

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Quel traitement pour l'éradication d' *H.Pylori* en 2011?

Traitement séquentiel versus trithérapies standards

Résultats d'une étude prospective randomisée HPFEZ

MEMOIRE PRESENTE PAR

Dr.LAHBABI MOUNIA

Née le 10 Aout 1980 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE MEDICALE

Option : Hépto gastro entérologie

Sous la direction du professeur dafr allah BENAJAH

Juin 2011

Plan

I. Résumé	3
II. Abstract	4
III. Etude	5
1. Introduction et but du travail.....	5
2. Matériels et méthodes.....	7
3. Résultats.....	13
4. Discussion	24
5. Conclusion.....	28
IV. Perspectives	30
V. Lexique.....	31
VI. Références	32

I. Résumé:

Introduction et but du travail : Le traitement séquentiel est efficace dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) et pourrait devenir une alternative à la trithérapie standard. Notre objectif est d'évaluer et de comparer l'efficacité et la tolérance du traitement séquentiel aux trithérapies standards. Matériel et méthodes : Etude prospective randomisée colligée au CHU Hassan II de Fès Maroc du mois de JUIN 2009 au mois de Mars 2011 (21 mois). Ont été inclus tous les patients adultes présentant une infection à *H.pylori*, naïf au traitement. Les patients inclus ont été randomisés et traités en simple aveugle : Trithérapie pendant 7 jours comprenant : IPP + Amoxicilline + Métronidazole (groupe AM) / Clarithromycine (groupe AC) ou un traitement séquentiel (SQ) (IPP +Amoxicilline pendant 5 jours puis IPP + Metronidazole + Clarithromycine pendant 5 jours). Tous les patients ont été revus après 10 jours du traitement à fin d'étudier l'observance thérapeutique et la tolérance médicamenteuse. Un test respiratoire pour le contrôle d'éradication d'*H.pylori* était réalisé 3 mois après l'arrêt du traitement. Résultats : 327 patients étaient inclus et 323 patients ont été traités. L'âge moyen des patients était de 47+/-14 ans [16-83] avec un sex-ratio H/F de 1. Les groupes AM, AC et SQ comprenaient respectivement 104, 115 et 104 patients. Ils étaient comparables de point de vue âge, sexe, présentation clinique et endoscopique. Le taux d'éradication avec le traitement séquentiel a été retrouvé à 94,2% (98/104) en ITT et 96% (98/102) en PP; il était supérieur à ceux retrouvés avec le protocole AM à 70% (N=73/104) en ITT et 70,8% (73/103) en PP et ceux retrouvés avec le protocole AC à 78,2% (90/115) en ITT et 79,6% (90/113) en PP (0,001). Aucune différence n'a été observée entre les deux trithérapies (p=0,18). L'observance thérapeutique était supérieure à 90 % chez 96% (100/104) des patients ayant reçu le Protocole SQ versus 87,2% (19/219) chez les patients ayant reçu la trithérapie standards (p=0,01). La prévalence des effets secondaires au traitement séquentiel était de 9,6% (N=10) versus 18,2% (28/219) avec les trithérapies standards (p=0,006) (Groupe AM : 22% (N=22), Groupe AC: 27,8% (N=32); (p=0,01)). Conclusion : Les résultats de cette étude montrent que le traitement séquentiel est efficace et bien toléré et pourrait représenter une alternative à la trithérapie standard recommandée actuellement dans l'éradication d '*H. pylori*.

II. Abstract:

Introduction and aim of study: The sequential treatment is effective for eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and could become an alternative to standard triple therapy. Our objective is to assess and compare the efficacy, safety and cost of sequential treatment with standard triple therapies. Methods: Prospective randomized study has been realized in the department of Hepato Gastroenterology Hassan II university Hospital from the month of June 2009 (21 month). Our inclusion criterion was adult patient of both sexes with ulcerative or non-ulcerative dyspepsia with *H. pylori* infection, naive to treatment. Patients included were randomized and treated single-blind: Tritherapy for 7 days including: Amoxicillin + Metronidazole + PPI (AM group)/ clarithromycin (AC group) or sequential treatment (SQ) (PPI + Amoxicillin for 5 days and PPI + Clarithromycin + Metronidazole for 5 days). All patients were seen after 10 days of treatment to evaluate observance and tolerance of drugs. A breath test for monitoring eradication of *H. Pylori* was performed 3 months after stopping treatment. Results: 327 patients were included in the study and 323 patients were treated. The average age of patients was 47+/-14 years [16-83]. Sex ratio was 1. Groups AM, AC and SQ included respectively 104, 115 and 104 patients. They were comparable in terms of age, sex, clinical and endoscopic presentation. The rate of eradication with sequential therapy was found to 94,2% (98/104) in ITT and 96% (98/102) in PP and was higher than those found with the AM protocol 70% (N=73/104) in ITT and 70,8% (73/103) in PP and with the AC protocol 78,2% (90/115) in ITT and 79,6% (90/113) in PP (0,001). No difference was observed between the two triples therapies (P = 0,18). Adherence was greater than 90% in 96% (100/104) of patients who received SQ protocol versus 87.2% (19/219) in those receiving the standard triple therapy (p = 0.01). The prevalence of side effects following the sequential treatment was 9,6 % (N=10) versus 18,2% (28/219) with the standards triples therapies (p=0,006) (AM Group: 22% (N=22), AC Group: 27,8% (N=32); (p=0,01)). Conclusion: results of this study indicate that sequential therapy is highly effective and well tolerated and could represent an alternative to standard triple therapy in eradication of *H. pylori*.

III. Etude:

1- Introduction et but du travail:

L'infection à H.pylori est l'une des infections les plus courantes dans le monde entier dont la morbidité et la mortalité ont été bien démontré [1]. Au Maroc sa prévalence a été très récemment estimée à 69% [2]. Cette infection demeure une cause importante de morbidité et de mortalité [3]. Après l'échec des différentes tentatives du développement d'un vaccin anti H.pylori, l'accent des cliniciens est mis actuellement sur le l'éradication de cette bactérie [4], dont l'intérêt a été démontré dans la prévention de la récurrence de ulcère gastro-duodéal, dans la guérison de certains lymphomes malins non hodgkiniens associés aux muqueuses de type (MALT) et dans la prévention des ulcères gastro duodénaux chez les patients mis sous AINS au long cours [5]. En pratique clinique, un régime d'éradication sûr et efficace demeure impératif [6,7]. Les recommandations de Maastricht III préconisent une tri thérapie associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) avec deux antibiotiques (clarithromycine et l'amoxicilline ou imidazolés) pendant 7 à 10 jours (en Europe) ou 14 jours (aux Etats-Unis). Ce traitement devrait atteindre en intention de traiter (ITT) un taux d'éradication supérieur à 80% [5] [8, 9]. Cependant, les dernières études réalisées ont montré que les taux d'échec thérapeutique avec ces schémas ont augmenté pouvant arriver jusqu'à 30% [10-12]. Ceci est sans doute dû à l'augmentation des résistances aux antibiotiques vu leurs utilisations répandues et parfois abusées. En effet, l'utilisation d'une trithérapie comprenant la Clarithromycine, ne devrait être prescrite que dans des endroits où la résistance de l'H.Pylori à cet antibiotique est inférieure à 15 à 20% [5]. Cette résistance varie de 10 à 12,5% aux Etats-Unis et de 4,2% à 18% en Europe [13-15].

