

## Aspects diagnostic et de traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*

### Diagnostic and treatment aspects of *Helicobacter pylori* infection

**P. Lehours\***

CHU de Bordeaux, CNR des Campylobacters et des Hélicobacters, Bordeaux. France

Bordeaux Institute of Oncology, BRIC U1312, INSERM, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux, Bordeaux. France

#### Résumé

L'infection par la bactérie *Helicobacter pylori* a été découverte par deux chercheurs australiens au milieu des années 1980 grâce à la culture sur milieu gélosé à partir de biopsies gastriques. Cette culture reste de nos jours délicate à mettre en place. Aussi, de nombreux tests diagnostiques directs ou indirects alternatifs ont été proposés afin d'accéder à ce diagnostic. Des schémas d'éradication ont été très rapidement proposés mais faute de pouvoir accéder au profil de sensibilité de la bactérie, les traitements probabilistes ont été très largement plébiscités. Le développement de la PCR en temps réel permet de nos jours d'orienter le traitement d'éradication vers des traitements ciblés notamment sur le profil de sensibilité à une molécule clé du traitement, la clarithromycine.

**Mots clés :** *H. pylori* ; diagnostic ; traitement ; biopsie ; PCR ; résistance

#### Abstract

*Helicobacter pylori* infection was discovered by two Australian researchers in the mid - 1980s, using culture on agar plates from gastric biopsies. Nowadays, this culture remains difficult to implement. As a result, a number of alternative direct and indirect diagnostic tests have been proposed. Eradication schemes were rapidly proposed, but in the absence of access to the bacterial susceptibility profile, probabilistic regimens were widely adopted. With the development of real-time PCR, eradication treatment can now be directed towards targeted therapies, based in particular on the sensitivity profile of a key treatment molecule, clarithromycin.

**Key words:** *H. pylori*; diagnosis; treatment; biopsy; PCR; resistance

\* **Auteur correspondant :**

**Philippe LEHOURS**

E-mail : philippe.lehours@u-bordeaux.fr

## Introduction

La découverte dans les années 1980 d'une nouvelle bactérie pathogène pour l'Homme, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), a révolutionné non seulement la gastro-entérologie mais également la bactériologie. L'estomac n'est pas un organe stérile et *H. pylori* est un agent carcinogène de classe I.

Le diagnostic de cette infection peut être réalisé par différentes approches, directes ou indirectes, que nous allons détailler dans cet article. Les schémas thérapeutiques d'éradication par traitement antibiotiques sont maintenant bien définis et sont basés sur des combinaisons d'antibiotiques accompagnés d'agents permettant de tamponner l'acidité gastrique [1, 2].

## Diagnostic de l'infection par *H. pylori*

*H. pylori* est une bactérie qui infecte la muqueuse gastrique ou duodénale de l'Homme. Elle peut être transitoirement présente dans la salive ou les vomissements. Le passage de l'estomac dans le tractus digestif est, en cas de transit normal, fatal à la bactérie qui n'est alors plus viable dans les selles.

Le diagnostic de cette infection repose donc soit sur l'obtention de biopsies gastriques (et si besoin duodénales) pour un diagnostic direct, soit sur l'utilisation d'autres prélèvements pour un diagnostic indirect [1, 2].

### Diagnostic direct

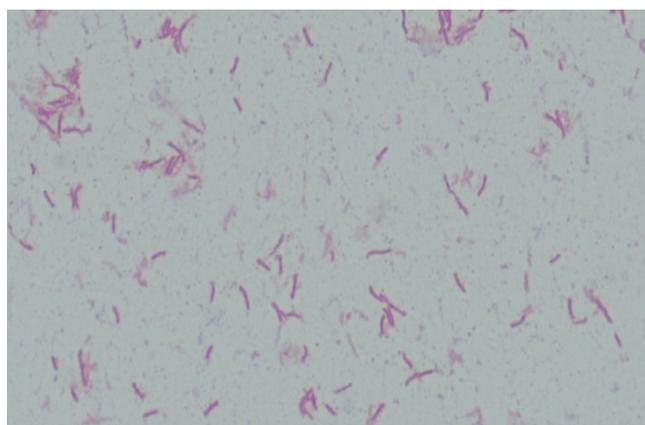
Les biopsies doivent être obtenues sous endoscopie digestive haute et doivent être prélevées au niveau de l'antrum et du fundus. Il est également possible de prélever des zones lésionnelles et également au niveau duodénal.

