

Surveillance de la résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques

Sources : Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters, Laboratoire de Bactériologie, CHU Pellegrin, Bordeaux

Synthèse réalisée par Francis Mégraud

Mots clés : *Helicobacter pylori* – antibiotiques – résistance

E-mail : francis.megraud@chu-bordeaux.fr

1. Objectif, Modalités et Qualité du système de surveillance

1.1. Objectif

Connaître le taux de sensibilité de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques utilisés pour le traitement de cette infection en France dans la communauté (clarithromycine, amoxicilline et métronidazole) et son évolution.

1.2. Modalités

Le système de surveillance est basé sur l'inclusion au hasard de malades infectés par *H. pylori* recrutés par des gastroentérologues volontaires exerçant en ville ou à l'hôpital et répartis de manière représentative dans les différentes régions du territoire national.

Les critères d'inclusion suivants ont été retenus : âge de plus de 18 ans sans incapacité majeure, indication de gastroscopie et de recherche de *H. pylori* quel que soit son motif, recherche de *H. pylori* positive, pas d'antécédents d'un traitement d'éradication de *H. pylori*, pas de traitement antibiotique dans les deux semaines précédentes.

Les biopsies ont été mises en culture dans un laboratoire central et la sensibilité des souches étudiée par la même méthode de dilution en agar. Un test de criblage était effectué à l'isolement pour le métronidazole en ensemençant sur une gélose contenant 8 mg/l de ce composé et pour la clarithromycine par la méthode des disques.

1.3. Qualité

- Le système de surveillance est actif alors que la plupart des surveillances se font par compilation des résultats des examens demandés, la répétition de l'enquête permet de suivre les tendances ;
- l'échantillon des gastroentérologues est représentatif par région des gastroentérologues pratiquant en France, et non uniquement des grands centres hospitaliers du pays ;
- l'inclusion des cas se fait au hasard en incluant le(s) premier(s) malade(s) vus un jour prédéterminé, indépendamment du diagnostic ;
- la réalisation des tests de sensibilité s'effectue de manière centralisée ;
- la taille de l'échantillon a permis d'obtenir une bonne précision des estimations (intervalles de confiance des taux de résistance) pour la première phase mais pas pour la seconde.

2. Principales caractéristiques épidémiologiques

2.1. Description de l'échantillon de malades étudiés

Cinq cent douze gastroentérologues ont participé au recueil des données d'octobre 1996 à décembre 1997 et ont permis de recruter 558 patients qui ont été inclus et analysés : 48,2 % étaient de sexe féminin et la moyenne d'âge était de 54 ans (\pm 16,1). Le motif de consultation était une dyspepsie pour 75 % et une maladie ulcéreuse pour 10 %. Soixante pour cent des patients avaient pris des antibiotiques

LES POINTS ESSENTIELS :

● **Une enquête répétée** auprès d'un échantillon national représentatif de gastro-entérologues permet de suivre l'évolution de la résistance de *Helicobacter Pylori*.

● **Pour la période 1999-2001**, 18,4 % et 36,8 % des souches (N = 114) étaient résistantes à la clarithromycine et au métronidazole.

● **respectivement, ces taux étaient de 14,5 % et 30,5 % en 1996-1997 (N = 545) indiquant une progression modérée de la résistance en 3 ans.**

● **Aucune souche était résistante à l'amoxicilline.**

dans les six derniers mois. De mai 1999 à avril 2001, 90 gastroentérologues ont recruté 125 patients dont 114 ont pu être inclus et analysés : 48,3 % étaient de sexe féminin et la moyenne d'âge était de 51,7 ans (\pm 16,6). Le motif de consultation était une dyspepsie pour 58,8 % et une maladie ulcéreuse pour 7,0 %. Vingt-cinq pour cent des patients avaient pris des antibiotiques dans les six derniers mois.