Compte tenu de la diminution de l'efficacité des schémas thérapeutiques recommandés actuellement, les cliniciens ont mené un grand nombre d'essais thérapeutiques pouvant contribuer à améliorer les taux d'éradication à savoir : améliorer l'observance thérapeutique du patient, allonger la durée du traitement, améliorer le choix des antibiotiques et combiner de nouveaux médicaments. Récemment, un nouveau traitement de 10 jours consécutifs appelé "traitement séquentiel" a été proposé pour l'éradication de *H. pylori* par De Francesco et al [16]. Il ne s'agit pas d'une nouvelle approche thérapeutique anti *H. pylori* car le traitement séquentiel se base sur des médicaments bien approuvés dans l'éradication de cette bactérie. Toutefois, c'est la stratégie d'administration de ces médicaments qui est innovatrice. Le traitement séquentiel consiste d'abord en l'administration d'une bithérapie IPP-amoxicilline pendant cinq jours, puis d'une trithérapie IPP-clarithromycine-métronidazole pendant les cinq jours suivants [17]. Actuellement, plus de 2000 patients ont été traités avec une telle thérapie et les taux d'éradication ont été supérieurs à 90% dans la majorité des essais cliniques [1] [12] [18-21]. L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité, la tolérance et le coût thérapeutique du traitement séquentiel aux trithérapies standards recommandées actuellement dans une population localisée au MAROC. L'objectif secondaire était de déterminer les différents facteurs pouvant influencer le taux d'éradication de ce nouveau schéma thérapeutique.

2- Matériels et méthodes:

Il s'agit d'une étude prospective randomisée, en simple aveugle, colligée au service d'hépatogastroentérologie au CHU Hassan II de Fès entre le 01/05/2009 et le 30/03/2011 (21 mois), comparant l'efficacité et la tolérance du traitement séquentiel aux trithérapies standards. Cette étude s'est faite en collaboration avec : Le laboratoire de microbiologie de la faculté des sciences D.E.M de Fès. Le laboratoire de microbiologie et de biologie moléculaire et le laboratoire de biologie des cancers de la faculté de Médecine et de pharmacie de Fès. Le Service de bactériologie, d'anatomie pathologique et le service d'épidémiologie et de recherche clinique du CHU Hassan II, Fès.

A- Les critères d'inclusion :

- Des patients adultes des deux sexes, présentant une dyspepsie ulcéreuse ou non ulcéreuse, ayant un statut H.Pylori positif déterminé par l'examen anatomopathologique, naïfs au traitement.

B- Les critères d'exclusion :

- Les patients ayant reçu un traitement antibiotique ou anti sécrétoire 4 à 6 semaines avant l'inclusion.
- Les patients présentant une allergie aux betalactamines, aux macrolides, aux métronidazoles et à l'omeprazole.
- Les patients porteurs d'une maladie invalidante.
- Les insuffisants rénaux graves (Créatinine > 200 $\mu\text{mol} / \text{l}$).
- Les insuffisants cardiaques décompensés.
- Les insuffisants hépatiques (TP < 50%).
- Grossesse et allaitement. Et enfin les patients indisciplinés et peu coopérants.

C- La randomisation : Les malades répondant aux critères d'inclusion ont été repartis de façon randomisée en simple aveugle en trois groupes thérapeutiques :

- Le groupe AM : (IPP 20mg+ Amoxicilline 1 g+ métronidazole 500 mg) en deux prises par jours pendant 7 jours.
- Le groupe AC: (IPP 20mg + Amoxicilline 1 g+ clarithromycine 500mg) en deux prises par jours pendant 7 jours.
- Le groupe SQ: (IPP 20mg +Amoxicilline 1 g en deux prises par jours pendant 5 jours puis IPP 20mg +Metronidazole 500 mg +Clarithromycine 500 mg en deux prises par jours pendant les 5 jours consécutifs).

D- Le déroulement de l'étude : l'étude s'est déroulée sur trois visites :

1- La visite d'inclusion (J0): Cette visite comprenait:

a-Recueil des données cliniques et endoscopiques des patients (Fig.1 ; Fig.2)

b- Le traitement d'éradication selon la liste de randomisation (Fig.3)

c- Éducation des patients : L'intérêt de l'arrêt du tabac, l'observance stricte des médicaments prescrits (en ce qui concerne la posologie, le moment de prise des médicaments, la durée du traitement et le respect des médicaments prescrits par le pharmacien).

2- La visite de fin de traitement (J10): Elle avait comme objectif d'évaluer l'observance thérapeutique, le sevrage tabagique, la tolérance médicamenteuse et la recherche d'éventuels effets secondaires digestifs ou extra digestifs.

3- la visite de contrôle d'éradication d'H. Pylori (à 3 mois) : Le contrôle d'éradication d'H.Pylori s'est basé sur le test respiratoire à l'urée marquée. En cas d'échec d'éradication les malades bénéficiaient d'une deuxième FOGD avec antibiogramme à la recherche de résistance aux antibiotiques. Les malades recevaient un traitement d'éradication de deuxième ligne selon les résultats de l'antibiogramme. En cas d'échec de l'antibiogramme, les patients ont été traités en changeant la Métronidazole par la Clarithromycine si c'est le protocole AM qui était utilisé, et la Clarithromycine par la Métronidazole si c'est le protocole AC qui a été utilisé, et en administrant la Lévofloxacine ou la Rifabutine en association avec l'Amoxicilline et l'IPP si c'est le protocole SQ qui a été utilisé avec un test respiratoire à trois mois du début traitement du deuxième ligne pour contrôler l'éradication d'H.Pylori.

E- L'analyse statistique :

La taille de l'échantillon a été calculée avant le début de l'étude sur la base des données disponibles dans la littérature par l'hypothèse d'un taux d'éradication de 95% pour le traitement séquentiel et 80% pour les trithérapies standards. On a calculé la taille nécessaire dans chaque groupe pour trouver une différence statistiquement significative $p < 0,05$ avec une puissance de 0,85. Les taux d'éradication avec un IC à 95% ont été calculés pour chaque groupe thérapeutique en intention de traiter (en prenant en considération tous les patients randomisés) et en per protocole (en prenant en considération que les patients ayant un suivi complet). Pour toutes les autres variables le χ^2 , le test exact de Fisher et le test t de Student ont été utilisés, seul une différence avec un $p < 0,05$ a été considérée comme significative. Le traitement des résultats s'est fait par le logiciel épi-info.

1- Identité

NE : N° confidentialité :

Nom & Prénom:.....

Sexe Masculin Féminin

Date et lieu de naissance:

Poids : Taille.....

Adresse : Région :

Milieu Rural Urbain

Téléphones GSM : Fixe:.....

2- Niveau socio-économique

Niveau d'études : Analphabète Primaire Secondaire Universitaire

Profession :.....

Niveau socio-économique: Favorable Moyen Défavorable

Etat familiale : Célibataire Marié Divorcé Veuf/ve

Nombre de personne vivant sous le même toit: ... Nombre de chambres..... Fratrie

Présence de WC dans le logement Oui Non

Présence d'animaux domestiques (chats- chiens) dans le logement Oui Non Préciser :.....

3- Habitudes toxiques :

Alcool Non Oui Tabagisme Non Ex fumeur

4- Mode alimentaire :

Fréquence de consommation des viandes : / semaine.

Fréquence de consommation de Khlia :/semaine

Fréquence de consommation des légumes : / semaine.

Fréquence de consommation des fruits : / semaine.

Fréquence de consommation des conserves :/ semaine.

Fréquence de consommation des repas à l'extérieur...../ semaine

Fréquence de consommation des crudités :/semaine

Fréquence de consommation du thé :verre/ jour.

Fréquence de consommation du café :verre / jour.

Consommation de l'eau : Puit Robinet

Consommation de produits laitiers Fermier Pasteurisé

5- Antécédents médicaux

Antécédents gastro-entéro Non Oui

Ulcère gastrique, Ulcère duodénal, Dyspepsie, Reflux, Gastrite, Autres

6 - Antécédents familiaux :

Cancers gastriques Oui Non Lien de parenté.....

Ulcère gastro duodénal Oui Non Lien de parenté.....

