

BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

ISSN : 1169 - 8772

N° 46 - JANV. FEV. 93

ROLE ULCEROGENE D'HELICOBACTER PYLORI : CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

C'est en 1983 que fut isolé pour la première fois *Helicobacter pylori*. Ce germe resta attaché, jusqu'en 1990, à la famille des *Campylobacter*. Différents caractères phénotypiques (flagelle particulier, possession d'une uréase...) ont motivé cette modification taxonomique. C'est un bacille gram négatif, microaérophile, spiralé. Non commensale de l'homme, cette bactérie est retrouvée presque systématiquement au niveau de l'estomac ou de métaplasies antrales du duodenum en cas de gastrite chronique ou d'ulcère gastroduodéal (voir tableau A). Elle se trouve alors précisément entre l'épithélium gastrique et la couche de mucus, ou au niveau des jonctions intercellulaires dans la muqueuse. Sa survie dans ces lieux est possible grâce à la possession de sa puissante uréase. Cette enzyme hydrolyse l'urée présente dans le tube digestif. Il en résulte un dégagement de CO_2 qui tamponne le milieu. *Helicobacter pylori* est également doué d'une grande mobilité dans les milieux visqueux (mucus). Il n'a pas été isolé en dehors du tube digestif. Les modes de contamination de ce germe ne sont pas clairement définis. Cependant, le fait de l'avoir trouvé au niveau des matières fécales laisse présager une possible contamination oro-fécale.

Tableau A : Association de l'infection à *Helicobacter pylori* et des pathologies gastroduodénales
(Rauws-1989)

	nombre de sujets	présence de <i>H. pylori</i> (moyenne)
histologie gastrique normale	568	4 %
gastrite chronique	1411	83 %
ulcère duodéal	620	92 %
ulcère gastrique	312	69 %
dyspepsie sans ulcère	9	51 %

Quelles sont les implications d'Helicobacter pylori au niveau des pathologies gastroduodénales ?

On s'accorde actuellement à attribuer à ce germe un rôle dans la genèse des gastrites chroniques actives, caractérisées par la présence d'infiltrats polynucléaires. Il agirait principalement au niveau du mucus en modifiant ses propriétés. On évoque même la sécrétion par cette bactérie d'une peptidase le détruisant. La cellule gastrique se trouve ainsi privée de la protection assurée normalement par le mucus. Helicobacter pylori pourrait aussi être le facteur déclenchant d'une puissante réaction inflammatoire. Bien qu'il colonise indifféremment tout l'estomac, une fréquence plus élevée de gastrites est retrouvée au niveau de l'antrum. Cela pourrait s'expliquer par une plus grande résistance du mucus au niveau du corps stomacal. En ce qui concerne l'ulcère duodénal, ce germe peut être un facteur déclenchant parmi beaucoup d'autres mais, par contre, il semble être une cause majeure des récidives. En effet, en l'absence d'infection par cette bactérie, seul le maintien d'un traitement par AINS semble être susceptible de provoquer une rechute. Quand il est présent, il est systématiquement retrouvé au niveau des berges de l'ulcère. On rapporte que, dans cette pathologie, la présence d'Helicobacter pylori entraîne une augmentation de sécrétion de gastrine par diminution de libération de somatostatine.

Quelles sont les méthodes de mise en évidence de ce germe ?

- méthodes directes :

Sur des prélèvements biopsiques, il peut être réalisé un examen direct, une mise en culture ou une mise en évidence de l'activité uréasique. La culture seule est une méthode spécifique ; la recherche de l'uréase, par exemple, ne présente qu'une spécificité de 74%.

- méthodes indirectes plus controversées :

Elles consistent dans la recherche d'une activité uréasique dans le tube digestif (méthode essentiellement présomptive) ou d'une production d'anticorps sériques. On peut également pratiquer le test à l'uréase : le patient ingère de l'urée radioactive ; le CO₂ marqué provenant de la dégradation de l'urée sera détecté dans l'air expiré.