Ces biopsies peuvent être utilisées en salle d'endoscopie pour un test rapide à l'uréase. Le principe de ce test repose sur l'activité uréasique forte de *H. pylori*. L'introduction des biopsies dans un dispositif gélosé adapté contenant de l'urée et un indicateur coloré, permet en 1h maximum de repérer l'alcalinisation du milieu réactionnel (production d'ammoniac). Ce test rapide présente une sensibilité moyenne (< 90 %) et une bonne spécificité (> 95 %) [3]. Cependant, il ne fournit aucune information supplémentaire et n'est pas remboursé. Faut-il "gâcher" des biopsies pour prescrire au plus vite une antibiothérapie probabiliste ? La réponse est de nos jours clairement non. L'infection à *H. pylori* est une infection chronique, il n'y a aucune urgence à traiter.

Les biopsies sont généralement envoyées dans du formol à un laboratoire d'histologie. Cela présente un double

avantage : 1- de détecter la présence de *H. pylori* à l'aide de colorations spécifiques et 2- de renseigner sur l'état de la muqueuse (inflammation, lésions préneoplasiques ou néoplasiques). Le diagnostic histologique a longtemps été considéré pour *H. pylori* comme le *gold standard* à condition que les lames soient observées par un professionnel habitué à ce diagnostic [2]. Le diagnostic histologique de *H. pylori* ne nécessite pas de conditions d'envoi des biopsies, difficiles à mettre en place, et il est remboursé depuis de nombreuses années. Cependant, il ne renseigne pas sur la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. A l'heure où les effets sur le microbiote des antibiotiques sont regardés de prêt [4], un résultat bactériologique permettant d'évaluer la sensibilité de *H. pylori* aux antibiotiques est un élément indispensable à un diagnostic moderne.

L'envoi en histologie de biopsies devrait donc, de nos jours, être couplé à un envoi systématique dans un laboratoire de bactériologie ou de biologie. Pour un diagnostic bactériologique, 2 biopsies antrales et 2 biopsies fundiques sont recommandées. Ceci n'est pas entré dans la routine de la majorité des cliniciens. Les biologistes ont longtemps été frileux à mettre en place la culture de *H. pylori* sur biopsies. Cette culture demande en effet des conditions d'envoi des biopsies rigoureuses (milieu de transport ou congélation, respect et contrôle de la chaîne du froid, ...), l'utilisation de milieux de culture sélectifs spécifiques pour *H. pylori* et une certaine expertise dans la culture de cette bactérie fragile. La culture est cependant remboursée et les antibiogrammes calibrés ([https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2023/06/CASFM2023\\_V1.0.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2023/06/CASFM2023_V1.0.pdf)) et également remboursés. Cette culture est longue car en l'absence de données PCR, il faut attendre 12 jours avant de rendre un résultat négatif [2]. Les subcultures doivent être effectuées toutes les 48h afin d'éviter l'apparition de formes coccoïdes non subcultivables et obtenir un inoculum suffisant pour réaliser un antibiogramme. Les colonies sont petites et brillantes. Une coloration de Gram permet de visualiser les bacilles à Gram négatif incurvés. La recherche de la catalase, de l'oxydase et de l'activité uréase permet de faire le diagnostic d'espèce (Figures 1 et 2). Les identifications par spectrométrie de masse MALDI-TOF sont peu performantes à cause de la diversité de la bactérie [5]. Les antibiogrammes sont réalisés soit sur gélose Mueller Hinton à 10 de sang, soit sur gélose MH-F, soit sur gélose Schaedler vitamine K1. Ils sont réalisés par détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI), car la méthode des disques n'est pas validée pour *H. pylori*. Si la spécificité de la culture de *H. pylori* est de fait excellente (l'isolement en culture de la bactérie est la preuve de l'infection), sa sensibilité, même dans des laboratoires habitués, dépasse rarement 90 %.