7 - Médications dans les trois derniers mois:

Amoxicilline : Oui Non Date Durée

Clarithromycine : Oui Non Date Durée

IPP : Oui Non Date Durée

Metronidazole : Oui Non Date Durée

Rifampicine : Oui Non Date Durée

Quinolones : Oui Non Date Durée

AINS : Oui Non Date Durée

Anti H2 : Oui Non Date Durée

Autres : Oui Non Date Durée

8- Motifs d'exploration

Douleurs épigastriques Hémorragie digestive (Moelena, hémétémèse)

Vomissement Amégrissement Anémie Autres.

9 -Diagnostic établi par le gastro-entérologue (Voir fiche annexe)

10- Résultats

A -Test rapide à l'uréase : Résultat à une H Résultat à deux H

B- Examen histologique

C- Examen direct : Positif Négatif

D- Culture : Positive Négative

E- Identification/ Api

F- Antibiogramme Amoxicilline Clarithromycine Métronidazole

G- Résultats de la sérologie : Positive Négative Titre :...

H- Résultats de la PCR (Ure C) : Positive Négative

Type de Vac A Cag A : Positive Négative

12- Résultats du contrôle

A - Test respiratoire: Positif Négatif

B - Examen histologique :.....

C - Examen direct : Positif Négatif

D - Culture: Positive Négative

E - Identification/ Api :.....

F - Antibiogramme

Amoxicilline Clarithromycine Métronidazole

Ampicilline

Fig.1 : CRF H.Pylori.

FICHE D'ERADICATION D'HP : N de fiche:.....

Protocole: **Aq** **Bq** **Cq**

<p>1- Identité</p> <p>IP : DATE :</p> <p>Date d'inclusion (J0 de TTT)</p> <p>Nom et prénom:.....</p> <p>Date et lieu de naissance:.....</p> <p>Téléphones GSM : Fixe:.....</p> <p>2- Habitudes toxiques :</p> <p>Tabagisme : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> oui, si oui : sevré : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>3- Indication de la FOGD :</p>	<p>4-FOGD : N°</p> <p><input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Pathologie ulcéreuse : <input type="checkbox"/> bulbaire <input type="checkbox"/> gastrique</p> <p><input type="checkbox"/> Sténose antropylorique <input type="checkbox"/> ulcéreuse <input type="checkbox"/> tumorale</p> <p><input type="checkbox"/> Tumeur gastrique : <input type="checkbox"/> lymphome <input type="checkbox"/> adénocarcinome <input type="checkbox"/> Oesophagite</p> <p><input type="checkbox"/> Gastrite <input type="checkbox"/> Autres :</p> <p>5- Statut HP : <input type="checkbox"/> HP Négatif <input type="checkbox"/> HP Positif : TRU <input type="checkbox"/> ANAPATH <input type="checkbox"/> qantre</p> <p>Densité : Atrophie : minime <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère <input type="checkbox"/> Activité minime <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère <input type="checkbox"/> Dysplasie <input type="checkbox"/> Métaplasie <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> fundus Densité : Atrophie : minime <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère <input type="checkbox"/> Activité minime <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère <input type="checkbox"/> Dysplasie <input type="checkbox"/> Métaplasie <input type="checkbox"/></p>
<p>6- Protocole de traitement : (à J0 de TTT) <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C</p> <p>7-Effets secondaires :(fin de traitement)</p> <p>- Digestif : <input type="checkbox"/> diarrhée <input type="checkbox"/> douleurs abdominale <input type="checkbox"/> autres</p> <p>- Extra digestif : <input type="checkbox"/> éruption cutané <input type="checkbox"/> Goût métallique <input type="checkbox"/> autres</p> <p>8-Observance thérapeutique : (fin de traitement)</p> <p align="center"><input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> moyenne <input type="checkbox"/> mauvaise</p>	<p>9- Résultats du contrôle d'éradication (3mois):</p> <p><input type="checkbox"/> si Négatif : A 6 mois <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Positif A 1 an <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Positif</p> <p><input type="checkbox"/> si Positif :</p> <p>A- FOGD : N : Résultats :</p> <p>B - Examen histologique : Présence d'HP <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI : si oui :</p> <p><input type="checkbox"/> antre : Densité :</p> <p>Atrophie : minime <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère <input type="checkbox"/></p> <p>Activité minime <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère <input type="checkbox"/> Dysplasie <input type="checkbox"/></p> <p>Métaplasie <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> fundus Densité :</p> <p>Atrophie : minime <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère <input type="checkbox"/></p> <p>Activité minime <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère <input type="checkbox"/> Dysplasie <input type="checkbox"/></p> <p>Métaplasie <input type="checkbox"/></p> <p>C - Examen direct : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif</p> <p>D - Culture: <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Négative</p> <p>E - Identification/ Api :</p> <p>F – Antibiogramme <input type="checkbox"/> Amoxicilline <input type="checkbox"/> Clarithromycine <input type="checkbox"/> Métronidazole</p>
<p>10- Traitement de deuxième ligne selon antibiogramme :</p> <p><input type="checkbox"/> Protocole A <input type="checkbox"/> Protocole B <input type="checkbox"/> Protocole C <input type="checkbox"/> Autre :</p> <p>A- Effets secondaires :(fin de traitement de deuxième ligne)</p> <p>- Digestif : <input type="checkbox"/> diarrhée <input type="checkbox"/> douleurs abdominale <input type="checkbox"/> autres</p> <p>- Extra digestif : <input type="checkbox"/> éruption cutané <input type="checkbox"/> Goût métallique <input type="checkbox"/> autres</p> <p>B- Observance thérapeutique : (fin de traitement de deuxième ligne)</p> <p align="center"><input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> moyenne <input type="checkbox"/> mauvaise</p> <p>C- Résultats du contrôle d'éradication (3mois):</p> <p>Test respiratoire: <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Positif</p>	

Fig.2 : fiche de traitement.

BBA CBC ACA BAC CBC BAB CBC ACB BAB ABA CBA BBC CAA BAB AAB ACA CAC BCC
ACC BBC ACA BAC CAA ACB BAA BCA CAB BAC ABA BAC CBB BBA BCC CCA ACC ACB
BBC CAC CBA BBC ACB BBA BBA ACA CCBAAB AAA CCB ACC AAA ABB ACB BCA ABA
ABB CCC ABC BAC CAA AAA BAA BBC CAB AAA ACC BBC CAB AAA CAB CAC BCB CBC
CCA AAC CBC ACA BCA AAA CAB ACB AAB AAB BAB ACB CAC CBA ABA BAA CBA AAC
BBA CCB CAA ACC BBB CAA ACA AAC CBB AAA CAB CCC ABB ACB AAA AAC ABA BAC
CBB BBC BAB AAC ABB CBC CCC BAC ACA BBB ABA BBB BAC ABA CBA CBB BCC CCC
BCA ABA ABA BBB CAC BAA AAB CBA CBC BCC BBC ABA CAB BCC BCB AAC CBB ABB
CBC CBA ABB CAC BCC BBC BCC BBC ABA CAB BCC BCB AAC CBB ABB CBC CBA ABB
CAC BCC BBC ACC BCA CAA CBB BCA BAC AAA BCB ACA AAB ABB AAB ACC CCA CBB
CCC BBB BAA ABA CBB BAA AAA ABA CBC CBB ABB CBB ABC ACB CBA BAC CCC CAC
CCB ABC CCB CBC ABC CBA BAC BCA CBA ABC BCA BCC CAB CBB ABB BCA ABA CAB
AAA ABB CBB CBB ABC CAC CCB BBB AAB AAA CBB ABC ABB BCC BAC BBA ABB CCA
CCA BCB CCB CCC BCB ABC CBA ACA AAB BCB ACC CCB BAA BBC CCB BCC BBB CCA
ACB BBC BAC ABC ABC CAC BCA BCB CCA ACC BCC CCA CCB BBB ACB ABB CAC ACA
ABC AAC BBB BCC CAA BCB AAA CCB ABC CBA CCC ABC AAA BAB CBA CAA AAB ABA
CAA ACB CBB ABA BAB ABA CCA BCA BAA AAA AAC AAC CCC CAC CAC ACA CCB
AAC BAA AAC ACA CBB ACC BBC BCB BBA ACB CCC BCA CCB CAB ACA CCA CAA ACC
CBB AAC CBB BAB BAB BAC ABC.

