



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Évaluation des actes de biologie médicale relatifs à la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori*

Avril 2019

Ce rapport d'évaluation technologique, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Résumé

Objectif

L'objectif de ce travail est d'évaluer à différentes étapes des stratégies de prise en charge de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte (rapport HAS, mai 2017) et l'enfant (algorithme de la Société française de pédiatrie, mai 2017) les tests suivants :

- le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (TRU ^{13}C) et la recherche d'antigène fécal par rapport à la sérologie dans une situation : dépistage des adultes à risque mais asymptomatiques ;
- les techniques d'amplification génique pour détecter *H. pylori* puis les mutations de résistance à la clarithromycine par rapport à la culture puis l'antibiogramme, sur biopsie gastrique dans trois situations : patients adultes asymptomatiques mais positifs au dépistage, patients adultes à « risque élevé » et enfants ;
- la recherche d'antigène fécal par rapport au TRU ^{13}C dans le contrôle de l'éradication de *H. pylori* dans deux situations : adultes et enfants.

Ce travail a été mené en vue de l'inscription à la liste des actes de biologie médicale, pris en charge par le système national d'assurance maladie en France.

Méthode

La méthode d'évaluation a consisté à réaliser une analyse critique des données de la littérature scientifique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, puis à recueillir le point de vue des organismes professionnels de santé concernés (médecine générale, hépato-gastroentérologie, pédiatrie, infectiologie, biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière, centre national de référence des campylobacters et des hélicobacters) par questionnaire écrit.

Conclusion

En ce qui concerne le dépistage des personnes ou patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*, le TRU ^{13}C et la recherche d'antigène fécal peuvent être utilisés en tenant compte des précisions suivantes :

- contrairement à la sérologie, le TRU ^{13}C et la recherche de l'Ag fécal ne doivent pas être réalisés en cas de traitement antérieur par antisécrétoire (IPP ou anti-H2) (deux semaines) ou antibiotique (quatre semaines) ;
- le TRU ^{13}C ne doit pas être réalisé chez des patients présentant une anxiété par rapport à la réalisation de ce test ou des difficultés de compréhension ;
- pour la réalisation de la recherche de l'Ag fécal, une attention doit être portée sur le choix des réactifs ayant la meilleure exactitude diagnostique (sensibilité et spécificité) car l'évaluation a montré une variabilité de cette exactitude en fonction des réactifs utilisés et sur les conditions de transport des selles ;
- le TRU ^{13}C et la recherche de l'Ag fécal sont spécifiques des infections actives, alors que la sérologie reste positive après la guérison ;
- pour un patient, seul un examen doit être réalisé (sérologie, TRU ^{13}C ou recherche de l'Ag fécal).

En ce qui concerne le diagnostic de l'infection à *H. pylori*, associé à la détection de la résistance à la clarithromycine chez les patients adultes asymptomatiques positifs à l'examen de dépistage (ci-dessus), les patients adultes à « risque élevé » et chez les enfants, l'amplification génique permettant de détecter cette bactérie puis les mutations de résistance à cet antibiotique peut être utilisée en tenant compte des précisions suivantes :

- en cas de non-détection de la bactérie, le recours à la culture n'est pas nécessaire ;
- en cas de non-détection de mutation de résistance à la clarithromycine, ce seul résultat suffit, sans réalisation de culture et d'antibiogramme, à prescrire le traitement guidé adéquat ;

- en cas de détection de mutation de résistance à la clarithromycine, la réalisation d'une culture et d'un antibiogramme est alors nécessaire pour détecter une éventuelle résistance à la lévofloxacine avant de prescrire le traitement guidé adéquat.

Pour rappel, en cas d'échec du traitement d'éradication, une culture et un antibiogramme doivent être réalisés (pas de réalisation d'amplification génique dans cette situation).

En ce qui concerne le contrôle de l'éradication, chez les adultes et les enfants, la recherche d'antigène fécal peut être utilisée en tenant compte des précisions suivantes :

- une attention doit être portée sur le choix des réactifs ayant la meilleure exactitude diagnostique (sensibilité et spécificité) car l'évaluation a montré une variabilité de cette exactitude en fonction des réactifs utilisés et sur les conditions de transport des selles ;
- la recherche de l'Ag fécal est surtout intéressante lorsque le TRU¹³C ne peut être réalisé (par exemple, enfant en bas âge, patient avec difficultés de compréhension) ;
- pour un patient, seul un examen doit être réalisé (TRU¹³C ou recherche de l'Ag fécal).

Sommaire

Résumé	3
Abréviations et acronymes	6
Introduction	7
1. Contexte	8
1.1 Source d'information.....	8
1.2 L'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	8
1.3 Présentation des différents tests diagnostiques	13
1.4 Contexte réglementaire	16
1.5 Données de pratiques françaises.....	18
2. Méthode d'évaluation	19
2.1 Recherche documentaire	19
2.2 Questions d'évaluation et critères d'évaluation.....	20
2.3 Sélection des documents identifiés.....	23
2.4 Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée.....	26
2.5 Recueil du point de vue des professionnels	26
3. Résultats de l'évaluation : analyse des données de la littérature	27
3.1 Dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à <i>H. pylori</i>	27
3.2 Diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> associé à la recherche de mutations de résistance aux antibiotiques.....	40
3.3 Contrôle de l'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i>	51
4. Résultats de l'évaluation : synthèse du point de vue des professionnels	61
5. Synthèse et conclusion	68
5.1 Qualité de la littérature analysée.....	68
5.2 Résultats de l'évaluation pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à <i>H. pylori</i>	69
5.3 Résultats de l'évaluation pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> associé à la recherche de résistance aux antibiotiques.....	70
5.4 Résultats de l'évaluation pour le contrôle de l'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i>	71
5.5 Conclusion	72
Liste des tableaux.....	73
Références	74
Fiche descriptive	77

Abréviations et acronymes

Ag.....	antigène
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CNAM	Caisse nationale de l'assurance maladie
CNP	Conseil national professionnel
CNP-HGE	Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie
CNRCH	Centre national de référence des campylobacters et des helicobacters
ELISA.....	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HAS.....	Haute Autorité de santé
HNPCC	<i>Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer</i> ou cancer colorectal héréditaire sans polypose
HTA.....	<i>Health Technology Assessment</i> (rapport d'évaluation technologique)
IF.....	immunofluorescence
IPP	inhibiteur de la pompe à proton
LR+	rapport de vraisemblance positif
LR-	rapport de vraisemblance négatif
NABM.....	Nomenclature des actes de biologie médicale
MALT	tissu lymphoïde associé aux muqueuses
OP.....	organisme professionnel
PCR	de l'anglais : <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; amplification en chaîne par polymérase
qPCR	PCR quantitative
PP	partie prenante
RBP.....	recommandation de bonne pratique
RIHN	référentiel des actes innovants hors nomenclature
SFP	Société française de pédiatrie
TRU ¹³ C	test respiratoire à l'urée marquée au ¹³ C
TRUM.....	test respiratoire à l'urée marquée
VPN.....	valeur prédictive négative
VPP.....	valeur prédictive positive

Introduction

La HAS a publié en mai 2017 un rapport intitulé « Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori* », élaboré en partenariat avec le Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE), définissant la stratégie de prise en charge d'une infection à *H. pylori* chez l'adulte.

Ce travail a retenu dans les algorithmes de prise en charge d'une infection à *H. pylori*, uniquement les examens de biologie médicale alors remboursés par l'Assurance maladie *via* une inscription sur la NABM, tout en soulignant leurs limites. Les examens non remboursés ont été uniquement évoqués. Ces examens non remboursés figurent sur la liste complémentaire de la Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) intitulée Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN). Les biologistes médicaux, qui travaillent avec la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) en vue d'actualiser la NABM, ont estimé que ces actes devaient figurer sur la NABM. Enfin, l'introduction d'actes de biologie médicale visant à mieux détecter l'antibiorésistance pourrait participer à la lutte contre cette antibiorésistance, qui est une des priorités de la HAS.

Sur cette base, la HAS a décidé de s'autosaisir afin de préciser la place des tests non-inscrits sur la NABM dans la stratégie diagnostique élaborée dans son rapport de mai 2017 en vue d'une éventuelle actualisation de la NABM. L'autosaisine porte également sur les actes à réaliser chez l'enfant dans le cadre de la stratégie préconisée par la Société française de pédiatrie en mai 2017.

Ainsi, la place de ces tests non remboursés est évaluée à différentes étapes de ces stratégies de prise en charge de l'infection à *H. pylori* :

- le TRU¹³C et la recherche d'antigène fécal par rapport à la sérologie dans une situation : dépistage des adultes à risque mais asymptomatiques ;
- les techniques d'amplification génique pour détecter *H. pylori* puis les mutations de résistance à la clarithromycine par rapport à la culture puis l'antibiogramme, sur biopsie gastrique dans trois situations : patients adultes asymptomatiques mais positifs au dépistage, patients adultes à « risque élevé » et enfants ;
- la recherche d'antigène fécal par rapport au TRU¹³C dans le contrôle de l'éradication de *H. pylori* dans deux situations : adultes et enfants.

La méthode d'évaluation repose sur d'une part une analyse critique des données de la littérature scientifique identifiée par une recherche systématique puis sélectionnée sur des critères explicites et d'autre part le point de vue des professionnels, interrogés *via* leurs organismes professionnels et le Centre national de référence, comme parties prenantes par questionnaire écrit.

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment :

- des revues de synthèse ;
- des articles d'épidémiologie ;
- des articles généraux et pédagogiques ;
- des recommandations nationales et internationales ;
- le rapport de mai 2017 de la HAS élaboré en partenariat avec le CNP-HGE intitulé « Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori* » (1) qui a abouti à deux fiches pertinence des soins, une sur le diagnostic (2) et une autre sur le traitement de l'infection (3) et une analyse des bases de données privées et médico-administratives (4).

1.2 L'infection à *Helicobacter pylori*

H. pylori est une bactérie spiralée micro-aérophile à Gram négatif colonisant les cryptes de la muqueuse gastrique de l'Homme. Elle possède une activité uréasique lui permettant de survivre dans le milieu acide de l'estomac par transformation de l'urée en ammoniac qui neutralise l'acidité (5, 6). La colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori* induit une réponse inflammatoire et la dysrégulation de la sécrétion acide. Les lésions observées de la muqueuse sont principalement induites par l'ammoniac libéré, la production d'une cytotoxine vacuolisante (codée par le gène *vacA*) et l'inflammation (innée et adaptative) induite par l'infection à *H. pylori*. La persistance de l'infection s'explique par de multiples stratégies de mimétismes antigéniques mis en place par cette bactérie. La production d'IL-8 est reliée à la sévérité de l'infection *via* l'inflammation. L'oncoprotéine CagA, produite par certaines souches, est associée aux maladies les plus sévères (ulcères, adénocarcinome) *via* l'induction de cascades d'évènements cellulaires tels que l'activation de voies métaboliques oncogéniques et l'induction d'un phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse menant à l'apparition de cellules souches cancéreuses¹.



Source : <http://www.microbes-edu.org/professional/diag/helicob.html>

¹ Corrections apportées par le CNRCH, cf. Annexe 13.

1.2.1 Épidémiologie

En France, la prévalence de l'infection en population générale est estimée entre 20 et 30 % (7) mais est inférieure à 20 % chez les moins de 30 ans, et est d'environ 50 % après l'âge de 50-60 ans. Elle est élevée dans les populations immigrées des pays en voie de développement (8).

1.2.2 Transmission

Son mode de transmission est interhumain, essentiellement intrafamilial, le plus souvent par voie oro-orale ou fécale-orale (8, 9). L'infection à *H. pylori* s'acquiert principalement pendant l'enfance, le plus souvent avant cinq ans (10), mais persiste des décennies voire toute la vie (7). Elle est favorisée par de mauvaises conditions d'hygiène et un faible niveau socio-économique.

1.2.3 Formes cliniques

► Chez l'adulte

Le risque de développement d'une maladie dépend de la durée de l'infection par *H. pylori*, des facteurs de l'hôte, de facteurs environnementaux et de la virulence de la souche de *H. pylori* (11).

L'infection à *H. pylori* entraîne une gastrite aiguë évoluant vers la chronicité dans la majorité des cas (12), mais elle reste asymptomatique chez 90 % des patients. Pour 5 à 10 % des patients infectés, la gastrite évoluera en un ulcère duodénal ou gastrique, pour environ 1 % des patients infectés en un adénocarcinome gastrique, et plus rarement en un lymphome gastrique du *Mucosa-associated Lymphoid Tissue* (MALT) (7, 8, 13, 14). La responsabilité de *H. pylori* a également été démontrée dans certaines manifestations auto-immunes (purpura thrombopénique immunologique) et l'anémie ferriprive d'étiologie indéterminée (13).

En France, l'incidence des ulcères gastroduodénaux diagnostiqués par endoscopie est de l'ordre de 90 000 par an (0,2 % de la population adulte) (12). La prévalence de l'infection à *H. pylori* était estimée à plus de 90 % pour les ulcères duodénaux et à 70 % pour les ulcères gastriques lors de la conférence de consensus de 1995 (15). La prévalence du cancer gastrique est d'environ 6 500 cancers par an en France et 80 % des cancers gastriques surviennent chez des malades qui sont ou ont été infectés par *H. pylori* (8).

► Chez l'enfant

L'infection à *H. pylori* chez l'enfant entraîne également une gastrite mais celle-ci est peu intense, voire même absente (16). Elle peut être responsable de manifestations cliniques souvent modestes mais est dans la majorité des cas asymptomatique (11, 16). L'infection à *H. pylori* est la principale cause de gastrite chronique et d'ulcère gastroduodénal chez les enfants (11). *H. pylori* est retrouvé dans 70 % des gastrites primaires (10). Cependant, l'ulcère gastrique ou duodénal est rare chez l'enfant. Des douleurs abdominales sont le plus souvent présentes et elles peuvent, dans ce cas, être rattachées à l'infection (16). Les symptômes d'ulcère gastroduodénal liés à *H. pylori* ne sont pas spécifiques chez les enfants et peuvent inclure une douleur abdominale, des nausées et/ou des vomissements, une anorexie, une anémie ferriprive et une hématurie (17). Il n'a pas été retrouvé d'association entre des douleurs abdominales récurrentes et une infection à *H. pylori* chez les enfants (10, 18). D'autres manifestations extra-digestives, telles qu'une anémie ferriprive et un purpura thrombopénique immun, peuvent être évocatrices d'une infection à *H. pylori* (19).

1.2.4 Indications de recherche d'une infection à *H. pylori*

► Chez l'adulte

La stratégie de prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une infection à *H. pylori*, et notamment les indications de recherche, puis d'éradication de cette bactérie, a été définie par la HAS dans son rapport de mai 2017 (1). Ce rapport préconise ainsi de rechercher *H. pylori* dans les populations suivantes :

- ulcère gastrique ou duodéal (antécédent d'ulcère ou ulcère actif, compliqué ou non) ;
- avant prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'aspirine à faible dose en cas d'antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal ;
- dyspepsie chronique avec gastroscopie normale ;
- anémie ferriprive sans cause retrouvée ou résistante à un traitement oral par fer ;
- carence en vitamine B12 sans cause retrouvée ;
- facteurs de risque de cancer gastrique :
 - personne apparentée au premier degré à un patient ayant eu un cancer gastrique,
 - patient ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch),
 - patient ayant eu une gastrectomie partielle ou un traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques,
 - patient avec lésions pré-néoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie) ;
- lymphome gastrique du MALT ;
- patient devant avoir une intervention bariatrique, isolant une partie de l'estomac ;
- purpura thrombopénique immunologique de l'adulte.

Selon ce rapport de la HAS (1), il est indispensable d'avoir démontré la présence de l'infection à *H. pylori* avant tout traitement d'éradication.

► Chez l'enfant

Le rapport de la HAS de mai 2017 (1) ne traite pas de la stratégie de prise en charge d'une infection à *H. pylori* chez l'enfant. La stratégie recommandée en France est celle présentée par la Société française de pédiatrie (SFP) en mai 2017 qui consiste à rechercher *H. pylori* dans les situations suivantes (20) :

- symptomatologie évoquant un ulcère (épigastralgies réveillant l'enfant la nuit, avec retentissement sur la croissance, sensibilité épigastrique à la palpation) ;
- antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer gastrique ;
- carence martiale inexplicée ;
- purpura thrombopénique immunologique rebelle ;
- matiques originaires des zones géographiques endémiques ou placés dans un centre pour enfants handicapés.

Il n'est pas recommandé de rechercher *H. pylori* devant des douleurs abdominales d'allure fonctionnelle.

