de l'ordre de 61 à 75% [55]. Par contre, en Afrique très peu de travaux ont été effectués pour le contrôle de l'efficacité de la trithérapie par OAC. La seule grande étude publiée, réalisée en Asie et en Afrique (25 patients sud africains) avait retrouvé un taux d'éradication de 85% (93/109) en *per protocole* et de 80% (94/117) en ITT.

2.1.2. L'efficacité sur les symptômes

Sous traitement médical, les douleurs disparaissent en quelques jours [81]. En analyse *per protocole*, près de 81 % de nos patients ont constaté une disparition de leur symptomatologie douloureuse avec un taux d'amélioration de 15% et seuls 4% des patients ont déclaré avoir toujours mal. Ces chiffres sont identiques aux résultats de l'étude réalisée en Afrique et en Asie avec des taux de guérison, d'amélioration et d'échec respectivement de 81%, 19% et 0%. Cependant, la légère différence de résultats observée en ITT, avec des taux de

guérison, d'amélioration et d'échec respectivement de 74%, 18% et 8% dans cette étude contre 67%, 13% et 20% dans la nôtre, peut être expliquée par le fait que dans notre étude, les patients perdus de vue ont été plus nombreux.

Malgré la disparition de la MUD après l'éradication de *H pylori*, près de 40% des malades conservent des manifestations douloureuses [19]. Parmi nos patients « *H pylori* négatifs » au contrôle histologique, 87,3% ont eu une disparition de leur symptomatologie, et seuls 1,4% des patients n'ont ressenti aucune amélioration. Par contre, chez les patients « *H pylori* positifs », la proportion de patients qui présentaient une persistance de la douleur était de 11,8%.

2.1.3. Efficacité sur la cicatrisation

Chez nos patients, le taux de cicatrisation (guérison ou amélioration nette des lésions endoscopiques) après traitement par OAC7 était de 86,4% (76/88) en *per protocole* et de 72,4% (76/105) en ITT. Cet effet du traitement sur la cicatrisation était légèrement supérieur dans l'étude Afrique-Asie [100] où les taux de cicatrisation obtenus en *per protocole* et en ITT étaient respectivement de 94% et 85%.

L'éradication présenterait également comme bénéfice non négligeable, une augmentation de la vitesse de cicatrisation [81]. Ainsi, le taux de cicatrisation à 6 semaines est passé de 75% dans le groupe recevant seulement un traitement classique par un antiseécrétoire à 92% dans celui recevant une trithérapie anti-*H pylori* de 7 jours [81]. Dans notre travail, le succès sur la cicatrisation a été obtenu chez 88,9% des patients « *H pylori* négatifs » contre 81,3% chez les patients « *H pylori* positifs ». Notre étude ne nous permet donc pas de conclure quant au rôle joué par l'éradication sur la vitesse de cicatrisation. Mais les résultats obtenus sont au moins aussi bons que ceux obtenus classiquement avec le seul traitement antiseécrétoire de l'ulcère.

2.2. Observance et tolérance

L'observance thérapeutique est sans doute un facteur d'échec important déjà mis en évidence dès 1992 par Graham et al [28]. Dans les essais cliniques, le traitement est contrôlé et compté à l'issue car le défaut d'observance est difficile à évaluer et à mettre en évidence chez un patient qui s'en défend [22,30]. En France, il a été récemment montré que le taux d'éradication de *H pylori* était de 76% chez les patients dont l'observance était supérieure à 90% [81]. Dans notre étude, nous avons obtenu un taux d'éradication satisfaisant (79,3% en *per protocole*), mais nous n'avons pu vérifier à la fin du traitement la prise effective de la totalité des médicaments. Par conséquent, nous n'avons pas de certitude quant à l'observance parfaite du traitement. Cependant, les 90 patients pour qui cette donnée a été renseignée, ont tous déclaré une bonne observance sans arrêt thérapeutique. Un autre argument lié aux conditions socioéconomiques milite en faveur d'une bonne observance : dans un pays où le revenu est relativement faible, on peut penser qu'un patient qui a pu se procurer un traitement coûteux s'évertuera à prendre la totalité de ce traitement. Dans l'étude africaine et asiatique, l'observance a été évaluée et plus de 90% des sujets avaient pris plus de 90% du traitement [100]

Les raisons d'une mauvaise observance sont nombreuses. Dans la littérature elle est en partie liée aux effets secondaires qui surviennent dans 5 à 20% des cas, n'occasionnant qu'exceptionnellement un arrêt du traitement[24]. Dans notre travail, neuf (9) patients sur les 76 chez qui cette information a été renseignée, s'étaient plaints d'effets secondaires, soit 11,8%. D'autre part, parmi les 7 patients s'étant plaint d'effets indésirables et chez qui le traitement a été évalué, aucun n'a déclaré un arrêt thérapeutique et seul un patient a été en échec du traitement. La mauvaise observance dans notre travail ne saurait par conséquent être expliquée par la survenue d'effets secondaires. Une étude de cette tolérance sur un effectif plus large serait souhaitable pour une meilleure évaluation de ce traitement.

Dans l'étude MACH 1 [56], les effets indésirables les plus fréquents observés au cours du traitement d'éradication de *H pylori* par OAC, obtenus selon un questionnaire remis à 110 patients et portant spécifiquement sur les symptômes et les effets secondaires après une semaine de traitement a révélé la survenue de :

- diarrhée ou selles molles dans 30,8% des cas ;
- troubles du goût dans 24,6% des cas ;
- flatulences dans 7,7% des cas ;
- céphalées dans 8,5% des cas ;
- nausées dans 3,9% des cas.

Nous n'avons pu déterminer la proportion de chaque effet indésirable dans notre échantillon mais la population interrogée avait surtout noté l'apparition de diarrhée modérée et de goût métallique de la bouche. Dans l'ensemble, ce traitement reste donc un traitement bien toléré.

2.3. Facteurs associés au succès ou à l'échec de l'éradication

Le pourcentage d'échec de 20,7% obtenu en analyse *per protocole* nous a amené à rechercher parmi les caractères descriptifs de notre échantillon ceux qui pourraient être associés à ces échecs.

En pratique, les deux principaux facteurs influençant l'efficacité des traitements éradicateurs sont l'observance du traitement et les résistances bactériennes [18]. En dehors de ces facteurs principaux, la prise d'aspirine ou d'AINS, l'intoxication tabagique constituent des facteurs de résistance au traitement médical usuel [81].

2.3.1. La résistance bactérienne

Décrite in vitro pour les cinq groupes d'antibiotiques utilisés, (nitroimidazolés, macrolides, fluoroquinolones, rifampicine et même amoxicilline récemment), la résistance acquise primaire ou secondaire à un antibiotique dépend de l'épidémiologie régionale, et de la fréquence d'utilisation de ces produits dans les traitements prophylactiques [81]. Ainsi les taux de résistance progressivement croissants de *H pylori* à la clarithromycine ne sont valables que pour les pays occidentaux où la fréquence d'administration de ces produits est beaucoup plus importante. Nous n'avons certes pas pu, dans le cadre de cette étude, déterminer le taux de résistance des produits prescrits :

- d'abord parce que ce n'était pas l'objet de cette étude qui nous le rappelle est une étude descriptive de pratique médicale ;
- et ensuite en raison du coût élevé et de la difficulté de mise en place d'une pareille étude.

Cependant les résultats de l'étude de la sensibilité de *H pylori* aux antibiotiques réalisée au Sénégal en 2001 ont révélé une sensibilité des souches isolées de 100% à l'amoxicilline [85]. La clarithromycine n'a pu être testée lors de cette étude. Cependant des études menées au Nigéria et au Brésil ont retrouvé une résistance à la clarithromycine respectivement dans 13% (sur 55 isolats testés) et 12% (sur 202 isolat testés) des cas (Tableau IV JMD). Ces taux sont beaucoup plus élevées que le taux global européen : 3% ou encore le taux obtenu aux Etats-Unis de 6% (Tableau IV JMD), mais identique aux taux français qui sont de 13% [48].

La résistance primaire à la clarithromycine entraîne une réduction des taux d'éradication de plus de 40% [19], voire même de 54% dans certaines études [24]. Il serait donc intéressant dans des études ultérieures de déterminer la résistance de *H pylori* à la clarithromycine dans notre pays et ceci afin de mieux appréhender l'effet du traitement par OAC.