**Figure 1 :** Aspect de *H. pylori* au Gram sur colonies (Photo du Centre National de Référence (CNR) des Campylobacters et des Hélicobacters)

Bacilles à Gram négatif de forme hélicoïdale, incurvés



**Figure 2 :** Aspect de colonies de *H. pylori* sur gélose sélective au sang (Photo du CNR des Campylobacters et des Hélicobacters)

Le faible nombre de laboratoires en France maîtrisant cette culture, a certainement favorisé l'envoi en histologie des biopsies. Ceci devrait changer (et doit changer) rapidement avec le remboursement depuis décembre 2022 du diagnostic par PCR de l'infection à *H. pylori*. Les biologistes ont à leur disposition des kits commerciaux, pour certains automatisables, permettant de détecter avec d'excellentes performances non seulement la présence de l'ADN de *H. pylori* mais également de détecter la présence ou l'absence de mutations dans l'ADNr23S associées à la sensibilité aux macrolides (Tableau I) [6-10]. La PCR est d'ailleurs remboursée en première intention (au détriment de la culture) si le diagnostic est réalisé chez un patient naïf de tout traitement d'éradication antérieur.

**Tableau I :** Performances des kits de PCR temps réel évalués par le CNR des Campylobacters et des Hélicobacters pour *H. pylori*

	Détection de <i>H. pylori</i>		Détermination du génotype de l'ADNr 23S	
	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
RIDA®GENE <i>H. pylori</i> [7]	98,7	100	100	99,2
Amplidiag <i>H. pylori</i> + ClariR [7, 10]	100	99,2	98,6	100
Allplex™ <i>H. pylori</i> & ClariR Assay [6]	100	97,6	98,0	100

La détection d'un *H. pylori* sensible aux macrolides autorise un clinicien à prescrire un résultat orienté. La PCR sur ADN extrait de biopsies incluses en paraffine, récupérées en histologie, est possible mais réservée à des laboratoires spécialisés.

Le diagnostic moléculaire d'avenir reposera sur la commercialisation de kit de PCR temps réel permettant d'évaluer également la présence de mutations associées à la résistance à la lévofloxacine voire d'approches du résistome complet de la bactérie par séquençage haut débit [11].

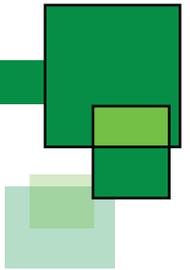
Il est conseillé d'effectuer ces biopsies à distance de tout traitement antibiotique (4 semaines) et de prise d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) (15 jours) [1, 2].

Le diagnostic par PCR sur selles a suscité ces dernières années beaucoup d'enthousiasme devant le caractère non invasif de cette approche [12]. Malheureusement les kits de PCR disponibles actuellement en France ne sont pas performants sur ces échantillons complexes et riches en inhibiteurs de PCR.

## Diagnostic indirect

En l'absence de critère de gravité, d'antécédents familiaux, d'antécédents personnels, il n'est parfois pas nécessaire de prélever des biopsies. Plusieurs options indirectes sont alors possibles.

Le diagnostic sérologique est l'un des plus anciens tests. Toute personne infectée par *H. pylori* a une réponse humorale à IgG anti-*H. pylori*. Aussi, à l'aide d'un kit ELISA ou chimiluminescence la sérologie *H. pylori* a largement été utilisée [13]. Elle présente une excellente valeur prédictive négative : l'absence d'anticorps anti-*H. pylori* exclue l'infection. En revanche, la valeur prédictive positive est médiocre car même après éradication de l'infection, les anticorps persistent pour une durée impossible à prédire. C'est un test remboursé qui n'a sa place que dans le diagnostic de cas non compliqués et chez des patients jeunes (< 45 ans) ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter\\_fiche\\_](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_)



pertinence\_diagnostic.pdf). Il a également sa place chez des patients sous antibiotiques ou pour lesquels les IPP ne peuvent être arrêtés. C'est d'ailleurs le seul test diagnostique non influencé par ces traitements.

Le test respiratoire à l'urée marquée est également un test bien connu [14]. Il est maintenant remboursé et en primo-diagnostic et en contrôle d'éradication. Ce test exploite lui aussi l'activité uréasique de *H. pylori*. Il repose sur l'ingestion d'une solution d'urée marquée au C<sup>13</sup> qui après métabolisation dans l'estomac par l'uréase de *H. pylori*, génère du CO<sub>2</sub> marqué éliminé par voie respiratoire. Il faut donc, après avoir soufflé avant et après ingestion d'urée dans des tubes adaptés, mesurer et comparer le taux de C<sup>13</sup> à T0 et à T + 30 min. Le patient ne doit pas être sous antibiotique et sous IPP qui négativent le test. Le transport des tubes bien fermés peut se faire à température ambiante vers un laboratoire équipé d'un spectromètre infra-rouge ou de masse pour analyse.

