

LA QUADRITHERAPIE <<CONCOMITANTE>> DANS LE TRAITEMENT D'ERADICATION DE L'HELICOBACTER PYLORI AU COURS DE LA MALADIE ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE.

Simultaneous Quadruple Therapy In The Treatment Of Helicobacter Pylori During Peptic Ulcer Disease.

Sanra Déborah Sanogo¹, Kadiatou Doumbia², Hourouma Sow², Alassane Diarra², Oumarou Youssoufou³, Moussay Dicko², Makan Siré Tounkara², Abdoulaye Maiga², Ouatou Mallé², Ganda Soumaré², Hamadoun Guindo², Raphael Sidibé², Sabine Drabo¹, Anselme Konaté², Moussa T Diarra².

1. Service d'hépatogastroentérologie, CHU Point G ; 2. Service d'hépatogastroentérologie, CHU Gabriel Touré ; 3. Service d'imagerie médicale, CHU Bocar Sall.

Auteur Correspondant : Sanra Déborah SANOGO, Service d'hépatogastroentérologie CHU Point G, Tel : 76457758 ; Email : deborahsanra@yahoo.fr

RESUME

L'infection à *Helicobacter pylori* (*Hp*) joue un rôle important dans la genèse de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. En l'absence d'antibiogramme la quadrithérapie concomitante est l'une des méthodes d'éradication les plus utilisées. En l'absence d'étude sur la quadrithérapie et devant la difficulté d'étudier la sensibilité aux antibiotiques dans notre contexte, nous avons initié ce travail dans le but d'évaluer l'efficacité d'un traitement empirique par la quadrithérapie concomitante actuellement disponible. **Méthode :** Il s'agissait d'une étude prospective de Mai 2020 à Avril 2021 dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU Gabriel Touré, les Cliniques " les ETOILES", Promenade des Angevins", FARAKO". L'étude a porté sur des patients présentant un ulcère gastroduodénal et ayant bénéficié des biopsies gastriques à la recherche d'*Hp*, une quadrithérapie concomitante et les patients étaient revus pour contrôle endoscopique de l'ulcère avec biopsies pour le contrôle de l'éradication de l'*Hp*, au moins quatre semaines après le traitement. **Résultat :** Nous avons obtenu une fréquence globale de l'infection à *Hp* à 79 % de la population générale dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale. Cette fréquence était de 80% au cours de l'ulcère duodénal et de 77,4% au cours de l'ulcère gastrique. L'âge moyen était de 49,05 ±17,25 ans avec des extrêmes de 22 et 105 ans et un sex-ratio H/F de 2,4. La douleur épigastrique a dominé la symptomatologie avec 81,6% des cas. Le taux d'éradication était de 94,7% (36/38) des cas avec un taux de cicatrisation de 89,5% (34/38) des cas. Les lésions histologiques restaient presque constantes après traitement. **Conclusion :** La quadrithérapie concomitante est efficace sur l'éradication à l'*Hp*. **Mots clé :** Quadrithérapie, Infection à *Helicobacter pylori*, Ulcère gastroduodénal, Endoscopie digestive.

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*Hp*) infection plays an important role in the genesis of peptic ulcer disease. In the absence of susceptibility testing, concomitant quadruple therapy is one of the most widely used eradication methods. In the absence of a study on four-drug therapy and the difficulty of studying antibiotic susceptibility in our context, we initiated this work in order to evaluate the efficacy of an empirical treatment with concomitant four-drug therapy currently available. **Method:** This was a prospective study from May 2020 to April 2021 in the Hepato Gastroenterology Department of the Gabriel Touré University Hospital, the "Les ETOILES" Clinics, "Promenade des Angevins", FARAKO". The study included peptic ulcer patients who underwent gastric biopsies for *Hp*, concomitant quadruple therapy, and patients were screened for endoscopic ulcer control with biopsies for *Hp* eradication at least four weeks after treatment. **Result:** We obtained an overall frequency of *Hp* infection at 79% of the general population in peptic ulcer disease. This frequency was 80% in duodenal ulcer and 77.4% in gastric ulcer. The mean age was 49.05 ±17.25 years with extremes of 22 and 105 years and a sex ratio of 2.4 M/F. Epigastric pain dominated the symptomatology and with 81.6% of cases. The eradication rate was 94.7% (36/38) of cases with a healing rate of 89.5% (34/38) of cases. Histological lesions remained almost constant after treatment. **Conclusion:** Concomitant quadruple therapy is effective on *Hp* eradication. **Keywords:** Quadruple therapy, *Helicobacter pylori* infection, Peptic ulcer, Gastrointestinal endoscopy.