2.3.2. L'observance thérapeutique

Le facteur observance a été étudié plus haut.

2.3.3. Autres facteurs

➤ *Le tabagisme*

Le tabagisme est un facteur d'échec clairement démontré [25,48,73,79]. Une des hypothèses formulées serait que le tabagisme peut moduler l'activité de l'isoenzyme spécifique du cytochrome P450 (CYP2C19) impliqué dans le métabolisme des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou de certains antibiotiques [92,102]. Dans notre travail l'échec thérapeutique est associé à un tabagisme dans 33% des cas ($p=0,8$). Cependant aucune conclusion ne peut être tirée car la proportion de sujets tabagiques est identique dans le groupe des patients « H pylori négatifs » au contrôle histologique (37%).

➤ *La consommation d'AINS*

Chez nos patients, l'antécédent de consommation d'AINS ne semble également pas liés à l'échec de l'éradication. En effet, la distribution des patients présentant cet antécédent est quasiment identique dans les deux groupes (échec et succès du traitement).

➤ *Le sexe et l'âge*

Le sexe et l'âge ne sont généralement pas considérés comme des facteurs prédictifs du résultat thérapeutique [28]. Cependant nos résultats ont révélé un sex-ratio de 2,8 en cas de succès contre 1,7 en cas d'échec thérapeutique. La proportion de sujets de sexe féminin semble donc plus importante dans le groupe des patients en échec thérapeutique. Aucune explication ne pourrait être fournie à notre niveau, probablement un effet du hasard. Cependant cette donnée demanderait à être vérifiée.

En ce qui concerne l'âge, nous avons la même répartition par classes d'âges dans les deux groupes, et l'étude des moyennes a révélé une moyenne d'âge sans différence statistique (36 ans en cas d'échec contre 40 ans en cas de succès). Ainsi le facteur âge n'est pas lié à un échec dans notre travail.

➤ ***L'ancienneté de la MUD***

La proportion de patients avec une maladie ancienne (plus de 5ans d'évolution) est plus importante en cas d'échec du traitement (67%) qu'en cas de succès (44%). Cependant il n'y a pas de significativité statistique.

➤ ***La période***

La proportion des patients inclus durant la deuxième période est plus importante dans le groupe des patients en succès thérapeutique. Ce qui est très probablement dû à une gestion différente des malades. En effet, les traitements étant vérifiés de façon plus systématique, on pouvait être assuré de l'acquisition de la totalité du traitement, avec donc une amélioration de l'observance.

➤ ***Les antécédents de complication de la MUD***

L'existence d'antécédents de complication de la MUD n'est pas prédictif d'un échec du traitement car il y a presque autant de patients présentant ces antécédents dans les deux groupes (succès ou échec).

➤ ***Les facteurs endoscopiques***

Le type de MUD et la déformation bulbaire ne sont pas prédictifs d'un succès ou d'un échec. La maladie active et la déformation non sténosante sont les plus représentées dans les deux groupes avec une forte proportion d'ulcères.

➤ ***Le délai interfibroscopies***

La moyenne des délais est identique dans les deux groupes. Cependant l'analyse par groupes de délais révèle :

- un échec plus marqué pour un contrôle endoscopique entre 6 et 8 semaines,

- le taux de succès est plus important (53%) lorsque le contrôle est réalisé à plus de 8 semaines.

➤ *Les facteurs histologiques*

La présence de PNN, de gastrite et d'atrophie était associée à un taux d'échec plus important ; alors que lorsqu'ils n'étaient pas retrouvés à l'examen anatomopathologique, le taux de succès était plus élevé. Ceci est probablement lié au fait que la gastrite et l'atrophie s'améliorent avec l'éradication de *H pylori*.

3. Commentaires

L'analyse des caractères de la maladie ulcéreuse duodénale montre un profil légèrement différent de celui rencontré dans la plupart des pays occidentaux où le traitement par OAC a été évalué. En effet, la maladie est le plus souvent diagnostiquée à un stade évolué. Malgré ce contexte différent, l'étude de l'efficacité de la trithérapie par OAC sur l'éradication de *H pylori* révèle un taux de succès superposable, parfois même supérieur à celui de certaines grandes études européennes. Par conséquent, ce traitement peut être considéré comme tout à fait adapté, donc recommandable dans les cas d'ulcères associés à *H pylori* retrouvés dans nos régions.

Toutefois, il serait intéressant de comparer cette trithérapie en terme d'avantages et d'inconvénients, aux anciens traitements disponibles à savoir le traitement d'entretien au long cours par antisécrétoires et à la chirurgie (Tableau XXI). Il est à noter toutefois l'avantage non négligeable de l'éradication qui permet de réduire la récurrence ulcéreuse passant de 67 à 6%. Des travaux sur le sujet ont montré un taux de récurrence globale entre 3,3% (Chine) et 24,1%

(Turquie) dans les PED à forte prévalence de *H pylori* dans la population générale (Tableau I).

Etant donné un taux de résistance au métronidazole avoisinant les 90% au Sénégal [85], on pourrait supposer une supériorité du traitement par OAC par rapport aux trithérapies substituant la clarithromycine par au métronidazole. Néanmoins, une résistance in vitro n'est pas toujours responsable de résistance acquise in vivo.

Actuellement, le problème qui reste non résolu est celui de la pérennité du résultat du traitement en raison du risque de réinfection, étant donné le fort taux de prévalence de l'infection à *H pylori* dans nos régions. En effet, en cas de réinfection importante, il se poserait la question de savoir si l'éradication trouve sa place en Afrique. Si oui, le traitement par OAC est-il le plus adapté ?

La réinfection a fait l'objet de plusieurs études, mais nombre d'entre elles ont confondu réinfection et résurgence. La recrudescence ou résurgence correspond à la récurrence d'une infection insuffisamment traitée, alors que la réinfection traduit une recontamination de la muqueuse gastrique. La revue de la littérature a révélé des taux de réinfection variables. Le taux le plus faible, de 0,3%, a été obtenu par Mitchell en Chine sur un effectif de 184 patients dans un pays où la prévalence de l'infection est de 56% [H]. Hildebrand a obtenu dans une étude effectuée au Bangladesh sur 90 patients, un taux maximal de 18% de réinfection pour une prévalence de l'infection de 80% [G]. En Afrique, la réinfection n'a pas été réellement étudiée. C'est pour cette raison que trois attitudes sont à préconiser :

- tout d'abord confirmer ce taux de succès du traitement éradicateur par d'autres études effectuées sur des effectifs plus larges,
- ensuite essayer de trouver des protocoles moins coûteux, plus adaptés aux moyens économiques de la population,

- et enfin vérifier que le taux de réinfection n'est pas tel qu'il puisse compromettre la pérennité du bénéfice de l'éradication.

Il serait donc impératif, afin d'uniformiser nos pratiques cliniques :

- de faire une étude de la recontamination au Sénégal au moyen de méthodes non invasives, et ceci après s'être assuré du succès de l'éradication ;

- de mieux étudier l'efficacité des autres protocoles thérapeutiques de première ligne à savoir : les trithérapies par oméprazole-métronidazole-clarithromycine et oméprazole-amoxicilline-métronidazole proposée en alternative par la conférence de consensus française de 1999 en cas d'intolérance ou de forte prévalence de résistance à la clarithromycine.

Tableau XXI – Avantages et inconvénients des différentes méthodes modifiant l'histoire naturelle de la MUD.

| | Avantages | Inconvénients |
|---|---|--|
| Eradication de <i>H pylori</i> par OAC 7 | <ul style="list-style-type: none"> • « Guérison » définitive ? • Bonne observance • Effets secondaires rares Réduction du taux de récurrences et de complications | <ul style="list-style-type: none"> • Réinfections possibles • Non reproductible en cas d'échec |
| TTT d'entretien | <ul style="list-style-type: none"> • Très bonne tolérance • Toujours possible | <ul style="list-style-type: none"> • Effet uniquement « suspensif » Difficulté d'observance à long terme |
| Chirurgie | <ul style="list-style-type: none"> • Guérison | <ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires fonctionnels gênants Rechutes possibles |

Conclusion

La découverte en 1983 de l'infection à *Helicobacter pylori*, bactérie à gram négatif associée à de nombreuses pathologies digestives, a profondément modifié les concepts physiopathologiques et thérapeutiques de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. Aujourd'hui, les rapports entre cette maladie et l'infection sont mieux connus.