A : Protocole AC, B : Protocole AM, C : Protocole SQ

Fig.3 : Liste de randomisation

3- RESULTATS DE L'ETUDE:

Déroulement du protocole de l'étude :

Trois cents vingt sept patients ont été inclus dans l'étude dont 323 ont été randomisés et traités (quatre patients ont été perdus de vu). Le groupe AM, AC et SQ se composait de 104, 115 et 104 patients respectivement. A la fin du traitement (J10) tous les patients s'étaient présentés au contrôle d'éradication d'*H.Pylori*. A la visite de 3 mois, cinq patients n'avaient pas fait le test respiratoire (Un patient du Groupe AM, deux patients du Groupe AC et deux patients du Groupe SQ). La population de l'étude valable pour l'analyse des taux d'éradication de première ligne en per Protocol (PP) consistaient en 318 patients (Groupe AM : 103 patients, Groupe AC: 113 patients, Groupe SQ : 102 patients). Le déroulement du Protocole de l'étude est présenté dans la Figure 4.

Caractéristiques des patients:

Les trois groupes thérapeutiques AM, AC et SQ ont été comparables de point de vue âge, sexe, présentation clinique et endoscopique. L'âge moyen de l'ensemble des patients était 47 ans +/- 14 (45,8 +/-16 ans, 48,5 +/-14,8 ans et 47,5 +/-15 ans dans les groupe AM, AC et SQ respectivement ; $p=0,5$). On n'a pas noté une prédominance du sexe dans les différents groupes thérapeutiques (Sexe ratio H/F de 1 sur la totalité de l'échantillon, avec un sexe ratio de 1,03 dans le groupe AM, 0,83 dans le groupe AC et 1,19 dans le groupe SQ; $p=0,4$). La prise du tabac était notée chez 10 % (33/323) des patients (9,6% dans les groupes AM et SQ et 11% dans le groupe AC ; $p=0,8$). La prise d'alcool n'était objectivée chez aucun patient. Les principales données cliniques des patients sont présentées dans le tableau I.

Quatre vingt deux patients (74,6%) avaient une dyspepsie non ulcéreuse [(70% (N=73), 74% (N=85) et 80% (N =83) dans le groupe AM, AC et SQ respectivement ; p=0,27] et 25,3 % (N=242) avaient une dyspepsie ulcéreuse[(29,8% (N=31), 26% (N=30) et 20% (N =21) dans le groupe AM, AC et SQ respectivement; p=0,27]. Les principales données endoscopiques des patients sont présentées dans le tableau II. Soixante deux patients avaient une souche d'H.Pylori Cag A+ (28 %) et 158 patients (72%) avaient une souche Cag A-. Les principales données génotypiques des patients sont présentées dans le tableau III. La prévalence de la résistance à l'Amoxicilline était 14,5% (7/48), celle de la Clarithromycine 18,7% (9/48) et celle de la Metronidazole 100% (48/48).

Les taux d'éradications d'H.Pylori :

Le taux d'éradication d'H.Pylori global tout traitement confondu était 80% (N=261/323) en ITT et 82% (N=261/218) en PP. Le taux d'éradication obtenu avec le traitement séquentiel en ITT et en PP étaient 94,2% (98/104) et 96% (98/102) respectivement. Il était de 70% (N=73/104) en ITT et 70,8% (73/103) en PP dans le groupe AM et 78,2% (90/115) en ITT et 79,6% (90/113) en PP dans le groupe AC. Le taux d'éradication obtenu avec le traitement séquentiel était statistiquement supérieur à ceux obtenus avec les trithérapies standards quel soit en intention de traiter ou en per Protocol (P=0,0001). Il n'avait pas de différence statistiquement significatives entre les deux trithérapies incluant la clarithromycine ou la métronidazole (p=0,13). Les taux d'éradication d'HP en ITT et en PP obtenus avec les trois protocoles thérapeutiques sont représentés dans le Tableau IV. Chez les patients ayant reçu le traitement séquentiel, les taux d'éradication d'H.Pylori en ITT et en PP chez les hommes étaient légèrement supérieurs par rapport à ceux chez les femmes mais sans que les différences ne soient significatives (p=0,23). Ils étaient en

ITT 96,4% chez les hommes versus 91,4 % chez les femmes et en PP 98,1% chez les hommes versus 93,4 % chez les femmes. Les taux d'éradication obtenus avec les différents protocoles utilisés chez les hommes et les femmes sont représentés dans le Tableau V. Le traitement séquentiel était aussi bien efficace chez les patients ayant une dyspepsie ulcéreuse que chez ceux ayant une dyspepsie non ulcéreuse [100% (21/21) versus 92% (77/83) respectivement ($p=0,57$) en ITT] et 100% (21/21) versus 95% (77/81) respectivement ; ($p=0,5$) en PP]. Les taux d'éradication d'H.Pylori obtenus avec les trois protocoles thérapeutiques en ITT et en PP selon la maladie (dyspepsie ulcéreuse versus non ulcéreuse) et la résistance aux antibiotiques sont représentés dans le Tableau VI. Le taux d'éradication avec le traitement séquentiel était supérieurs à celui retrouvé avec la trithérapie standards en cas de résistance à la clarithomycine mais sans que la différence ne soit statistiquement significative (100% versus 85,7%, $p=0,6$). Les taux d'éradication d'H.Pylori obtenus avec les trois protocoles thérapeutiques en ITT et en PP selon la maladie (dyspepsie ulcéreuse versus non ulcéreuse) et la résistance aux antibiotiques sont représentés dans le Tableau VI.

Observance et effets secondaires aux traitements utilisés :

L'observance thérapeutique était supérieure à 90 % chez 96% (100/104) des patients ayant reçu le Protocole SQ versus 87,2% (19/219) chez ceux ayant reçu la trithérapie standard, ($p=0,001$). (Elle était 83,6% (87/104) et 90,4% (104/115) dans le groupe AM et AC respectivement ; $p=0,01$). L'évaluation de l'observance thérapeutique dans les différents groupes est représentée dans le tableau VII. Le traitement séquentiel était bien toléré, la prévalence des effets secondaires au traitement était 9,6% (N=10) avec ce protocole versus 22% (N=22) et 27,8% (N=32) avec le Protocole AM et AC respectivement ($p=0,006$).

Les effets secondaires ont été responsable de l'arrêt du traitement chez 12 patients (5 patients du groupe AC et 7 patients du groupe AM). Aucun patient du groupe SQ n'a présenté des effets secondaires importants ayant nécessité l'arrêt du traitement. Les effets secondaires qui ont été observés dans le groupe ayant reçu le traitement séquentiel (SQ) ont été : le goût métallique 3,8% (N=4), les diarrhées 2,8% (N=3) et les douleurs abdominales 2% (N=2). Les effets secondaires des différents protocoles thérapeutiques utilisés sont présentés dans le Tableau VIII.

Facteurs d'échec thérapeutique chez les patients ayant reçu le traitement séquentiel SQ:

En analyse uni variée ni l'âge ($p=0,4$), ni le sexe ($p=0,3$), ni le non sevrage tabagique ($p=0,18$), ni l'apparition des effets secondaires aux traitements ($p=0,2$), ni le statut Cag A négatif ($p=1$) n'ont été liés à l'échec thérapeutique. La mauvaise observance au traitement était responsable de l'échec thérapeutique ($p=0,007$). Les facteurs d'échec thérapeutique dans le groupe ayant reçu le traitement séquentiel en analyse uni varié sont représentés dans le Tableau IX.

Les prix des différents protocoles utilisés :

Les prix estimés des différentes thérapies administrées dans cette étude étaient 273,85 DH pour le protocole AM, 528,58 DH pour le protocole AC et 720,75 DH pour le protocole SQ.

