

Résistance aux antibiotiques:
conséquences sur la stratégie
d'éradication de *H pylori* en 2009

Jean-charles Delchier (Créteil)

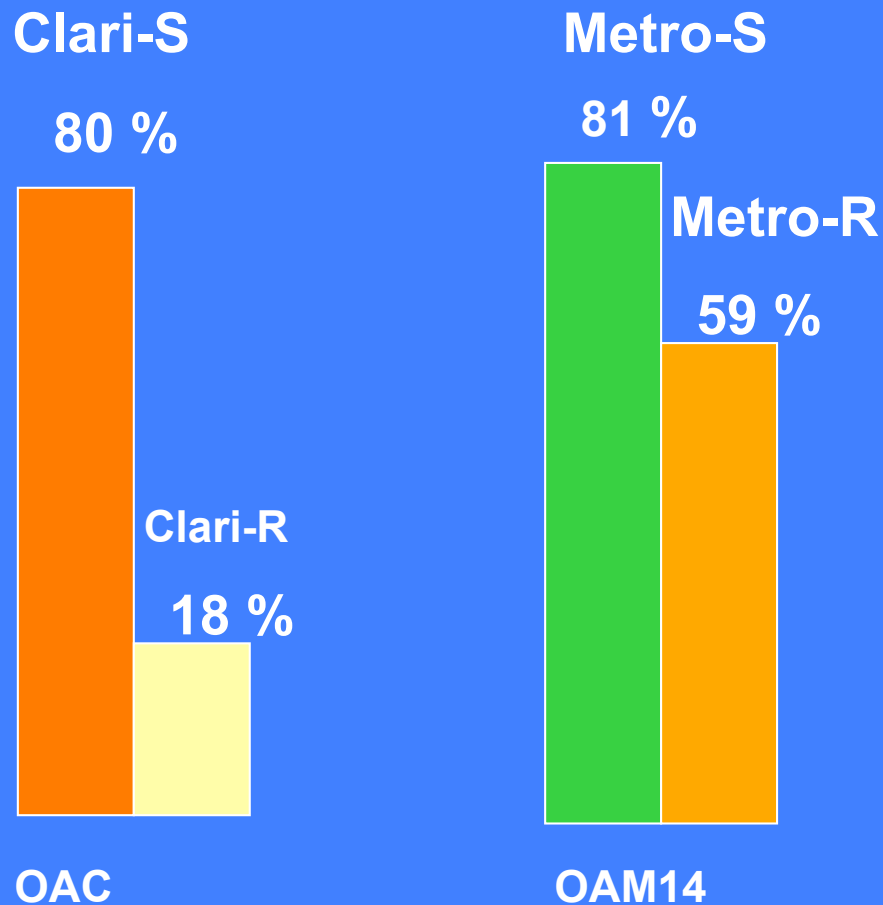
Traitements de référence en France

- Trithérapies de première ligne:
IPP-clarithromycine-amoxicilline
ou IPP-clarithromycine-métronidazole 7 j
- Trithérapies de deuxième ligne:
IPP-amoxicilline- métronidazole 14j

Taux d'éradication en fonction de la sensibilité aux antibiotiques

Lamouliatte et al Aliment Pharmacol Ther 2003;18:791-7

Eradication



Evaluation du taux d'éradication avec la trithérapie IPP,
amoxicilline, clarithromycine en pratique courante
Groupe d'Etude Français des *Helicobacter* (GEFH)

. 1200 malades (mai 1999- mai 2000)

. IPP X 2 + amoxicilline 1g X 2 + clarithromycine
500 mg X 2 pendant 7 jours

. Test respiratoire à l'urée C13

Taux d'éradication: 71.1 % (CI 95 % : 68.7-73.9)

Tableau 1

Résistance des souches à la clarithromycine, au métronidazole et à l'amoxicilline par le test de criblage, France, 1996-2001

Taux de résistance (%) IC à 95 % du taux de résistance

1^{ère} phase : 1996-1997 (n = 545)

clarithromycine

14,3

[11,5-17,6]

métronidazole

30,5

[26,6-34,5]