Le réservoir du germe est essentiellement humain avec une transmission se faisant surtout sur le mode oro-oral ou oro-fécal. Si dans les pays occidentaux l'infection semble régresser dans la population générale, la prévalence reste encore très élevée dans les pays en développement du fait de conditions socio-économiques et environnementales encore précaires. Le mécanisme de la maladie ulcéreuse duodénale (MUD) associée à *Helicobacter pylori* est dominé par les modifications de la sécrétion acide gastrique et la métaplasie gastrique duodénale. Le diagnostic de l'infection repose sur des méthodes directes et indirectes.

Le traitement de nos jours est celui d'une maladie infectieuse reposant sur une éradication du germe au moyen d'associations médicamenteuses. La recommandation actuelle est l'association de deux antibiotiques à un antisécrétoire permettant de potentialiser leur action. Plusieurs protocoles ont été proposés mais celui qui semble le plus efficace et qui est recommandé par les conférences de consensus est la trithérapie par oméprazole, amoxicilline et clarithromycine administrée pendant 7 jours (OAC7). L'efficacité de ce traitement a été démontrée dans de nombreuses études dans les pays occidentaux. Cependant, dans nos régions caractérisées par l'importance de la prévalence de l'infection, et la facilité de sa transmission inhérente à nos conditions socioéconomiques il est tout à fait judicieux de se poser la question de savoir si les résultats des études occidentales sont transposables à nos

conditions d'exercice. Une seule grande étude a été réalisée en ce sens dans des pays d'Afrique et d'Asie en vue d'une évaluation de ce protocole.

Notre travail s'inscrit dans cette lancée avec comme objectifs d'évaluer l'efficacité de la trithérapie par OAC7 à l'hôpital principal de Dakar et de rechercher des facteurs associés à cette efficacité.

Pour ce faire, notre étude, rétrospective descriptive de pratique médicale, a inclus durant la période du 31 octobre 2001 au 18 mars 2004, des patients adultes ayant une maladie ulcéreuse duodénale avec une infection à *Helicobacter pylori* confirmée par un test à l'uréase positif, ayant été traitée par le protocole OAC7 avec ou sans antiseécrétoire complémentaire, et pour qui il a été prévu un contrôle endoscopique de la guérison et de l'éradication. Les patients inclus ont été répartis en deux groupes fonctions de la vérification ou non de l'acquisition de l'intégralité du traitement.

Au total 117 patients ont été inclus. Le contrôle endoscopique a pu se faire chez 103 d'entre eux avec un taux de perdus de vue de 12%. Le traitement a été vérifié chez 53 patients, parmi lesquels 49 ont pu bénéficier d'une évaluation complète. Parmi les 64 patients dont le traitement n'a pas été contrôlé, l'évaluation a pu se faire chez 43 patients, 10 patients ont été perdus de vue et 11 autres ont eu un contrôle endoscopique sans histologie disponible.

Les résultats du contrôle de l'efficacité thérapeutique étaient les suivants :

- une disparition complète de la symptomatologie fonctionnelle a été obtenue dans 81% des cas en analyse *per protocole* et dans 67,5% des cas en intention de traiter ;

- une cicatrisation a été obtenue dans 87,8% en *per protocole*, et dans 67,5% des cas en intention de traiter ;

- l'éradication de *H pylori* sur l'échantillon total a été obtenue dans **79,3%** des cas en analyse *per protocole*, et dans **68,9%** en intention de traiter. Dans le groupe des patients dont le traitement a été vérifié, les taux d'éradication en analyse *per protocole* et en intention de traiter ont été respectivement de **81,6%**

et de **75,5%**, contre **76,7%** et **62,3%** dans le groupe des patients dont le traitement n'a pas été vérifié.

L'étude des facteurs associés au succès ou à l'échec du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* a révélé les résultats suivants mais sans aucune significativité statistique :

- une mauvaise observance a été retrouvée chez 26 % des patients « en échec du traitement » alors qu'elle représentait seulement 10% des patients dont le traitement était un succès;

- la proportion de patients dont la durée de la maladie était ancienne (au delà de 5 ans d'évolution) était plus importante en cas d'échec du traitement (67%) qu'en cas de succès (44%);

- un contrôle endoscopique au delà de 8 semaines après la fin du traitement était retrouvé dans 53% des cas dans le groupe des « patients éradiqués »;

- la présence de PNN, de gastrite et d'atrophie était associée à un taux d'échec plus important, alors que leur absence était corrélée à un taux de succès plus élevé, traduisant l'efficacité du traitement ;

- aucune des autres données épidémiologiques, et endoscopiques, ou histologiques n'était liée à un échec ou à un succès du traitement.

Devant ces taux de succès comparables à ceux des pays occidentaux, on peut conclure à une efficacité de ce protocole dans notre population. En dehors de l'observance, aucun facteur non bactérien n'est réellement associé à l'échec du traitement. Cependant compte tenu de la faiblesse de notre effectif, cette étude de facteurs associés gagnerait à être réalisée sur un échantillon plus large. De plus, la résistance bactérienne étant un facteur d'échec important dans les pays occidentaux il serait intéressant d'étudier la résistance du germe aux macrolides, particulièrement à la clarithromycine.

L'efficacité de ce traitement éradicateur pourrait toutefois être compromise dans nos régions par le risque de réinfection. Par conséquent la démonstration du bénéfice de ce traitement dans la prise en charge de la maladie ulcéreuse duodénale associée à *Helicobacter pylori*, passe par une évaluation du taux de réinfection dans notre pays.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMEK RJ, BETHKE TD- Cure of *Helicobacter pylori* infection and healing of duodenal ulcer: comparison of pantoprazole-based one-week modified triple therapy versus two-week dual therapy. The international pantoprazole Hp study group.*Am J gastroenterol* 1998;**93**:1919-1924.
2. ALM RA, LING LSL, MOIR DT *et al.* - Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999; **397**: 176-180.
3. ARCHIMANDRITIS, BALATSOS V, DELIS V, MANIKA Z, SKANDALIS N - « Reappearance » of *Helicobacter pylori* after Eradication : Implications on Duodenal Ulcer Recurrence. A prospective 6 Year Study. *J Clin Gastroenterol* 1999, **28** (4) : 345-347.
4. BEALES I.L - *H pylori* associated hypochlorhydria. *Gastroenterology* 1998 ; **114** : 618-662.
5. BELL GD, POWELL KU - *Helicobacter pylori* reinfection after apparent eradication – the ipswich experience. *Scand J Gastroenterol* 1996 ; **31** (Suppl 215) : 96-104.
6. BHAN M.K, BAHL R, SAZAWAAL S, SINHA A, KUMAR R, MAHALANABIS D, CLEMENS JD - Association between *Helicobacter pylori* infection and increased risk of typhoid fever. *J Infect Dis* 2002 ;**186** : 1857-1860.
7. BIGARD MA. - Infection *Helicobacter pylori*, Avant propos. *Rev Prat.* 2000 ; **50** : 1405-1408.

8. BIGARD MA, DELCHIER JC, RIACHI G et al. One-week triple therapy using omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non ulcer dyspepsia: influence of dosage of omeprazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; **12**: 383-388.
9. BLAIR AJ, FELDMAN M, BARNETT C, WALSH JH, RICHARDSON CT- Detailed comparison of basal acid and food stimulated gastric acid secretion rates and serum gastrin concentrations in duodenal ulcers patients and normal subjects. *J Clin Invest* 1987 ; **79** : 582-587.
10. BLASER MJ, CHYOU PH, NOMURA A - Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995; **55**: 562-565.
11. BROUTET N, GUILLON F, SAUTY E et al.- Survey of the in vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to antibiotics in France- Preliminary results. *Gut* 1998 ;**43** (suppl 2): A11.
12. BROUTET N, SARASQUETA AM, CANTET F, LETHUAIRE D, MEGRAUD F - Is there a link between the variation in gastric cancer mortality and differences in *Helicobacter pylori* prevalence in different regions of France? *Gastroenterol Clin Biol* 1999; **23**: 754-760.
13. CADIOT G - Traitement des ulcères gastriques et duodénaux selon les nouvelles recommandations. *Medecine Therapeutique* 2001 ; **7** : 142-146.