INTRODUCTION

L'infection à *Helicobacter pylori* (*Hp*) est universellement répandue, susceptible d'atteindre toutes les populations [1] et son rôle dans la genèse de la maladie ulcéreuse gastroduodénale est également prouvé [2]. Cette infection a une prévalence variable selon les régions géographiques. Son incidence baisse régulièrement dans les pays développés avec une prévalence réduite chez les sujets jeunes (inférieure à 20%) mais encore élevée

(plus de 50%) dans les populations âgées [3]. L'incidence est élevée dans les pays en voie de développement avec une prévalence de 70 à 80% [3]. *Hp* est retrouvé dans 90% des ulcères duodénaux (UD) et dans 70% des ulcères gastriques (UG) et son éradication divise par 11 le risque de récurrence en cas d'UD et par 15 en cas d'UG [4].

L'éradication de *Hp* était basée sur une trithérapie standard qui associait un inhibiteur de la pompe à protons et deux antibiotiques.

Son efficacité dépend de la résistance aux macrolides avec des variations importantes selon les pays et l'usage de ces antibiotiques. Le taux de résistance en France se situe entre 20 et 30% [3]. Ce taux est approximativement de 30% au Japon et en Italie, 50% en Chine, 40% en Turquie [5] et de 15% dans les pays africains où la molécule a été testée [6]. En raison de l'émergence de cette résistance ce schéma thérapeutique a laissé place à de nouveaux schémas : Telles la trithérapie guidé par l'antibiogramme et les quadrithérapies empiriques soit concomitante ou bismuthée.

En France, l'émergence de résistances aux antibiotiques de *Helicobacter pylori* a fait naître, en 2012, de nouvelles recommandations thérapeutiques (apparition de la thérapie séquentielle et de la quadrithérapie au bismuth en traitement de 1ère intention) [7].

Au Mali, une étude sur l'infection à *Hp* et son éradication par une trithérapie associant un IPP, l'Amoxicilline et le Métronidazole pendant 7 jours au cours de la maladie ulcéreuse gastroduodénale montrait un taux d'éradication de 73,6% [8]. En l'absence d'étude sur la quadrithérapie et devant la difficulté d'étudier la sensibilité aux antibiotiques dans notre contexte, nous avons initié ce travail dans le but d'évaluer l'efficacité d'un traitement empirique par la quadrithérapie concomitante qui est plus disponible.

METHODES

Il s'agissait d'une étude prospective de Mai 2020 à Avril 2021 qui s'était déroulée dans les structures sanitaires suivantes: le centre Hospitalo-universitaire Gabriel Touré, le cabinet médical " les ETOILES", la clinique " Promenade des Angevins" et la clinique "FARAKO".

L'étude a porté sur des patients présentant un ulcère gastroduodéal à *Hp* positif ; traité par quadrithérapie concomitante et revus pour contrôle endoscopique de l'ulcère avec biopsies de contrôle de l'éradication de l'*Hp*, au moins quatre semaines après le traitement. L'interrogatoire précisait les caractéristiques sociodémographiques des patients, les caractéristiques de la douleur ulcéreuse, les signes associés et l'évolution des signes cliniques après traitement. L'examen physique recherché: une complication de la maladie ulcéreuse (syndrome de sténose, hémorragie digestive, perforation); des pathologies associées.

-L'endoscopie digestive haute a recherché un ulcère gastroduodéal et permit des biopsies gastriques à la recherche de *Hp*.

Les patients ont bénéficiés de la quadrithérapie durant 14 jours et comportait

- l'Esoméprazole à 80mg /jour en deux prises ou Oméprazole à 40 mg/jour en deux prises ;
- le Métronidazole à 1g/jour en deux prises ;
- l'Amoxicilline à 2g/jour en deux prises ;
- La Claritromycine 1g/jour en deux prises.