2^{ème} phase : 1999-2001 (n = 114)

clarithromycine

18,4

[11,8-26,8]

métronidazole

36,8

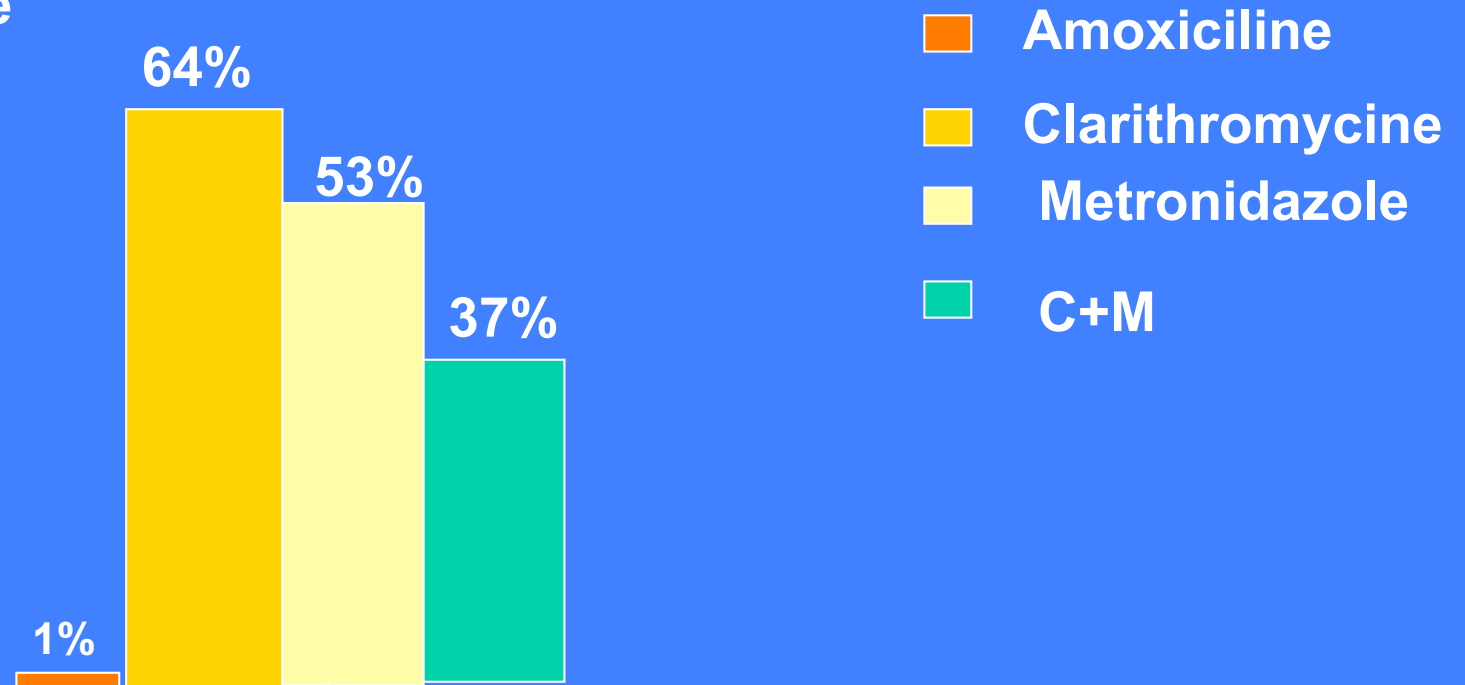
[28,0-46,4]

Résistance aux antibiotiques après échec de IPP-A-C

Lamouliatte et al *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791-7

225 positive cultures (79.2 %)

% Résistance



Trithérapies de 2ème ligne

- Après échec de la trithérapie OAC, ne pas réutiliser la clarithromycine
- OAM 14 jours permet éradication 63%
- Après 2 lignes de traitement, éradication: 90%

Autres traitements de rattrapage

- Pas de recommandation Française

- Maastricht III

Lévofloxacine

Rifabutine

Etude préalable de la sensibilité aux antibiotiques

O-A-Lévofloxacine

- Méta-analyses essais randomisés vs OBMT

Saad RJ et al Am J Gastroenterol 2006; 101:488-496

87% (IC 95%:79-96%) vs 60% (IC 95%: 45-74%)