14. CATALANO F, CATANZARO R, BENTIVEGNA C et al.- Ranitidine bismuth citrate versus omeprazole triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and healing of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; **12**:59-62.
15. CATER II R.E - The clinical importance of hypochlorhydria (a consequence of chronic *Helicobacter pylori* infection): its possible etiological role in mineral and amino acid malabsorption, depression, and other syndromes. *Med Hypotheses* 1992; **39**: 375-383.
16. CLEMENS J, ALBERT MJ, RAO M, QADRI F, HUDA S, KAY B, VAN LOON FP, SACK D, PRADHAN B.A, SACK R.B - Impact of infection by *Helicobacter pylori* on the risk and severity of endemic cholera. *J. Infect. Dis* 1995 ; **171** : 1653-1656.
17. COELHO L.G.V, PASSOS M.C.F., CHAUSSON Y., COSTA E.L, MAIA F, BRANDAO M.J.C.C., RODRIGUES D.C, CASTRO L.P - Duodenal Ulcer and Eradication of *Helicobacter pylori* in a Developing Country. *Sand J Gastroenterol* 1992, **27** : 362-366.
18. CONFERENCE DE CONSENSUS - Maladie ulcéreuse et gastrite à l'heure d'*Helicobacter pylori*. Conclusions et recommandations du jury. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; **20** : S 155-162.
19. CONFERENCE DE CONSENSUS <Helicobacter Pylori> Revision 1999. *Societe nationale de Gastro-Enterologie*, **Vol 6**, (suppl 6).

20. DE KOSTER E, VANDENBORRE C, LANGLET P, et al.- A single institution twelve years surveillance study of *Helicobacter pylori* primary resistance to macrolides and imidazoles. *Gastroenterology* 2002;122: **A-10**.
21. DEBONNE JM, BERNARD JP- Maladie ulcèreuse gastroduodénale. *Gastroenterology* 1. Doin Editeur. Paris 1997 :193-217.
22. DELCHIER JC – Comment éradiquer *Helicobacter pylori*. Conférence de consensus – Révision 1999. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; **23** : C20-C33.
23. DELCHIER JC- Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Rev Prat* 2000 ; 50 : 1418-1421.
24. DELCHIER J.C - L'éradication de *Helicobacter pylori* en 2000. *La lettre de l'Hepatogastro-enterologue* 2000 ; **3** : 143-148.
25. DELCHIER JC, ROUDOT-THORAVALE F, COURILLON-MALLET A, LAMOULIATTE H, MEGRAUD F – Traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* en pratique courante : résultats d'une enquête multicentrique nationale. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; **25** (suppl 2 bis) : A8.
26. DE MASCAREL A, DUBUS P, BELLEANNEE G, MEGRAUD F, MERLIO JP- Low incidence of monoclonal B-cells in *Helicobacter pylori* gastritis patients with duodenal ulcer. *Hum Pathol* 1998;29: 784-790.

27. DORE MP, MALATY HM, GRAHAM DY, FANCIULLI G, DELITALA G, REALDI G - Risks factors associated with *Helicobacter pylori* infection among children in a defined geographic area. *Clin Infect Dis* 2002 ; **35** : 240-245.
28. DUPAS JL - Comment éradiquer *Helicobacter pylori* en première intention en France ? 2003 ; **27** : 467-472.
29. ELLENRIEDER V, FENSTERER H, WAURICK M et al.- Influence of clarithromycin dosage on pantoprazole combined triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; **12** : 613-618.
30. EUROPEAN *HELICOBACTER PYLORI* STUDY GROUP- Current European concept in the management of *Helicobacter pylori* Infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 1997; **41**: 8-13.
31. FELDMAN RA, DEEKS JJ, EVANS SJ - Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Helicobacter pylori* Serology Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 ; **14** : 428-433.
32. FRENCK Jr RW, CLEMENS J - *Helicobacter* in the developing world. *Microbes and Infections* 2003 ; **5** : 705-713.
33. GUISSET M, COTON T, REY P, DEBONNE JM. - L'infection à *Helicobacter pylori* dans les pays en développement. *Med.Trop.* 1997 ; **57** : 77-82.

- 34.HARFORD W.V, BARNETT C, LEE E, PEREZ-PEREZ G, BLASER MJ, PETERSON W.L - Acute gastritis with hypochlorhydria : report of 35 cases with long term follow up. *Gut* 2000 ; **47** : 467-472.
- 35.HILDBRAND P, BARDHAN P, ROSSI L, PARVIN S, RAHMAN A, AREFIB MS, HASAN M, AHMAD MM, GLATZ-KRIEGER K, TERRACCIANO L, BAUERFEIND P, BEGLINGER C, GYR N, AZAD KHAN A K - *Gastroenterology* 2001; **121** : 792-798.
- 36.HOLCOMBE C, OMOTARA BA, ELRIDGE J - *Helicobacter pylori*, the most common bacterial infection in Africa : a random serological study. *Am J. Gasroenterol* 1992 ; **87** : 28-30.
- 37.HOPKINS RJ,GIRARDI LS, TURNEY EA- Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence : a review. *Gastroenterology* 1996;**110**:1244-1252.
- 38.HUANG JQ, SRIDHAR S,HUNT RH- Role of *Helicobacter pylori* infection and steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis . *Lancet* 2002; **359**:14-22.
39. HUDZIAK H - Ulcère gastrique et ulcère duodéal : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement. *Impact internat.* 1997 ; **347** : 201-216.
- 40.IARC WORKING GROUP on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Helicobacter pylori*. Lyon :IARC 1994: 177-240.

41. KEPEKCI Y, KADAYIFCI A - Does the eradication of *Helicobacter pylori* cure duodenal ulcer disease in communities with a high prevalence rate ? Comparison with long-term acid suppression. *Int J Clin Pract* 1999; **53** (7) : 505-508.
42. KHOR CJL, FOCK M, NG TM, TEO EK, SIM CS, TAN AL, NG A - Recurrence of *Helicobacter Pylori* Infection and Duodenal Ulcer Relapse, Following Successful Eradication in an Urban East Asian Population. *Singapore Med J* 2000; **41** (8) : 382-386.
43. KIM N, LIM SH, LEE KH, JUNG HC, SONG IS, KIM CY - *Helicobacter pylori* Reinfection Rate and Duodenal Ulcer Recurrence in Korea. *J Clin Gastroenterol* 1998; **27** (4) : 321-326.
44. KITAGAWA M, NATORI M, KATOH M, SUGIMOTO K, OMI H, AKIYAMA Y, SAGO H - Maternal transmission of *Helicobacter pylori* in the perinatal period. *J Obstet Gynaecol. Res* 2001 ; **27**: 225-230.
45. KLEIN PD, GRAHAM DY, GAILLOUR A, OPEKUN AR, SMITH EO - Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group, *Lancet* 1991; **337**: 1503-1506.
46. KUIPERS EJ, MEIJER GA - *Helicobacter pylori* gastritis in Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; **12**: 601-603.

47. KUSTERS JG, GERRITS MM, VAN STREEPE JAG, VAN DEN BROUCKE-GRAULS CMJE. - Coccoid forms of *H. pylori* are the morphologic manifestations of cell death. *Infect Immun* 1997; **9**: 3672-3679.
48. LABENZ J, LEVERKUS F, BORSCH G - Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment succes. *Scand J Gastroenterol* 1994 ; **29** : 1070-1075.
49. LAINE L, FRANZ JE, BAKER A et al.- A united states multicentre trial and dual and proton pump inhibitor-based triple therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; **11**: 913-917.
50. LAINE L, SUCHOWER L, FRANTZ J et al.- Twice-daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am J Gastroenterol*. 1998; **93**(11): 2106-2112.
51. LAM SK - Epidemiology and genetics of peptic ulcer. *Gastroenterol Jpn*. 1993; **28** Suppl.5: 145-157.
52. LAMOULIATTE H- Traitement des gastritis chroniques associees a *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 1989 ; **13** : B101-106.