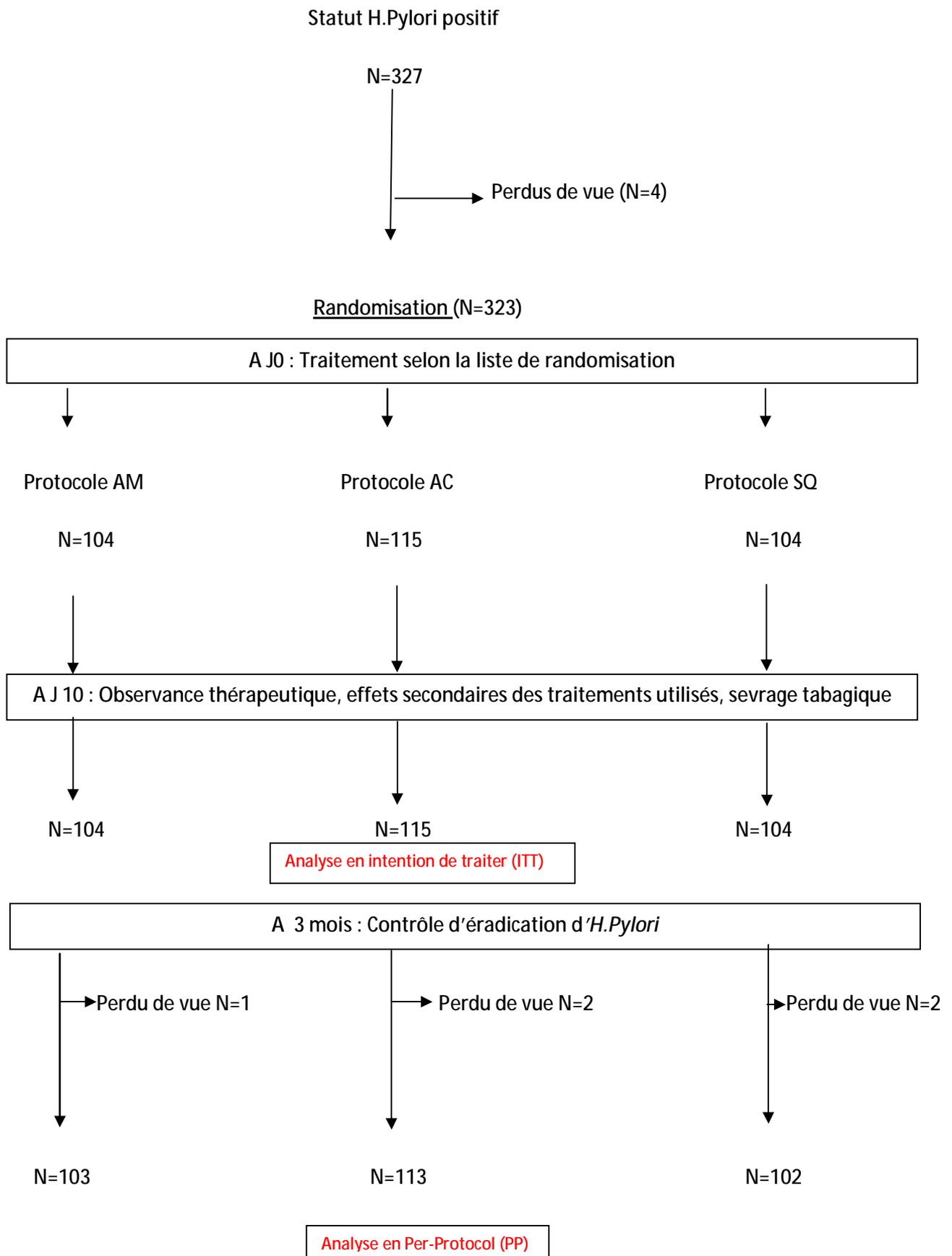


Figure 4 : Le schéma de l'étude.

Tableau I : les principales données cliniques des patients.

Caractéristiques cliniques des patients	Totalité de l'échantillon N=323	Groupe AM N=104	Groupe AC N=115	Groupe SQ N=104	p
Age (moyenne +/- ET)	47 +/- 14	45,8 +/- 16	48,5 +/- 14,8	47,5 +/- 15	0,5
Extrêmes d'âge	16-83	18-81	16-83	19-80	-
Sexe ratio H/F	1	1,03	0,83	1,19	0,5
Milieu rural	29,4%(N=95)	25%(N=26)	27,8%(N=32)	35,5%(N=37)	0,1
Promiscuité	25,2%(N=82)	23,4% (N=27)	28,8% (N=30)	21,7% (N=25)	0,4
Tabac	10%(N=33)	9,6%(10)	11%(N=13)	9,6%(N=10)	0,8
Alcool	0	0	0	0	-

Tableau II: Les principales données endoscopiques des patients.

Données endoscopiques des patients	Groupe AM (N=104)	Groupe AC (N=115)	Groupe SQ (N=104)	p
<u>Dyspepsie ulcéreuse 25,3% (N=82)</u>	29,8 % (N=31)	26% (N=30)	20% (N=21)	0,27
• Ulcère bulbaire	18 % (N=19)	20% (N=23)	15,3 % (N=16)	-
• Ulcère gastrique	9,6 % (N=10)	3,4 % (N=4)	2 % (N=2)	-
• Ulcérations gastrique et ou bulbaire	2 % (N=2)	2,6 % (N=3)	2,8 % (N=3)	-
<u>Dyspepsie non ulcéreuse 74,6% (N=241)</u>	70% (N=73)	74% (N=85)	80% (N=83)	0,27
• FOGD normale	3,8 %(N=4)	1,7 % (N=2)	4,8 % (N=5)	-
• Gastrite	61,5 % (N=64)	64,3 % (N=74)	71 % (N=74)	-
• Œsophagite	4,8 % (N=5)	7,8 % (N=9)	3,8 % (N=4)	-

Tableau III :_Caractéristiques génotypiques des souches d’H.Pylori dans les différents groupes

Génotypes	Totalité de l'échantillon	Groupe AM N=104	Groupe AC N=	Groupe SQ N=104
Statut Cag				
Cag A+	28 % (N=62)	30 % (N=22)	33,7% (N=27)	19 % (N=13)
Cag A-	72 % (N=158)	70% (N=51)	66,3 % (N=53)	81 % (N=54)

Tableau IV: Taux d'éradication d'HP en ITT et en PP obtenus avec les trois protocoles thérapeutiques.

Taux d'éradication	Groupe AM	Groupe AC	Groupe SQ	P
Taux d'éradication en ITT	70% (73 /104)	78,2% (90/115)	94,2% (98/104)	0,001
Taux d'éradication en PP	70,8% (73/103)	79,6% (90/113)	96% (98/102)	0,001

Protocole SQ versus (AM+AC); p=0,0001

Protocole SQ versus AC; p=0,001

Protocole SQ versus AM; p=0,001

Protocole A versus B; 0,13

Tableau V : Les taux d'éradication d'H.Pylori en ITT et en PP obtenus chez les hommes et les femmes

Taux d'éradication selon le sexe	Taux d'éradication global	Protocole AM	Protocole AC	Protocole SQ
Femmes en ITT	78,7% (N=126/160)	70,5% (N=36/51)	75,8% (N=47/62)	91,4% (N=43/47)
Femmes en PP	80,2% (N=126/157)	70,5% (N=36/51)	78,3% (47/60)	93,4% (N=43/46)
Hommes en ITT	83,2% (N=134/161)	70% (N=37/53)	82,6% (N=43/52)	96,4% (N=54/56)
Hommes en PP	84 ,2% (N=134/159)	71% (N=37/52)	82,6% (N=43/52)	98,1% (N=54/55)

Pas de différence significative entre le taux d'éradication entre les hommes et les femmes :

- Totalité de l'échantillon: En ITT (p=0,35); En PP (p=0,8)
- Groupe SQ : En ITT (p=0,23); En PP (p=0,6)

Tableau VI : Les taux d'éradication d'H.Pylori obtenus avec les trois protocoles thérapeutiques calculé en ITT et en PP selon la maladie et la résistance aux antibiotiques.