1.2.5 Antibiorésistance

Une étude multicentrique menée en France en 2014 par le Centre national de référence des campylobactères et des hélicobactères a inclus 984 patients ayant une endoscopie programmée pour une pathologie potentiellement associée à une infection à *H. pylori*. Le taux de résistance de *H. pylori* parmi les patients infectés et n'ayant jamais reçu de traitement d'éradication de *H. pylori* (266 patients) était de 22,2 % pour la clarithromycine, 15,4 % pour la lévofloxacine et 45,9 % pour le métronidazole (21). En 2016, un suivi de cette étude menée en 2014 a été réalisé (22). Cette étude observationnelle multicentrique a inclus 970 patients de plus de 18 ans avec une endoscopie programmée pour suspicion d'infection à *H. pylori* ou échec de traitement. Parmi les 767 patients naïfs de traitement, 30,1 % étaient positifs à *H. pylori* par culture. Ces souches ont montré un taux de résistance à la clarithromycine de 20,3 %, de 14,7 % pour la lévofloxacine, de 52,4 % pour le métronidazole et de moins de 1 % pour l'amoxicilline.

Depuis les années 2000, les taux d'éradication en intention de traiter (ITT) obtenus avec la trithérapie à base de clarithromycine ont diminué pour être actuellement inférieurs à 70 %. La résistance aux antibiotiques est le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori*. (23).

1.2.6 Stratégie de prise en charge des infections à *Helicobacter pylori*

Cette stratégie fait appel à plusieurs techniques disponibles en France pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* ou le contrôle d'éradication. Elles sont classées en « invasives » ou « non invasives » selon qu'elles nécessitent ou non une fibroscopie gastroduodénale avec biopsies de la muqueuse antrale et fundique. Ces techniques diffèrent par leurs indications, leurs performances, leurs conditions d'utilisation et leur remboursement (1, 7). Toutes ces techniques diagnostiques ont des avantages et des inconvénients (24).

► Chez l'adulte

Dépistage et diagnostic

La fiche pertinence des soins intitulée « Diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte » (2) issue du rapport de la HAS de mai 2017 (1) présente un algorithme de recherche d'une infection à *H. pylori* en discriminant deux catégories de patients, ceux considérés à « faible risque » et ceux à « risque élevé » (cf. Annexe 3). En effet, pour les personnes ou patients à « faible risque », c'est-à-dire sans symptôme digestif (< 40-45 ans, apparentés à un patient ayant eu un cancer gastrique, ou avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ou avec purpura thrombopénique immuno-logique), il est recommandé de réaliser un test non invasif en première intention (en l'occurrence une recherche d'anticorps sériques). En cas de résultat positif, le patient doit être orienté vers une gastroscopie. Pour les patients à « risque élevé » (cf. Annexe 3), une gastroscopie doit être réalisée d'emblée. Lors de la gastroscopie, des biopsies doivent être réalisées systématiquement sur lesquelles doivent être effectués un examen anatomopathologique et un examen bactériologique avec évaluation de la sensibilité aux antibiotiques si possible.

Pour information, les recommandations internationales publiées ces cinq dernières années, abordant les tests de diagnostic de l'infection à *H. pylori*, diffèrent selon la prévalence de l'infection à *H. pylori* dans la population, selon le niveau de sensibilité des souches de la bactérie aux antibiotiques, selon le système de santé (moins de gastroscopie dans les pays à plus faibles revenus), ainsi que selon l'incidence des cancers gastriques dans la population (cf. Annexe 6). Les tests non invasifs sont présents dans les dix recommandations traitant des tests diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. Selon les recommandations, la recherche d'antigène fécal est recommandée soit au même plan (25-28), soit en alternative (29-33) au TRUM. Une recommandation (34) positionne le TRUM au même plan que la recherche d'antigène fécal et la sérologie tandis qu'une autre (35) recommande d'utiliser le TRUM mais considère la recherche d'antigène fécal, et dans une moindre mesure, un kit de sérologie validé localement comme une alternative possible. Selon les huit recommandations chez l'adulte abordant la PCR, celle-ci est recommandée (25, 28-30, 33, 35) ou non (26, 36) pour données insuffisantes (34), ou bien proposée en alternative (25).

Contrôle de l'éradication

Selon la fiche pertinence des soins (3) intitulée « Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte » issue du rapport de la HAS de mai 2017 (1), le contrôle de l'éradication doit être réalisé systématiquement après chaque ligne de traitement. Le test respiratoire à l'urée marquée est le test préconisé car il s'agit d'une méthode performante pour contrôler l'efficacité de l'éradication à condition d'être réalisé au moins quatre semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins deux semaines après l'arrêt des IPP. La recherche d'antigène fécal est présentée comme une alternative au test respiratoire mais ce test n'est pas remboursé.

À l'international, selon les recommandations, la recherche d'antigène fécal est recommandée soit au même plan (25, 28, 29, 32, 36), soit en alternative (26, 30, 31, 35) au TRUM.

► Chez l'enfant

Diagnostic

La SFP consacre une page internet² dédiée au diagnostic et à la prise en charge des infections à *H. pylori* chez l'enfant. L'arbre décisionnel présenté propose de rechercher une infection chez les enfants présentant les symptômes ou situations énumérés ci-dessus (cf. chapitre 1.2.4) par endoscopie digestive haute (qui objective une gastrite et/ou un ulcère gastroduodéal), permettant de prélever des biopsies au niveau antral et fundique. Le diagnostic positif de l'infection à *H. pylori* est évoqué sur la présence du germe sur les coupes histologiques, un test rapide à l'uréase positif, et/ou une culture bactérienne positive. Chez l'enfant, les tests de dépistage non invasifs ne doivent pas être utilisés pour le diagnostic d'une infection aiguë selon la SFP. La culture permet la réalisation d'un antibiogramme afin de rechercher l'existence d'une résistance à plusieurs familles d'antibiotiques. L'examen bactériologique inclut la mise en évidence de *H. pylori* par PCR et/ou culture. La PCR, effectuée directement sur biopsie, permet de détecter simultanément la présence de la bactérie et sa résistance à la clarithromycine en recherchant les principales mutations responsables (cf. Annexe 5).

Par ailleurs, une recommandation européenne et nord-américaine de 2016 (37) recommande de diagnostiquer l'infection à *H. pylori* soit sur la base d'un examen histopathologique (gastrite positive à *H. pylori*) associé à au moins un autre test basé sur une biopsie (test rapide à l'uréase, ou PCR ou hybridation *in situ* en fluorescence) positif, soit sur une culture positive. Les auteurs recommandent également de tester la sensibilité de la souche aux antibiotiques par méthode de culture sur biopsie ou par technique moléculaire sur biopsie. Ils suggèrent cependant que des tests diagnostiques non invasifs de l'infection à *H. pylori* puissent être envisagés lors de l'étude des causes d'un purpura thrombopénique immunologique chronique (cf. Annexe 6).

Contrôle de l'éradication

Le TRUM et la recherche d'antigène fécal sont également préconisés chez l'enfant par la SFP dans un délai d'au moins six-huit semaines après la fin du traitement et au moins quatre semaines après l'arrêt des IPP (cf. Annexe 5).

Les auteurs de la recommandation européenne et nord-américaine de 2016 (37) préconisent également l'utilisation du TRUM ou la recherche d'antigène fécal par anticorps monoclonaux quatre semaines après le traitement pour le contrôle de l'éradication (cf. Annexe 6).

1.2.7 Traitement

► Chez l'adulte

Dans son évaluation de 2017, la HAS rappelle que le traitement de l'infection a montré son efficacité pour prévenir la survenue des cancers gastriques et des récurrences d'ulcères gastriques et duodénaux ; il entraîne une rémission durable des lymphomes gastriques du MALT de bas grade (1).

Selon la stratégie de prise en charge présentée dans la fiche pertinence de soins intitulée « Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte » (3), un traitement guidé (en fonction de la résistance aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine) est préconisé dans la mesure du possible. À défaut, le traitement sera probabiliste.

Le traitement guidé

Il repose sur l'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à proton associé à deux antibiotiques (clarithromycine et amoxicilline) pendant dix jours. En cas de souche résistante à la clarithromycine mais sensible à la lévofloxacine, une trithérapie associant IPP, amoxicilline et lévofloxacine pendant dix jours est recommandée. En cas de souche résistante à la clarithromycine et

² <http://pap-pediatrie.fr/hepato-gastro/diagnostic-et-prise-en-charge-des-infections-helicobacter-pylori-chez-lenfant>

à la lévofloxacine, une quadrithérapie associant IPP, sel de bismuth, tétracycline et métronidazole pendant dix jours est recommandée.

Le traitement probabiliste

Il consiste en l'administration d'une quadrithérapie « concomitante » de 14 jours associant un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole ou une quadrithérapie « avec bismuth » de dix jours associant l'oméprazole avec un sel de bismuth, la tétracycline et le métronidazole.

► **Chez l'enfant**

La SFP préconise un algorithme de traitements basé sur la résistance connue ou non à la clarithromycine (cf. Annexe 5).

Le traitement guidé

Si la souche est résistante à la clarithromycine, l'association IPP, amoxicilline et métronidazole sera préférée pour une durée de 10-14 jours.

Si la souche de *H. pylori* est sensible à la clarithromycine, l'association IPP, amoxicilline et clarithromycine sera prescrite pour une durée de sept jours.

Le traitement probabiliste

Trois associations thérapeutiques peuvent être proposées en traitement probabiliste, en insistant sur la nécessité absolue d'une bonne observance (risque important de résistance secondaire).

Un traitement séquentiel est préféré en première intention associant IPP et amoxicilline pendant cinq jours puis IPP, clarithromycine et métronidazole pendant cinq jours.

Un traitement triple associant IPP, amoxicilline et clarithromycine ou IPP, amoxicilline et métronidazole peut être prescrit pour une durée de sept jours. Cependant, plusieurs auteurs préconisent une durée de 10-14 jours.

1.3 Présentation des différents tests diagnostiques

La fiche pertinence des soins intitulée « Diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte » (2) a retenu dans les algorithmes de prise en charge d'une infection à *H. pylori*, uniquement les examens de biologie médicale alors remboursés par l'Assurance maladie via une inscription sur la NABM. Les examens non remboursés ont été uniquement évoqués.

Ce chapitre présente l'ensemble des examens potentiellement réalisables pour la prise en charge d'une infection à *H. pylori*.

1.3.1 Méthodes invasives

Ces tests réalisés à partir de prélèvements endoscopiques incluent l'examen anatomopathologique, le test rapide à l'uréase, la culture et l'amplification génique.

Le test rapide à l'uréase

Ce test peut être réalisé extemporanément au cours de la biopsie. Il détecte la bactérie par son activité uréasique qui transforme l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone provoquant une augmentation du pH dans l'environnement bactérien. Une modification de la couleur de l'indicateur dans un délai de 60 minutes indique la présence de la bactérie. La sensibilité de ce test peut être diminuée par les traitements qui modifient la densité bactérienne et/ou l'activité uréasique tels que les antibiotiques, les IPP ou les sels de bismuth (7).

L'examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique³ est le seul à présenter l'avantage, en outre de faire le diagnostic de l'infection, d'évaluer les lésions de la muqueuse et de rechercher des lésions pré-néoplasiques et néoplasiques. Les biopsies sont fixées dans du formol pour assurer la conservation et le transport simple vers le laboratoire (7). La détection de la bactérie dépend de la charge bactérienne, de la qualité et du nombre de biopsies ainsi que de l'expérience de l'anatomopathologiste (7, 38). Il est recommandé de réaliser cinq biopsies à la fois (angle de la petite courbure, petite et grande courbure antrales dans un pot, petite et grande courbure du corps dans un autre pot) pour garantir les performances diagnostiques de l'infection et pour typer les lésions de gastrite avec recherche des lésions pré-néoplasiques (23). Diverses colorations, dont l'immunohistochimie, ayant une bonne spécificité, sont disponibles pour aider le pathologiste.

L'examen bactériologique

L'examen bactériologique (culture avec antibiogramme) permet à la fois de détecter la bactérie et d'évaluer la sensibilité aux antibiotiques. Elle est délicate et difficile en raison des exigences de transport des biopsies, de la croissance lente et des conditions de culture spécifiques (peu de centres expérimentés) (38). Selon le référentiel en microbiologie médicale de la Société française de microbiologie (7), sa sensibilité est de 95 % si les étapes de la phase pré-analytiques sont optimales et sa spécificité est excellente. Il est recommandé d'envoyer rapidement au laboratoire deux biopsies antrales et deux biopsies fundiques en utilisant un milieu de transport spécifique à +4°C (par exemple, milieu Portagerm Pylori, bioMérieux)⁴ (39). Pour un délai d'acheminement supérieur à 24h, il est préférable de congeler les biopsies dans un tube sec à -80°C et de les acheminer en carboglace ou en azote liquide (7). Avant mise en culture, les biopsies sont broyées puis ensemencées sur géloses sélectives maison ou commercialisées contenant des suppléments de croissance et de sélectivité⁵. L'incubation est réalisée en atmosphère micro-aérobie à environ 35°C (7, 39). Les colonies n'apparaissent pas avant trois jours en primoculture et doivent être incubées dix jours avant d'être déclarées négatives (7). L'antibiogramme est obtenu en 48 à 72h, dès que le nombre de colonies est suffisant⁶, sur gélose Mueller Hinton + 5 à 10 % de sang de cheval ou de mouton, avec un inoculum très riche (Mc Farland 3) (40). La résistance est ensuite détectée par bande E-Tests⁷.

L'amplification génique

Les techniques d'amplification génique, le plus souvent la PCR, détectent des séquences d'acide désoxyribonucléique spécifiques de *H. pylori* directement dans les biopsies gastriques (antrale et/ou fundique) (39). La PCR standard multiplex et la PCR en temps réel détectent plusieurs cibles (présence de *H. pylori* et résistance à la clarithromycine) et la PCR multiplex couplée à l'hybridation sur bandelette détecte en plus la résistance aux quinolones (23). Les mutations associées à la résistance à la clarithromycine sont situées au niveau du gène 23S ARN, et les plus fréquemment recherchées sont A2143G, A2142G et A2142C. Ces trois mutations sont les plus fréquentes en Europe même si la mutation A2142C représente moins de 7 % des mutations (1).

Ces techniques permettent d'obtenir un résultat en quelques heures et sont automatisables. La PCR nécessite des conditions de transport et de conservation (biopsies placées à 4°C avant d'être examinées dans les trois à quatre jours) moins contraignantes que la culture mais se limite à la détection des mutations ciblées par l'examen moléculaire et impliquées dans la résistance à la clarithromycine +/- la lévofloxacine (l'antibiogramme détectant lui toutes les causes de résistance à

³ Cet examen ne fait pas partie du présent rapport d'évaluation.

⁴ Corrections apportées par le CNRCH (cf. Annexe 13).

⁵ Corrections apportées par le CNRCH (cf. Annexe 13).

⁶ Corrections apportées par le CNRCH (cf. Annexe 13).

⁷ <http://www.helicobacter.fr/index.php/diagnostic-tests-invasifs/bacteriologie>

ces deux antibiotiques). Des techniques d'amplification génique sur selles fraîches sont en cours d'évaluation.

À noter que ces méthodes invasives ont une sensibilité diminuée en cas de traitement anti-sécrétoire ou antibiotique récent, qui réduisent la densité bactérienne ainsi qu'en cas de saignement (ulcère hémorragique) (24). Elles ont donc comme inconvénient commun, la nécessité d'arrêter les antibiotiques quatre semaines avant et les inhibiteurs de la pompe à protons deux semaines avant.

1.3.2 Méthodes non invasives

Les techniques non invasives correspondent au test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13, au test sérologique (détection des anticorps sériques anti-*H. pylori*), et à la détection des antigènes de *H. pylori* dans les selles.

La sérologie

La sérologie détecte dans le sérum les anticorps IgG spécifiques dirigés contre *H. pylori*. Il existe de nombreuses troupes commercialisées (technique ELISA ou Western Blot) dont les performances sont variables entre elles. Le sérum prélevé peut être conservé 24 heures à +4°C ou un an à -20°C. Ce test est indiqué uniquement pour la détection de *H. pylori* et non dans le contrôle de l'éradication car la décroissance significative du taux d'anticorps ne survient que quatre à six mois, voire un an, après la fin du traitement (5). La sérologie est particulièrement recommandée dans les situations diminuant la charge bactérienne où les autres tests de diagnostic d'une infection à *H. pylori* peuvent être mis en défaut : ulcère hémorragique, atrophie glandulaire et métaplasie intestinale, lymphome du MALT, utilisation récente d'antibiotiques ou d'IPP car elles n'ont pas de conséquence sur la présence d'anticorps sériques (24).