53. LANGTRY HD, WILDE MI- Omeprazole: A review of its use in Helicobacter pylori infection, gastr-esophageal reflux disease and peptic ulcers induced by non steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1998; **56**:447-486.
54. LEUNK RD, JOHNSON PD, DAVID BC, KRAFT WG, MORGAN DR - Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988; **26**: 93-99.
55. LIND T, MEGRAUD F, UNGE P et al.-The MACH 2 study: rôle of omeprazole in eradication with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; **116**: 248-253.
56. LIND T, VELDHUYZEN VAN ZANTEN S, UNGE P et al. - Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH 1 study. *Helicobacter* 1996; **1**: 138-144.
57. LINDKVIST P, ENQUSELASSIE F, ASRAT D, NILSSON I, MUHE L, GIESECKE J - Helicobacter pylori infection in Ethiopian children : a cohort study. *Scand J Infect. Dis* 1999 ; **31** : 475-480.
58. LOW J.A, LUCKE W, JASKIEWICZ K, LASTOVICA AJ, WINTER TA, MARKS IN - Helicobacter pylori. Eradication in the African setting, with special reference to reinfection and duodenal ulcer recurrence. *Gut* 1995 ; **36** : 544-547.

59. LU Y.Z, REDLINGER TE, AVITIA R, GALINDO A, GODMAN K - Isolation and genotyping of *Helicobacter pylori* from untreated municipal wastewater, *Appl Environ Microbiol*, 2002; **68**: 1436-1439.
60. M BURSTEIN, E MONGE, R LEON-BARUA, R LOZANO, R BERENDSON, RH GILMAN, H LEGUA, C RODRIGUEZ - Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence in a developing country with a high prevalence of infection by *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1991; **13**: 154-156.
61. MARSHALL BJ, WARREN JR. - Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984 ; **I** : 1311-1315.
62. MBAYE P.S, KLOTZ F - Etude de l'éradication d'*Helicobacter pylori* et de la réinfestation chez des malades sénégalais atteints d'ulcère duodéal.
63. MBENGUE M, BOYE CS - *Helicobacter pylori* en Afrique. *Acta Endoscopica* 1999 ; **29** : 525-526.
64. MBENGUE M, DIOUF ML, DANGOU JM, KA MM, BA-SECK A, NDIAYE MF, MOREIRA DIOP T, NDIAYE PD, BAO O - Fréquence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez des sujets symptomatiques au Sénégal. *Med Trop* 1997 ; **57** : 256-258.
65. MEGRAUD F - A growing demand for *Helicobacter pylori* culture in the near future? *Tal J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; **29**: 574-576.

66. MEGRAUD F, BRASSENS-RABBE MP, DENIS F, BELBOURI A, HOA DQ - Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989 ; **27** : 1870-1873.
67. MEGRAUD F, BROUTET N - Epidémiologie, acquisition et transmission d'*Helicobacter pylori*. *Rev Prat* 2000 ; **50** : 1414-1417.
68. MEYER J, SILLIMAN N, WANG W, et al.- Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United-States : the surveillance of *H pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 13-24.
69. MEYER-ROSBURG K, SCOTT DR, REX D, MELCHERS K, SACHS G - The effect of environmental pH on the proton motive force of *H. pylori*. *Gastroenterology* 1996 ; **111**: 886-890.
70. MISIEWICZ JJ, HARRIS AW, BARDHAN KD et al.-One week triple therapy of *Helicobacter pylori*: a multicentre comparative study. *Gut* 1997;**41**:735-739.
71. MITCHEL H, MEGRAUD F - Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002; **7** (Suppl 1): 8-16.
72. MITCHELL HM, HU P, HENMH C, LI YY, HAZELL SL - A Low Rate of Reinfection Following Effective Therapy Against *Helicobacter pylori* in a developing Nation (China). *Gastroenterology* 1998 ; **114** : 256-261.

73. MOAYYEDI P, CHALMERS DM, AXON AT – Patient factors that predict failure of omeprazole , clarithromycin, and tinidazole to eradicate *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1997; **32**: 24-27.
74. NDIAYE B, SOUMAH FK, FALL F, MBAYE PS, DEBONNE JM- Indications et resultats de l'endoscopie oesogastroduodenale chez l'adulte: apropos de 1612 examens realisees en un an a l'Hopital Principal de Dakar. *Med Trop* 2003;**63** (3) : 311.
75. PD GANGA-ZANSZOU, L MICHAUD, P VINCENT, MO HUSSON, N WIZLA-DERAMBURE, EM DELASALLE, D TURCK, F GOTTRAND - Natural outcome of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children a 2 year follow-up study. *Pediatrics* 1999; **104**: 216-221.
76. PENG H, RANALDI R, DISS TC, ISAACSON PG, BEARZI I, PAN L- High frequency of Cag A *Helicobacter pylori* infection in high-grade gastric MALT B-cell lymphomas. *J Pathol* 1998;**185**: 409-412.
77. PENSTON J.G - Review article: *H. pylori* eradication-understandable caution but no excuse for inertia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; **8**: 369-389.
78. PERRI F, FESTA V, CLEMENTE R et al.- Failure of standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication in dyspeptic. *Gastroenterology* 1999;**116**:A280.

79. PERRI F, VILLANI MR, FESTA V, QUITADAMO M, ANDRIULLI A
- Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard
“Maastricht triple therapy”. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15**: 1023-
1029.
80. PIPKIN GA, WILLIAMSON R, WOOD JR- Review article: one week
clarithromycine triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter*
pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;**12**:823-837.
81. POSPAI D, SOBHANI I, MIGNON M – Maladie ulcéreuse duodénale et
gastrique non compliquée. Doin Editeur : 329-344.
82. REN Z, PANG G, MUSICKA M *et al.* - Coccoid forms of *Helicobacter*
pylori can be viable. *Microbios* 1999; **97**: 153-163.
83. ROLLAN A, GIANCASPERO R, FUSTER F, ACEVEDO C,
FIGUEROA C, HOLA K, SCHULZ M, DUARTE I - The Long-Term
Reinfection Rate and the Course of Duodenal Ulcer Disease After
Eradication of *Helicobacter pylori* in a developing Country. *Am J*
Gastroenterol 2000 ; **95** : 50-56.
84. RUSZNIEWSKI P – Traitement de la maladie ulcéreuse duodénale.
Medecine Therapeutique 1995 ; **1** : 179-187.
85. SECK A - Maladie ulcéreuse gastroduodenale et *Helicobacter*
pylori. Thèse Doct Pharm, Fac Méd Pharm Odonto Stom, Dakar 2001 ;
110 : 152.

- 86.SKOULOUBRIS S, DE REUSE H, LABIGNE A - Bactériologie et pathogénicité d'*Helicobacter pylori*. *Rev Prat*. 2000 ; **50** :1409-1413.
- 87.SOBHANI I- *Helicobacter pylori* et neoplasies gastriques: adenocarcinomes et lymphomes. *Rev du Prat* 2000; **50**: 1427-1430.
- 88.SULLIVAN PB, THOMAS JRE, WIGHT DG, NEALE G, EASTHAM E.J, CORRAH T, LIOD-EVANS N, GREENWOOD BM - *Helicobacter pylori* in Gambian children chronic diarrhoca and malnutrition. *Arch Dis Child* 1990; **65**: 189-191.
- 89.TOMB JF, WHITE O, KERLAVAGE AR *et al.* - The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388 : 539-547.
90. VAIRA D- Non-invasive antigen- based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication : a European multicenter study. *Am. J. Gastroenterol* 2000 ; **95** : 308-314.
- 91.VAKIL N, JAYANTY V, STANTON D, et al.- Antimicrobial sensitivity in a large US multicenter trial of rabeprazole-based triple therapy for *H pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002; **122**:A-9.
92. VAN DER WJ, STEIJNS LS – Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact of clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem* 1999; **36** (Pt 6): 722-729.