10j > 7j

500 mg/J = 250 mg X 2/j

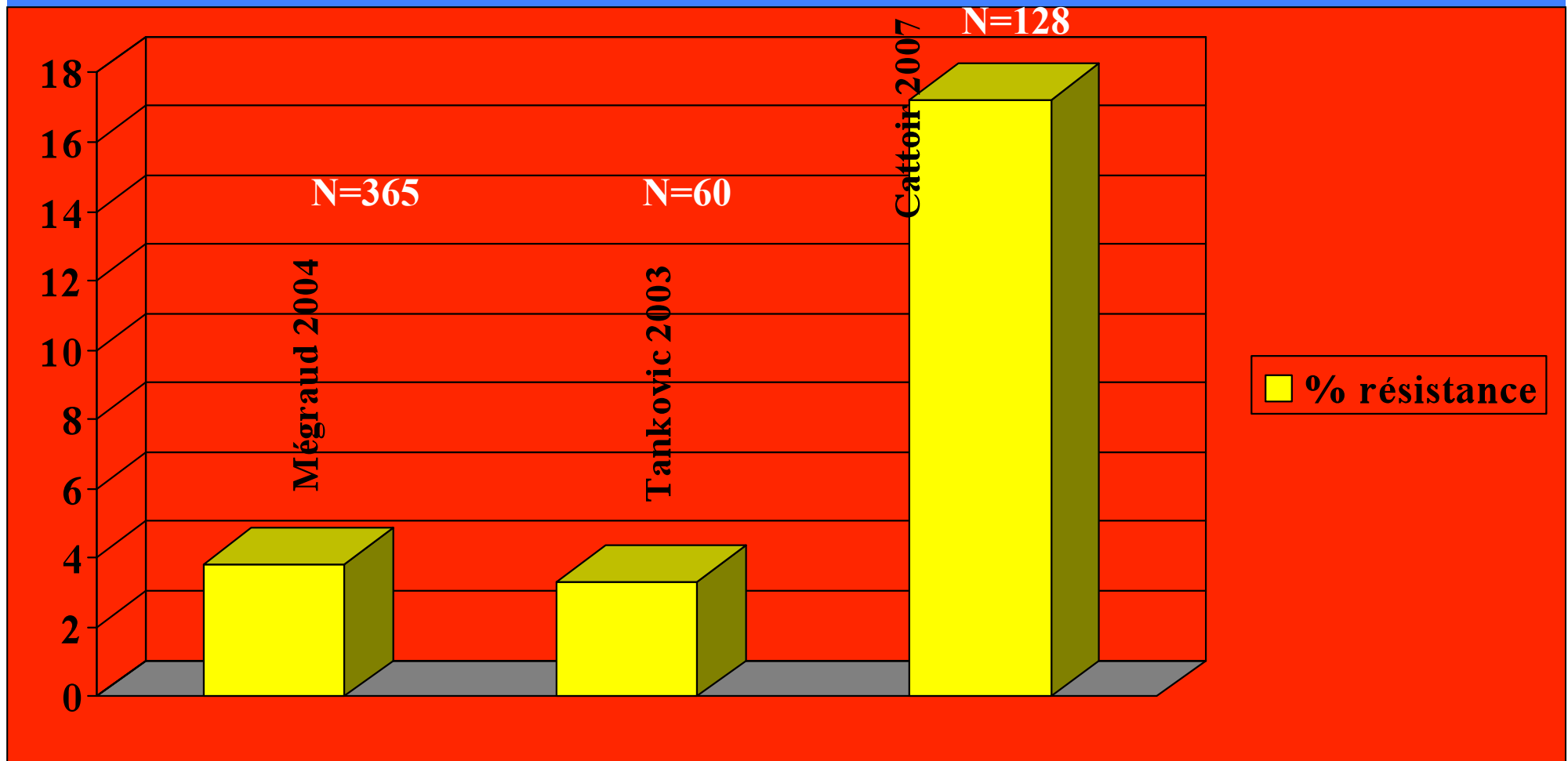
Gisbert JP et al Aliment Pharmacol Therap 2006; 23:35-44

81% (IC 95%: 78-85%) vs 70% (IC 95%: 66-74%)

10j > 7j

- Résultats en France?

Résistance primaire aux quinolones en France



Mégraud F. *Gut* 2004;53(9):1374-84

Tankovic J. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3942-4.

Cattoir V. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:389-96.