Test respiratoire à l'urée marquée

Le test respiratoire à l'urée marquée peut être utilisé lors du diagnostic de l'infection à *H. pylori* et lors du contrôle de son éradication. Le test respiratoire détecte une infection active par la mise en évidence d'une activité uréasique. En présence de la bactérie dans l'estomac, l'ingestion d'urée marquée par un isotope non radioactif du carbone (^{13}C) est suivie du rejet dans l'air expiré de dioxyde de carbone 13 (^{13}CO) dont la quantité peut être mesurée (rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) par spectrométrie de masse ou infra-rouge (7, 39) (cf. Figure 1). L'air expiré est recueilli dans des tubes qui peuvent être transportés et conservés à température ambiante (entre +15°C et +25°C). Ils ne requièrent pas de conditions particulières de transport.

Le test doit être réalisé dans les conditions suivantes :

- concernant le sujet :
 - sujet au repos, à jeun depuis au moins six heures (sans boire, ni manger, ni fumer),
 - arrêt de tout traitement antibiotique au minimum quatre semaines avant le test,
 - arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons au minimum deux semaines avant le test,
 - arrêt des antiacides et pansements gastro-intestinaux 24 heures avant le test ;
- concernant le recueil de l'air expiré :
 - le patient doit souffler doucement dans les tubes pendant au minimum 15 secondes (apparition de buée),
 - les tubes sont rebouchés rapidement et rigoureusement.

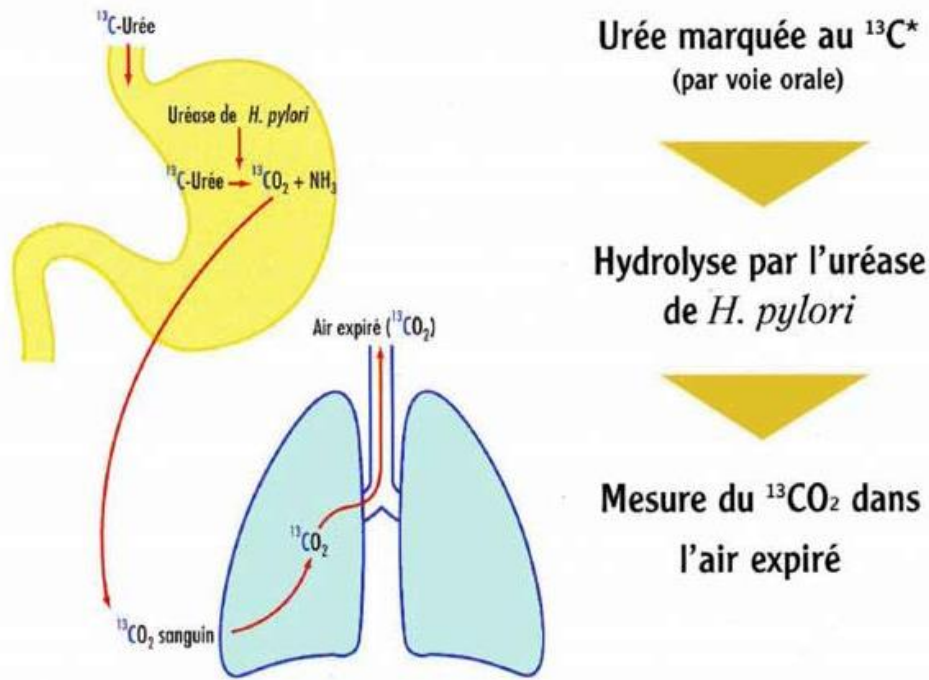


Figure 1. Principe de fonctionnement du test respiratoire à l'urée marquée.

Source: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/helicob.html>

La recherche d'antigène fécal

La détection des antigènes de *H. pylori* dans les selles peut être réalisée pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* ou le contrôle de l'éradication. Elle peut être réalisée par technique immuno-enzymatique de type ELISA ou par immunochromatographie. Ce test doit être réalisé au maximum 72h après le recueil des selles devant être réfrigérées (température de conservation et de transport comprises entre $+2^\circ\text{C}$ et $+8^\circ\text{C}$). Au-delà, le prélèvement doit être congelé.

1.4 Contexte réglementaire

1.4.1 Plan antibiorésistance

Afin de préserver l'efficacité des antibiotiques, dès 2001, un plan national visant à maîtriser et rationaliser leur prescription a été mis en place par les autorités. Le troisième Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 (41) a basé sa stratégie sur la promotion de la juste utilisation des antibiotiques. La juste prescription des antibiotiques par les professionnels de santé est également une des actions du Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) de 2015 (42) et une priorité de la feuille de route établie en novembre 2016 par le premier Comité interministériel pour la Santé consacré à l'antibiorésistance (43). Ce dernier fait état des problèmes posés par le développement de l'antibiorésistance en France et propose différentes mesures parmi lesquelles la valorisation et la préservation des produits contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance. Plus précisément, une action proposée dans le cadre de cette mesure concerne l'amélioration de l'utilisation des outils de diagnostic *in vitro* (DIV) de maîtrise de l'antibiorésistance, grâce à une meilleure prise en charge de ces technologies. Le contexte et les freins identifiés sont les suivants : « Il existe de nombreux tests diagnostiques rapides en santé humaine, incluant les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD : cabinet médical) et le diagnostic *in vitro* rapide (DIV rapide : laboratoire). Ces technologies participent directement au bon usage des antibiotiques, car elles permettent d'adapter le traitement à l'infection (stratégie « Test & Treat ») mais également de dépister les infections et éviter leur transmission (stratégie

« *Screen and Treat* »). Cependant, ces tests sont insuffisamment utilisés par les professionnels de santé. Cette situation s'explique notamment par les contraintes organisationnelles que ces tests font peser sur la pratique professionnelle (médecine de ville) et par une méconnaissance de l'importance de leur contribution potentielle à la maîtrise de la résistance, qui se traduit par leur non prise en charge (hôpital). Dans le cadre des travaux sur l'évaluation des dispositifs médicaux pouvant être associés à des actes, une réflexion est menée pour accélérer l'évaluation de ces technologies auprès des différents mécanismes de prise en charge (DGOS, HAS, CNAMTS) afin qu'elles soient rapidement prises en charge si elles démontrent leur performance. Cette réflexion doit directement profiter à l'évaluation de certains outils diagnostics ».

1.4.2 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie

L'amplification génique et la recherche d'antigènes dans les selles ne sont actuellement pas inscrites sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Le test respiratoire est inscrit sur la NABM mais uniquement pour le contrôle d'éradication.

Les autres tests utilisés pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* inscrits à la NABM ou à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) sont les suivants :

► NABM

Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13

- 5233 : recueil des deux échantillons d'air expiré au laboratoire, avant et après ingestion d'urée marquée.
- 5234 : analyse des deux échantillons d'air expiré par spectrométrie de masse ou par spectrométrie infrarouge.

La prise en charge de ce test respiratoire est limitée à la situation suivante : surveillance de l'efficacité du traitement d'éradication de cette infection, au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement d'éradication et au moins une semaine après l'arrêt d'un traitement antisécrétoire.

Recherche d'une bactérie nommément désignée

- 0214 : bactérie aérobie ou micro-aérophile.

Cet examen comprend l'examen microscopique, les cultures d'isolement et l'identification biochimique et/ou antigénique.

Etude de la sensibilité en bactériostase d'une bactérie suspecte de pathogénicité

- 0269 : bactérie aérobie (à l'exclusion des mycoplasmes).

Cet acte vaut quelle que soit la méthode utilisée, quel que soit le nombre d'antibiotiques essayés, et quel que soit le mode d'expression des résultats ; il comprend l'interprétation.

Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un micro-organisme

- 5278 : bactérie aérobie (à l'exclusion des mycoplasmes).

Cet acte doit être coté après une bactériostase ; il comprend l'étude au minimum de deux antibiotiques.

Test sérologique : recherche des Ac sériques anti-Helicobacter pylori

- 1311 : par technique immuno-enzymatique (EIA).
- 3311 : examen précédent (1311) + examen itératif.

► CCAM

Test à l'uréase

- HEQE005 : endoscopie œsogastroduodénale avec test à l'uréase, après l'âge de six ans (avec ou sans : biopsie et/ou prélèvement).
- HEQE003 : endoscopie œsogastroduodénale avec test à l'uréase, avant l'âge de six ans (avec ou sans : biopsie et/ou prélèvement).

1.5 Données de pratiques françaises

- Un rapport de la HAS publié en 2017 intitulé « Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori* : analyse des bases de données privées et médico-administratives » (4) a analysé les données des bases privées (EPPM, Xpr-SO et LPD) et des bases médico-administratives (SNIIRAM) afin d'obtenir des informations sur le profil des patients infectés par *H. pylori*. Cette analyse révèle qu'en 2015, 99 694 sérodiagnostics ont été remboursés (SNIIRAM) pour 93 767 patients parmi lesquels près de 97 % des patients ont été remboursés pour un seul sérodiagnostic, 2,6 % d'entre eux pour deux sérodiagnostics et 0,42 % pour trois sérodiagnostics. Les tests respiratoires à l'urée marquée représentaient respectivement 310 804 actes de remboursement (SNIIRAM) pour 253 682 patients et 278 492 dispensations pharmaceutiques (Xpr-SO). Comme dans le cas du sérodiagnostic, la majorité des patients (88 %) ont été remboursés une seule fois pour un TRUM. Les 12 % restant ont été remboursés entre deux et cinq fois pour un TRUM. L'analyse de la base de données privée *Longitudinal Patient Databases* (LPD)⁸ a montré que le test respiratoire à l'urée marquée (Helikit® ou Helicobacter Test Infai®) était la seule prescription effectuée en primo-prescription dans 5 à 6 % des cas (4 304 patients suivis par le médecin généraliste vs 1 328 patients suivis par le gastroentérologue). Enfin, les traitements les plus fréquemment prescrits étaient la quadrithérapie sans bismuth et la quadrithérapie avec bismuth.
- La prévalence de l'antibiorésistance est élevée en France (21).
- Seulement une dizaine de laboratoires en France réalisent des techniques d'amplification génique de *H. pylori* sur biopsies gastriques (1).

⁸ La base de données LPD de la société IMS-Health est un observatoire de médecins libéraux (généralistes et spécialistes) sur le suivi longitudinal de la prise en charge des patients en ville. Elle repose sur un recueil, en temps réel, de l'ensemble des consultations effectuées par les médecins panelistes. Les données « patients » sont spécifiques à chaque médecin paneliste. Elles concernent le profil du patient (âge, taille, poids, etc.), le profil et le suivi clinique (diagnostic, facteurs de risques, comorbidité, antécédents, etc.), les traitements et les examens médicaux. Les critères de représentativité des panels des médecins généralistes et spécialistes sont la région, l'âge, le sexe. Cela permet de recueillir et d'analyser longitudinalement une cohorte de 2,8 millions de patients. La représentativité du panel permet de procéder à des extrapolations nationales.

2. Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée pour établir ce rapport a été définie dans la note de cadrage de cette évaluation (44).

Elle est fondée sur :

- une recherche systématique de la littérature permettant de renseigner les critères d'évaluation définis ;
- une sélection sur des critères explicites (cf. chapitre 2.2.2) et une analyse médico-scientifique des publications sélectionnées ;
- une consultation des professionnels de santé concernés par le sujet ;
- afin d'apprécier les performances diagnostiques de ces techniques lorsqu'elles sont utilisées dans les indications précisées par le rapport de la HAS de 2017 (1), sur la base des études publiées ou si besoin sur la base d'un « avis d'expert » concernant les données non présentes dans la littérature.

Les conclusions du rapport d'évaluation sont fondées sur les données ainsi recueillies. Ces conclusions sont examinées par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé puis validées par le Collège de la HAS.

2.1 Recherche documentaire

2.1.1 Bases automatisées de données bibliographiques

► Liste des bases interrogées

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- *Medline (National Library of Medicine, États-Unis)* ;
- *The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis)* ;
- BDSP Banque de données en santé publique ;
- *Science Direct (Elsevier)* ;
- *National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis)* ;
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)* ;
- les sites Internet publiant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

► Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La recherche bibliographique effectuée pour ce rapport (cf. Annexe 2) a porté sur les critères et les types d'études tels que rappelés ci-dessus et précédemment définis dans la note de cadrage.

Cette recherche visait à identifier les travaux des agences d'évaluation technologique, les revues systématiques, les méta-analyses et, à défaut, les études originales.

Cette interrogation s'est faite en juillet 2018. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en février 2019.

La recherche a porté sur la période janvier 2000 - février 2019 ; cependant, pour les tests d'amplification génique, la recherche a porté uniquement sur la période janvier 2008 - février 2019. Cette recherche a permis d'identifier 1 769 documents.

2.1.2 Sites Internet

Les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique, des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ont été interrogés.

Cette interrogation s'est faite en juin 2018. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en février 2019. Cette recherche a permis d'identifier 33 documents. La liste des sites consultés par cette recherche figurent en Annexe 2.

2.1.2.1. Recherche complémentaire

Cette recherche a été complétée par les références citées dans les documents analysés. Cette recherche a permis d'identifier dix documents.

2.2 Questions d'évaluation et critères d'évaluation

2.2.1 Champ d'évaluation

L'évaluation concerne les actes de biologie médicale évoqués dans le travail de la HAS de 2017 (1) mais n'ayant alors pas fait l'objet d'une investigation spécifique et d'un positionnement dans la stratégie diagnostique et de suivi du traitement établie, car non remboursés *via* la NABM.

L'évaluation porte également sur les examens à réaliser chez l'enfant dans le cadre de la stratégie de prise en charge de cette infection, définie par la Société française de pédiatrie en mai 2017 (20).

Ainsi, la place de ces tests non remboursés est évaluée ici à différentes étapes de ces stratégies de prise en charge de l'infection à *H. pylori* (*cf.* Annexe 3 et Annexe 4) :

- pour le dépistage de *H. pylori* chez les patients adultes à risque mais asymptomatiques (< 40-45 ans apparentés à un patient ayant eu un cancer gastrique, ou avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* [y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose], ou avec purpura thrombopénique immunologique), situation dans laquelle seule la recherche des anticorps sériques a été retenue par la HAS et est actuellement remboursée, l'évaluation porte sur :
 - le TRU¹³C,
 - la recherche d'antigène fécal ;
- pour l'identification de la bactérie et la recherche des mutations de résistance aux antibiotiques dans les biopsies gastriques pratiquées chez les patients adultes asymptomatiques positifs à l'examen de dépistage (ci-dessus), les patients adultes à « risque élevé » (pour lesquels n'est pas réalisé l'examen de dépistage), et chez les enfants (chez lesquels il n'y a pas d'étape de dépistage), situations dans lesquelles seule la culture suivie d'un antibiogramme a été retenue par la HAS et est actuellement remboursée, l'évaluation porte sur :
 - les techniques d'amplification génique pour l'identification d'*H. pylori* couplées à la recherche de mutations entraînant la résistance à la clarithromycine et/ou à la lévofloxacine ;
- pour le contrôle de l'éradication, suite au traitement antibiotique, de l'infection à *H. pylori*, chez l'adulte et chez l'enfant, situation dans laquelle seul le TRU¹³C a été retenu par la HAS et est actuellement remboursé, l'évaluation porte sur :
 - la recherche d'antigène fécal dans les selles.

2.2.2 Critères de sélection de la littérature

Le résumé énoncé selon la structuration PICOT (Patients, Intervention, Comparateur, *Outcomes* pour critères de jugement, temps, schéma d'étude) détaille les différents critères de sélection de la littérature.

► Le test respiratoire à l'urée marquée et la recherche d'antigène fécal dans le dépistage de l'infection à *H. pylori*

Test respiratoire à l'urée marquée et recherche d'antigène fécal	
Population cible⁹	<p>Personnes ou patients adultes à « faible risque » d'infection à <i>H. pylori</i> : sans symptôme digestif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 40-45 ans, apparentés à un patient ayant eu un cancer gastrique ; • ou avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de <i>H. pylori</i> (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ; • ou avec purpura thrombopénique immunologique.
Test index¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Test respiratoire à l'urée marquée sur prélèvement d'air expiré. • Recherche d'antigène fécal sur selles.
Tests de comparaison	<ul style="list-style-type: none"> • Test préconisé actuellement : sérologie. • Tests considérés comme tests de référence : culture sur biopsies antrales et/ou fundiques ou en cas de culture négative : histologie (avec coloration) + test rapide à l'uréase.
Critères de jugement	<p>Performance diagnostique¹¹ :</p> <p>Principaux : sensibilité, spécificité.</p> <p>Secondaires : VPP, VPN, RV+, RV-¹².</p>
Temps	En cas de suspicion d'infection à <i>H. pylori</i> compte tenu des caractéristiques du patient (voir ci-dessus) et avant initiation traitement.
Schéma d'études	<ul style="list-style-type: none"> • Essais diagnostiques comparant le test index au(x) test(s) de comparaison, ayant inclus si possible de façon prospective et consécutive ou selon un protocole défini, des sujets (n>30) dont le statut clinique était inconnu à l'inclusion ; publication rapportant si possible les données nécessaires à l'établissement des tableaux de contingence des performances diagnostiques de chacun des tests comparés. • Méta-analyse ou revue systématique ayant sélectionné le type d'essai diagnostique défini ci-dessus.