93. VINCENT P - Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* : quand et comment risque-t-on de s'infecter ? *La lettre de l'infectiologue* 1993; **8** : 184-189.
94. VINCENT P - Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* : quand et comment risque-t-on de s'infecter ? *La lettre de l'infectiologue* 1993 ; **8** : 184-189.
95. WALKER MM, DIXON MF - Gastric metaplasia : its role in duodenal ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; **10**: 119-128.
96. WANG CC, WU MS, WANG HH et al.-*Helicobacter pylori* infection and age on the development of intestinal metaplasia-a multiple logistic regression analysis. *Hepatogastroenterology* 1998 ;**45**:2234-2237.
97. WEAVER T.L - Aspects of *Helicobacter pylori* infection in the developing and developed world. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 ; **89** : 347-350.
98. WEEB PM, KNIGHT T, GREAVES S, WILSON A - Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person-to-person transmission in early life. *Br Med J* 1994; **308**: 750-753.
99. WILLIAMS CL, PRESTON T, HOSSACK M, SLATER C, McCOLL KEL - *Helicobacter pylori* utilises urea for amino acid synthesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; **13**: 87-94.

100. WONG BCY, CHANG FY, ABID S, ABBAS Z, LIN BR, VAN RENSBURG C, CHEN PC, SCHNEIDER H, SIMJEE AE, HAMID SS, SEEBARAB A, ZHANG J, DESTEFANO M, LAM SL - Triple therapy with clarithromycin, omeprazole, and amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients in Asia and Africa. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 1529-1535.
101. WU MS, HUNG HW, WANG JT et al.- *Helicobacter pylori*-seronegative gastric carcinoma: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathologic features. *Hepatogastro-enterology* 1998 ;**45**: 2432-2436.
102. ZEVIN S, BENOWITZ NL – Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999; **36**: 425-438.

ANNEXES

ANNEXE 1 : CODIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES

➤ **Nom** (lettres)

➤ **Prénom** (lettres)

➤ **Age** (années)

➤ **Sexe** :

1 : masculin

2 : féminin

➤ **Profession** (lettres)

➤ **Consommation de tabac** :

0 : non

1 : occasionnel

2 : 10 ou moins de 10 cigarettes par jour

3 : plus de 10 cigarettes par jour

4 : consommation de tabac mais quantité non précisée

9 : notion de consommation de tabac non précisée

➤ **Prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien** :

0 : non

1 : oui parfois

2 : oui souvent

9 : indéterminée

➤ **La durée de la maladie** (en années)

0,1 : 1 mois

0,2 : 2 mois

0,25 : 3 mois

0,3 : 4 mois

0,4 : 5 mois

0,5 : 6 mois

0,6 : 7 mois

0,7 : 8 mois

0,75 : 9 mois

0,8 : 10 mois

0,9 : 11 mois

1 : 12 mois (1 an).

➤ **Les antécédents de complication de la maladie ulcéreuse duodénale**

0 : pas de complication

1 : Hémorragie

2 : perforation

3 : complication de nature non
précisée

9 : indéterminée

➤ **Le type de MUD :**

1 : MUD active (ulcère ou érosion ou congestion intense)

2 : MUD quiescente (érythème ou cicatrice ou muqueuse normale)

➤ **Les données de la première fibroscopie**

A. Lésions muqueuses

1 : ulcération

2 : érosion

3 : congestion intense

4 : érythème

5 : cicatrice d'ulcère

6 : muqueuse normale

9: lesion muqueuse non determinees

B. Déformations

1 : fundus normal

2 :déformation sans
sténose

3 : sténose inflammatoire

4 :sténose fibreuse

5 : sténose non précisable

9 :déformation

indéterminée

➤ **Le traitement**

1 : OAC 7 : c'est à dire l'association pendant 7 jours de :

Omeprazole : 20mg matin et soir

Amoxicilline : 1000mg matin et soir

Clarithromycine : 500mg matin et soir

2 : OAC 7+ : c'est OAC 7 prolongée pendant trois semaines d'antisécrétoires

➤ **La date de la première fibroscopie**

➤ **Le délai entre les deux fibroscopies** (en jours)

➤ **Les données de la deuxième fibroscopie** :

A. Lésions muqueuses (mêmes codifications que pour la première fibroscopie)

B. Déformations (idem)

➤ **L'observance thérapeutique** :

1 : bonne (traitement vu et pris)

2 : traitement non vu

3 : traitement vu mais mal pris

9 : non précisée

➤ **Les effets secondaires du traitement**

0 : non

1: oui

9 : non précisés

➤ Les résultats du test à l'uréase à la deuxième fibroscopie :

0: négatif

1: positif

9: non précisé

➤ Les résultats du deuxième examen anatomopathologique :

• Existence d'un résultat histologique :

0 : non

1 : oui

• Présence de HP :

0 : négatif

1 : positif

9 : non précisée

• Présence de PNN

0 : négatif

1 : faible

2 : modérée à forte

9 : non précisée

• Gastrite chronique

0 : absent

1 : minime

2 : modérée a forte

9 : non précisée

• Atrophie

0 : non

1 : légère

• Topographie de l'atrophie

0 : pas de gastrite

1 : antre

2 : fundus

3 : antre et fundus

9 : non précisée

- Opérateur
 - 1 : YD (HPD)
 - 2 : EL (Hôpital Mérieux de Lyon)
 - 3 : Autre (Hôpital Mérieux de Lyon)
 - 9 : non précisée

➤ **L'éradication**

- Critère histologique :
 - 0 : Hp négatif
 - 1 : Hp positif
 - 9 : Hp non précisé

- Score d'évaluation de l'éradication.
 - 0 : succès certain
 - 1 : succès probable
 - 2 : échec probable
 - 3-4 : échec certain
 - 9 : non précisée

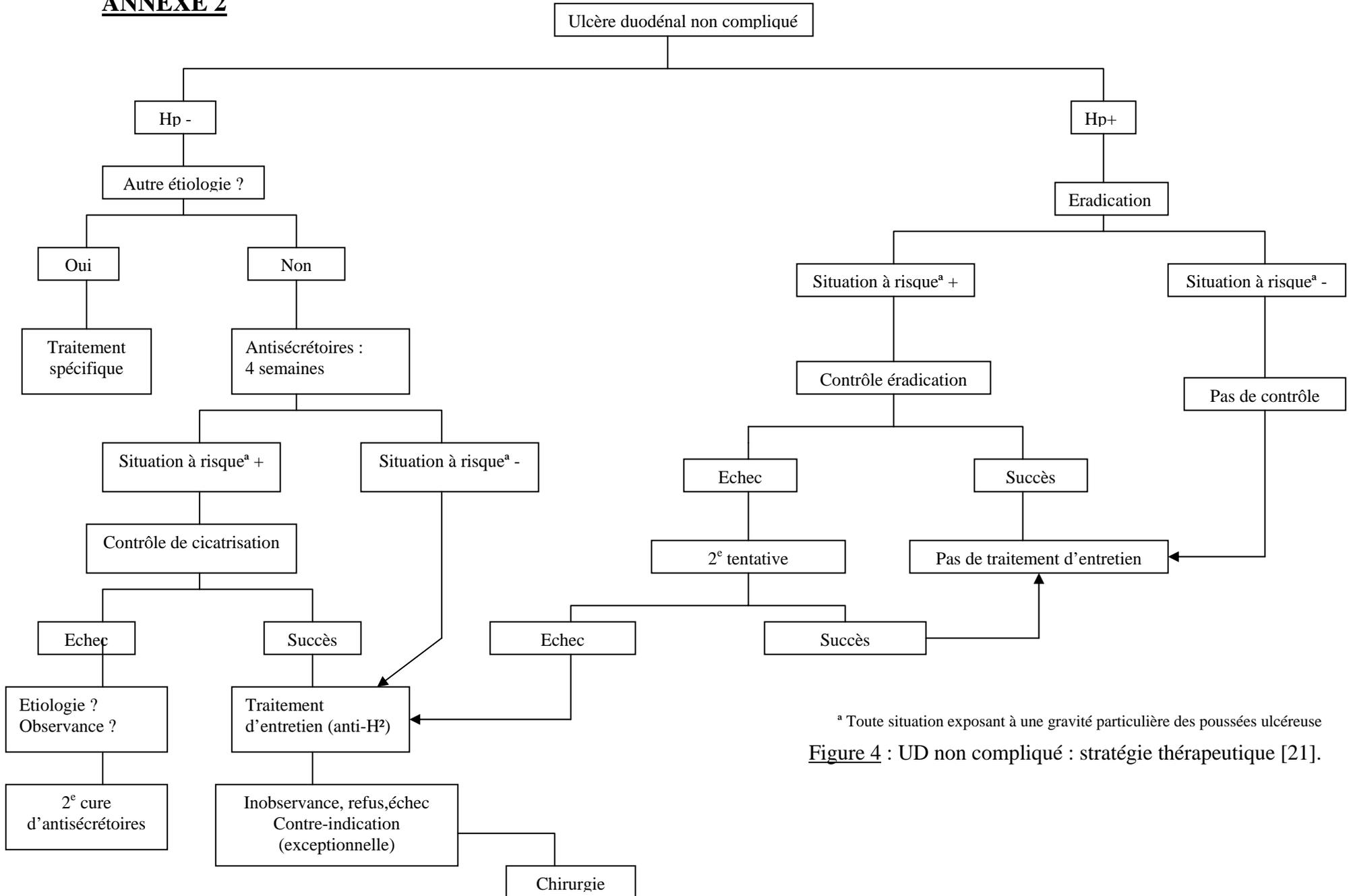
➤ **L'évolution des signes fonctionnels**