A partir du 15^{ème} jour, l'Esoméprazole ou l'Oméprazole respectivement à 40mg/j et 20 mg était poursuivi pendant deux à quatre semaines selon le siège duodéal ou gastrique de l'ulcère. Au moins quatre semaines après le traitement d'éradication de l'*Hp*, les patients étaient revus pour une endoscopie digestive ayant pour buts de contrôler la cicatrisation de l'ulcère et de réaliser des biopsies à la recherche de *Hp*. Les données ont été colligées sur une fiche individuelle d'enquête et ont été saisies et analysées sur Epi-info 6.0. Nous avons utilisé le test *Chi2* pour comparer les proportions qui étaient significatives pour une probabilité $p < 0,05$.

RESULTATS

Au terme de cette étude, 81 patients avaient un ulcère gastrique ou duodéal sur lesquels 64 étaient *Hp* positif soit une fréquence globale de l'infection à *Hp* de 79 %. Sur les 64 patients à *Hp* positif, 38 patients ont répondu à nos critères d'inclusions. Ces 38 cas étaient répartis en 20 ulcères gastriques, 16 ulcères duodénaux et 2 doubles localisations duodénales et gastriques. La prévalence de l'infection à *Hp* a été de 80% (40/50) au cours de l'ulcère duodéal et de 77,4% (24/31) au cours de l'ulcère gastrique. L'âge moyen était de 49,05 ±17,25 ans avec des extrêmes de 22 et 105 ans. Le sexe masculin a représenté 71,1% de l'échantillon avec un sex-ratio de 2,4. Les cultivateurs (20,3%) et les femmes au foyer (23,7%) étaient plus représentés. La plupart des malades avaient dans les antécédents une épigastralgie (65,8%) et une notion de prise médicamenteuse (52,6%).

La douleur épigastrique a dominé la symptomatologie avec 81,6% (**Tableau I**). La gastrite chronique était constante avec une atrophie gastrique dans 68,4% des cas et une métaplasie intestinale dans 21,1% des cas (**Tableau II**).

Au terme du traitement, 34 patients sur 38 soit 89,5% des cas n'avaient aucun symptôme.

Sur le plan endoscopique, 34 patients ont cicatrisé leur ulcère pour un taux de cicatrisation de 89,5% ; 4 patients asymptomatiques avaient toujours un ulcère persistant avec une diminution de taille dans 2 cas.

Sur le plan bactériologique, 36 patients sur 38 étaient *Hp* négatif soit un taux d'éradication de 94,7% des cas. Dans 2 cas *Hp* était positif chez les patients ayant toujours un ulcère mais asymptomatique.

Sur le plan histologique, les lésions restaient presque constantes après traitement. (**Tableau III**)

DISCUSSION

Trente-huit patients ont répondu à nos critères d'inclusion et étaient retenus pour l'étude. Cette taille faible de l'échantillon pourrait s'expliquer par le coût élevé et le caractère invasif de l'endoscopie. Malgré la taille limitée de

l'échantillon, ce travail a démontré l'intérêt de la quadrithérapie concomitante dans l'éradication de *Hp*.

Dans cette étude, l'*Hp* était associé à l'ulcère gastrique dans 77,4% des cas et à l'ulcère duodénal dans 80% des cas et la prévalence globale était de 79%. Cette prévalence globale est inférieure à celle rapportée par TRAN et al qui ont trouvé 96% [9] et comparable à celle rapportée par LUTGEN et al. [10] qui ont trouvé une fréquence de 76,3 %. Cette fréquence se situe dans les limites des valeurs rapportées par plusieurs études africaines qui varient de 56,4 % à 91,3 % et reste supérieure aux données européennes où la fréquence ne dépasse pas 45 % [11, 12].

L'âge moyen des patients était de 49,05 ±17,25 ans avec des extrêmes de 22 et 105 ans, comparable à celui de TROUILLAS et al. [13] qui ont rapporté un âge moyen à 52,4 ans.

Un sex-ratio de 2,4 était comparable à celui rapporté par SOW [8] et MATCHI [14] qui ont trouvé une prédominance masculine respectivement de 1,83 et 3,06.

Les cultivateurs et les femmes au foyer étaient plus représentés, concordant aux données de Eleko [15] qui a rapporté une prédominance des cultivateurs et à celles de KONATE et al. [16] où les femmes au foyer étaient plus représentées. La fréquence dans cette population défavorisée pourrait être expliquée par le lien entre *Hp* et l'hygiène.