⁹ Définie par le rapport de la HAS de mai 2017 « Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori* ».

¹⁰ Correspond au(x) test(s) à évaluer.

¹¹ Ce travail n'évaluera pas l'utilité clinique des tests de diagnostic de l'infection à *H. pylori* non-inscrits à la NABM car la stratégie diagnostique, et donc l'impact du résultat de ces examens, a déjà été définie dans le rapport de la HAS de mai 2017.

¹² VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, RV+ : rapport de vraisemblance positif, RV- : rapport de vraisemblance négatif.

► **Les tests d'amplification génique pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* associés à la recherche de résistance aux antibiotiques**

	Techniques d'amplification génique
Population cible	<p>Patients dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à <i>H. pylori</i> :</p> <p>Adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients avec symptômes orientant vers une pathologie digestive haute notamment : <ul style="list-style-type: none"> ▸ syndrome ulcéreux ; ▸ dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme (dont dysphagie, amaigrissement, anémie) ; ▸ anémie ferriprive ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée. • Patients avec facteurs de risque de cancer gastrique : <ul style="list-style-type: none"> ▸ personnes > 40-45 ans, apparentées à un patient ayant eu un cancer gastrique ; ▸ autres facteurs de risque. • Lymphome gastrique du MALT. • Intervention bariatrique prévue. <p>Enfants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatologie évoquant un ulcère (épigastralgies réveillant l'enfant la nuit, avec retentissement sur la croissance, sensibilité épigastrique à la palpation). • Antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer gastrique. • Carence martiale inexplicée. • Purpura thrombopénique immunologique rebelle. • Enfants symptomatiques originaires des zones géographiques endémiques ou placés dans un centre pour enfants handicapés. <p>Patients adultes à « faible risque » d'infection à <i>H. pylori</i> pour lesquels un test non invasif réalisé en première intention est positif : personnes ou patients sans symptôme digestif (< 40-45 ans, apparentés à un patient ayant eu un cancer gastrique ; ou avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de <i>H. pylori</i> (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ; ou avec purpura thrombopénique immunologique).</p>
Test index¹³	Réalisation d'une amplification génique sur biopsies gastriques pour recherche : i) de la bactérie et ii) de la résistance à la clarithromycine et/ou la lévofloxacine.
Tests de comparaison	<ul style="list-style-type: none"> • Tests considérés comme tests de référence : culture avec antibiogramme sur biopsie antrale et/ou fundique. • Si culture négative : histologie et test rapide à l'uréase.
Critères de jugement	Principaux : sensibilité, spécificité, taux de concordance génotypique/phénotypique. Secondaire : VPP, VPN, RV+, RV- ¹⁴ .
Temps	En cas de suspicion d'infection à <i>H. pylori</i> compte tenu des caractéristiques du patient (voir ci-dessus) et avant initiation traitement.
Schéma d'études	<ul style="list-style-type: none"> • Essais diagnostiques comparant le test index au(x) test(s) de comparaison, ayant inclus si possible de façon prospective et consécutive ou selon un protocole défini, des sujets (n>30) dont le statut clinique était inconnu à l'inclusion ; publication rapportant si possible les données nécessaires à l'établissement des tableaux de contingence des performances diagnostiques de chacun des tests comparés. • Méta-analyse ou revue systématique ayant sélectionné le type d'essai diagnostique défini ci-dessus.

¹³ Correspond au(x) test(s) à évaluer.

¹⁴ VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, RV+ : rapport de vraisemblance positif, RV- : rapport de vraisemblance négatif.

► La recherche d'antigène fécal dans le contrôle de l'éradication

Recherche d'antigène fécal	
Population cible	Patients adultes et enfants traités par antibiothérapie pour une infection prouvée à <i>H. pylori</i> .
Test index¹⁵	Recherche d'antigène fécal sur selles.
Tests de comparaison	<ul style="list-style-type: none"> • Test préconisé actuellement : test respiratoire à l'urée marquée. • Tests considérés comme tests de référence : culture sur biopsies antrales et/ou fundiques ou en cas de culture négative : histologie (avec coloration) + test rapide à l'uréase.
Critères de jugement	Principaux : sensibilité, spécificité. Secondaires : VPP, VPN, RV+, RV- ¹⁶ .
Temps	Quatre à huit semaines après traitement pour le contrôle de l'éradication.
Schéma d'études	<ul style="list-style-type: none"> • Essais diagnostiques comparant le test index au(x) test(s) de comparaison, ayant inclus si possible de façon prospective et consécutive ou selon un protocole défini, des sujets (n>30) dont le statut clinique était connu ou inconnu à l'inclusion ; publication rapportant si possible les données nécessaires à l'établissement des tableaux de contingence des performances diagnostiques de chacun des tests comparés. • Méta-analyse ou revue systématique ayant sélectionné le type d'essai diagnostique défini ci-dessus.

Les dimensions exclues du champ de l'évaluation sont :

- concernant la PCR :
 - PCR sur prélèvements autres que des biopsies gastriques (selles, liquide gastrique, salive,...),
 - PCR sur biopsies incluses en paraffine ;
- concernant le TRUM :
 - le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14 ;
- concernant les trois tests :
 - patients avec hémorragies digestives,
 - prise récente d'antibiotiques ou d'IPP,
 - patients avec gastrectomie partielle.

2.3 Sélection des documents identifiés

2.3.1 Première sélection

La recherche bibliographique présentée plus haut (*cf.* chapitre 2.1) a permis d'identifier 1 812 documents.

À la lecture et l'analyse des titres et résumés des documents ainsi identifiés, une première sélection a été réalisée en fonction des objectifs de l'étude, de son schéma et de la population étudiée.

Seuls ont été retenus les rapports d'évaluation, les méta-analyses, les revues systématiques et les études originales portant sur les trois tests et les trois indications à évaluer dans ce rapport.

¹⁵ Correspond au(x) test(s) à évaluer.

¹⁶ VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, RV+ : rapport de vraisemblance positif, RV- : rapport de vraisemblance négatif.

Ont été exclues de la sélection :

- les études non originales, les revues générales, les articles hors sujet (bruit de fond des bases de données), les éditoriaux et les lettres ;
- les études diagnostiques avec un effectif de patients inférieur à 30, lorsqu'il était indiqué ;
- les études cas-témoins identifiées à la lecture du résumé ;
- les études identifiées à la lecture du résumé ne répondant pas aux critères d'inclusion (PICOT) définis plus haut (*cf.* chapitre 2.2.2).

À l'issue de cette première sélection, 178 documents ont été retenus.

2.3.2 Seconde sélection

Une seconde sélection a été réalisée après une lecture *in extenso* des documents issus de la première sélection.

Elle s'appuie sur les critères d'inclusion (PICOT) et d'exclusion cités plus haut (*cf.* chapitre 2.2.2).

Pour les études diagnostiques, elle visait à retenir des études prospectives ou rétrospectives réalisées selon un schéma complet apparié ayant inclus au moins 30 sujets.

Cette lecture plus approfondie des articles a permis d'exclure également :

- les études non originales ;
- les études diagnostiques jugées comme méthodologiquement invalides ;
- les études avec plus de 35 % de données manquantes ;
- les études cas-témoins non identifiées à la lecture du résumé ;
- les études ayant inclus uniquement des patients infectés par *H. pylori*, hormis pour les études portant sur le contrôle de l'éradication à l'aide d'un test de recherche d'antigène fécal.

Les études diagnostiques dont les estimations d'exactitude diagnostiques ne présentaient pas d'intervalles de confiance n'ont pas été retenues hormis pour la PCR chez les adultes et pour le contrôle de l'éradication chez l'enfant, faute d'études identifiées répondant à ce critère. Ces études devaient néanmoins fournir les données nécessaires à l'établissement des tableaux de contingence des estimations d'exactitude diagnostique.

Les études (diagnostiques ou méta-analyses) ayant utilisé un autre test de référence que celui décrit dans le PICOT (culture + histologie + test rapide à l'uréase) n'ont pas été retenues hormis pour la PCR chez les adultes et pour le contrôle de l'éradication chez l'enfant, faute d'études identifiées répondant à ce critère. Les rapports d'évaluation n'ont également pas été retenus s'ils incluaient des études n'ayant pas utilisé le test de référence combiné décrit dans le PICOT.

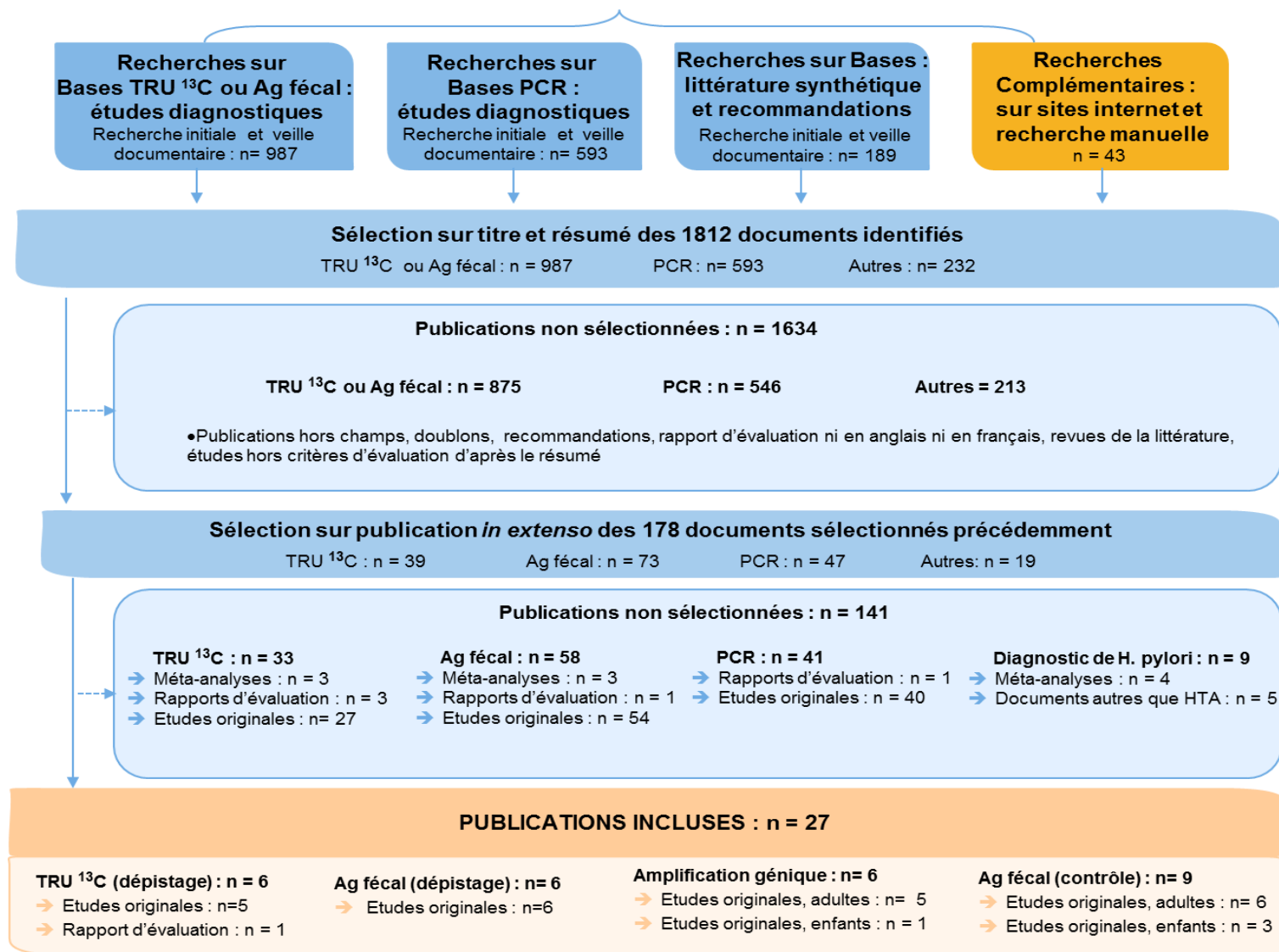
Concernant le dépistage de l'infection à l'aide du TRU¹³C ou du test de recherche d'antigène fécal, il n'a pas été identifié d'études ayant inclus la population « des personnes ou patients adultes sans symptôme digestif » définie dans le PICOT (*cf.* chapitre 2.2.2). Par défaut, des études ayant inclus des patients présentant une indication de recherche d'infection à *H. pylori* et répondant néanmoins aux autres critères de sélection ont été retenues pour l'analyse.

À l'issue de cette seconde sélection, 27 documents ont été retenus pour l'analyse :

- pour le dépistage de l'infection à l'aide du TRU¹³C : un rapport d'évaluation et cinq études diagnostiques ;
- pour le dépistage de l'infection à l'aide d'un test de recherche d'antigène fécal : six études diagnostiques ;
- pour la détection de *H. pylori* et la recherche de résistance aux antibiotiques par amplification génique : cinq études diagnostiques chez l'adulte et une chez l'enfant ;
- pour le contrôle de l'éradication à l'aide d'un test de recherche d'antigène fécal : six études diagnostiques chez l'adulte et trois chez l'enfant.

2.3.3 Résumé

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous.



2.4 Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée

Les 27 documents ainsi sélectionnés ont fait l'objet d'une analyse de leur qualité méthodologique en utilisant les grilles internationales habituellement utilisées : la grille INATHA (cf. Tableau 20) pour le rapport d'évaluation, et la grille QUADAS 2 adaptée au présent rapport (cf. Annexe 7) pour les études diagnostiques.

2.5 Recueil du point de vue des professionnels

Le point de vue des professionnels a été recueilli par un questionnaire envoyé aux organismes professionnels, interrogés comme parties prenantes.

2.5.1 Organismes professionnels consultés

Les six organismes suivants ont été consultés :

Spécialités	Organismes
Médecine générale	Collège de la médecine générale (CMG)
Gastroentérologie	Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE)
Pédiatrie	Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP)
Infectiologie	Conseil national professionnel d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI)
	Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNP-BAIHH)
CNRCH	Centre national de référence des campylobacters et des hélicobacters (CNRCH)

2.5.2 Modalités de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹⁷, dans le cas présent comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport (proposition ou non d'inscription) et par la réalisation ou la prescription de ces actes. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS¹⁸.

En pratique, le président ou le responsable de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS ainsi qu'un exemplaire du document de travail de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique.

La consultation a été conduite du 18 février au 11 mars 2019. Les points de vue émis par les organismes sont présentés *in extenso* (cf. Annexe 13). Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 4 de ce rapport.

¹⁷ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ».

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>.

¹⁸ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

3. Résultats de l'évaluation : analyse des données de la littérature

Dans cette partie sera présentée l'analyse critique de la littérature identifiée et sélectionnée, portant sur chacun des tests évalués. Un premier chapitre portera sur le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*, le deuxième sur le diagnostic de cette infection, associé à la recherche de résistance aux antibiotiques, puis un dernier sur le contrôle de son éradication.

3.1 Dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*

Dans cette situation, deux examens font l'objet de la présente évaluation : le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C et la recherche d'antigène fécal.

Pour rappel, comme énoncé dans le PICOT (voir plus haut, chapitre 2.2.2), les personnes (ou les patients) adultes sans symptôme digestif, mais à risque d'infection par *H. pylori*, présentent les caractéristiques suivantes selon les recommandations de la HAS de mai 2017 : âge < 40-45 ans et apparenté à un patient ayant eu un cancer gastrique, avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ou avec purpura thrombopénique immunologique (1). Ces recommandations préconisent de réaliser un test non invasif de dépistage, en l'espèce une sérologie.

3.1.1 Le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (TRU ^{13}C)

Ce sous-chapitre consiste en une présentation générale de la littérature sélectionnée (cinq études et un rapport d'évaluation technologique) concernant le dépistage à l'aide du TRU ^{13}C des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*, suivie de son analyse critique et d'une présentation de ses résultats.

3.1.1.1. Études originales

► Présentation des études sélectionnées et analyse critique (cf. Annexe 8)

Cinq études publiées entre 2001 et 2009 ont été sélectionnées pour l'analyse. Il s'agissait d'études réalisées selon un schéma complet apparié (le test index et le test de référence sont appliqués à chaque patient) et prospectives pour deux d'entre elles (45, 46). Les trois autres études ne précisaient pas leur protocole. Parmi ces cinq études, trois (45, 47, 48) étaient multicentriques et les deux autres (46) (49) étaient monocentriques.

Trois (46, 47) (49) de ces études avaient pour objectif d'évaluer l'exactitude diagnostique du TRU ^{13}C tandis que les deux autres (45, 48) évaluaient ce test bien qu'elles ne l'aient pas énoncé dans leur objectif.