Traitement de 3ème ligne avec la rifabutine

Auteurs	Traitement	Durée	n	ITT %	PP %
Bock et al 2000	L-A-R 150 x 2	7	25	78	86
Perri et al 2000	P-A-R 300 x 1	7	41	71	74
Perri et al 2001	P-A-R 300 x 1	10	45	87	-
	P-A-R 150 x 1	10	45	67	-
Gisbert et al 2006	O-A-R 150 x 2	10	20	45	45

L : lansoprazole

P : pantoprazole

E : esomeprazole

O : omeprazole

A : amoxicilline

R : rifabutine

ITT : intention de traiter

PP : per protocol

O-A-Rifabutine

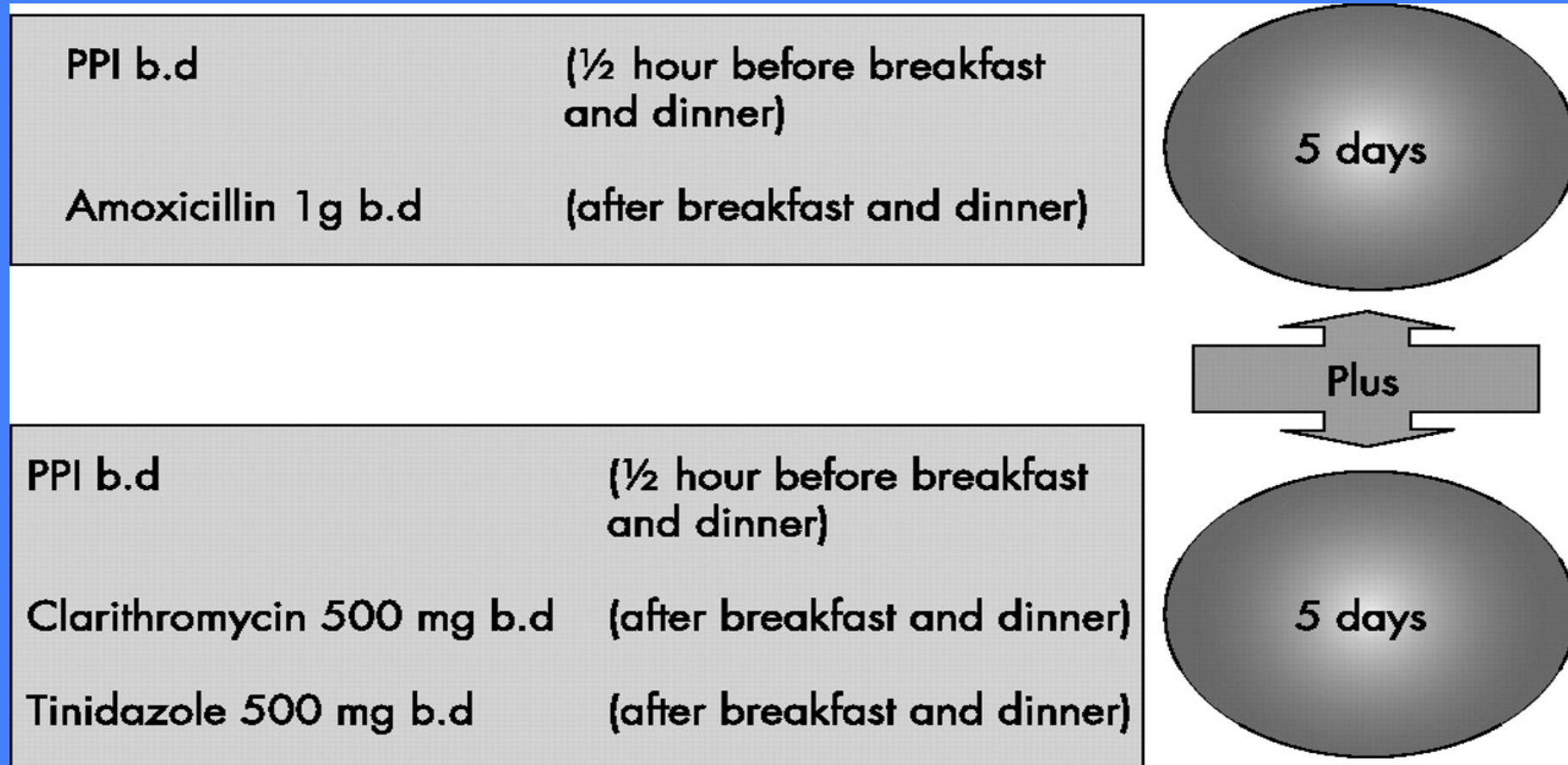
- Risque de myélotoxicité: leucopénie 25%
- Risque de développement de résistance pour les mycobactéries

Comment diminuer l'impact des résistances aux antibiotiques

- Intérêt du traitement séquentiel?
- Place des quadrithérapies bismuthées
- Détermination des résistances par méthode moléculaire rapide: Helico DR

