

# Eradication de l'Helicobacter pylori en cas de dyspepsie fonctionnelle

## Question clinique

Chez des adultes se plaignant d'une dyspepsie fonctionnelle avec présence d'Helicobacter pylori (HP), quelle est l'efficacité symptomatique d'un traitement éradiquant l'HP versus placebo ?

## Contexte

La prévalence de la dyspepsie atteint 40% chez les adultes dans le monde occidental<sup>1</sup>. Son incidence est évaluée à 2,4 à 2,8 par 1 000 patients par an en Belgique<sup>2</sup>. Le coût social de cette affection est élevé. La dyspepsie fonctionnelle est considérée comme une affection fonctionnelle avec des symptômes d'épigastalgies, d'impression de brûlure, de lourdeur postprandiale ou de satiété précoce<sup>3</sup>. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont complexes. Etant donné la haute prévalence d'une infection à HP (jusqu'à 50%)<sup>4</sup>, un lien est possible. Une synthèse de la Cochrane a montré qu'une éradication de l'HP améliore les symptômes de dyspepsie<sup>5</sup>.

## Analyse

Louis Ferrant, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen

## Référence

Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.

Texte publié sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- 404 patients âgés de plus de 18 ans (âge moyen de 46 (ET 12) ans) avec infection à HP documentée et dyspepsie fonctionnelle selon les critères de Rome III ; recrutement initial de 1 151 patients via la presse locale, la radio et la télévision, via des invitations par des centres de première ligne à Porto Alegre (Brésil)
- critères d'exclusion : symptômes de pyrosis ou syndrome du colon irritable, symptômes d'alarme, antécédent d'ulcère peptique, de chirurgie gastro-intestinale ou vésiculaire, comorbidité sévère, précédente éradication de l'HP, allergie aux médicaments d'étude, abus d'alcool ou de drogues, recours dans les semaines précédentes à des antibiotiques, du bismuth, des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, incapacité de compléter le questionnaire, possibilité de grossesse, lésions endoscopiques autres que gastrite, duodénite ou hernie hiatale.

### Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle
- intervention : oméprazole 20 mg bid + amoxicilline 1 g bid + clarithromycine 500 mg bid durant 10 jours (groupe Ab, n=201)
- contrôle : oméprazole 20 mg bid + placebo bid (groupe contrôle, n=203)
- **randomisation stratifiée** en fonction de la présence ou non d'érosions ou de l'emploi d'AINS ou d'aspirine
- consultations de contrôle après 4, 8 et 12 mois
- gastroscopie + biopsies initialement et après 12 mois
- évaluation des symptômes de dyspepsie à chaque consultation de contrôle ; évaluation globale des symptômes après 12 mois et questionnaire QoL initial et après 12 mois.

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : pourcentage de patients avec diminution d'au moins 50% au **score PADIQ** (0 = absence de symptômes, 44 = symptômes sévères) versus valeurs initiales

### critères secondaires :

- ~ nombre de patients rapportant une disparition totale des symptômes
- ~ diminution moyenne au score PADIQ
- ~ recours à d'autres médicaments dans les 30 derniers jours
- ~ évaluation globale des symptômes par le patient
- ~ QoL évaluée par questionnaire standardisé.

### Résultats

- critère primaire, % de patients avec diminution d'au moins 50% au score PADIQ : 49% dans le groupe Ab et 36,5 % dans le groupe contrôle ; différence absolue de 12,5% (IC à 95 % de 2,1 à 22,7) avec p=0,01 et NST=8 (IC à 95 % de 5 à 47)
- critères secondaires :
  - ~ nombre de patients rapportant une disparition totale des symptômes : pas de différence
  - ~ diminution moyenne au score PADIQ : plus importante dans le groupe Ab (p=0,008)
  - ~ amélioration globale des symptômes sur évaluation du patient : 78,1% dans le groupe Ab versus 67,5% dans le groupe contrôle (p=0,02)
  - ~ QoL : amélioration dans le groupe Ab pour la composante physique (p=0,02) sans différence significative pour le status mental.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'éradication de l'Helicobacter pylori améliore les symptômes chez des patients de première ligne de soins présentant une dyspepsie fonctionnelle.

### Financement de l'étude

Médicaments et un gastroscopie fournis par une firme pharmaceutique brésilienne Ache.

### Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun.

### Considérations sur la méthodologie

Cette RCT à grande échelle montre nombre de points positifs à souligner : séquence de randomisation et **secret d'attribution**, double aveugle (patients et médecins traitants), insu des évaluateurs (endoscopistes et anatomopathologistes), description complète des critères d'inclusion et d'exclusion et des critères de jugement, recours à une analyse en intention de traiter.

Contrairement à de précédentes études effectuées en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> lignes de soins, celle-ci se déroule en première ligne, et, en fonction des critères d'exclusion stricts, concerne des patients avec pure dyspepsie fonctionnelle.

Le risque de biais est relativement bas et le choix du seuil pour le critère primaire semble bon : le fait que 93,4 % des patients satisfaisant au critère primaire rapportaient eux-mêmes une amélioration globale de leurs symptômes, suggère que le seuil de 50% d'amélioration pour le score PADYQ (score validé) est un choix cliniquement pertinent.

Une limite de cette étude est son déroulement dans un seul centre, sans mention également de la prévalence de l'HP, ni de celle de la dyspepsie au Brésil. Ces données sont en effet indispensables pour pouvoir évaluer le rôle de l'HP dans la dyspepsie fonctionnelle dans ce pays.