Caractéristiques des patients

Âge

La moyenne d'âge des patients inclus dans ces études se situait autour de 50 ans (min : 48,4 ans - max : 55 ans]. Le sex-ratio des patients inclus dans ces études variait d'un rapport de 0,77 à 0,92 en faveur des femmes excepté dans deux études (45) (49) où les hommes étaient surreprésentés (sex-ratio : de 1,27 à 1,97).

Contexte de la recherche de l'infection à *H. pylori*

Dans les cinq études, une endoscopie était réalisée pour tous les patients. Elle était motivée par une dyspepsie pour l'ensemble des patients de deux de ces études (46, 48) et pour une partie d'entre eux dans une étude (45) avec 43 patients sur 104. Dans les dernières études (47) (49), l'indication de l'endoscopie n'était pas renseignée.

Aucune des études sélectionnées n'a donc inclus la population cible définie dans le PICOT (cf. chapitre 2.2.2), c'est-à-dire des personnes ou patients adultes sans symptôme digestif, mais faute de littérature identifiée répondant à ce critère, ces études ont néanmoins été sélectionnées car elles répondaient aux autres critères de sélection.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion communs à ces cinq études étaient la prise d'un traitement d'éradication de *H. pylori*, une prise d'antibiotique, d'antiacide ou de composé contenant du bismuth (sauf pour une étude (49)) sur des périodes variables selon les études par rapport au moment de l'inclusion des patients. D'autres critères d'exclusion, variables selon les études, ont été appliqués.

Caractéristiques des TRU¹³C évalués et seuils utilisés

Les TRU¹³C évalués dans ces études différaient en matière de kits utilisés, de forme pharmaceutique de l'urée délivrée (poudre pour solution buvable, comprimé soluble ou gélule), de dosage d'urée marquée (75 mg ou 100 mg), et de seuils des tests utilisés (entre 1,5 et 5 ‰).

Test de référence composite utilisé et biopsies réalisées

Les cinq études analysées utilisaient un test de référence combinant la culture, l'histologie et le test rapide à l'uréase, tous réalisés sur les prélèvements issus de l'endoscopie.

Dans les cinq études, un patient était considéré infecté si la culture était positive et/ou si le test rapide à l'uréase et l'examen histologique étaient positifs.

La définition du statut non infecté n'était pas homogène entre les études. En effet, deux études (45, 48) avaient pour définition du statut non infecté une négativité des trois tests tandis que deux autres (46, 47) considéraient comme non infectés les patients négatifs pour les trois tests ou une culture négative avec un test rapide à l'uréase ou un examen histologique positif. Une étude ne renseignait pas ce critère (49).

Pour chaque étude, lors de l'endoscopie, des biopsies ont été prélevées au niveau de l'antrum et du corps de l'estomac mais le nombre de prélèvements différaient selon les études.

Hétérogénéité des études

Ainsi, ces études présentaient des éléments d'hétérogénéité entre elles :

- hétérogénéité des kits de TRU¹³C évalués ;
- hétérogénéité du nombre de biopsies prélevées pour le test de référence composite ;
- hétérogénéité des seuils des TRU¹³C évalués ;
- hétérogénéité de l'interprétation du statut non infecté des patients.

Qualité méthodologique des études

La qualité méthodologique de ces études a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés du QUADAS 2 (cf. Annexe 7) à l'évaluation du TRU¹³C. Cette grille du QUADAS 2 distingue trois niveaux de risque de biais :

- un risque « faible » si la publication permet de savoir que le nécessaire a été fait pour maîtriser ce risque ;

- un risque « élevé » si la publication permet de savoir que le nécessaire n'a pas été fait pour maîtriser ce risque ;
- un risque « incertain » si la publication ne permet pas de savoir si le nécessaire a été fait pour maîtriser ce risque; les données communiquées étant insuffisantes pour permettre un jugement.

Quatre domaines de risque de biais de la grille du QUADAS 2 ont été analysés (cf. Tableau 1) :

- le risque de biais de sélection des patients, avec deux critères évalués : les modalités d'inclusion des patients dans les études, et les modalités d'exclusion des estimations diagnostiques présentées ;
- le risque de biais lié au test index, avec deux critères évalués : les modalités d'interprétation de ses résultats et l'utilisation d'un seuil prédéfini ;
- le risque de biais lié au test de référence, avec deux critères évalués : les modalités de son interprétation et les modalités de classement des patients ;
- le risque de biais associé à la procédure de vérification, avec deux critères évalués : la réalisation systématique du test index et du test de référence pour chaque patient et le délai de réalisation entre ces deux tests.

En ce qui concerne le risque de biais de sélection des patients :

- trois études (47, 48) (49) ne spécifiaient pas avoir inclus leurs patients de façon consécutive alors que les deux autres études (45, 46) avaient inclus leurs patients de façon consécutive ;
- deux études (46, 49) n'avaient exclu de l'analyse aucun patient inclus dans l'étude, tandis que deux études (45, 47) reportaient un taux d'exclusion inférieur à 5 % et une étude (48) avait un taux d'exclusion d'environ 6 % ; les raisons de ces exclusions ont été explicitées par les auteurs ; cependant, pour deux études (47, 48), la gestion de ces exclusions (cas discordants pour le test de référence composite et/ou données manquantes) n'a pas été réalisée de façon adéquate car ils ont été exclus de l'estimation des caractéristiques intrinsèques du test et aucune étude de sensibilité n'a été réalisée.

Au total, concernant le risque de biais de sélection des patients, trois études (47, 48) (49) présentaient un risque incertain et deux autres (45, 46) un risque faible (cf. Tableau 1).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test index :

- deux études (46, 49) avaient réalisé une lecture de chacun des tests (test index et les trois tests composant le test de référence composite) en insu des résultats des autres tests alors que les trois autres études n'avaient pas renseigné ce critère ;
- chacune des études analysées avait utilisé un seuil défini au protocole pour interpréter le résultat du test index.

Au total, concernant le risque de biais lié au test index, trois études (45, 47, 48) présentaient un risque incertain et les deux autres (46, 49) un risque faible (cf. Tableau 1).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test de référence :

- deux études (46, 49) avaient réalisé une lecture de chacun des tests en insu des résultats des autres tests et trois autres études n'avaient pas renseigné ce critère (cf. § précédent) ;
- deux études (46, 47) définissaient de manière inappropriée les patients « non infectés » (cf. page précédente) pour le test de référence composite, contrairement aux deux autres études et une étude ne renseignait pas ce critère (49).

Au total, concernant le risque de biais lié au test de référence, deux études (46, 47) présentaient un risque élevé et les trois autres (45, 48) (49) un risque incertain (cf. Tableau 1).

En ce qui concerne le risque de biais associé à la procédure de vérification :

- chacun des patients inclus dans ces cinq études avaient reçu à la fois le test index et le test de référence composite ;
- pour chacune des études, le délai de réalisation entre le test index et le test de référence était approprié.

Au total, concernant le risque de biais associé à la procédure de vérification, les cinq études analysées présentaient un risque faible (cf. Tableau 1).

En conclusion de l'analyse méthodologique des cinq études sélectionnées, deux d'entre elles (46, 47) présentaient un risque de biais élevé pour un des quatre domaines de risques analysés avec la grille du QUADAS 2. Parmi ces deux études, une (47) présentait également un risque de biais incertain pour deux domaines. Les trois autres études (45, 48) (49) présentaient un risque de biais « incertain » pour deux ou trois des quatre domaines. Dans les autres cas, le risque de biais était faible (cf. Tableau 1).

► Résultats

Prévalence de l'infection par *H. pylori*

La prévalence de l'infection par *H. pylori* chez les patients inclus dans ces cinq études variait entre 46,5 et 56 % (cf. Tableau 2 et Tableau 18).

Résultats de sensibilité et spécificité

Deux études ayant inclus 104 (45) et 200 (46) patients ont évalué l'exactitude diagnostique du TRU¹³C avec une dose d'urée marquée de 75 mg et montraient des résultats de sensibilité de 93,3 et 100 % avec des résultats de spécificité de 98,1 et 100 % (cf. Tableau 2 et Tableau 18).

Quatre études (46-48) (49) ayant inclus entre 100 et 449 patients, ont évalué l'exactitude diagnostique du TRU¹³C avec une dose d'urée marquée de 100 mg et montraient des résultats de sensibilité compris entre 93 et 100 % avec des résultats de spécificité compris entre 85,1 et 98,8 % (cf. Tableau 2 et Tableau 18).

Une étude (46) avait réalisé pour chaque patient un TRU¹³C avec une dose d'urée marquée de 75 mg puis un deuxième avec une dose de 100 mg. Dans cette étude, les estimations de sensibilité et de spécificité ne montraient pas de différence significative entre les deux tests.

Une de ces études (49) avait également réalisé une comparaison directe du TRU¹³C par rapport à la sérologie et montrait une sensibilité plus élevée mais non significative du TRU¹³C (100 % vs 90,6 %).

Tableau 1. Risque de biais associés aux études diagnostiques évaluant le TRU¹³C dans le diagnostic de l'infection à *H. pylori*.

Publications	Domaine 1 Risque de biais associés à la procédure de sélection des patients	Domaine 2 Risque de biais associés au test à évaluer « TRU ¹³ C »	Domaine 3 Risque de biais associés au test de référence composite « culture + histologie + test rapide l'uréase sur biopsies »	Domaine 4 Risque de biais associés à la procédure de vérification
Monteiro <i>et al.</i> , 2001 (45) France	✓	≈	≈	✓
Gatta <i>et al.</i> , 2003 (46) Italie	✓	✓	☒	✓
Leodolter <i>et al.</i> , 2003 (48) France, Allemagne, Italie, Autriche	≈	≈	≈	✓

Publications	Domaine 1 Risque de biais associés à la procédure de sélection des patients	Domaine 2 Risque de biais associés au test à évaluer « TRU ¹³ C »	Domaine 3 Risque de biais associés au test de référence composite « culture + histologie + test rapide l'uréase sur biopsies »	Domaine 4 Risque de biais associés à la procédure de vérification
Ohara <i>et al.</i> , 2004 (47) Japon	≈	≈	☒	✓
Peng <i>et al.</i> , 2009 (49) Taiwan	≈	✓	≈	✓

Risque de biais : faible : ✓ ; incertain : ≈ ; élevé : ☒

Tableau 2. Principaux résultats d'exactitude diagnostique du TRU¹³C dans les cinq études sélectionnées.

Auteur, année, pays	Effectif/ âge moyen	Prévalence de l'infection	Résultats
Monteiro <i>et al.</i> , 2001 (45) France	104 patients (69 hommes et 35 femmes) 50 ans [17-87 ans]	45,5 % (45 patients)	TRU¹³C (solution, 75 mg, seuil de positivité : DOB¹⁹ 3,5 ‰ : Sensibilité = 93,3 % [88,4-98,2] Spécificité = 98,1 % [95,5-100] VPP = 97,7 % VPN = 94,6 % (Analyse réalisée sur 99 patients)
Gatta <i>et al.</i> , 2003 (46) Italie	200 patients (87 hommes et 113 femmes) 53±15 ans	56 % (113 patients)	TRU¹³C (solution, 75 mg), seuil de positivité : DOB 5 ‰ : Sensibilité = 100 % [96,7-100] Spécificité = 100 % [95,7-100] (Analyse réalisée sur 200 patients) TRU¹³C (solution, 100 mg), seuil de positivité : DOB 1,5 ‰ : Sensibilité = 100 % [96,7-100] Spécificité = 98,85 % [93,77-99,8] RV+ = 87 [16,05-492] RV- = 0 [0,00-0,03] (Analyse réalisée sur 200 patients) TRU¹³C (50 mg) : résultats sans intervalles de confiance

¹⁹ DOB : *delta over baseline* = la différence entre les deltas des échantillons (T=30 et T=0) d'un même patient. Le delta représente la différence relative entre le ratio isotopique de l'échantillon et celui d'une substance de référence.

Auteur, année, pays	Effectif/ âge moyen	Prévalence de l'infection	Résultats
Leodolter <i>et al.</i> , 2003 (48) France, Allemagne, Italie, Autriche	449 patients (240 femmes et 209 hommes) 53,9 ans	51 % (216 patients)	<p>TRU¹³C (solution, 100 mg), DOB 4 ‰ : Sensibilité = 93 % [89-96] Spécificité = 93,1 % [89-96] VPP = 93,4 % [89-96] VPN = 92,6 % [88-96] (Analyse réalisée sur 422 patients)</p>
Ohara <i>et al.</i> , 2004 (47) Japon	260 patients (122 hommes et 133 femmes) 48,4±16,3 ans [20-80 ans]	50,8 %-51,2 % selon le TRU ¹³ C utilisé	<p>TRU¹³C (solution, 100 mg), seuil de positivité : DOB 2,5 ‰ : Sensibilité = 97,7 % [93,3-99,5] Spécificité = 97,6 % [93,0-99,5] (Analyse réalisée sur 251 patients)</p> <p>TRU¹³C (comprimé, 100 mg), seuil de positivité à 20 min : DOB 2,5 ‰ : Sensibilité = 97,7 % [93,4-99,5] Spécificité = 98,4 % [94,3-99,8] (Analyse réalisée sur 254 patients)</p>
Peng <i>et al.</i> , 2009 (49) Taiwan	100 patients (56 hommes et 44 femmes) 55 ans [18-83 ans]	53 % (53 patients)	<p>TRU¹³C (solution, 100 mg), DOB 4,7 ‰ : Sensibilité = 100 % [100-100] Spécificité = 85,1 % [74,8-95,2] VPP = 88,3 % [80,2-96,4] VPN = 100 % [100-100]</p> <p>TRU¹³C (gélule 100 mg), DOB 2 ‰ : Sensibilité = 100 % [100-100] Spécificité = 95,7 % [89,9-100] VPP = 96,4 % [91,5-100] VPN = 100 % [100-100] (Analyse réalisée sur 100 patients).</p> <p>Autres résultats : Sérologie : Sensibilité = 90,6 % [82,7-98,5] Spécificité = 85,1 % [74,9-95,3] VPP = 87,2 % [78,5-96,1] VPN = 88,9 % [79,7-98,1]</p>

3.1.1.2. Rapport d'évaluation technologique (*Health Technology Assessment*)

Le rapport identifié et sélectionné est celui de l'*Ontario Health Technology Advisory Committee* (OHTAC) (50) d'octobre 2013 et intitulé : « *Carbon-13 Urea Breath Test for Helicobacter Pylori Infection in Patients with Uninvestigated Ulcer-Like Dyspepsia: OHTAC Recommendation* ».

► Présentation du rapport

L'objectif de ce rapport était de déterminer l'exactitude diagnostique et l'utilité clinique du TRU¹³C pour la détection de l'infection à *H. pylori* chez des patients adultes présentant une dyspepsie non explorée de type ulcéreuse et sans signe d'alarme, pour qui une endoscopie n'est pas indiquée. Pour cela, 19 études ont été sélectionnées pour réaliser une méta-analyse.

Les auteurs ont évalué la qualité méthodologique des études incluses à l'aide de la méthode GRADE.

Les auteurs du rapport évoquaient une hétérogénéité des 19 études incluses entre elles mais n'ont présenté que très peu de données sur les caractéristiques de ces études et notamment sur les types de TRU¹³C utilisés.

Le détail des données de cette HTA est en Annexe 9.

► Qualité méthodologique du rapport

Selon l'OHTAC, les 19 études sélectionnées pour évaluer l'exactitude diagnostique du TRU¹³C étaient de faible qualité méthodologique. Plusieurs items de la grille d'évaluation INATHA ne sont pas ou partiellement remplis (cf. Annexe 9, Tableau 20).

Un peu moins de la moitié des études sélectionnées (9/19 études) avaient utilisé le test de référence composite défini dans le PICOT (cf. chapitre 2.1) ; néanmoins, les autres études utilisaient un test de référence combinant au moins deux tests de diagnostic de l'infection à *H. pylori*.

Les conclusions des auteurs ne tenaient pas compte de la faible qualité méthodologique des études incluses.

► Résultats et conclusions

L'estimation groupée de la sensibilité du TRU¹³C des 19 études incluses était de 98,1 % [96,3-99,0] et celle de la spécificité de 95,1 % [90,3-97,6]. Les rapports de vraisemblance positif et négatif étaient respectivement de 19,9 [9,9-39,9] et 0,02 [0,01-0,04] avec une aire sous courbe de 98,8 % [97,4-100].

L'OHTAC conclut que : « Le TRU¹³C est un test précis avec une sensibilité et une spécificité élevées pour à la fois le diagnostic et le suivi du traitement. Dans les comparaisons directes avec la sérologie, le TRU¹³C a une sensibilité comparable mais une spécificité plus élevée. Il n'y a pas de protocole standardisé pour effectuer les TRU¹³C non commerciaux et la procédure peut varier en fonction de nombreux facteurs. En outre, les études qui ont évalué les performances du TRU¹³C ont utilisé différents tests de référence composites. Il y a peu de données sur l'utilisation du TRU¹³C au-delà de la précision des tests ».