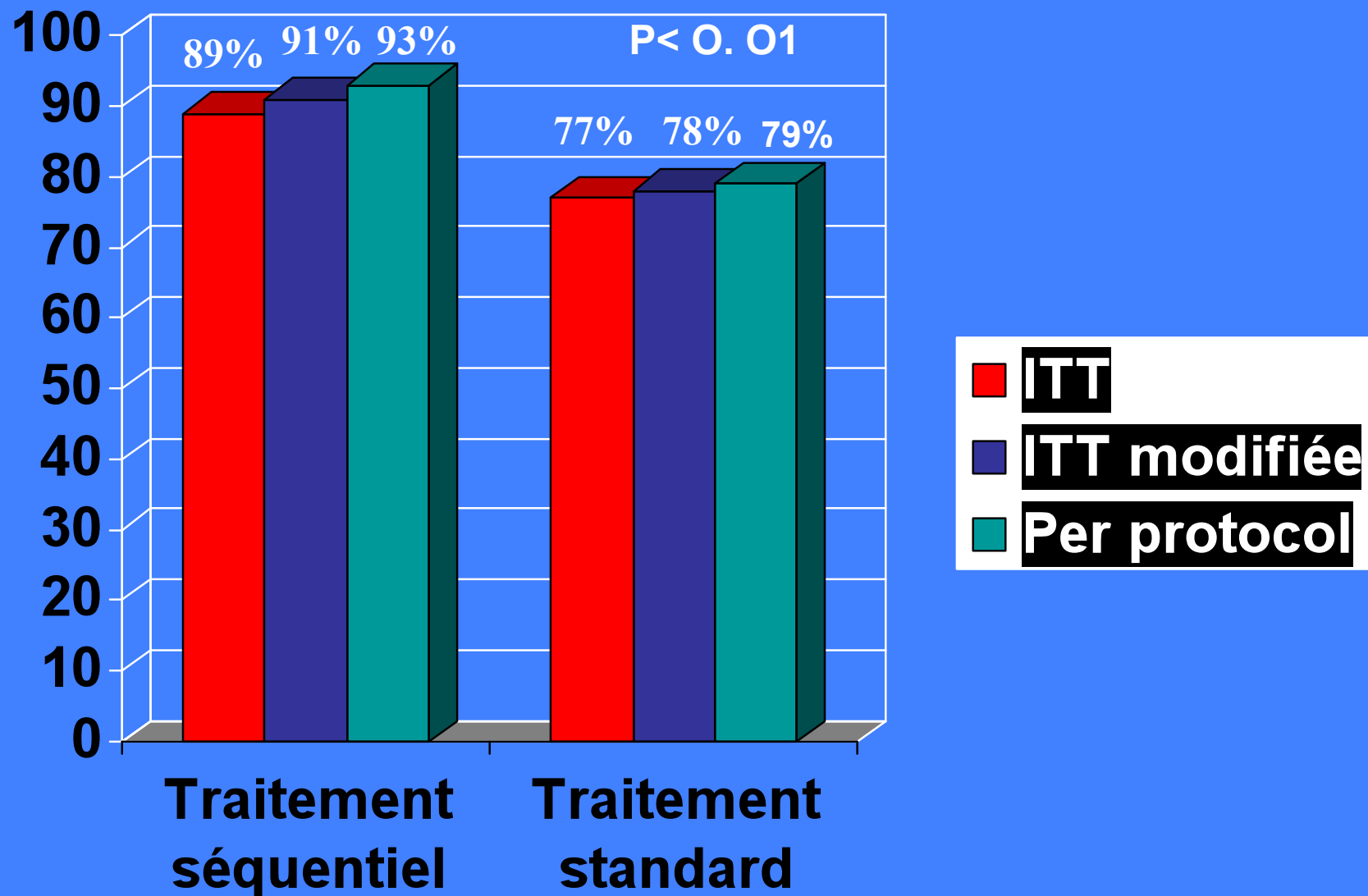
Traitement séquentiel

d'après Zullo et al Gut 2007; 56: 1353-1357

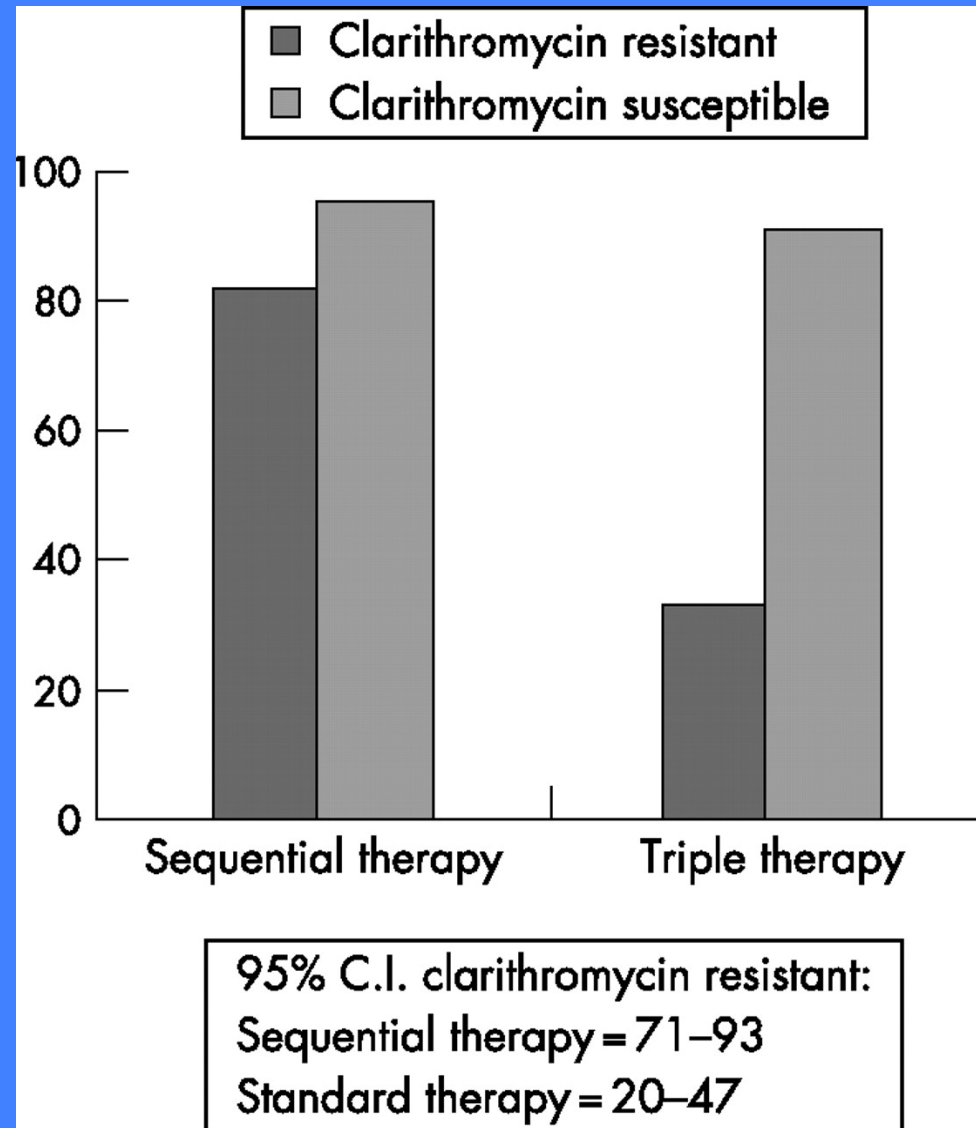


Comparaison tt séquentiel vs IPP-amoxicilline-clarithromycine 10 jours

Vaira et al *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-563



Eradication de *H pylori* après traitement séquentiel ou traitement standard selon la résistance à la clarithromycine. Cumul des résultats de trois études



Zullo, A. et al. Gut 2007;56:1353-1357

Comment diminuer l'impact des résistances aux antibiotiques

- Intérêt du traitement séquentiel?
- **Place des quadrithérapies bismuthées**
- Détermination des résistances par méthode moléculaire rapide: Helico DR

Pylera®

- Triple gélule: 140 mg biscalcitrato
125 mg métronidazole
125 mg Tétracycline

X 4/ j

- Oméprazole 20 mg X 2/ J

Essais thérapeutiques avec pylera®

Auteurs	Traitement	Durée	n	ITT %	PP %
Laine et al 2003	OBMT	10	138	87.7	92.5
	OAC	7	137	83.2	87.1
O'Morain et al 2003	OBMT	10	170	93	97