- 1 : disparition totale
- 2 : simple amélioration
- 3 : symptomatologie inchangée

➤ **La cicatrisation**

- 1 : oui (de MUD active a MUD quiescente)
- 2 : amélioration nette
- 3 : non cicatrisée (MUD toujours active)
- 4 : non évaluable

ANNEXE 2



^a Toute situation exposant à une gravité particulière des poussées ulcéreuses

Figure 4 : UD non compliqué : stratégie thérapeutique [21].

ANNEXE 3

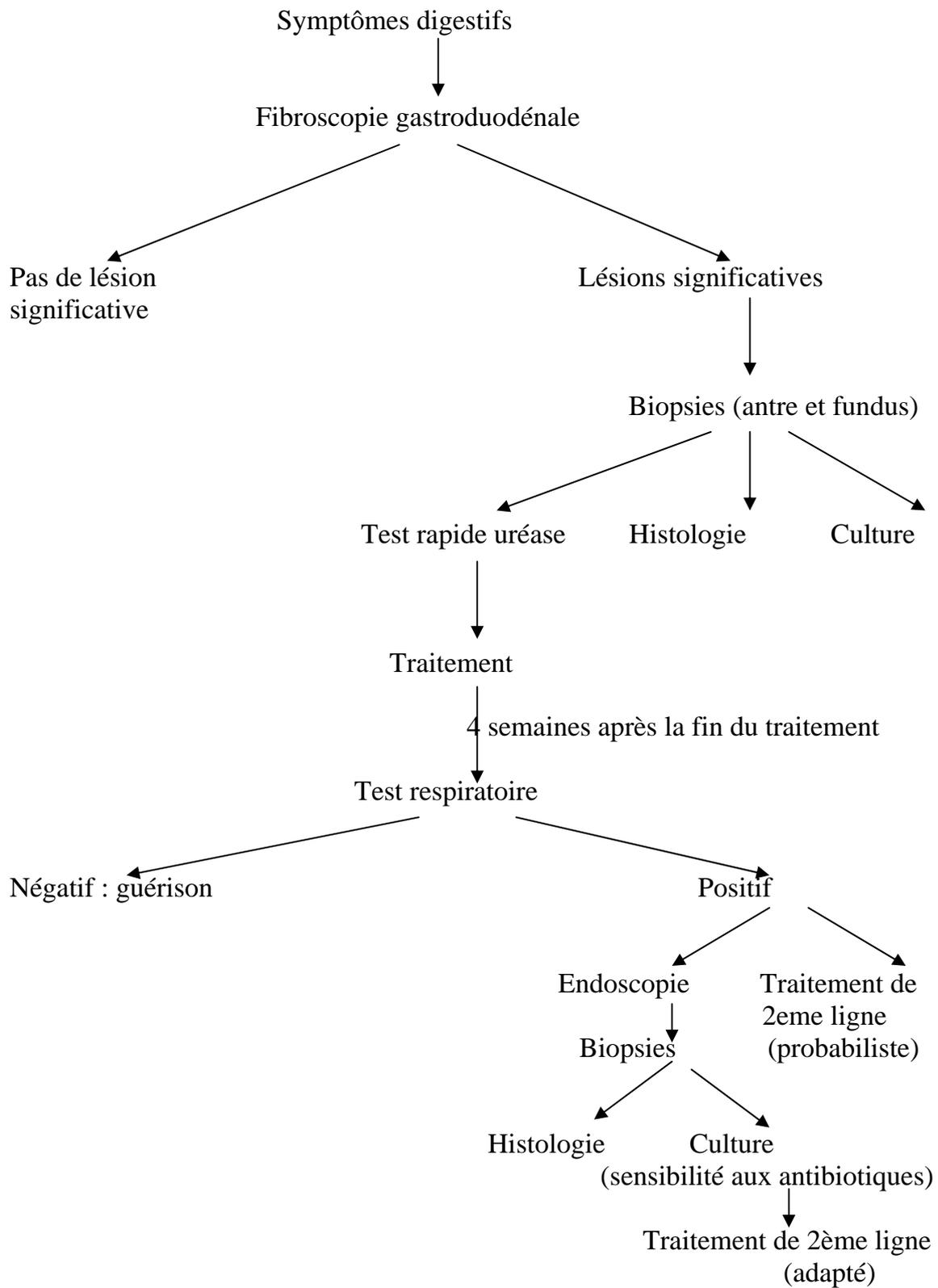


Figure 2- UD non compliqué : stratégie thérapeutique [23]

ANNEXE 4 :

Tableau I: Prévalence de *H. pylori* dans différentes parties du monde [32].

| PAYS / REGION | ADULTES (>21) (%) | ENFANTS |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| AFRIQUE | | |
| Ethiopie | > 95 | 48% (2-4ans) à 80% (6 ans) |
| Gambie | > 95 | 95% (5 ans) |
| Nigeria | 91 | 82% (5 – 9ans) |
| ASIE | | |
| Bangladesh | >90 | 58% (0 – 4ans) à 82% (8 – 9ans) |
| Chine | 86 | 68% (3 – 12 ans) |
| Inde | 88 | 22% (0 – 4ans) à 87% (10 – 19 ans) |
| Sibérie | 85 | 30% (5 ans) à 63% (15 – 20ans) |
| Sri Lanka | 72 | 67% (6 – 19 ans) |
| MOYEN ORIENT | | |
| Egypte | 90 | 50% (3ans) |
| Jordanie | 82 | |
| Libye | 94 | 50% (1 – 9 ans) à 84% (10 – 19 ans) |
| Arabie Saoudite | 80 | 40% (5 – 9 ans) |
| Turquie | 80 | 64% (6 – 17 ans) |
| AMERIQUE DU NORD | | |
| Guatemala | 65 | 51% (5 – 10 ans) |
| Mexique | | 43% (5 – 9 ans) |
| AMERIQUE DU SUD | | |
| Bolivie | | 54% (5 ans) |
| Brésil | 82 | 30% (6 – 8 ans) à 78% (10 – 19 ans) |
| Chili | 72 | 36% (3 – 9 ans) |
| Pérou | | 52% (3 ans) |

ANNEXE 5 :**Tableau II**-Résistance antibiotique retrouvée dans différents pays [32].

| Pays | Nombre testées | Résistance antibiotique(%) | | |
|----------------------------|----------------|----------------------------|---------------|-----------------|
| | | Ampicilline | Metronidazole | Clarithromycine |
| Afrique | | | | |
| Nigeria | 55 | 0 | 40 | 13 |
| Asie | | | | |
| Chine | 50 | | 50 | 8 |
| Hong Kong | 1000 | 0,3 | 50 | 4,5 |
| Inde | 78 | | 90 | |
| Asie du SE | 246 | | 34 | |
| EUROPE | 485 | 0 | 27 | 3 |
| Moyen Orient | | | | |
| Bahrain | 83 | | 57 | 33 |
| Egypte | 42 | 0 | 100 | 3 |
| Iran | 112 | 42 | 42 | |
| Israel | 138 | 0,8 | 40-60 | 10 |
| Liban | 54 | 0 | 30 | 2 |
| Arabie Saoudite | 223 | 1,3 | 80 | 4 |
| Emirats Arabes Unis | 16 | | 63 | |
| AMERIQUE DU NORD | | | | |
| Mexique | 195 | 18 | 77 | 24 |
| Etats-Unis | 179 | 0 | 37 | 6 |
| AMERIQUE DU SUD | | | | |
| Bresil | 202 | | 54 | 12 |
| Equateur | 86 | 0 | 81 | 10 |