3.1.2 Le test de recherche d'antigène fécal

Ce sous-chapitre consiste en une présentation générale de la littérature sélectionnée (six études originales) concernant le dépistage à l'aide du test de recherche d'antigène fécal des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*, suivie de son analyse critique et d'une présentation de ses résultats.

► Présentation des études originales sélectionnées et analyse critique (cf. Annexe 9)

Six études publiées entre 2001 et 2006 incluant des patients adultes ont été sélectionnées pour l'analyse. Il s'agissait d'études réalisées selon un schéma complet apparié (le test index et le test de référence sont appliqués à chaque patient). Seulement deux de ces études étaient prospectives (45, 51) (dont une (45) multicentrique). Les autres études ne renseignaient pas leur protocole.

Ces études avaient pour objectif l'évaluation de l'exactitude diagnostique d'un (45, 51-53) ou plusieurs (54, 55) tests de recherche d'antigène fécal pour la détection de l'infection à *H. pylori*. Parmi ces études, deux (45, 53) avaient également comme objectif de réaliser une comparaison directe de plusieurs tests de détection de l'infection à *H. pylori* dont le test respiratoire à l'urée marquée (45, 53) et la sérologie (45).

Caractéristiques des patients

Âge

La moyenne d'âge des patients inclus dans ces six études se situait entre 42 et 55 ans. Le sex-ratio des patients inclus dans ces études était pour la moitié d'entre elles (45, 52, 53) en faveur des hommes et variait d'un rapport de 1,49 à 3,53 et pour l'autre moitié d'entre elles (51, 53, 55), en faveur des femmes (sex-ratio compris entre 0,79 et 0,99).

Contexte de l'endoscopie et de la recherche de l'infection à *H. pylori*

Dans les six études, une endoscopie était réalisée pour tous les patients. L'indication de cette endoscopie avec recherche d'une infection à *H. pylori* était la présence de symptômes de dyspepsie, hormis deux études (45, 52) qui ne renseignaient pas ce critère.

Aucune des études sélectionnées n'a donc inclus la population cible définie dans le PICOT (cf. chapitre 2.1), c'est-à-dire des personnes ou patients sans symptôme digestif, mais faute de littérature identifiée répondant à ce critère, ces études ont néanmoins été sélectionnées car elles répondaient aux autres critères de sélection.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion communs à ces études étaient une prise d'antibiotique, d'antiacide ou de composé contenant du bismuth dans le mois ou les deux semaines précédant l'inclusion des patients. D'autres critères d'exclusion, variables selon les études, ont été appliqués.

Caractéristiques des tests de recherche d'antigène fécal et seuils utilisés dans les études sélectionnées

Différents tests de recherche d'Ag fécal ont été évalués dans ces études avec différents seuils de positivité et différents mode de révélation. En effet :

- quatre études (45, 52, 54, 55) utilisaient un test immuno-enzymatique (IEA) basé sur des anticorps polyclonaux avec un des seuils de positivité compris de 0,12 et 0,16²⁰ ;
- deux études (54, 55) évaluaient un test immuno-enzymatique (IEA) basé sur des anticorps monoclonaux avec des seuils de positivité de 0,15 et 0,19 ;
- enfin, deux études (51, 53) évaluaient un test immunochromatographique basé sur des anticorps monoclonaux avec un mode de lecture par bandes.

Test de référence composite utilisé et biopsies réalisées

Les six études analysées utilisaient un test de référence sur biopsies gastriques combinant la culture, l'histologie et le test rapide à l'uréase.

²⁰ Les échantillons avec des valeurs d'absorbance supérieures à 0,160 pour une longueur d'onde de 450 nm étaient considérés comme positifs.

Un patient était considéré comme infecté si la culture était positive et/ou si le test rapide à l'uréase et l'examen histologique étaient positifs.

La définition du statut non infecté n'était pas homogène entre les études et non renseignée dans deux études (51, 53). En effet, trois études (45, 52, 54) avaient pour définition du statut non infecté une négativité des trois tests tandis qu'une étude (51) considérait comme non infectés les patients négatifs pour les trois tests, ou ceux négatifs pour la culture mais positifs pour le test rapide à l'uréase ou l'examen histologique.

Pour chaque étude, lors de l'endoscopie, des biopsies ont été prélevées au niveau de l'antrum et du corps de l'estomac mais le nombre de prélèvements différait selon les études.

Hétérogénéité des études

Ainsi, ces études présentaient des éléments d'hétérogénéité entre elles :

- hétérogénéité des tests de recherche d'antigène fécal évalués ;
- hétérogénéité du nombre de biopsies prélevées pour le test de référence composite ;
- hétérogénéité des seuils de positivité et du mode de lecture des tests évalués ;
- hétérogénéité de l'interprétation du statut non infecté des patients.

Qualité méthodologique des études

La qualité méthodologique de ces études a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés du QUADAS 2 (cf. Annexe 7) à l'évaluation du test de recherche d'antigène fécal. Cette grille du QUADAS 2 distingue trois niveaux de risque de biais et quatre domaines de risque de biais (cf. chapitre 3.1.1.1).

En ce qui concerne le risque de biais de sélection des patients :

- deux études (45, 53) seulement spécifiaient avoir inclus leurs patients de façon consécutive, les quatre autres études ne renseignaient pas leur protocole ;
- deux études (51, 52) n'avaient exclu de l'analyse aucun patient inclus dans leur étude, tandis que les quatre autres reportaient un taux d'exclusion inférieur à 5 % pour une étude (45), inférieur à 20 % pour deux études (53, 54) et de 35 % pour la dernière étude (55). Les raisons de ces exclusions ont été explicitées par les auteurs ; cependant, une seule (45) de ces études a pris en compte de façon adéquate la gestion de ces exclusions (cas discordants pour le test de référence composite et/ou données manquantes). Les autres études avaient exclus ces cas de l'estimation des caractéristiques intrinsèques du test et aucune étude de sensibilité n'avait été réalisée.

Au total, concernant le risque de biais de sélection des patients, une étude (55) présentait un risque élevé, trois études (52-54) un risque incertain et deux autres (45, 51) un risque faible (cf. Tableau 3).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test index :

- une étude (51) avait réalisé une lecture de chacun des tests (test index et les trois tests composant le test de référence composite) en insu des résultats des autres tests alors que les cinq autres études n'avaient pas renseigné ce critère ;
- chacune des études analysées avait utilisé un seuil défini au protocole pour interpréter le résultat du test index.

Au total, concernant le risque de biais lié au test index, cinq études présentaient un risque incertain et la dernière (51) un risque faible (cf. Tableau 3).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test de référence :

- seule une étude (51) avait réalisé une lecture de chacun des tests en insu des résultats des autres tests et les quatre autres études n'avaient pas renseigné ce critère (cf. § précédent) ;

- deux études (53, 55) ne renseignaient pas la définition du statut « non infecté » (cf. page précédente) pour le test de référence composite, une étude (51) définissait de manière inappropriée les patients « non infectés », contrairement aux trois autres études (45, 52, 54).

Au total, concernant le risque de biais lié au test de référence, une étude (51) présentait un risque élevé et les cinq autres un risque incertain (cf. Tableau 3).

En ce qui concerne le risque de biais associé à la procédure de vérification :

- chacun des patients inclus dans ces six études avait reçu à la fois le test index et le de référence composite ;
- le délai de réalisation entre le test index et le test de référence était approprié dans la moitié des études analysées (52, 53, 55), les autres études (45, 51, 54) ne renseignaient pas ce critère.

Au total, concernant le risque de biais associé à la procédure de vérification, trois études (45, 51, 54) présentaient un risque de biais incertain et les trois autres (52, 53, 55) un risque faible (cf. Tableau 3).

En conclusion de l'analyse méthodologique des six études sélectionnées, deux d'entre elles (51, 55) présentaient un risque de biais élevé pour un des quatre domaines de risque analysés avec la grille du QUADAS 2. Ces deux études présentaient également un risque de biais incertain pour un (51) et trois (55) domaines. Deux études (53, 54) présentaient un risque de biais incertain pour les quatre domaines. Enfin, deux études (45, 52) présentaient un risque de biais faible pour un domaine et incertain pour les trois autres domaines (cf. Tableau 3).



*Prévalence de l'infection par *H. pylori**

La prévalence de l'infection par *H. pylori* chez les patients inclus dans ces études variait entre 36 et 86 % (cf. Tableau 4 et Tableau 22).

Résultats de sensibilité et spécificité

Quatre des six études (45, 52, 54, 55), ayant inclus entre 104 et 185 patients, ont évalué l'exactitude diagnostique d'un test immuno-enzymatique (IEA) basé sur des anticorps polyclonaux. Ces quatre études montraient des résultats de sensibilité compris entre 63,6 et 98,3 % avec des résultats de spécificité compris entre 67 et 95 %, mais une étude (52) montrait une sensibilité de 98,3 % et une spécificité de 95 % (cf. Tableau 4 et Tableau 22).

Deux de ces quatre études (54, 55), ayant inclus 111 et 185 patients, ont évalué l'exactitude diagnostique d'un test IEA basé sur des anticorps monoclonaux et montraient des résultats de sensibilité compris entre 56²¹ et 93 % avec des résultats de spécificité de 90 % et 97,6 %.

Les deux autres études (51, 53), ayant inclus 187 et 303 patients, évaluaient un test immunochromatographique basé sur des anticorps monoclonaux et montraient une sensibilité de 91,3 % et 94,6 % pour une spécificité de 93,5 % et 78,9 % (cf. Tableau 4 et Tableau 22).

Les deux études (45, 53), ayant évalué à la fois un test de recherche d'Ag fécal et un TRU¹³C comparé au test de référence composite, montraient des résultats de sensibilité et de spécificité un peu meilleur pour le TRU¹³C mais cette différence n'était pas statistiquement significative (cf. Tableau 4 et Tableau 22).

Une de ces études (45) avait également évalué la sérologie comparé au test de référence composite et montrait une sensibilité un peu plus élevée pour la sérologie comparé au test de recherche d'Ag fécal mais cette différence n'était pas significative (cf. Tableau 4 et Tableau 22).

²¹ L'étude de Andrews *et al.* évaluait deux tests IEA différents basés sur des anticorps monoclonaux.

Tableau 3. Risque de biais associés aux études diagnostiques évaluant le test de recherche d'Ag fécal dans le dépistage de l'infection par *H. pylori*.

Publications	Domaine 1 Risque de biais associés à la procédure de sélection des patients	Domaine 2 Risque de biais associés au test à évaluer « recherche Ag fécal »	Domaine 3 Risque de biais associés au test de référence composite « culture + histologie + test rapide l'uréase sur biopsies »	Domaine 4 Risque de biais associés à la procédure de vérification
Monteiro <i>et al.</i> , 2001 (45) France	✓	≈	≈	≈
Andrews <i>et al.</i> , 2003 (55) Angleterre	☒	≈	≈	≈
Tanaka <i>et al.</i> , 2003 (52) Japon	≈	≈	≈	✓
Gatta <i>et al.</i> , 2004 (51) Italie	✓	✓	☒	≈
Erzin <i>et al.</i> , 2004 (54) Turquie	≈	≈	≈	≈
Wu <i>et al.</i> , 2006 (53) Taiwan	≈	≈	≈	≈

Risque de biais : faible : ✓ ; incertain : ≈ ; élevé : ☒

Tableau 4. Principaux résultats des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le dépistage de l'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif/ âge moyen	Prévalence de l'infection	Résultats
Monteiro <i>et al.</i> , 2001 (45) France	104 patients (69 hommes et 35 femmes) 50 ans [17-87 ans]	45,5 % (45 patients)	<p>Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 88,9 % [82,7-95,1] Spécificité = 94,4 % [84,6-98,8] VPP = 90,9 % VPN = 90,7 % (Analyse réalisée sur 99 patients) Résultats analyse de sensibilité : 5 cas discordants considérés comme positifs : Sensibilité = 89,6 % Spécificité = 92,9 %</p> <p>Autres résultats : TRU¹³C (solution, 75 mg), DOB 3,5 ‰ : Sensibilité = 93,3 % [88,4-98,2] Spécificité = 98,1 % [95,5-100] VPP = 97,7 % VPN = 94,6 %</p> <p>Sérologie (Pyloritest EIA-G kit) : Sensibilité = 95,6 % [91,5-99,6] Spécificité = 92,6 % [87,4-97,8] VPP = 91,5 % VPN = 96,2 %</p> <p>Pas de différence significative entre les différents tests évalués.</p>
Andrews <i>et al.</i> , 2003 (55) Angleterre	111 patients analysés (58 femmes et 53 hommes) 55 ans [23-86 ans] mais que 72 patients sans prise de médicaments pouvant interagir avec les tests évalués	36,1 % (25/72 patients)	<p>Résultats sur 72 patients sans prise de médicaments pouvant interagir avec les tests évalués au cours des 4 dernières semaines :</p> <p>Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 63,6 % [40,4-82,8] Spécificité = 92,6 % [80,1-98,5] VPP = 82,4 % [56,6-96,2] VPN = 82,6 % [68,6-92,2]</p> <p>FemtoLab <i>H. pylori</i> (IEA, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 88,0 % [68,8-97,5] Spécificité = 97,6 % [88,7-99,9] VPP = 95,7 % [78,1-99,9] VPN = 93,6 % [83,1-98,7]</p> <p>Dia.Pro Hp Ag (EIA, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 56,0 % [34,9-75,9] Spécificité = 97,6 % [88,7-99,9] VPP = 93,6 % [68,1-99,8] VPN = 80,7 % [68,1-90,0]</p>

Auteur, année, pays	Effectif/ âge moyen	Prévalence de l'infection	Résultats
Tanaka <i>et al.</i> , 2003 (52) Japon	136 patients (106 hommes et 30 femmes) 46 ans [19-79 ans]	85,3 % (116/136 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 98,3 % [95,9-100] Spécificité = 95,0 % [75,1-99,9] VPP = 99,1 % [97,4-100] VPN = 90,5 % [69,6-98,8] (Analyse réalisée sur 136 patients)
Gatta <i>et al.</i> , 2004 (51) Italie	303 patients (134 hommes et 169 femmes) 53±15 ans	49,2 % (149/303 patients)	ImmunoCard STAT! HpSA (immuno-chromatographie, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 91,3 % [85,6-94,8] Spécificité = 93,5 % [88,5-96,4] RVP = 14 [7-25,6] RVN = 0,093 [0,05-0,15] (Analyse réalisée sur 303 patients)
Erzin <i>et al.</i> , 2004 (54) Turquie	185 patients inclus 151 patients analysés (75 hommes et 76 femmes) 41,7±16,4 ans [18-83 ans]	86 % (130 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 84 % [78-90] Spécificité = 67 % [47-87] VPP = 94 % [90-98] VPN = 40 % [24-56] FemtoLab <i>H. pylori</i> (IEA, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 93 % [89-97] Spécificité = 90 % [78-100] VPP = 98 % [96-100] VPN = 68 % [51-85] (Analyse réalisée sur 151 patients) Autres résultats : Selon l'examen pathologique, concentration d' <i>H. pylori</i> : 16 patients légers, 43 patients modérés et 70 patients élevés. La charge bactérienne n'a pas affecté la sensibilité des deux tests d'antigène dans les selles ($\chi^2=0,92$; $p=0,63$ pour FemtoLab et $\chi^2=0,61$; $p=0,74$ pour Premier Platinum).
Wu <i>et al.</i> , 2006 (53) Taiwan	Groupe avant éradication : 187 patients (112 hommes et 75 femmes) 52,6±14,4 ans [20-89 ans]	42,9 %	Groupe pré-traitement : 187 patients ImmunoCard STAT! HpSA (immuno-chromatographie, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 94,6 % [91,4-97,8] Spécificité = 78,9 % [73,1-84,7] VPP = 81,3 % [75,7-86,9] VPN = 93,8 % [90,3-97,3] Autre résultats : TRU¹³C : Sensibilité = 96,7 % [94,1-99,3] Spécificité = 85,3 % [80,2-90,4] VPP = 86,4 % [81,5-91,3] VPN = 96,4 % [93,7-99]

3.2 Diagnostic de l'infection à *H. pylori* associé à la recherche de mutations de résistance aux antibiotiques

Ce sous-chapitre consiste en une présentation générale de la littérature sélectionnée chez l'adulte (cinq études originales) puis chez l'enfant (une étude originale) suivie de son analyse critique et d'une présentation de ses résultats. La recherche de la bactérie et de ses résistances sur biopsie gastrique est réalisée par amplification génique (ou PCR) dans trois situations, selon les recommandations de la HAS de mai 2017 (2) :

- patients adultes dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients enfants dirigés en première intention pour gastroscopie avec biopsie pour suspicion d'infection à *H. pylori* ;
- patients adultes à « faible risque » d'infection à *H. pylori* pour lesquels un test non invasif réalisé en première intention est positif.