2.2. Résultats des tests de sensibilité par le test de criblage (Tableau 1)

Dans la première phase, 529 souches ont été testées pour la clarithromycine, le métronidazole et l'amoxicilline. Un taux de résistance de 14,3 % [11,5-17,6] a été observé pour la clarithromycine, taux ne montrant pas de différence marquée par rapport aux chiffres publiés précédemment en France sur des échantillons plus petits et plus localisés. Ce taux est l'un des plus élevés observés en Europe. Le taux de résistance observé durant la seconde phase a été de 18,4 % [11,8-26,8]. Une tendance à l'augmentation de cette résistance existe donc, sans que la différence soit significative ($p = 0,22$). Pour le métronidazole, un taux de résistance de 30,5 % [26,6-34,5] a été observé durant la première phase et de 36,8 % [28,0-46,4] pour la seconde phase. L'augmentation est donc nette. Toutefois le test de criblage surestime cette résistance. Durant la première phase, le taux de résistance n'était que de 23,6 % [20,1-27,5] en utilisant la méthode de détermination des CMI par dilution en agar. Cette technique est actuellement en cours de mise en œuvre pour les souches de la seconde phase. Aucune souche n'a été trouvée résistante à l'amoxicilline. Toutefois, l'existence de souches ayant une CMI de 0,5 mg/l montre une tendance à l'augmentation des CMI à cet antibiotique.

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]

En résumé, dans la seconde phase, le taux de résistance à la clarithromycine était en augmentation (18,4 %), toutefois la différence n'était pas significative.

2.3. Etude des facteurs associés à la résistance à la clarithromycine et au métronidazole dans la première phase (analyse univariée)

Les malades mentionnant une prise d'antibiotiques dans les 6 derniers mois (à l'exclusion des 2 dernières semaines) avaient un taux de résistance significativement plus élevé que ceux ne le mentionnant pas (Tableau 2). Curieusement, les malades souffrant d'ulcère étaient infectés par des souches plus sensibles que les autres sans qu'une explication plausible ne puisse être trouvée. Ces deux éléments étaient retrouvés dans l'analyse multivariée alors que pour le métronidazole aucune association ne persistait.

Tableau 2 Facteurs associés à la résistance à la clarithromycine (méthode du disque) ou au métronidazole (méthode du point limite), France

	N	Clarithromycine		Métronidazole	
		OR	95 % IC	OR	95 % IC
Sexe					
hommes	282	1,00		1,00	
femmes	261	1,48	[0,91-2,40]	1,12	[0,78-1,61]
Age					
18-55 ans	273	1,00		1,00	
> 55 ans	241	1,39	[0,86-2,40]	0,55	[0,38-0,81]
Motifs de consultation					
divers	76	1,00		1,00	
syndrome dyspeptique	384	0,80	[0,42-1,53]	0,99	[0,59-1,69]
maladie ulcéreuse	54	0,08	[0,011-0,66]	1,38	[0,66-2,86]
Consommation d'antibiotiques (6 derniers mois)					
non	295	1,00		1,00	
oui	165	1,87	[1,12-3,12]	0,88	[0,58-1,33]

3. Conclusion

Cette enquête sur un échantillon de gastroentérologues de ville permet de donner une estimation nationale de la résistance aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement de *H. pylori*. La répétition dans le temps permet de suivre l'évolution de la sensibilité de *H. pylori* aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement de cette infection. Un niveau de résistance non négligeable a pu être ainsi déterminé, qui semble être en légère augmentation ces dernières années. Ces résultats indiquent la nécessité de poursuivre la surveillance de la résistance dans l'avenir et d'envisager de tester la sensibilité à la clarithromycine avant de prescrire cet antibiotique.

4. Références

MÉGRAUD F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics and its impact on treatment options. Drug Res Update 2001, 4 : 1-9.

GLUPCZYNSKI Y., MÉGRAUD F., LOPEZ BREA M., ANDERSEN L. and European Study Group on in vitro susceptibility of *H. pylori* to antimicrobial agent. Results of a multicentre European survey of *in vitro* antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* (1997-1998). Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2001, 20 : 820-823.