Le fait que tous les patients incapables de compléter eux-mêmes le questionnaire aient été exclus confirme une fois de plus que ce groupe de patients n'est pas concerné dans la plupart des recherches scientifiques, ce qui livre une image tronquée de la réalité.

### Mise en perspective des résultats

Le fait qu'une partie des participants aient été recrutée via les media, dans une population avec habitudes alimentaires et soins de santé spécifiques, peut compliquer l'extrapolabilité des résultats d'étude.

Le résultat de cette étude est dans la ligne de celui d'une synthèse méthodique réalisée par un groupe Cochrane<sup>5</sup> : peu d'hétérogénéité entre les différentes études et NST de 15 (IC à 95 % de 10 à 28). Le NST de cette étude-ci est plus bas, à 8.

Malgré le protocole correct et les résultats obtenus dans cette étude, il est nécessaire de nous poser la question – comme le fait, dans un article critique, le chercheur le plus expérimenté dans le domaine<sup>6</sup> - : que traitons-nous en fait ?

Il est bien connu que la cause de la dyspepsie fonctionnelle est multifactorielle et que ces facteurs peuvent se présenter associés chez certains patients. Nous savons aussi que tous les traitements (médicaments prokinétiques, antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, IPP, antidépresseurs, psychothérapie, médecines alternatives..) ne sont bénéfiques que pour un nombre faible de patients.

En supposant que chez les patients « HP positifs » l'infection par l'HP provoque une réaction inflammatoire et que l'éradication de l'HP puisse temporairement arrêter ce processus, nous devons, en tant que médecins critiques, oser poser la question suivante : quel est le rôle de la flore gastro-intestinale chez l'homme, en bien comme en mal ? Nous voilà alors seulement au début d'une longue recherche. Il pourrait, en effet, être possible que nous éradiquions l'HP avec les antibiotiques mais que, en fait, ce soient d'autres micro-organismes qui sont responsables de la dyspepsie fonctionnelle, les antibiotiques administrés ne montrant qu'une efficacité limitée. Ceci pourrait expliquer l'amélioration clinique limitée observée dans cette étude après un traitement d'éradication classique bien mené (éradication de l'HP à 12

mois de 88,6 % dans le groupe Ab versus 7,4 % dans le groupe contrôle, p=0,001).

Pour élargir ces réflexions, il faudrait réaliser ce type de RCTs actuelles chez des patients « HP positifs » à des patients « HP négatifs » avec dyspepsie fonctionnelle.

Dans la même ligne, une autre question surgit : les auteurs n'ont-ils pas raté l'occasion de mieux explorer le lien entre signes inflammatoires et infection par l'HP ? La stratification a été faite, entre autres, sur base de la présence ou non d'érosions. Dans le groupe Ab : 35,8% de gastrite/duodénite érosive, 43,3% des patients avec des signes histologiques inflammatoires modérés à sévères. Dans le groupe contrôle : 38,4% de gastrite/duodénite érosive et 45,8% des patients avec des signes histologiques inflammatoires modérés à sévères. Nous observons cependant l'absence d'une meilleure réponse dans le groupe avec érosion. Une interprétation correcte n'est pas possible au vu de l'absence des données concernant les érosions en fin d'étude. Les conclusions des auteurs, basées sur un raisonnement purement cause-conséquence (l'HP est responsable de l'inflammation de la muqueuse, celle-ci est responsable de la dyspepsie, l'éradication de l'HP doit améliorer la dyspepsie) sont mises fortement à mal par les observations reprises ci-dessus.

Dans la pratique, la décision de prescrire un traitement d'éradication de l'HP repose toujours sur une évaluation à faire par le médecin des avantages et désavantages d'un tel traitement chez un patient « HP positif » avec dyspepsie pour lequel le médecin fait l'hypothèse que l'infection par l'HP est le facteur essentiel dans la survenue de la dyspepsie. Cette approche n'est donc basée à ce jour que sur un « instinct » de ce qu'il faut discuter avec le patient.

Une analyse multivariée montre aussi que, en dehors des érosions, l'emploi d'AINS et d'aspirine n'a pas d'influence sur les résultats pour le critère primaire. Le fait d'appartenir au groupe Ab et celui de présenter une dyspepsie récente sont les deux seuls facteurs prédictifs, en analyse de régression logistique finale, d'une amélioration symptomatique. Une persistance au-delà d'un an de l'effet de l'éradication reste une question.

### Conclusion de Minerva

Cette étude en première ligne de soins conclut qu'un traitement éradiquant l'*Helicobacter pylori* chez des patients avec dyspepsie fonctionnelle et « HP positifs » procure après 12 mois une amélioration symptomatique significative. Ces données confirment de précédentes recherches principalement effectuées en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> lignes de soins. Cette étude ne permet pas de conclure à un lien entre infection liée à l'HP, les altérations endoscopiques et la dyspepsie.

### Pour la pratique

La Fiche de Transparence du CBIP concernant les troubles gastriques<sup>7</sup> plaide pour une éradication en cas de test HP positif. Le NHC-standaard Maagklachten la considère comme une option thérapeutique possible. Cet article confirme une amélioration de plus de 50% des plaintes avec ce traitement chez un nombre significatif de patients.

Références : voir site web [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)