Si *H. pylori* ne survit pas au transit intestinal, il est néanmoins possible de détecter dans les selles des antigènes. Des tests immunochromatographiques rapides ou ELISA existent. Ils sont performants à condition d'utiliser des anticorps monoclonaux [15, 16]. Leurs performances sont presque aussi bonnes que celles du test respiratoire à l'urée marquée et sont remboursés en France depuis décembre 2022 en primo-diagnostic et en contrôle d'éradication. L'envoi des selles vers un laboratoire de bactériologie doit se faire à -4°C afin d'être analysées dans les 24-48h, au délai il faut congeler les selles car les antigènes se dégradent rapidement. Un test respiratoire ou la recherche d'antigènes dans les selles doit être réalisé à distance de tout traitement antibiotique et de prise IPP : mêmes délais que ceux cités plus haut.

### Place des tests diagnostics en routine

La place de ces diagnostics indirects est réservée aux cas suivants (Tableau II) :

- Dépistage des patients à risque asymptomatique de moins de 45 ans apparentés au premier degré à un patient ayant eu un cancer gastrique
  - Ou avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori*
  - Ou avant prise au long cours d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou d'aspirine à faible dose
  - Ou en cas de purpura thrombopénique immunologique.
- L'obtention de biopsie gastrique est nécessaire pour vérifier l'état de la muqueuse ou d'accéder au profil complet de résistance de la souche, notamment :

- Chez des patients avec des facteurs de risque de cancer gastrique
- Des patients de plus de 45 ans apparentés au premier degré d'un parent ayant été atteint d'un cancer gastrique
- En cas d'anémie ferriprive ou de carence en vitamine B12
- Intervention bariatrique programmée
- Patient en échec d'un ou plusieurs lignes de traitement d'éradication.

**Tableau II** : Liste des indications validées de recherche et d'éradication de *H. pylori*

Indications
Ulcère gastrique ou duodénal (antécédent d'ulcère ou ulcère actif, compliqué ou non)
Avant une prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'aspirine à faible dose en cas de risque d'ulcère élevé
Facteurs de risque de cancer gastrique : <ul style="list-style-type: none"><li>- Personne apparentée au premier degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac</li><li>- Patient ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC, syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Peutz-Jeghers, polypose adénomateuse familiale)</li><li>- Patient ayant eu une gastrectomie partielle ou un traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques</li><li>- Patient avec lésions pré-néoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie)</li></ul>
Lymphome gastrique du MALT <i>H. pylori</i> -positif ou en cas de doute sur la négativité
Dyspepsie chronique avec gastroscopie normale
Patient devant avoir une intervention bariatrique, isolant une partie de l'estomac
Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte
Anémie ferriprive sans cause retrouvée ou résistante à un traitement oral par fer
Carence en vitamine B12 sans cause retrouvée

HNPCC : *Hereditary non-polyposis colon cancer* ; MALT : *mucosa-associated lymphoid tissue*

## Traitement de l'infection par *H. pylori*

Le traitement de l'infection à *H. pylori* fait face à plusieurs obstacles. La bactérie est présente dans un milieu acide et dans un organe où il est impossible de contrôler les concentrations en antibiotique obtenues. De plus, la bactérie peut survivre au fond de la muqueuse sous la forme de biofilm où elle se multiplie peu, ce qui limite l'action de certaines molécules (amoxicilline notamment).

Les molécules actives *in vivo* sont en nombre limité. Il s'agit de la clarithromycine (macrolides), de la lévofloxacine (fluoroquinolones), du métronidazole (nitroimidazolés), de la tétracycline (tétracyclines), de l'amoxicilline (pénicilline du groupe A) et de la rifabutine (rifamycines) (Tableau III).

On ne substitue pas la clarithromycine par un autre macrolide, la règle est la même pour la lévofloxacine et la tétracycline.