3.2.1 Chez l'adulte

► Présentation des études originales sélectionnées et analyse critique (cf. Annexe 11)

Cinq études publiées entre 2008 et 2018 incluant des patients adultes ont été sélectionnées pour l'analyse. Il s'agissait d'études réalisées selon un schéma complet apparié (le test index et le test de référence sont appliqués à chaque patient). Seulement deux de ces études étaient prospectives (56, 57) et une (58) était rétrospective. Les deux autres études (59, 60) ne renseignaient pas ce critère.

Quatre de ces études (56-58, 60) avaient pour objectif l'évaluation de l'exactitude diagnostique d'une ou plusieurs techniques de PCR sur biopsies gastriques pour la détection de l'infection à *H. pylori* et de mutations associées à une résistance à la clarithromycine. La dernière étude (59) présentait le même objectif mais sur des prélèvements de suc gastrique. Néanmoins, bien qu'elle ne l'ait pas énoncé, elle évaluait également deux techniques de PCR sur biopsies gastriques.

Caractéristiques des patients

Âge

Seulement deux études renseignaient la moyenne et la médiane d'âge des patients inclus qui étaient respectivement de 41,6 ans (59) et 51 ans (57). Les autres études ne renseignaient pas ce critère. Le sex-ratio des patients inclus dans les trois études (57, 59, 60) reportant cette information était en faveur des femmes et variait d'un rapport de 0,67 à 0,98.

Contexte de l'endoscopie et de la recherche de l'infection à *H. pylori*

L'indication de l'endoscopie avec recherche d'une infection à *H. pylori* pour l'inclusion des patients était des symptômes de dyspepsie hormis deux études (56, 58) qui ne renseignaient pas ce critère.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion des patients des études n'ont été renseignés que dans deux études (57, 59). Le critère d'exclusion commun à ces deux études était un traitement d'éradication de *H. pylori*. Un cancer de l'estomac en phase terminale et une maladie chronique sévère étaient également des critères d'exclusion pour une (57) de ces deux études.

Caractéristiques des tests d'amplification génique dans les études sélectionnées

Différents tests d'amplification génique ciblant tous au moins deux mutations (A2143G et A2142G) situées sur l'ARNr 23S avaient été évalués dans ces études.

Tests de référence utilisés pour la recherche de la bactérie et pour la recherche des mutations de résistance et biopsies réalisées

Le test de référence pour la recherche de la bactérie, sur biopsies gastriques, utilisé différait selon les cinq études analysées. En effet, ces études avaient utilisé comme test de référence soit la culture ainsi que l'histologie en cas de résultat discordant (58), soit la culture et l'histologie (57), soit l'histologie et le test rapide à l'uréase (59), et enfin, soit la culture et/ou une autre PCR que celle évaluée (56, 60). De ce fait, la définition du statut infecté/non infecté différait selon les études. Un patient était donc considéré comme infecté en cas de positivité soit de la culture (58), soit à la fois de la culture et de l'histologie (57), soit à la fois de l'histologie et du test rapide à l'uréase (59), et enfin, soit de la culture et/ou d'une autre PCR que celle évaluée (56, 60).

Aucune des études sélectionnées n'avait donc utilisé le test de référence composite (culture + histologie + test rapide à l'uréase) défini dans le PICOT (cf. chapitre 2.1), mais faute de littérature identifiée répondant à ce critère, ces études ont néanmoins été sélectionnées car elles répondaient aux autres critères de sélection.

Le test de référence utilisé pour la recherche de résistance aux antibiotiques était pour les cinq études un E-test²² réalisé sur une culture de *H. pylori* combiné à une méthode de *disk diffusion*²³ dans deux études (56, 57).

Seule une étude (57) renseignait à la fois la localisation et le nombre de biopsies prélevées au cours de l'endoscopie. Trois études (56, 58, 60) renseignaient un de ces deux critères tandis qu'une étude (59) ne donnait aucune information.

Hétérogénéité des études

Ainsi, ces cinq études présentaient des éléments d'hétérogénéité entre elles :

- hétérogénéité des tests d'amplification génique évalués ;
- hétérogénéité du nombre de biopsies prélevées et de leur localisation pour le test de référence ;
- hétérogénéité des tests de référence utilisés ;
- hétérogénéité de l'interprétation du statut infecté/non infecté des patients.

► Qualité méthodologique des études

La qualité méthodologique de ces études a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés du QUADAS 2 (cf. Annexe 7) à l'évaluation du test d'amplification génique. Cette grille du QUADAS 2 distingue trois niveaux de risque de biais et quatre domaines de risque de biais (cf. chapitre 3.1.1.1).

En ce qui concerne le risque de biais de sélection des patients :

- deux études (58, 60) spécifiaient avoir inclus leurs patients de façon consécutive, deux autres études (56, 57) ne renseignaient pas ce critère ou pour la dernière (59), ce critère n'était pas clairement renseigné ;
- ces cinq études n'avaient exclu de l'analyse aucun patient inclus dans leur étude.

Au total, concernant le risque de biais de sélection des patients, trois études présentaient (56, 57, 59) un risque incertain et deux autres (58, 60) un risque faible (cf. Tableau 5).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test index :

- aucune des cinq études analysées n'avait décrit avoir réalisé une lecture de chacun des tests (test index et test de référence) en insu des résultats des autres tests ;

²² L'ETEST® est une bandelette contenant un gradient prédéfini et continu de 15 concentrations d'antibiotique. L'ETEST® permet de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique, d'un antifongique ou d'un antituberculeux.

²³ Le procédé de diffusion sur disque renseigne quant à la sensibilité aux antibiotiques sur la base du diamètre de la zone d'inhibition.

- les études analysées avaient utilisé un seuil défini au protocole pour interpréter le résultat du test index excepté une (56).

Au total, concernant le risque de biais lié au test index, quatre études présentaient un risque incertain et la dernière (56) un risque élevé (cf. Tableau 5).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test de référence :

- aucune des cinq études analysées n'avait décrit avoir réalisé une lecture de chacun des tests (test index et test de référence) en insu des résultats des autres tests ;
- aucune des cinq études sélectionnées n'avait utilisé le test de référence composite (culture + histologie + test rapide à l'uréase) défini dans le PICOT (cf. chapitre 2.1).

Au total, concernant le risque de biais lié au test de référence, les cinq études présentaient un risque élevé (cf. Tableau 5).

En ce qui concerne le risque de biais associé à la procédure de vérification :

- chacun des patients inclus dans ces cinq études avait reçu à la fois le test index et le test de référence ;
- aucune de ces cinq études n'avait renseigné le délai de réalisation entre le test index et le test de référence.

Au total, concernant le risque de biais associé à la procédure de vérification, ces cinq études présentaient un risque de biais incertain (cf. Tableau 5).

En conclusion de l'analyse méthodologique des cinq études sélectionnées, une (59) d'entre elles présentait un risque de biais élevé pour deux des quatre domaines de risque analysés avec la grille du QUADAS 2. Quatre études (57-60) présentaient un risque de biais élevé pour un des quatre domaines de risque. Deux études (58, 60) présentaient un risque de biais faible pour un domaine de risque. Dans les autres cas, le risque de biais était incertain (cf. Tableau 5).

► Résultats

*Prévalence de l'infection par *H. pylori**

La prévalence de l'infection par *H. pylori* chez les patients inclus dans ces études variait entre 25 et 59 % (cf. Tableau 6 et Tableau 26).

*Résultats de sensibilité et spécificité pour la détection de *H. pylori**

Ces cinq études, ayant inclus entre 127 et 259 patients ou biopsies gastriques, montraient des résultats de sensibilité compris entre 78 et 100 % pour les différentes techniques de PCR évaluées mais les résultats de quatre études (56, 58-60) sur cinq étaient compris entre 92,4 et 100 %. Concernant les résultats de spécificité, ils étaient compris entre 80,7 et 100 % mais les résultats de quatre études (56, 57, 59, 60) sur cinq étaient compris entre 90,1 et 100 %.

Deux de ces études (56, 60) présentaient des taux de résultats discordants entre les différents tests réalisés inférieurs à 10 % (4 % et 8 %). Deux autres études (58, 59) présentaient des taux de résultats discordants inférieurs à 15 % (10,5 % et 13,4 %) et enfin, la dernière étude (57) présentait un taux de 36,3 %.

Dans ces études, entre 0 et 20,5 % de cas positifs en PCR n'étaient pas détectés par le test de référence utilisé. Selon les auteurs de ces études, une majorité de ces cas était en faveur d'une infection à *H. pylori*.

Dans quatre de ces études, moins de 3 % de cas infectés par *H. pylori* étaient positifs pour le test de référence mais non détectés par la ou les techniques de PCR utilisées. Dans la dernière étude (57), ce taux s'élevait à 22 % et pourrait, selon les auteurs, être lié à un plus faible nombre de biopsies prélevées (une seule biopsie pour la PCR et au moins deux pour l'histologie) et des localisations différentes de prélèvements au niveau de la muqueuse gastrique.

Résultats de concordance phénotypique/génotypique pour la résistance à la clarithromycine

Quatre études (56-58, 60) montraient une très bonne corrélation entre la détection de résistance à la clarithromycine par méthode phénotypique (E-test +/- *disk diffusion* sur culture) et par méthode génotypique (PCR avec détection de mutations associées à une résistance à la clarithromycine) comprise entre 92 et 100 % tandis qu'une étude (59) montrait une corrélation de 83 %. Les auteurs de cette dernière étude suggéraient que cette discordance puisse être liée au fait que les cibles de la PCR (A2142G et A2143G) ne représentent que 80 % de toutes les mutations responsables d'une résistance à la clarithromycine (cf. Tableau 6 et Tableau 26).

Tableau 5. Risque de biais associés aux études diagnostiques évaluant la PCR dans le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte.

Publications	Domaine 1 Risque de biais associés à la procédure de sélection des patients	Domaine 2 Risque de biais associés au test à évaluer « PCR »	Domaine 3 Risque de biais associés au test de référence composite « culture + histologie + test rapide l'uréase sur biopsies »	Domaine 4 Risque de biais associés à la procédure de vérification
Burucoa <i>et al.</i> , 2008 (56) France	≈	☒	☒	≈
Woo <i>et al.</i> , 2009 (57) Corée du Sud	≈	≈	☒	≈
Lehours <i>et al.</i> , 2011 (58) France	✓	≈	☒	≈
Peng <i>et al.</i> , 2017 (59) Chine	≈	≈	☒	≈
Bénéjat <i>et al.</i> , 2018 (60) France	✓	≈	☒	≈

Risque de biais : faible : ✓ ; incertain : ≈ ; élevé : ☒

Tableau 6. Principaux résultats des études portant sur la PCR pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte.

Auteur, année, pays	Effectif/ âge moyen	Prévalence de l'infection	Résultats	Taux de concordance	Nb de cas discordants/manquants
Burucoa <i>et al.</i> , 2008 (56) France	259 biopsies gastriques (229 patients)	25 % (58/229 patients)	<p>PCR Scorpion (référence=culture) Sensibilité = 98,3 % [91,1-99,9]²⁴ Spécificité = 92,5 % [87,9-95,7]</p> <p>PCR-RFLP (référence=culture) Sensibilité = 97 % [88,5-99,6]²⁵ Spécificité = 94 % [89,7-96,9] (Analyse réalisée sur 259 biopsies)</p> <p>PCR Scorpion (référence= culture + PCR-RFLP) Sensibilité = 98,6 % Spécificité = 98,4 % (Résultats exprimés sans intervalle de confiance) Concordance méthodes génotypiques : 98 % PCR Scorpion utilisée en routine (214 patients) : parfaite concordance avec culture + E-test excepté pour quelques cas discordants concernant des populations mixtes.</p>	Concordance E-test/méthodes génotypiques : 92 %	<p>8 % de cas discordants entre les différents tests réalisés. 15 biopsies culture- mais PCR Scorpion+ (dont 12 PCR-RFLP+). 3 biopsies culture et PCR-RFLP- mais PCR Scorpion+.</p> <p>PCR+ et culture- : PCR Scorpion = 20,5 % PCR-RFLP = 17,1 %</p>

²⁴ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

²⁵ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

Actes de biologie médicale relatifs à la détection de *H. pylori*
Rapport d'évaluation technologique

Auteur, année, pays	Effectif/ âge moyen	Prévalence de l'infection	Résultats	Taux de concordance	Nb de cas discordants/manquants
Woo <i>et al.</i> , 2009 (57) Corée du Sud	212 patients (85 hommes et 127 femmes) Médiane : 51 ans [19-76 ans]	51,9 % (110/212)	DPO-multiplex PCR (référence=culture ou histologie+) Sensibilité = 78 % [68,6-85,7] ²⁶ Spécificité = 90,1 % [84,1-95,6] (Analyse réalisée sur 212 patients)	Concordance DPO-PCR/E-test : 94,1 % (32/34). Prévalence résistance à la clarithromycine = 16,7 %	36,3 % de cas discordants entre les différents tests réalisés. 49 patients culture- mais DPO-PCR+. 8 patients culture+ mais DPO-PCR- (7 histologie+). 15 patients histologie- et DPO-PCR+ (9 culture+ ou séquençage ADN+, 6 cas séquençage non réalisable). 22 cas DPO-PCR- mais culture ou histologie+. Que culture+ : 1 cas. Que histologie+ : 14 cas. Que PCR+ : 10 cas. 2 cas discordants entre tests phénotypiques de sensibilité aux antibiotiques et DPO-PCR : probablement à la fois souches sensibles et résistantes. PCR+ et culture ou histologie- = 11,4 %

²⁶ Calcul sensibilité et spécificité : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

Actes de biologie médicale relatifs à la détection de *H. pylori*
Rapport d'évaluation technologique

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Prévalence de l'infection	Résultats	Taux de concordance	Nb de cas discordants/manquants
Lehours <i>et al.</i> , 2011 (58) France	127 biopsies gastriques	34,6 % - 47,2 % selon le test réalisé	<p>DPO-PCR (référence=culture) Sensibilité = 97,7 % [88-99,9]²⁷ Spécificité = 83,1 % [73,3-90,5]</p> <p>PCR-FRET (référence=culture) Sensibilité = 100 % [92-100]²⁸ Spécificité = 80,7 % [70,6-88,6] (Analyse réalisée sur 127 biopsies)</p> <p>Autres résultats : Concordance PCR-FRET/DPO-PCR : 95 % (57/60 cas)</p>	Concordance DPO-PCR/E-test : 95,3 % (41/43 cas)	<p>13,4 % de cas discordants entre les différents tests réalisés.</p> <p>44 biopsies culture +, PCR-FRET et DPO-PCR également+, sauf 1 cas où DPO-PCR-.</p> <p>16 biopsies culture- mais PCR-FRET, DPO-PCR et l'histologie+ pour 14.</p> <p>Pour les 2 biopsies restantes : PCR-FRET + et histologie+.</p> <p>PCR+ et culture ou histologie- : DPO-PCR ou PCR-FRET = 0 %</p>
Peng <i>et al.</i> , 2017 (59) Chine	178 patients (90 femmes et 88 hommes) 41,6±12,8 ans [19-68 ans]	59 % (105/178 patients)	<p>PCR conventionnelle (référence = histologie + test rapide uréase) Sensibilité = 92,4 % [85,5-96,7]²⁹ Spécificité = 100 % [95,1-100] VPP = 92,4 % VPN = 90,1 %</p> <p>PCR en temps réel (référence = histologie + test rapide uréase) Sensibilité = 97,1 % [91,9-99,4]³⁰ Spécificité = 100 % [95,1-100] VPP = 97,1 % VPN = 96,1 % (Analyse réalisée sur 178 patients)</p>	Concordance entre les différentes méthodes (E-test/PCR et E-test/PCR en temps réel) : 83 % (78/94 cas)	<p>10,5 % de cas discordants entre les différents tests réalisés.</p> <p>3 cas culture- mais PCR en temps réel+.</p> <p>1 cas culture+ et PCR en temps réel-.</p> <p>Faux négatifs (confirmés par PCR sur suc gastrique et séquençage ADN) : Culture : 10 PCR : 8 PCR en temps réel : 3</p> <p>PCR+ et culture- : PCR conventionnelle : 3,1 % PCR en temps réel : 7,8 %</p>

²⁷ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

²⁸ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

²⁹ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

³⁰ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

Actes de biologie médicale relatifs à la détection de *H. pylori*
Rapport d'évaluation technologique

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Prévalence de l'infection	Résultats	Taux de concordance	Nb de cas discordants/manquants
Bénéjat <i>et al.</i> , 2018 (60) France	200 biopsies gastriques (femmes : 55,5 %) 18-39 ans : 43 40-59 ans : 88 >60 ans : 69	34 % (culture) 36,5 % (PCR)	<p>RIDA®GENE <i>H. pylori</i> (référence=culture ou PCR maison) Sensibilité = 100 % (comparé à culture ou PCR maison) Spécificité = 99,2 % [95,7-100]³¹ (comparé à PCR maison)</p> <p>Amplidiag <i>H. pylori</i>+ClariR (référence = culture ou PCR maison) Sensibilité = 100 % (comparé à culture ou PCR maison) Spécificité = 97,6 % [93,3-99,5]³² (comparé à PCR maison) (Analyse réalisée sur 200 biopsies)</p>	Parfaite corrélation : 22 cas résistants (32,4 %)	<p>4 % de cas discordants entre les différents tests réalisés. Nombre de cas supplémentaires détectés par rapport à la culture :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour la PCR maison : 5 cas • pour RIDA®GENE : 6 cas dont les 5 cas de la PCR maison • pour Amplidiag <i>H. pylori</i> + Clari® : 8 cas dont les 5 PCR maison + le cas RIDA®GENE <p>2 des 3 cas discordants : examen histologique en faveur d'une infection à <i>H. pylori</i>.</p> <p>1 cas détecté uniquement par Amplidiag et RIDA®GENE : histologie montre atrophie modérée et métaplasie intestinale, compatible avec la présence de <i>H. pylori</i> même si bactérie non observée.</p> <p>2 cas détectés uniquement par Amplidiag : 1 inflammation et <i>H. pylori</i>, l'autre : ni inflammation, ni <i>H. pylori</i>.</p> <p>3 cas : double population génotype sauvage et A2142-3G détectée que par Amplidiag.</p> <p>PCR+ et culture- : Amplidiag = 11,7 % RIDA®GENE = 8,8 %</p>

³¹ Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

³² Calcul intervalles de confiance : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=44&b=16&c=0&d=67&Conf=0.95>

3.2.2 Chez l'enfant

► Présentation de l'étude originale sélectionnée et analyse critique (cf. Annexe 11)

Une seule étude française (61) publiée en 2015 incluant une population pédiatrique a été sélectionnée pour l'analyse. Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique réalisée selon un schéma complet apparié (le test index et le test de référence composite sont appliqués à chaque patient).