ANNEXE 6 :

Tableau III – Taux annuel de récurrence et de réinfection après éradication de *H pylori* dans les pays en développement

Légendes : **Prévalence Hp** :Taux de prévalence de *H pylori* dans la population générale

| Auteurs (réf) | Année | Pays | Prévalence Hp | Taux d'éradication | Effectif inclus | Durée suivi | Récurrence Hp (%) | | Taux annuel | |
|--------------------|-------|------------|---------------|--------------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | | | | | globale | précoce | Récurrence | Réinfection |
| COELHO [17] | 1992 | Brésil | NP | 60% | 29 | 18 mois | 6/29 (20,7) | 3/6 (50) | 14% | 7,7% |
| ROLLAN [83] | 2000 | Chili | 80% | 76% | 96 | 37 mois | 12/96 (12,5) | 9/12 (75) | 4,3% | 1,8% |
| LOUW [58] | 1995 | Afr. Sud | 60-90% | 56% | 27 | 24 mois | 2/27 (7,4) | NP | 3,5% | NP |
| MBAYE [62] | 1997 | Sénégal | 75%* | 77% | 31 | 6 mois | 8/31 (25,8) | - | 52%* | NP |
| MITCHELL [72] | 1998 | Chine | 56% | NP | 184 | 24 mois | 4/184 (2,2) | 3/4 (75) | 1,1% | 0,3% |
| KIM [43] | 1998 | Corée | 69-89% | NP | 45 | 42 mois | 20/45 (44,4) | 5/20* (25) | 12,8% | 9% |
| KHOR [42] | 2000 | Singapour | 12-79% | NP | 96 | 14 mois | 6/96 (6,2) | NP | 5,4% | NP |
| HILDEBRAND [35] | 2001 | Bangladesh | 80% | 86% | 90 | 24 mois | 17/90 (18,9) | - | - | 18% |
| KEPEKCI [41] | 1999 | Turquie | 70% | 89% | 29 | 24 mois | 13/29 (44,8) | 9/13 (69,2) | 22,4% | 10% |
| ARCHIMANDRITIS [3] | 1999 | Grèce | 60% | NP | 165 | 84 mois | 24/165 (14,5) | 16/24 (67) | NP | 2,3% |

Taux d'éradication Taux d'éradication obtenu avec le traitement utilisé dans l'étude

Effectif inclus Nombre de patients chez qui l'éradication de *H pylori* a été obtenue

Récurrence Hp global Taux brut de récurrence

Récurrence Hp précoce Nombre de récurrences constatées moins de 6 à 12 mois après le traitement

Taux annuel de récurrence Taux global prenant en compte les récurrences précoces

Taux annuel de réinfection Taux de récurrence survenues plus de 6 mois (au moins) après le traitement

* Estimation à partir des données présentées

NP Non précisé

ANNEXE 7 :

Tableau IV - Récidive ulcéreuse en fonction de l'évolution du statut *H pylori*

| Auteur | (réf) | Année | Pays | Effectif | Durée de suivi | Récidive ulcéreuse (%) | | | | | |
|----------------|-------|-------|------------|----------|----------------|------------------------|--------|------|--------|-------|-------|
| | | | | | | globale | | Hp + | | Hp - | |
| LOUW | (C) | 1995 | Afr. Sud | 27 | 24 mois | 5/27 | (18,5) | 1/2 | (50%) | 4/25 | (16) |
| MITCHELL | (H) | 1998 | Chine | 184 | 24 mois | 6/184 | (3,3) | 4/4 | (100%) | 2/180 | (1,1) |
| KIM | (L) | 1998 | Corée | 45 | 42 mois | 8/45 | (17,8) | 8/20 | (40%) | 0/25 | (0) |
| ARCHIMANDRITIS | (K) | 1999 | Grèce | 165 | 84 mois | 7/165 | (4,2) | 7/24 | (29,2) | 0/141 | (0) |
| KEPEKCI | (M) | 1999 | Turquie | 29 | 24 mois | 7/29 | (24,1) | 6/13 | (46,2) | 1/16 | (6,2) |
| HILDEBRAND | (G) | 2001 | Bangladesh | 84 | 24 mois | 10/84 | (11,9) | 6/11 | (54,5) | 4/73 | (5,5) |

Légendes

Effectif

Nombre de sujets Hp négatif au contrôle après traitement éradicateur

Durée du suivi

Durée du suivi après le traitement éradicateur

Récidive ulcéreuse

global chez l'ensemble des sujets inclus

Hp + chez les sujets présentant une récidive de l'infection à Hp

Hp - chez les sujets restant Hp – à l'issue de la surveillance

ANNEXE 8 : Tableau V - Médicaments anti-ulcéreux (antisécrétoires gastriques et protecteurs muqueux) [21].

| Classes thérapeutiques | Principe actif | Spécialité | Présentation | Précautions d'emploi | Contre-indications | Effets secondaires |
|---|----------------|-----------------------|---|---|---|--|
| Inhibiteurs des récepteurs H2 (anti-H2) | Cimétidine | Tagamet® | Cp 400 et 800 mg Cp eff 200 et 800 mg | IHC (1), IR (2) Interactions médicamenteuses (3) | Grossesse (1 ^e trim) Allaitement Hypersensibilité | Digestifs : nausées, troubles du transit Neurologiques : céphalées, confusion, excitation Hépatiques ↑ transaminases Hématologiques : leucopénie, thrombopénie Endocriniens (cimétidine) : galactorrhée, gynécomastie, impuissance Divers : hypersudation, bradycardie sinusale, éruptions cutanées |
| | Ranitidine | Azantac® Raniplex® | Cp 150 et 300 mg Cp eff 150 et 300 mg Amp inj 50 mg | IHC, IR | | |
| | Famotidine | Pepdine® | Cp 20 et 40 mg | IR | | |
| | Nizatidine | Nizaxid® | Gél. 150 et 300 mg | IHC, IR | | |
| Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) | Oméprazole | Mopral® | Gél. 20 mg, amp inj 40 mg | Interactions médicamenteuses (4) | Grossesse (1 ^e trim) Allaitement Enfant (?) | Hypergastrinémie et hyperplasie des cellules ECL (5) Hypochlorhydrie (carcinogénèse gastrique) (5) Syndrome confusionnel |
| | | Zoltum® | Gél. 20 mg | | | |
| | Lansoprazole | Lanzor® Zoltum® | Gél. 30 mg | | | |
| | | Pantoprazole | Eupantol® Inipomp® | | | |
| Topiques muqueux | Sucralfate | Kéal® | Cp 1g Sachet 1 et 2g Susp buv 150 ml | A distance des repas IR (5) Hypophosphatémie(5) | Néant | Constipation Sécheresse buccale, nausées, vomissements Hypophosphatémie(5) |
| | | Ulcar® | Cp 1 g Sachet 1 g | Interactions médicamenteuses (6) | | |

(1) Insuffisance hépatocellulaire

(2) Insuffisance rénale

(3) Kétoconazole, phénobarbital, antivitamines K, benzodiazépines, ciclosporine, bêtabloquants, nifédipine, nicardipine, théophylline, sulfamides hypoglycémiantes.

(4) Phénytoïne, antivitamines K, benzodiazépines, kétoconazole.

(5) En cas d'administration prolongée.

(6) Diminution de l'absorption des autres médicaments en cas d'administration simultanée.

ANNEXE 9 :

Tableau VI– Classification de Forrest [21].

| Aspects endoscopiques | Forrest |
|---------------------------------------|----------------|
| Saignement actif | |
| En jet | IA |
| Suintement | IB |
| Stigmates de saignement récent | |
| Vaisseau visible | II A |
| Caillot adhérent | IIB |
| Tache noire | IIC |
| Pas de stigmate hémorragique | III |

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerais mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrais à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses!

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque! »

Vu
Le président du jury

Vu
Le doyen

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Université Cheikh Anta Diop
de Dakar