**Tableau III** : Evolution des taux de résistance primaire aux antibiotiques pour *H. pylori*. Données 2018-2022 du CNR des Hélicobacters

	2018	2019	2020	2021	2022
Clarithromycine	20,9	22,4	19,9	18,8	17,8
Lévofloxacine	17,6	16,3	17,1	14	19,5
Métronidazole	58,6	41,4	62,4	48,8	45,1
Amoxicilline	0	0,8	0,4	0,3	0,9
Tétracycline	0	0	0	0	0,3
Rifampicine	0,8	0,8	0	0,0	0,0

La clarithromycine et l'amoxicilline sont très sensibles à l'acidité gastrique, le métronidazole moins. Tous les schémas d'éradication contiennent donc un inhibiteur de la sécrétion acide, IPP ou inhibiteur nouvelle génération, qui va présenter un double avantage : 1- tamponner l'acidité gastrique et permettre aux antibiotiques de conserver leur activité *in vivo*, 2- de "forcer" *H. pylori* présent dans le biofilm à rentrer dans une phase répliquative plus accessible aux antibiotiques.

Les traitements de l'infection à *H. pylori* sont donc complexes et longs. Deux grands types de traitements sont disponibles en France : les traitements probabilistes ou les traitements orientés sur le résultat de la PCR ou d'un antibiogramme.

### Traitements probabilistes

En France, deux schémas d'éradication probabilistes sont recommandés :

- Le traitement concomitant associant un IPP (rabéprazole 20 mg ou ésoméprazole 40 mg X 2), amoxicilline (1 g X 2), clarithromycine (500 mg X 2), et métronidazole (500 mg X 2) pendant 14 jours ;
- La quadrithérapie bismuthée (QB) et contenant du sous-citrate de bismuth, du métronidazole et de la tétracycline [17]. L'AMM a été validée en association avec l'oméprazole et pour une durée de traitement de 10 jours : QB (3 gel, 4/j) + oméprazole 20 mg, 2/j.

Les effets indésirables de ce type de traitements lourds et longs peuvent être un facteur de risque d'arrêt prématuré du traitement. Il faut en effet prévenir le patient à l'avance pour une meilleure observance notamment devant l'apparition de douleurs intestinales ou de selles noires dans le cas des traitements par QB.

La résistance à la tétracycline chez *H. pylori* est rarissime car elle est associée à la présence d'une triple mutation au sein d'un même codon dans l'ADNr16S [18] (Tableau III). La résistance à l'amoxicilline chez *H. pylori* est également

rare et liée à des mutations dans le gène *pbp1* mal caractérisées et associées à des niveaux de CMI modérés n'impactant pas l'activité *in vivo* de la molécule. *H. pylori* ne produit pas de bêta-lactamase. Les taux de résistance au métronidazole et à la clarithromycine sont en revanche élevés. Le support génétique de la résistance au métronidazole est mal caractérisé et ferait potentiellement intervenir des mutations ou des arrêts du cadre de lecture de certains gènes comme *rdxA*, *frxA* et *fdxB* [19]. Les niveaux de CMI obtenus sont variables et ne sont pas associés à un risque prévisible d'échec thérapeutique. Il est donc possible de "contre balancer" *in vivo* cette résistance observée *in vitro* en augmentant la durée de traitement, ce qui est le cas dans ces traitements probabilistes.

Des mutations dans l'ADNr23S en position 2142 (A2142C, A2142G A2142T) et 2143 (A2143C, A2143G) bien caractérisées sont responsables de la résistance à la clarithromycine [20]. En France, le taux de résistance primaire à la clarithromycine est d'environ 19 % (données du CNR des Campylobacters et des Hélicobacters disponibles en ligne sur [www.cnrch.fr](http://www.cnrch.fr)) [21].

### Traitements d'éradication orientés

Selon le résultat d'une PCR ou d'un antibiogramme, différents schémas peuvent être proposés (Tableau IV).

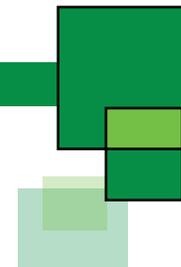
**Tableau IV** : Traitements d'éradication recommandés par le Groupe d'étude Français des Hélicobacters\*

	Traitement orienté	Traitement probabiliste	
1 <sup>ère</sup> ligne	Trithérapie 14 jours	QB (10 jours)	Concomitant (14 jours)
2 <sup>ème</sup> ligne	Trithérapie 14 jours ou QB	Concomitant (14 jours)	QB (10 jours)
3 <sup>ème</sup> ligne	Trithérapie 14 jours ou avis spécialisé		
4 <sup>ème</sup> ligne	Avis spécialisé		

QB : quadrithérapie bismuthée

Si la souche est sensible aux macrolides, le traitement classique est : IPP + amoxicilline (1 g X 2) + clarithromycine (500 mg X 2) pendant 14 jours.