La douleur épigastrique a dominé la symptomatologie avec 81,6%. ILBOUDO et al, ELEKO et SOW ont rapporté la prédominance de la douleur épigastrique dans respectivement 69,6%, 70%, 54% des cas [17, 15, 8].

Sur le plan histologique, la gastrite chronique active était fréquemment associée à *Hp* avec une atrophie à 68,4%, une métaplasie intestinale à 21,1% et une lésion folliculaire à 15,8%. Ces résultats sont comparables à ceux de KENGNE [18] qui a rapporté 45,6% d'atrophie, 4,3% de métaplasie intestinale, 14,6% de follicule lymphoïde. Des auteurs marocains présument que *H. pylori* est effectivement corrélé le plus souvent à une gastrite chronique atrophique avec une fréquence de 95,56 % [1].

Notre taux d'éradication a été de 94,7%, comparable à celui de MOLINA et al. et GRAHAM et al., qui ont rapporté un taux d'éradication supérieur à 90%, [19, 20]. Selon la littérature, si l'étude bactériologique n'est pas possible, on peut recourir à une quadrithérapie « probabiliste » comme la « concomitante, dont l'efficacité est supérieure aux trithérapies probabilistes et au traitement séquentiel [21, 22, 23, 24].

Une cicatrisation de l'ulcère a été observée chez 89,5% des patients. DUPAS et al. [25] et TRAN et al. [9] ont rapporté des taux comparables respectivement de 86% et 93% de cicatrisation après éradication. Ce taux est supérieur à celui de SOW [8] qui était de 76,7% par la trithérapie.

CONCLUSION

La fréquence de *Hp* est considérable compte tenu de l'évolution de cette infection. Elle doit donc être systématiquement recherchée devant tout ulcère gastroduodénal, pour permettre une éradication adaptée. Les difficultés diagnostiques résident dans le caractère invasif de l'examen endoscopique et les moyens financiers des malades.

Les lésions histologiques doivent être surveillées car risquent d'évoluer vers la cancérisation.

REFERENCES

1. Attaf N, Cherkaoui N, Choulli MK, Ghazali L, Mokhtari A, Soulaymani A. Profil épidémiologique de l'infection à *Hp* dans la région de Gherb-Chrarda-Beni Hssen. *Biologie & Santé*. 2004 ; 4 : P25-33. Google Scholar
2. Dicko S B épouse Dicko. Infection à *Helicobacter pylori* et pathologies gastroduodénales chez l'enfant de 5 à 15 ans dans le centre d'endoscopie digestive de l'hôpital du Point G. These, Med, Bamako, 2000; 74.
3. Dekorwin JD. Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* du cancer gastrique *Rev Prat* 2014;64: 189-93. Google Scholar
4. Bommelaer G, Stef A. Ulcère gastroduodénal avant et après traitement d'*Helicobacter pylori*. *GastroenterolClinBiol*2009;33: 626-34. Google Scholar
5. Thun I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE et al. The global emergency of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(4): 514-533. Pub Med/Medline
6. Razafimahefa SH, Rabenjanahary TH, Rakotoarivelo RA, Rakotozafindrabe R, Zerbib F, Ramanampamonjy RM et al. Infection à *Helicobacter pylori*: revue de la littérature et réalités à Madagascar. *Rev Méd Madagascar* 2012 ; 2(2) : 125-131. African Index Medicus, Google Scholar, Index Copernicus International
7. Guillemot G. Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* et de la résistance à la clarithromycine à la Réunion. Thèse, Med, Bordeaux, 2015 ; 151.
8. Sow H. épouse COULIBALY. Infection à *Helicobacter pylori* et son éradication par une trithérapie associant l'Oméprazole, l'Amoxicilline et le Métronidazole au cours de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale. These, Med, Bamako, 2010; 524.
9. Tran T T et Quandalle P. Traitement des perforations d'ulcère gastroduodénal par suture simple suivie de l'éradication d'*Helicobacter pylori*. *Ann Chir* 2002 ; 127 : 32-34. Pub Med/Google Scholar
10. Lutgen N, Delforge M, Bastens B, Demoilin J C, Fontaine F, Gillard V. Prévalence et traitement de l'*Helicobacter pylori* dans les ulcères gastroduodénaux. Une expérience liégeoise. *RevmedLiege* 2001; 56 (1) : 25-30. Google Scholar