Les possibilités thérapeutiques contre Helicobacter pylori sont de différents types :

Il est naturel de penser à un traitement antibiotique. Celui-ci devra répondre à plusieurs critères : le médicament utilisé devra être stable à pH acide, être à concentration suffisante sous forme active au niveau du mucus, se présenter sous une formulation adéquate (forme orale le plus souvent). Il devra en outre être administré pendant une durée suffisante. In vitro, c'est une bactérie sensible à de nombreux antibiotiques (pénicillines A, certaines céphalosporines, macrolides, fluoroquinolones, aminosides, tétracyclines et nitroimidazolés). Les aminosides ne sont pas utilisés à cause de leur toxicité. Deux facteurs limitent l'utilisation de certaines classes : diminution d'activité pour de basses valeurs de pH, développement rapide de résistances. Cela concerne les céphalosporines (le céfixime en particulier), les fluoroquinolones. Quant aux macrolides, l'azithromycine (nouvelle molécule non commercialisée actuellement en France) a été essayée dans cette indication. Elle est plus active que l'érythromycine sur les bacilles gram négatif. Elle présente de plus des avantages d'ordre pharmacocinétique (meilleure diffusion, meilleure stabilité en milieu acide). Cependant, il a été observé le développement d'une résistance croisée entre ces deux molécules. La doxycycline ne semble pas non plus apporter d'avantages par rapport aux autres tétracyclines ; l'amoxicilline s'est révélée plus active que l'ampicilline. Les antibiotiques actuellement retenus sont : l'amoxicilline, les tétracyclines, le métronidazole ou le tinidazole. Il faut y ajouter la furazolidone dont la commercialisation est suspendue en France. Ils sont prescrits en monothérapie ou associés entre eux. L'emploi simultané de plusieurs antibiotiques est plus efficace. La triple association (500 mg d'amoxicilline + 250 mg de métronidazole + 200 mg de furazolidone) administrée trois fois par jour pendant cinq jours provoque une éradication d'Helicobacter pylori chez 54% des ulcéreux duodénaux traités, alors que l'amoxicilline seule ne se montre active que chez 20% des sujets traités.

Les problèmes rencontrés lors d'un tel traitement antibiotique sont, entre autres, l'émergence très fréquente de résistances (amoxicilline exceptée) et la difficulté d'obtenir une éradication véritable du germe (négativité de tous les tests un mois après arrêt du traitement). Cela s'explique par l'atteinte difficile de toutes les bactéries au sein du mucus.

Une autre approche thérapeutique est l'emploi de sels de bismuth. Il faut rappeler le retrait d'AMM en France en 1988 pour les spécialités orales contenant des sels insolubles de bismuth. Cette mesure fait suite à la survenue d'accidents graves (encéphalopathies) après la prise de sous-nitrate de bismuth employé comme protecteur de la muqueuse gastroduodénale. Actuellement, deux sels sont utilisés dans certains pays (Etats Unis par exemple) dans le traitement de l'ulcère : le sous citrate (tripotassium dicitratobismuthate) et le sous salicylate de bismuth qui sont peu dosés en bismuth métal. Ils possèdent une activité bactéricide sur *Helicobacter pylori*. Les pourcentages d'éradication de ce germe sont respectivement de 20-32% et < 19% pour le sous citrate et le sous salicylate. L'emploi du sous citrate semble plus avantageux car on peut craindre un effet ulcérogène propre du salicylate. De plus, ils possèdent d'autres propriétés intéressantes dans le traitement de l'ulcère : effet cytoprotecteur dû à une précipitation du bismuth par complexation avec des glycoprotéines du mucus, stimulation de la synthèse de prostaglandine E_2 cytoprotectrice, inhibition de la pepsine. Le sous citrate de bismuth semble être supérieur en termes de prévention des récurrences aux antihistaminiques anti H_2 , du moins la première année (voir tableau B). Il peut être utilisé seul mais souvent il est associé à une antibiothérapie, en l'occurrence du métronidazole et de l'amoxicilline ou une tétracycline (voir tableau C). Il faut rappeler que l'administration du bismuth et de tétracycline ne doit pas être simultanée du fait d'une possible complexation entre ces deux molécules.

Peut-on envisager l'introduction de ce sel en France ? La toxicité du bismuth ne semble pas être liée à la nature du sel utilisé. Une faible proportion de la dose administrée oralement est absorbée au niveau de l'intestin (environ 3% pour le sous citrate). Les accidents sont survenus alors que le sous nitrate de bismuth était en vente libre. Il semble qu'il était alors employé à des posologies ou sur des durées excessives, pour des indications non validées. De plus, le caractère épidémique de ces manifestations laisse présager l'intervention d'un facteur exogène ayant facilité l'absorption (bactérie, pathologie...). Un traitement à posologie adaptée, avec respect de fenêtre thérapeutique pourrait éviter la survenue de ces accidents toxicologiques. On pourrait envisager, comme dans le cas du lithium, une surveillance du moins en début de traitement des taux plasmatiques.