Si la souche est résistante aux macrolides, le traitement classique est en cas de sensibilité à la lévofloxacine : IPP + amoxicilline (1 g X 2) + lévofloxacine (500 mg X 2) pendant 14 jours ; en cas de résistance à la lévofloxacine : IPP + amoxicilline (1 g X 2) + métronidazole (500 mg X 2) pendant 14 jours ou IPP + amoxicilline (1 g X 2) + rifabutine (300 mg X1).



Il est conseillé en cas d'échec d'optimiser la dose d'IPP et de privilégier les IPP de type ésomeprazole 40 mg X 2, et rabéprazole 20 mg X2. Ces IPP sont en effet moins rapidement métabolisés *in vivo*.

La posologie d'amoxicilline peut également être adaptée à la hausse en cas d'échec et surtout en cas de surpoids. Il est tout à fait possible d'augmenter 50 mg/kg en trois prises par jour, ou en quatre prises par jour si la dose est supérieure à 6 g par jour.

Les taux de résistance de *H. pylori* à la rifampicine sont d'environ de 1 %, et elle est réservée en traitement de dernier recours si nécessaire [22].

Toute allergie à l'amoxicilline doit être vérifiée par un allergologue. Un avis pluridisciplinaire peut être nécessaire en cas d'échecs multiples.

### Nouvelles stratégies

La commercialisation de nouvelles fluoroquinolones moins sensibles à l'acidité gastrique a pris du retard. En revanche, de nouveaux inhibiteurs de la sécrétion acide ont fait leur apparition dans les pays asiatiques, notamment le vonoprazan [23]. Cette nouvelle génération d'inhibiteur est encore plus efficace que les IPP classiques et permettent, sur une journée, de tamponner plus efficacement l'acidité gastrique.

Le vonoprazan inhibe les pompes à protons de manière compétitive avec les ions potassium. Son effet inhibiteur de l'acidité est plus rapide, plus fort et plus durable que celui des IPP.

Cela autorise la prescription de schémas thérapeutiques allégés et courts associant par exemple vonoprazan (20 mg deux fois par jour) + amoxicilline (500 mg, 3x/j) ou vonoprazan + clarithromycine pendant 7 jours. Si les premiers essais sur des populations asiatiques ont été prometteurs, la transposition dans des populations nord-américaines a été décevantes, probablement liée à des problèmes de sous-dosage dans des schémas proposés dans une population en surcharge pondérale (contrairement aux populations asiatiques) [24].

### Conclusion

Les outils disponibles pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* sont nombreux et leur utilisation dépend en particulier du contexte clinique et des moyens à disposition.

La commercialisation de kit de PCR en temps réel met à la portée de nombreux laboratoires et cliniciens ce diagnostic. Les traitements de cette infection utilisent un nombre limité d'antibiotiques actifs. Il est crucial de suivre les résistances afin de prescrire les traitements les mieux adaptés soit à l'épidémiologie locale soit d'envisager une thérapie ciblée sur le profil de résistance de la souche isolées chez un patient. En terme de perspectives, les stratégies de séquençage haut débit permettront d'accéder directement, à partir d'échantillons de biopsies et peut être de selles, au résistome de la bactérie.