Taux d'éradication	Protocole SQ	Trithérapie standard	P
ITT Dyspepsie ulcéreuse	100% (21/21)	77% (47/61)	0,3
PP Dyspepsie ulcéreuse	100% (21/21)	77% (47/61)	0,3
ITT Dyspepsie non ulcéreuse	92,7 % (77/83)	73,4% (116/158)	0,73
PP Dyspepsie non ulcéreuse	95% (77/81)	74,8% (116/155)	0,7
Résistance à l'Amoxicilline et au métronidazole	-	85,7% (6/7)	-
Résistance à la clarithromycine et au métronidazole	100% (2/2)	85,7% (6/7)	0,6
Résistance Amoxicilline clarithromycine et au métronidazole	-	83,3% (5/6)	-

Résistance au Métronidazole : 100% des patients

Taux d'éradication en ITT : DU versus DNU, p=0,57

Taux d'éradication en PP : DU versus DNU, p=0,5

Tableau VII : l'observance thérapeutique dans les différents groupes.

Observance thérapeutique	Protocole SQ (N=104)	Trithérapies standards (N=219)	Protocole AM (N=104)	Protocole AC (N=115)	p
Observance thérapeutique >90%	96%(N=100)	87,2%(N=191)	83,6%(N=87)	90,4%(N=104)	0,01
Observance thérapeutique <60%	3,8%(N=4)	18,7%(N=28)	16,3%(N=17)	9,5%(N=11)	0,01

Observance thérapeutique était supérieure dans le groupe SQ par rapport au groupe recevant la trithérapie standard (p= 0,001)

Tableau VIII : Effets secondaires des différents protocoles thérapeutiques utilisés.

Effets secondaires	Protocole AM N=104	Protocole AC N=115	Protocole SQ N=104	P
Diarrhée	8,6% (N=9)	9,5 % (N=11)	2,8% (N=3)	-
Douleurs abdominales	3,8% (N=4)	7,8% (N=9)	2% (N=2)	-
Gout métallique	5,7% (N=6)	6% (N=7)	3,8% (N=4)	-
Aphtes buccaux	2% (N=2)	1,7% (N=2)	1% (N=1)	-
Eruptions cutanées	0,9 % (N=1)	0,8% (N=1)	N=0	-
Céphalée	0,9 % (N=1)	1,7% (N=2)	N=0	-
Total	22% (N=23)	27,8% (N=32)	9,6% (N=10)	0,006

Tableau IX : Facteurs d'échec d'éradication d'H.Pylori en analyse uni variée en intention de traiter dans le groupe recevant le traitement séquentiel (SQ)

Facteurs d'échec thérapeutique	P
Résistance à la clarithromycine : oui versus non	0,8
Age	0,4
Sexe : Homme versus femme	0,3
Dyspepsie ulcéreuse versus dyspepsie non ulcéreuse	0,5
Apparition des effets secondaires : oui versus non	0,2
Observance thérapeutique du traitement : oui versus non	0,007
Sevrage tabagique chez les fumeurs : oui versus non	0,18
Statut Cag A : négatif versus positif	1

4- DISCUSSION :

Dans cet essai comparatif les taux d'éradication obtenus avec les trithérapies standards à 74,4% en ITT et 75,4% en PP étaient inférieurs au seuil recommandé par la conférence du consensus de Maastricht et les autres guidelines estimés à 80% [17]. Nos données confirment le constat décevant des taux d'éradication après trithérapies standards, largement rapportés dans plusieurs études [22-28]. En effet, un patient sur trois et un patient sur cinq ayant reçu une trithérapie standard incluant respectivement la Metronidazole ou la Clarithromycine ont présenté un échec d'éradication d'H.Pylori. Ceci contribuera sans doute à l'augmentation du risque de complications et des coûts thérapeutiques comme ça a été déjà démontré [29]. En revanche, nous avons constaté un taux d'éradication d' H. pylori élevé (> 90%) dans le groupe mis sous traitement séquentiel : 94,2% en ITT et 96% en PP. Ce taux d'éradication était supérieur à ceux obtenus avec les trithérapies standards quel soit en intention de traiter ou en per Protocol ($p=0,0001$) et aussi bien chez les hommes que chez les femmes ($p=0,23$). Ce nouveau schéma thérapeutique a été évalué initialement en Europe par des études italiennes qui ont démontré son efficacité avec des taux d'éradication entre 86,7 % et 98,1 % en ITT [16] [18] [30-38]. Une méta analyse publiée par ZULLO en 2007 a souligné son efficacité supérieure à 90% [39]. Jafri a démontré plus récemment à travers une autre méta-analyse de dix études randomisées contrôlées incluant 2747 patients, que les taux d'éradication avec le traitement séquentiel étaient significativement supérieurs aux trithérapies standards: 93 % versus 77 % [40]. D'autres études réalisées dans

d'autres pays ont confirmé ces résultats. En Espagne une étude prospective randomisée en double aveugle avait objectivé un taux d'éradication de 84,2% [41]. En asie, ces taux d'éradication ont été retrouvés par Su-Chun Hsu et Wu au Taiwan à 90,8% et 92,3% respectivement [42, 43], Xiao-Zhong Gao a trouvé en chine un taux de 88,89% [44], Kwon JH et Choi XH en Korée ont rapporté des taux de 91,8% et 85,7% respectivement [45, 46], et Sirimontaporn a trouvé en Thailand des taux d'éradication encore plus importants à 95% [47]. En Amérique centrale une étude réalisée au Panama par Ruiz Obaldia a trouvé un taux de 85,5% [48]. Des études turques prospectives randomisées ont évalué les taux d'éradication de ce nouveau schéma thérapeutique entre 72,6% et 88% [49, 50]. D'autres études plus récentes ayant comparé un traitement séquentiel de 14 jours à un traitement de 10 jours ont montré qu'une durée de 10 jours était suffisante et qu'il est inutile de prolonger la durée du traitement séquentiel au delà de 10 jours [51-52]. Les différents taux d'éradication retrouvés dans les différentes études réalisées en ITT et en PP sont représentés dans le Tableau XI. Dans la présente étude, le traitement séquentiel était supérieure à la trithérapie standard que ça soit chez les patients ayant une dyspepsie ulcéreuse (100% versus 77%, $p=0,3$) ou chez ceux ayant une dyspepsie non ulcéreuse: 92,7% versus 73,4%, $p=0,73$). Ceci rejoint les données retrouvées par les autres études retrouvées dans la littérature [20] [49] [42] [44][47].

Le mécanisme exact de la supériorité du traitement séquentiel par rapport à la trithérapie standard reste incertain. Plusieurs explications peuvent être proposées. Le traitement séquentiel se base à la fois sur les trois antibiotiques qui ont démontré leurs efficacité dans le traitement

d'éradication d'*H. Pylori* à savoir l'Amoxicilline, la Metronidazole et la Clarithromycine. En plus, il a été démontré qu'un traitement à base d'Amoxicilline seule peut éradiquer l'*H. pylori* chez environ 50% des patients infectés [53], et peut réduire la charge bactérienne intra gastrique dans les autres cas. Cette réduction de la charge bactérienne pourrait améliorer la réponse ultérieure à la trithérapie de courte durée. En effet, certaines études ont montré qu'une faible charge bactérienne intra gastrique est associée à un taux plus élevé d'éradication après trithérapie [54,55]. L'Amoxicilline a été choisie dans la phase initiale du traitement séquentiel d'une part vu que son taux de résistance est très faible et d'une autre part vu son rôle dans la prévention de la sélection de résistance secondaire à la Clarithromycine qui a été démontré [56]. Le rationnel d'une telle approche est que l'Amoxicilline pourrait fragiliser la paroi bactérienne et inhiber certaines pompes d'efflux qui ont la clarithromycine comme substrat. Ainsi, au cours de la deuxième « phase » du traitement, les concentrations intra-bactériennes de la Clarithromycine seraient supérieures et l'activité de l'antibiotique également [17][57]. Par conséquent, l'Amoxicilline dans la phase initiale du traitement séquentiel pourrait empêcher la sélection de résistance secondaire à la Clarithromycine et pourrait accroître l'efficacité de cette molécule dans la deuxième phase du traitement [56] [58].