Tableau B : étude comparant les taux de rechutes à un an d'ulcère duodénal après traitement par sous citrate de bismuth ou anti H_2 pendant quatre semaines (Lee-1985)

nombre de patients	agents comparés		taux de rechute (%)	
			anti H_2	CB
107	R (300 mg/j)	après 4 mois	74	41
	versus	après 8 mois	87	55
	CB (480 mg/j)	après 12 mois	89	62

R : ranitidine ; CB : sous citrate de bismuth (comprimé)

Une autre voie thérapeutique a été essayée. C'est l'inhibition de l'activité uréasique par l'acide acétohydroxamique. Cependant, la survenue chez 30% des patients traités d'effets secondaires comme une anémie hémolytique, une aplasie médullaire remet en cause l'emploi de cette molécule.

On peut enfin, se demander si les thérapeutiques antiulcéreuses classiquement utilisées exercent un quelconque effet sur *Helicobacter pylori*. Les antihistaminiques anti H_2 , les anticholinergiques (pirenzépine) et les prostaglandines (misoprostol) n'ont montré aucune action vis à vis de cette bactérie. Il a été observé, par contre, une diminution de colonisation par ce germe après administration de pansement gastrique ou de sucralfate. Il n'a été mis en évidence in vitro aucune action de ces substances sur *Helicobacter pylori*. Le mécanisme expliquant cet effet reste inconnu. Il est suggéré une possible modification au niveau de l'environnement du germe lui devenant moins favorable.

L'action des inhibiteurs de la pompe à protons a également été étudiée sur cette bactérie. Il a été observé une diminution de la densité d'*Helicobacter pylori* au niveau de l'antré de l'estomac après un traitement d'une durée de l'ordre de deux semaines par oméprazole. Cependant, ce résultat ne semble pas se confirmer lors de traitements prolongés (6 mois). De plus, il semblerait que plus qu'une disparition proprement dite, on aurait affaire à une migration du germe de l'antré vers le corps de l'estomac. L'association clarithromycine (1,5 g par jour) et oméprazole (40 mg par jour) pendant deux semaines s'est montrée efficace dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*. L'oméprazole n'agit pas forcément dans cette association par une activité propre sur le germe mais plutôt peut-être en augmentant l'efficacité de l'antibiotique par son action sur le pH gastrique.

Tableau C : comparaison de traitements sur l'éradication d'*H. pylori* (Blaser-1992)

médicaments	posologie orale (adulte)	éradication
sous citrate de Bi	480 mg	20-32 %
sous citrate de Bi + amoxicilline + métronidazole	480 mg 2 g 2 g	72 %
oméprazole + amoxicilline	40 mg 2 g	58-82 %

L'implication d'*Helicobacter pylori* dans la gastrite chronique active et l'ulcère duodéal semble aujourd'hui très probable. La mise en place d'un traitement visant à éradiquer ce germe peut se poser. Le clinicien devra évaluer alors le rapport bénéfice-risque d'une telle thérapeutique. Dans bon nombre de cas, les antihistaminiques anti H₂ se montrent efficaces dans la prévention des récurrences d'ulcère. De plus, l'emploi d'antibiotiques de façon systématique, outre le fait d'entraîner les effets indésirables de ces molécules peut être néfaste au niveau de la flore digestive (résistances de germes, déséquilibre de flore...). Si l'éradication d'*Helicobacter pylori* se montre nécessaire (on peut penser au cas des ulcères réfractaires par exemple), il peut se poser la question de la réhabilitation de sels de bismuth en France. En ce qui concerne les antibiotiques, des études complémentaires devront être entreprises pour déterminer la molécule la mieux adaptée. Enfin, des améliorations d'ordre galénique pourront sûrement être apportées pour atteindre plus facilement les bactéries au niveau du mucus (choix d'excipients adéquats, introduction de vecteurs dans la formulation...)

Sylvie MORICE
Interne en Pharmacie
Avec la collaboration de M. le Pr. J. F. BRETAGNE
Hépatogastroentérologie - C. H. R. PONTCHAILLOU

COMITE DE REDACTION :

- Louis TREBAUL, Michel LE DUFF, Sylvie MORICE, Béatrice MARIE DIT DINARD, Jean BEUCHARD :
Centre Régional d'Information du Médicament.

- Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Gaëlle MENARD : Centre Régional de Pharmacovigilance.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - Pharmacie Centrale - C. R. I. M.

- C. H. R. PONTCHAILLOU - 35033 RENNES CEDEX - ☎ 99.28.42.51 ou 99.28.43.42