### Conflit d'intérêt

R-biopharm : évaluation d'un kit PCR

Seegene : évaluation d'un kit PCR

Mobidiag : évaluation d'un kit PCR

### Références

- 1- Malfertheiner P et al. Management of *Helicobacter Pylori* Infection: The Maastricht VI/Florence Consensus Report. Gut. 2022;gutjnl-2022-327745.
- 2- Megraud F, Lehours P. *Helicobacter Pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. Clin Microbiol Rev. 2007;20(2):280–322.
- 3- Uotani T, Graham DY. Diagnosis of *Helicobacter Pylori* Using the Rapid Urease Test. Ann Transl Med. 2015;3(1):9.
- 4- Guo Y et al. Effect of *Helicobacter Pylori* Eradication on Human Gastric Microbiota: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022;12:899248.
- 5- Berlamont H et al. Differentiation of Gastric *Helicobacter* Species Using MALDI-TOF Mass Spectrometry. Pathog. Basel Switz. 2021;10(3):366.
- 6- Jehanne Q et al. Evaluation of the Allplex™ H Pylori and ClariR PCR Assay for *Helicobacter Pylori* Detection on Gastric Biopsies. Helicobacter. 2020;25(4):e12702.
- 7- Bénéjat L et al. Real-Time PCR for *Helicobacter Pylori* Diagnosis. The Best Tools Available. Helicobacter. 2018;23(5):e12512.
- 8- Bénéjat L et al. Automation of RIDA®GENE *Helicobacter Pylori* PCR on the BD MAX™ System. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2022;41(6):875–9.
- 9- Bénéjat L et al. RIDA®GENE *Helicobacter Pylori* PCR on the ELITE InGenius System. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. 2023;42(5):593-6.
- 10- Hays C et al. Molecular Diagnosis of *Helicobacter Pylori* Infection in Gastric Biopsies: Evaluation of the Amplidiag® H. Pylori + ClariR Assay. Helicobacter. 2019;24(2):e12560.
- 11- Hulten KG et al. Comparison of Culture With Antibigram to Next-Generation Sequencing Using Bacterial Isolates and Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Gastric Biopsies. Gastroenterology. 2021;161(5):1433-42.e2.
- 12- Pichon M et al. Diagnostic Accuracy of a Noninvasive Test for Detection of *Helicobacter Pylori* and Resistance to Clarithromycin in Stool by the Amplidiag H. Pylori+ClariR Real-Time PCR Assay. J. Clin. Microbiol. 2020;58:e01787-19.

- 13- Burucoa C et al. Comparative Evaluation of 29 Commercial *Helicobacter Pylori* Serological Kits. *Helicobacter*. 2013;18(3):169–79.
- 14- Atherton JC. Non-Endoscopic Tests in the Diagnosis of *Helicobacter Pylori* Infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997;11:11–20.
- 15- Gisbert JP et al. Accuracy of Monoclonal Stool Antigen Test for the Diagnosis of *H. Pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101(8):1921–30.
- 16- Bénéjat L et al. Evaluation of RIDASCREEN® and RIDA®QUICK *Helicobacter Pylori* Kits for *Helicobacter Pylori* Detection in Stools. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2020;39:1941–3.
- 17- Malfertheiner P et al. Pylera Study Group *Helicobacter Pylori* Eradication with a Capsule Containing Bismuth Subcitrate Potassium, Metronidazole, and Tetracycline given with Omeprazole versus Clarithromycin-Based Triple Therapy: A Randomised, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Trial. *Lancet Lond. Engl.* 2011;377(9769):905–13.
- 18- Glocker E et al. Real-Time PCR Screening for 16S rRNA Mutations Associated with Resistance to Tetracycline in *Helicobacter Pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(8):3166–70.
- 19- Lauener FN et al. Genetic Determinants and Prediction of Antibiotic Resistance Phenotypes in *Helicobacter Pylori*. *J Clin Med.* 2019;8(1):53.
- 20- Mégraud F et al. Survey of the Antimicrobial Resistance of *Helicobacter Pylori* in France in 2018 and Evolution during the Previous 5 Years. *Helicobacter*. 2021;26(1):e12767.
- 21- Lehours P, Mégraud F. Culture-Based Antimicrobial Susceptibility Testing for *Helicobacter Pylori*. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ.* 2021;2283:45–50.
- 22- Nyssen OP et al. Experience with Rifabutin-Containing Therapy in 500 Patients from the European Registry on *Helicobacter Pylori* Management (Hp-EuReg). *J. Clin. Med.* 2022;11(6):1658.
- 23- St Onge E et al. A New Potassium-Competitive Acid Blocker. *J. Pharm. Technol. JPT Off. Publ. Assoc. Pharm. Tech.* 2023;39:139–46.
- 24- Du RC et al. Research Trends on Vonoprazan-Based Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication: A Bibliometric Analysis from 2015 to 2023. *Helicobacter*. 2023:e13012. ■