L'observance thérapeutique était supérieure à 90 % chez 96% (100/104) des patients ayant reçu le Protocole SQ versus 87,2% (19/219) chez ceux ayant reçu la trithérapie standard ($p=0,001$). La prévalence des effets secondaires au traitement était 9,6% (N=10) avec ce protocole versus 22% (N=22) et 27,8% (N=32) avec le Protocole AM et AC ($p=0,006$). Aucun patient ayant

reçu le traitement séquentiel n'a présenté des effets secondaires graves induisant à l'arrêt thérapeutique. Les effets secondaires les plus fréquents qui ont été observés dans le groupe ayant reçu le traitement séquentiel (SQ) ont été : le goût métallique 3,8% (N=4), les diarrhées 2,8% (N=3) et les douleurs abdominales 2% (N=2). La prévalence des effets secondaires au traitement séquentiel retrouvée dans la littérature (10%) rejoint celle objectivée dans notre étude (9,6%) [39] [41] [50]. Par ailleurs une étude taïwanaise a montré une prévalence d'effets secondaires plus importante à 43% [42]. Cette différence pourrait être expliquée par la variabilité ethnique entre les individus.

Le taux d'échec thérapeutique chez les patients ayant reçu le traitement séquentiel était 5,8 versus 25,6% avec les trithérapies standards. Ce nouveau schéma thérapeutique a permis un gain de 19,8% en termes d'éradication. Parmi les facteurs responsables de l'échec thérapeutique on peut citer la résistance aux antibiotiques, l'âge avancé, la dyspepsie non ulcéreuse, la mauvaise observance thérapeutique, l'apparition des effets secondaires au traitement utilisé et le statut Cag négatif [23] [59, 60]. Dans cette étude, chez les patients ayant reçu le traitement séquentiel ni l'âge ($p=0,4$), ni le sexe ($p=0,3$), ni le non sevrage tabagique ($p=0,18$), ni l'apparition des effets secondaires aux traitements ($p=0,2$), ni le statut Cag A négatif ($p=1$) n'ont été responsables de l'échec thérapeutique. Seule la mauvaise observance au traitement a été liée de façon significative à l'échec d'éradication ($p=0,007$). Une revue critique récente publiée en 2010 par Gisbert ayant analysé plusieurs études et méta-analyses a démontré que l'efficacité du traitement séquentiel différemment à la trithérapie standard n'est pas affectée par

certaines facteurs liés à l'hôte tel que la pathologie sous-jacente, le sevrage tabagique, le statut Cag A et les autres facteurs, et il a également souligné que la résistance à la clarithromycine paraît être le principal facteur responsable de l'échec thérapeutique quand c'est le traitement séquentiel qui est utilisé [61]. Dans la présente étude le taux d'éradication d'*H.Pylori* chez les patients ayant une résistance à la Clarithromycine était de 100% versus 85,7% avec les trithérapies standards.

Le coût est une considération majeure à prendre en compte dans de nombreux pays. Au MAROC, le coût du traitement séquentiel se trouve légèrement supérieur à celui des trithérapies standards mais bien inférieur à celui des trithérapies prolongées de 14 jours, des quadruples thérapies ou aux coûts supplémentaires des autres traitements de deuxième et de troisième lignes qui feront suite à un éventuel échec d'éradication. Le traitement séquentiel avec des taux d'éradications objectifs > à 90% représenterait une alternative attractive à la trithérapie standard dans notre pays.

5- Conclusion

Le traitement séquentiel est efficace et bien toléré. Il est supérieur au traitement de référence recommandé actuellement en termes d'éradication de *H.Pylori*. Il pourrait représenter une alternative à la trithérapie standard. Cependant d'autres essais contrôlés en double aveugle multicentriques sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Tableau XI: Taux d'éradication d'H.Pylori en ITT et en PP

Références	Pays	Patients (N)	Taux d'éradication en	Taux d'éradication en
Zullo et al. 2000	Italy	52	98,1	98,1
De Francesco et al 2001	Italy	65	93,8	96,8
Focareta et al 2003	Italy	94	95,7	95,7
Zullo et al 2003	Italy	522	92,1	95,1
Hassan et al 2003	Italy	152	93,4	96,6
Focareta et al 2003	Italy	174	95,4	95,4
De Francesco et al 2004	Italy	162	95,6	97,7
Zullo et al 2004	Italy	40	95	97,4
Zullo et al 2005	Italy	89	94,4	96,6
Scaccianoce et al 2006	Italy	72	94,4	97,1
Vaira et al 2007	Italy	146	91,1	93
Poalouzi et al 2008	Italy	90	86,7	88,6
Sanchez Delgado et al 2008	Espagne	139	84,2	90,7
Wu et al 2008	Taiwan	66	89,4	98,3
Choi et al 2008	Korée du sud	77	77,9	85,7
Ruiz Obaldia et al 2008	Panama	65	85,5	85,5
Jafri 2008	Méta-analyse	1363	91,3	95,5
Ahmed Uygun 2008	Turkie	137	72,6	80,1
Kwon JH et al 2010	Korée du sud	98	91,8	91,8
Sirimontaporn N et al 2010	Thailand	115	95	95
Yakut M et al 2010	Turkie	108	88	88
Wu et al 2010	Taiwan	115	92,3	93,1
Su-Chun Hsu 2010	Taiwan	174	80,2	90,8
Xiao-Zhong 2010	Chine	72	88,89	-
HPFEZ 2011	Maroc	104	94,2	96

IV. Perspectives :

A la lumière des résultats de cette étude prospective, plusieurs propositions peuvent être envisagées :

- Continuer l'étude prospective.
- Allonger la durée des trithérapies et celle du traitement séquentiel à 14 j, pour améliorer l'efficacité des schémas thérapeutiques.
- Améliorer les résultats de l'antibiogramme : PCR en temps réel, E Test+++.
- Etudier la résistance à la lévofloxacine et à la Rifabutine.
- Comparer l'évolution des patients ayant une souche pathogène Cag A positive et Cag A négative, Vac A s1 versus non s1.
- Etudier la ré-infection sur 1 an 2 ans et 5 ans.

V. Lexique :

- H.Pylori: Helicobacter pylori.
- ITT: Intention de traiter
- PP: Per protocol
- AC: Amoxicilline, clarithromycine
- AM: Amoxicilline, Métronidazole
- TSQ: Traitement séquentiel
- ATB: Antibiotique.
- CRF: Case Reporting Fiche
- FIG: Figure.
- TRU: Test rapide à l'uréase.
- FOGD : Fibroscopie œsogastroduodénale.
- AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien.
- IPP : Inhibiteurs de la pompe à proton.
- PCR : Polymerase chain reaction.
- F : Femme.
- H : Homme.
- VAC: Vacuolisant.
- N: Nombre.
- DU: Dyspésie ulcéreuse
- DNU: Dyspésie non ulcéreuse

VI. Références:

1. Buzás GM. Helicobacter pylori 2010. Orv Hetil. 2010; 151: 2003-2010.
2. Joutei H.A.H, A.Hilali, T.Fechtali, N.Rhallabi, H. Benomar. L'infection à Helicobacter pylori chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du MAROC, 1998-2007. EMHJ 2010; 16 : 778-782.
3. Huang JQ, Hunt RH. The evolving epidemiology of Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Can J Gastroenterol 2003; 17: 18-20.
4. Sharma VK, Howden CW. A national survey of primary care physicians perceptions and practices related to Helicobacter pylori infection. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 326-31.
5. Delchier J.C. Quelles recommandations pour le management de l'infection à Helicobacter pylori après la troisième conférence de consensus européenne (Maastricht 3). Recommendations for the management of Helicobacter pylori infection according to Maastricht 3 guidelines. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2006 ; 30: 1361-1364.
6. Malfertheiner P, Selgrad M. Helicobacter pylori infection and current clinical areas of contention. Curr Opin Gastroenterol. 2010; 26: 618-23.
7. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut. 2010; 59:1143-53.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et. al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56: 772-81.