B : bisKalcitrate

M : metronidazole

T : Tetracycline

O : omeprazole

A : amoxicilline

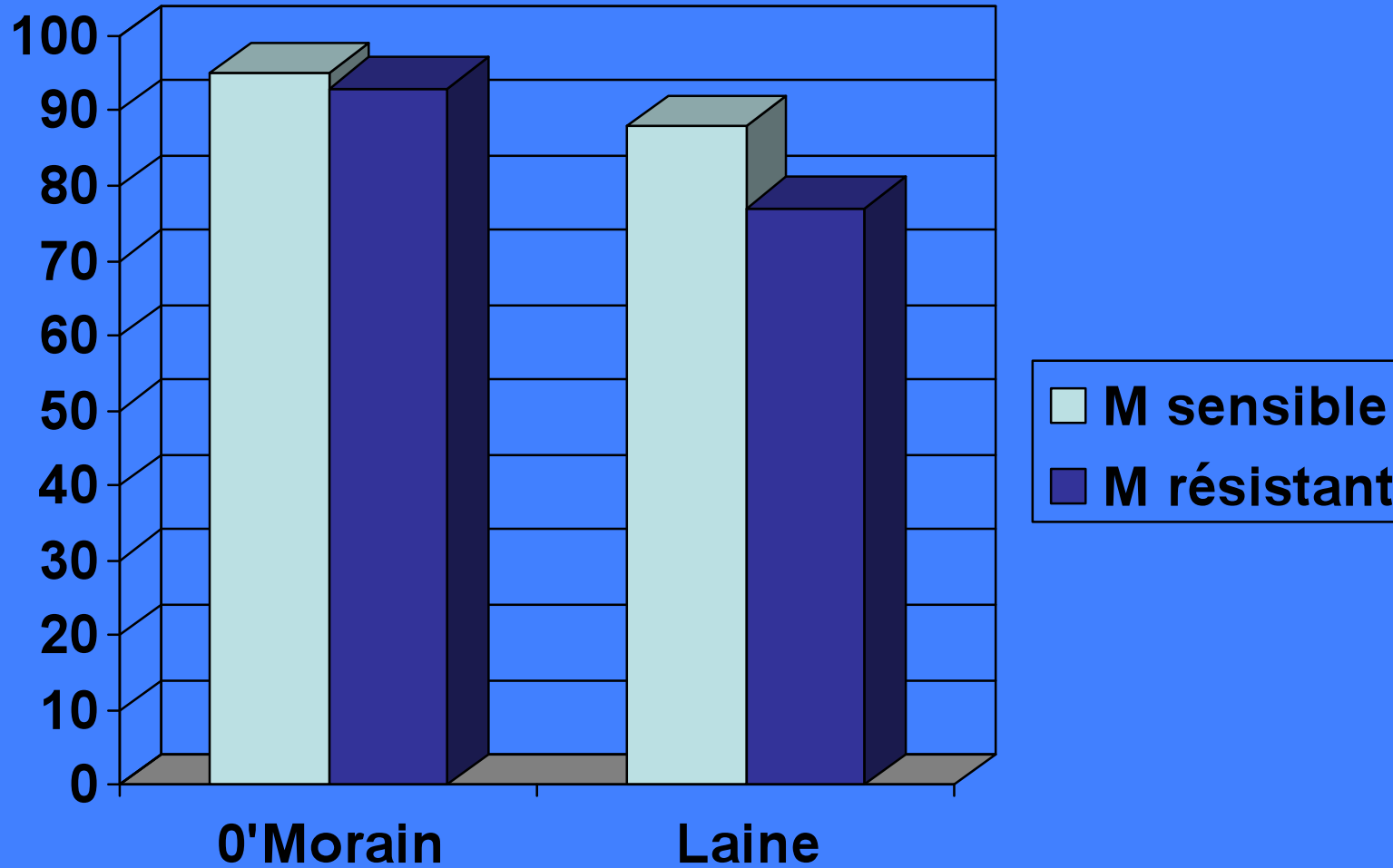
C : clarithromycine

ITT : intention de traiter

PP : per protocol

Impact de la résistance au Métronidazole

Eradication %



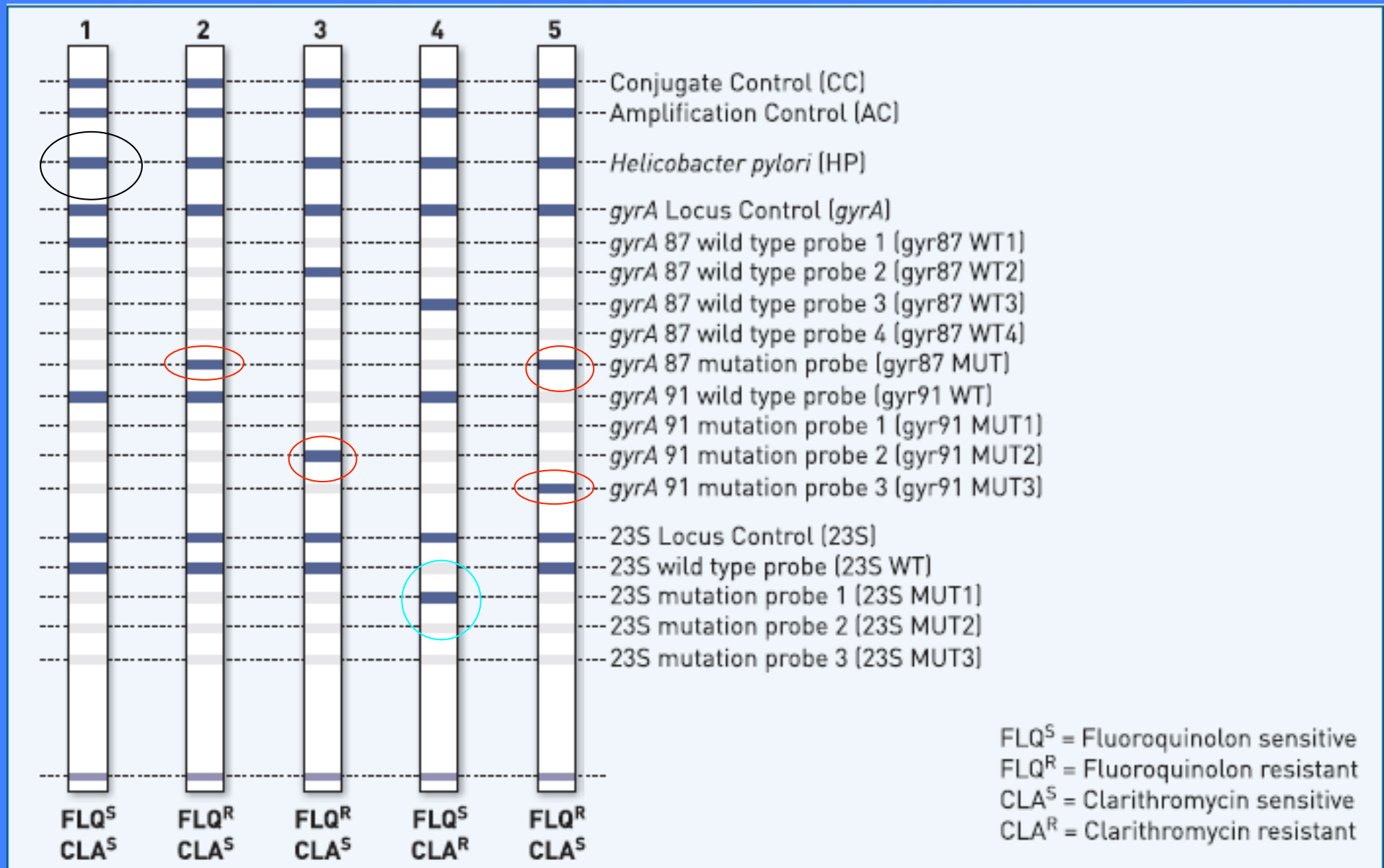
Comment diminuer l'impact des résistances aux antibiotiques

- Intérêt du traitement séquentiel?
- Place des quadrithérapies bismuthées
- Détermination des résistances par méthode moléculaire rapide: Helico DR

Détermination des résistances par méthode moléculaire rapide

- Biopsie
- Extraction du DNA
- Amplification
- Lecture par « DNA strip »
 - diagnostic positif de l'infection
 - diagnostic des résistances aux macrolides et aux quinolones
- Avantages sur la culture
 - pas de nécessité de bactérie vivante (contraintes de transport allégées)
 - rendu d'examen en 3H

Détermination des résistances aux macrolides et aux quinolones par Helico DR



Conclusion 1

Efficacité diminuée de trithérapie OAC de première ligne:

70% d'éradication au mieux

Taux des résistances à la clarithromycine ~ 20%

OAM 14j en deuxième ligne: 63%

“Rescue therapy”:

-Efficacité des trithérapies avec lévofloxacine?

Taux élevé des résistances aux quinolones en France

-Rifabutine à ne pas galvauder

Conclusion 2

A l'avenir

Place du traitement séquentiel?

Place d'une quadrithérapie avec bismuth?

Intérêt d'une stratégie basée sur l'évaluation par tests moléculaires rapides des résistances à la clarithromycine et aux quinolones dès la première ligne de traitement?