11. Sobalah GM, Crabtree JE, Pentith JA. Screening dyspepsia by serology to *Helicobacter pylori*. Lancet 1991; 338(13):94-96. Google Scholar

12. Diomande MI. Gastrite chronique et infection à *Helicobacter pylori* en Côte d'Ivoire : étude d'une série de 277 patients symptomatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1991 ; 15(10):711-716. Pub Med/Google Scholar

13. Trouillas S. Éradication d'*Helicobacter Pylori* : évaluation d'un traitement non conventionnel. Comparaison de l'association Métronidazole-Amoxicilline à forte dose versus l'association recommandée Clarithromycine-Amoxicilline à dose modérée. These, Med, Lyon, 2010; 34.

14. Matchi D S. Etude comparative de la gastrite de l'ulcère gastrique à la gastrite de l'ulcère duodénal à Bamako. Thèse, Med, Bamako, 2004; 70.

15. Eleko E B. Prévalence de l'infection à *hélicobacterpylori* en milieu rural québécois. Mémoire Québec, 2003 ; 17.

16. Konate A, Diarra M, Soucko-Diarra A, Dembélé M, Bah N, Kalle A et al. Gastrites chroniques à l'ère d' *Helicobacter pylori* au Mali. *Acta Endoscopica* 2007 ; 37 (3): 315-320. Pub Med/Google Scholar

17. Ilboudo D, Sangare L, Sanou J, Bougouma A, Diomande I. Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *hélicobacterpylori* en zone tropicale à propos de 150 patients à l'hôpital national de Ouagadougou (BurkinaFaso). *Med Afnoire* : 1997 ; 44. PGoogle Scholar

18. Kengne T C S. Etude épidémiologique et histologique des gastrites chroniques au mali à propos de 1089 cas. Thèse, Med, Bamako, 2006 ; 190.

19. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41: 581-9. Med/Medline

20. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increa sings antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59(8):1143-53.

21. «Pertinence des soins » sur le diagnostic et le traitement de l'infection par H. pylori chez l'adulte et rapport d'élaboration. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_diagnosti c.pdf. Consulté le 14/4/2020

22. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151 (1):51-69. Pub Med/Google Scholar

23. Apostolopoulos P, Koumoutsos I , Ekmektzoglou K, Dogantzis P, Vlachou E, Kalantzis C, et al. Concomitant versus sequential therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a Greek randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2016;51(2):145-51. Pub Med/Google Scholar

24. Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, Carrascosa MF, Ochagavia M, Fernandez-Forcelledo JL, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter*

pylori: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2376-2381. Google Scholar.

25. Dupas JL. Comment éradiquer *Helicobacter pylori* en première intention en France ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 467-472. Pub Med/Google Scholar.

Tableau I : Répartition des patients selon la symptomatologie.

Symptômes	Effectif	%
Douleur épigastrique	31	81,6
Amaigrissement	10	26,3
Constipation	9	23,7
Anémie	4	10,5
Nausées	8	21,1
Vomissements	8	21,1
Méléna	3	7,9
Hématémèse	3	7,9
Hématémèse /Méléna	3	7,9

Tableau II : Répartition des patients selon les lésions histologiques associées à l'infection à *Hp*.

Résultatshistologiques	Effectif	%
Gastrique chronique atrophique active	19	50
Gastrique chronique atrophique active +MI	7	18,5
Gastrite exulcérée chronique active + Lésion folliculaire	5	13,2
Gastrite exulcérée chronique active	4	10,5
Gastrite exulcérée chronique active +Lésion folliculaire	1	2,6
Gastrite exulcérée chronique active +Métaplasie intestinale	1	2,6
Gastrite chronique active	1	2,6
Total	38	100

Tableau III : Répartition des patients selon les lésions histologiques avant et après traitement.

Lésions histologiques	Avant traitement		Après traitement	
	Effectif	%	Effectif	%
Gastrite chronique	38	100	36	100
Gastrite active	38	100	32	88,9
Gastrite atrophique	26	68,4	19	52,8
Métaplasie intestinale	8	21	5	13,9
Lésions folliculaires	6	15,8	4	11,1