9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et. al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
10. Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, et al. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 699-709.
11. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*.2007; 133: 985-1001.
12. Vakil N. *Helicobacter pylori* treatment: is sequential or quadruple therapy the answer? *Rev Gastroenterol Disord*. 2008; 8: 77-82.
13. Meyer JM, Silliman NP, 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.
14. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori* -infected persons, United States. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1088-94.
15. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, et al. European multicenter survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 11: 820-3.
16. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, Marangi S, Burattini O, Berloco P, Russo F, Barone M, Di Leo A, Minenna MF, Stoppino V, Morini S, Panella C, Francavilla A, Ierardi E. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 407-414.

17. Tankovi. J, Delchier J.C. Données actuelles sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Antibiotiques* 2010; 12: 137-144.
18. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 113-7.
19. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-63.
20. Federico A, Gravina A.G, Miranda.A, Gaeta. L, Zagaria. R, Romano. M. Sequential Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. *Clujul Medical* 2010; 83: 16-20.
21. Nimish Vakil MD, Dino Vaira MD. Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Time to Consider Making the Switch? *JAMAA* 2008; 300: 1346-1347.
22. Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V, et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 163-8.
23. 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: 1023-9.
24. Eclissato C, Marchioretto MA, Mendonca S, et al. Increased primary resistance to recommended antibiotics negatively affects *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2002; 7: 53-9.

25. AMRANI. N, KANOUNI. N, BENNANI.M, SERRAJ. I. Eradication d'Helicobacter pylori: quelle trithérapie de première intention? Acta Endoscopica 2003. 33: 371-375.
26. Tajana F.K, Miroslava K, Bruno S, Mirjana T, Vanda P, Smilja K. Helicobacter pylori Eradication Therapy Success Regarding Different Treatment Period Based on Clarithromycin or Metronidazole Triple-Therapy Regimens. Helicobacter 2009 ; 14 : 29-35
27. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut. 2010; 59: 1143-53.
28. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2010. Helicobacter. 2010; 15:46-52.
29. Sonnenberg A, Schwartz SJ, Cutler A, Vakil N, Bloom BS. Cost savings in duodenal ulcer treatment through H. pylori eradication compared to conventional therapies: results of a randomized, double-blind, multicenter trial. Arch Intern Med 1998; 158: 852-60.
30. Zullo A., Rinaldi V., Winn S., Meddi P., Lionetti R., Hassan C. et al. A new highly effective short-term therapy schedule for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 715-718.
31. De Francesco V., Zullo A., Hassan C, Faleo D., Ierardi E., Panella C. et al. Two new treatment regimens for Helicobacter pylori eradication: a randomised study. Dig Liver Dis 2001; 33: 676-679.
32. Focareta R, Forte G, Ciarleglio A, Forte F. Helicobacter pylori eradication: one week triple therapy vs. 10-day sequential regimen. Dig Liver Dis 2003; 17-34.

33. Zullo A., Vaira D., Vakil N., Hassan C, Gatta L., Ricci C. et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 719–726.
34. Hassan C, De Francesco V., Zullo A., Scaccianoce G., Piglionica D., Ierardi E. et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharma-cotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 641–646.
35. Zullo A., Hassan C., Campo S. M. A. Elevata efficacia della terapia sequenziale nel trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori*. *Ospedale Territorio Gastroenterologia* 2004; 5: 87–90.
36. Zullo A., Gatta L., De Francesco V., Hassan C, Ricci C, Bernabucci V. et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1419–1424.
37. Vaira D., Zullo A., Vakil N., Gatta L., Ricci C, Perna F. et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized trial. *Ann Int Med* 2007; 146: 556–563.
38. Paoluzi O.A., Visconti E., Andrei F., Tosti C., Erbosio M., Lionetti R. et al. Sequential regimens have greater efficacy and better tolerability than standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2008; 40–45.

39. Zullo A, De Francesco V, Hassan C. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56: 1353-7.
40. Jafri N, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: Sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148:1-10.
41. S'anchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, et al. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2220-3.
42. Su-Chun H, Chia-Long L, Tien-Chiaen T, Chi-Hwa W. The Effectiveness of Sequential Therapy for Non-Ulcer Dyspepsia Patients with *H. Pylori* Infection. *J Intern Med Taiwan* 2010; 21: 125-132.
43. Wu D.C., Hsu P.I., Wu J.Y., Opekun A.R., Graham D.Y. Randomized controlled comparison of sequential and quadruple (concomitant) therapies for *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134: 24-7.
44. Xiao-Zhong Gao, Xiu-Li Qiao, Wen-Chong Song, Xiao-Feng Wang, Feng Liu. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2010 September 14; 16: 4357-4362
45. Kwon JH, Lee DH, Song BJ, Lee JW, Kim JJ, Park YS, Kim N, Jeong SH, Kim JW, Lee SH, Hwang JH, Jung HC, Song IS. Ten-day sequential therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Korea: a retrospective study. *Helicobacter*. 2010; 15:148-53.

46. Choi W.H., Park D.I., Oh S.J., Baek Y.H., Hong C.H. et al. Effectiveness of 10 day-sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 280–284.
47. Sirimontaporn N, Thong-Ngam D, Tumwasorn S, Mahachai V. Ten-day sequential therapy of *Helicobacter pylori* infection in Thailand. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1071–5.
48. Ruiz-Obaldia J.R., Torrazza E.G., Carreno N.O. *Helicobacter pylori* eradication with either conventional 10-day triple therapy or 10-day modified sequential regimen. Preliminary report. *Gastroenterology* 2008; 134: 24.
49. Ahmet U, Abdurrahman K, Zeki Y, Mukerrem S, Seyfettin I, Necmettin K. Comparison of Sequential and Standard Triple-Drug Regimen for *Helicobacter pylori* Eradication: A 14-Day, Open-Label, Randomized, Prospective, Parallel-Arm Study in Adult Patients with Non ulcer Dyspepsia. *Clinical Therapeutics* 2008; 30: 528–534.
50. Yakut M, Çinar K, Seven G, Bahar K, Özden A. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Turk J Gastroenterol*. 2010; 21: 206–11.
51. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Is There a Benefit to Extending the Duration of *Helicobacter pylori* Sequential Therapy to 14 Days? *Helicobacter*. 2011; 16: 146–52.
52. Graham DY, Fischbach LA. Empiric therapies for *Helicobacter pylori* infections. *CMAJ*. 2011 (En presse)
53. Unge P. Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 74–81.

54. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y et al. High Helicobacter pylori numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut* 1995; 36: 845-7.
55. Perri F, Clemente R, Festa V, et al. Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of Helicobacter pylori. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 146-50.
56. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during Helicobacter pylori eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 67-70.
57. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of Helicobacter pylori. *Ann Intern Med* 2006; 144: 94-100.
58. Graham DY, Rimbara E. Understanding and appreciating sequential therapy for Helicobacter pylori eradication. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45: 309-13.
59. Huang JQ, Hunt RH. Treatment after failure: The problem of "non responders." *Gut*. 1999; 45: 140-144.
60. Mégraud F. Basis for the management of drug-resistant Helicobacter pylori infection. *Drugs*. 2004; 64: 1893-1904.
61. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44: 313-25.