Cette étude (61) avait pour objectif d'évaluer l'utilité de la PCR quantitative en temps réel sur biopsies gastriques pour la détection de l'infection à *H. pylori* et l'identification de souches résistantes à la clarithromycine chez l'enfant.

Caractéristiques des patients

Âge

La moyenne d'âge des patients inclus dans cette étude (61) était de 7,5 ans [6 mois-18 ans] avec un sex-ratio de 0,87 en faveur des filles.

Contexte de l'endoscopie et de la recherche de l'infection à *H. pylori*

L'indication de l'endoscopie avec recherche d'une infection à *H. pylori* pour l'inclusion des patients était des signes cliniques de gastrite.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion des patients de cette étude (61) étaient une prise d'antibiotiques, d'antiacides ou de composés contenant du bismuth dans le mois précédent l'inclusion des patients.

Caractéristique du test d'amplification génique évalué

Une PCR quantitative en temps réel ciblant trois mutations (A2143G, A2142G et A2142C) situées sur l'ARNr 23S a été évaluée dans cette étude (61).

Tests de référence utilisés et biopsies réalisées

Pour la recherche de la bactérie, cette étude (61) utilisait un test de référence sur biopsies gastriques combinant la culture, l'histologie et le test rapide à l'uréase. Un patient était considéré comme infecté si la culture était positive et/ou si le test rapide à l'uréase et l'examen histologique étaient positifs.

La définition du statut non infecté correspondait à une négativité des trois tests réalisés.

Le test de référence utilisé pour la recherche de résistance aux antibiotiques était un E-test³³ réalisé sur une culture à partir de biopsies gastriques positive pour *H. pylori*.

Pour cette étude (61), lors de l'endoscopie, huit biopsies ont été prélevées au niveau de l'antrum (n=4) et du corps de l'estomac (n=4).

► Qualité méthodologique des études

La qualité méthodologique de cette étude a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés du QUADAS 2 (cf. Annexe 7) à l'évaluation du test d'amplification génique. Cette grille du QUADAS 2 distingue trois niveaux de risque de biais et quatre domaines de risque de biais (cf. chapitre 3.1.1.1).

³³ L'ETEST® est une bandelette contenant un gradient prédéfini et continu de 15 concentrations d'antibiotique. L'ETEST® permet de déterminer la Concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique, d'un antifongique ou d'un antituberculeux.

En ce qui concerne le risque de biais de sélection des patients :

- cette étude spécifiait avoir inclus ses patients de façon consécutive ;
- aucun patient inclus dans cette étude n'avait été exclu de l'analyse.

Au total, concernant le risque de biais de sélection des patients, cette étude présentait un risque faible (cf. Tableau 7).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test index :

- cette étude décrivait avoir réalisé une lecture de chacun des tests (test index et test de référence) en insu des résultats des autres tests ;
- cette étude avait utilisé un seuil défini au protocole pour interpréter le résultat du test index.

Au total, concernant le risque de biais lié au test index, cette étude présentait un risque faible (cf. Tableau 7).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test de référence :

- cette étude décrivait avoir réalisé une lecture de chacun des tests (test index et test de référence) en insu des résultats des autres tests ;
- la définition du statut non infecté correspondait à une négativité des quatre tests (test de référence composite + qPCR) mais les résultats d'exactitude diagnostique étaient également présentés selon le résultat du test de référence composite uniquement.

Au total, concernant le risque de biais lié au test de référence, cette étude présentait un risque faible (cf. Tableau 7).

En ce qui concerne le risque de biais associé à la procédure de vérification :

- chacun des patients inclus dans cette étude avaient reçu à la fois le test index et le test de référence ;
- le délai de réalisation entre le test index et le test de référence n'était pas renseigné dans cette étude.

Au total, concernant le risque de biais associé à la procédure de vérification, cette étude présentait un risque incertain (cf. Tableau 7).

En conclusion de l'analyse méthodologique, cette étude (61) présentait un risque de biais incertain pour un des quatre domaines de risque analysés avec la grille du QUADAS 2 et un risque faible pour trois domaines (cf. Tableau 7).

► Résultats

*Prévalence de l'infection par *H. pylori**

La prévalence de l'infection par *H. pylori* chez les patients inclus dans cette étude était d'environ 15 % (cf. Tableau 8 et Tableau 26).

*Résultats de sensibilité et spécificité pour la détection de *H. pylori**

Cette étude (61), ayant inclus 403 patients, montrait des résultats de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, et valeur prédictive négative, respectivement de 100 %, 93,2 %, 59,7 % et 100 % comparé au test de référence combiné (culture + histologie + test rapide à l'uréase). Dans cette étude, la qPCR a permis de détecter 62 cas infectés par *H. pylori*, soit 25 cas de plus que le test de référence combiné (37 cas positifs détectés). Cette étude présentait 7,7 % de cas discordants (29 cas) parmi les différents tests diagnostiques réalisés.

Résultats de concordance phénotypique/génotypique pour la résistance à la clarithromycine

Cette étude montrait une corrélation parfaite entre la détection de résistance à la clarithromycine par culture plus E-test et la détection de mutations par PCR pour les 25 cas présentant un résultat phénotypique de résistance à la clarithromycine (cf. Tableau 8 et Tableau 26).

Tableau 7. Risque de biais associés à l'étude diagnostique évaluant la qPCR dans le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant.

Publications	Domaine 1 Risque de biais associés à la procédure de sélection des patients	Domaine 2 Risque de biais associés au test à évaluer « PCR »	Domaine 3 Risque de biais associés au test de référence composite « culture + histologie + test rapide l'uréase sur biopsies »	Domaine 4 Risque de biais associés à la procédure de vérification
Kalach <i>et al.</i> , 2015 (61) France	✓	✓	✓	≈

Risque de biais : faible : ✓ ; incertain : ≈ ; élevé : ☒

Tableau 8. Principaux résultats de l'étude portant sur la qPCR pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant.

Auteur, année, pays	Effectif/ âge moyen	Prévalence de l'infection	Résultats	Taux de concordance	Nb de cas discordants/manquants
Kalach <i>et al.</i> , 2015 (61) France	403 enfants (215 filles et 188 garçons) 7,5 ans [6 mois-18 ans]	15,3 % (62/403)	62 cas infectés par <i>H. pylori</i> détecté par qPCR, soit 25 cas de plus que le test de référence combiné. qPCR (référence=test de référence combiné+ : 37 cas) Sensibilité = 100 % Spécificité = 93,2 % [86,9-99,4] VPP = 59,7 % [47,4-71,9] VPN = 100 % (Analyse réalisée sur 403 patients) Autre résultats : positivité de l'histologie et du test rapide à l'uréase corrélée à une charge bactérienne élevée.	Taux de concordance (culture/qPCR) calculé à partir de 25/62 cas = 100 %	29 cas discordants (7,7 %) parmi les différents tests diagnostiques. 31 cas discordants : positifs pour la qPCR mais cultures négatives (9 cas de résistance à la clarithromycine). 6 cas avec qPCR+ et culture+ mais pas de test de sensibilité aux antibiotiques.

3.3 Contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori*

Ce sous-chapitre consiste en une présentation générale de la littérature sélectionnée concernant le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* à l'aide du test de recherche d'Ag fécal chez l'adulte, puis chez l'enfant et d'une présentation de ses résultats.

3.3.1 Chez l'adulte

► Présentation des études originales sélectionnées et analyse critique (cf. Annexe 12)

Six études publiées entre 2000 et 2006 incluant des patients adultes ont été sélectionnées pour l'analyse. Il s'agissait d'études réalisées selon un schéma complet apparié (le test index et le test de référence sont appliqués à chaque patient). Toutes ces études, hormis une étude (53), étaient prospectives et la moitié de ces études (62-64) étaient multicentriques.

Ces études avaient pour objectif l'évaluation de l'exactitude diagnostique du test de recherche d'antigène fécal en post-traitement. Trois études (53, 63, 65) avaient également comme objectif de réaliser une comparaison directe du test de recherche d'antigène fécal au test respiratoire à l'urée marquée.

Caractéristiques des patients

Âge

La moyenne d'âge des patients inclus dans les quatre études (51, 53, 64, 65) renseignant ce critère se situait autour de 53 ans (min : 52 ans-max : 56 ans]. Le sex-ratio des patients inclus dans ces études variait d'un rapport de 0,58 à 0,79 en faveur des femmes excepté dans une étude (53) où les hommes étaient surreprésentés (sex-ratio de 2,35). Une étude (62) ne renseignait pas ce critère.

Contexte de l'endoscopie et de la recherche de l'infection à *H. pylori*

Deux études avaient inclus des patients infectés par *H. pylori* (62) ou traités pour une infection à *H. pylori* (63). Pour les quatre autres études, le statut des patients à l'inclusion n'était pas connu et ceux positifs pour *H. pylori*, selon le résultat du test de référence composite, recevaient un traitement d'éradication. Une endoscopie était ensuite réalisée dans un délai variable selon les études afin de contrôler l'éradication de la bactérie.

Caractéristiques des tests de recherche d'antigène fécal et seuils utilisés dans les études sélectionnées

Différents tests de recherche d'Ag fécal avaient été évalués dans ces études avec deux seuils différents et un mode de lecture par bandes. En effet, trois études (62, 64, 65) utilisaient un test immuno-enzymatique (IEA) basé sur des anticorps polyclonaux avec un seuil de positivité de 0,160³⁴, deux études (51, 53) évaluaient un test rapide immunochromatographique basé sur des anticorps monoclonaux avec une lecture par bandes (51) et enfin, une étude (63) comparait deux tests IEA (polyclonal (seuil à 0,150) vs monoclonal (seuil à 0,160)).

Test de référence composite utilisé et biopsies réalisées

Les six études analysées utilisaient un test de référence sur biopsies gastriques combinant la culture, l'histologie et le test rapide à l'uréase.

Un patient était considéré comme encore infecté (c'est-à-dire non guéri) si la culture était positive et/ou si le test rapide à l'uréase et l'examen histologique étaient positifs.

³⁴ Les échantillons avec des valeurs d'absorbance supérieures à 0,160 pour une longueur d'onde de 450 nm étaient considérés comme positifs.

La définition du statut non infecté (c'est-à-dire guéri) n'était pas homogène entre les études et non renseignée dans deux études (53, 62). En effet, trois études (51, 63, 65) avaient pour définition du statut non infecté une négativité des trois tests tandis qu'une étude (64) considérait comme non infectés les patients négatifs pour les trois tests, ou ceux négatifs pour la culture mais positifs pour le test rapide à l'uréase ou l'examen histologique.

Pour chaque étude, lors de l'endoscopie, des biopsies ont été prélevées au niveau de l'antré et du corps de l'estomac mais le nombre de prélèvements différaient selon les études.

Hétérogénéité des études

Ainsi, ces études présentaient des éléments d'hétérogénéité entre elles :

- hétérogénéité des tests de recherche d'antigène fécal évalués ;
- hétérogénéité du nombre de biopsies prélevées pour le test de référence composite ;
- hétérogénéité des seuils de positivité et du mode de lecture des tests évalués ;
- hétérogénéité de l'interprétation du statut non infecté des patients.

► Qualité méthodologique des études

La qualité méthodologique de ces études a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés du QUADAS 2 (cf. Annexe 7) à l'évaluation du test de recherche d'antigène fécal. Cette grille du QUADAS 2 distingue trois niveaux de risque de biais et quatre domaines de risque de biais (cf. chapitre 3.1.1.1).

En ce qui concerne le risque de biais de sélection des patients :

- une étude (53) ne spécifiait pas avoir inclus ses patients de façon consécutive alors que les cinq autres études avaient inclus leurs patients de façon consécutive ;
- une étude (65) n'avait exclu de l'analyse aucun patient inclus dans l'étude, tandis que les cinq autres études reportaient un taux d'exclusion compris entre 3,6 et 31 %. Les raisons de ces exclusions ont été explicitées par les auteurs. Cependant, aucune de ces études hormis une étude (51) n'a réalisé de façon adéquate la gestion de ces exclusions (cas discordants pour le test de référence composite et/ou données manquantes) ; en effet, ces cas ont été exclus de l'estimation des caractéristiques intrinsèques du test et aucune étude de sensibilité n'a été réalisée.

Au total, concernant le risque de biais de sélection des patients, une étude (62) présentait un risque élevé, une étude (53) présentait un risque incertain et les quatre autres (51, 63-65) un risque faible (cf. Tableau 9).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test index :

- deux études seulement (51, 64) avaient réalisé une lecture de chacun des tests (test index et les trois tests composant le test de référence composite) en insu des résultats des autres tests alors que les quatre autres études n'avaient pas renseigné ce critère ;
- chacune des études analysées avait utilisé un seuil défini au protocole pour interpréter le résultat du test index.

Au total, concernant le risque de biais lié au test index, quatre études (53, 62, 63, 65) présentaient un risque incertain et les deux autres (51, 64) un risque faible (cf. Tableau 9).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test de référence :

- deux études (51, 64) avaient réalisé une lecture de chacun des tests en insu des résultats des autres tests et les quatre autres études n'avaient pas renseigné ce critère (cf. § précédent) ;
- deux études (53, 62) ne renseignaient pas la définition du statut « non infecté » (cf. page précédente) pour le test de référence composite, une étude (64) définissait de manière inappropriée les patients « non infectés », contrairement aux trois autres études (51, 63, 65).

Au total, concernant le risque de biais lié au test de référence, une étude (64) présentait un risque élevé, quatre études (53, 62, 63, 65) un risque incertain et enfin, une étude (51) un risque faible (cf. Tableau 9).

En ce qui concerne le risque de biais associé à la procédure de vérification :

- chacun des patients inclus dans ces quatre études avait reçu à la fois le test index et le test de référence composite ;
- le délai de réalisation entre le test index et le test de référence était approprié dans ces études excepté une (63) qui ne renseignait pas cette information.

Au total, concernant le risque de biais associé à la procédure de vérification, une étude (63) présentait un risque de biais incertain et les cinq autres un risque faible (cf. Tableau 9).

En conclusion de l'analyse méthodologique des six études sélectionnées, deux d'entre elles (62, 64) présentaient un risque de biais élevé pour un des quatre domaines de risque analysés avec la grille du QUADAS 2. Parmi ces deux études, une (62) présentait également un risque de biais incertain pour deux domaines. Trois études présentaient un risque de biais incertain pour deux (65) et trois (53, 63) des quatre domaines. Dans les autres cas, le risque de biais était faible. Enfin, une étude (51) présentait un risque faible pour les quatre domaines de risque analysés avec la grille du QUADAS 2 (cf. Tableau 9).

► Résultats

*Taux d'éradication de l'infection par *H. pylori**

Le taux d'éradication de l'infection par *H. pylori* chez les patients inclus dans ces études variait d'environ 71 à 80 %. Une étude ne renseignait pas ce critère (53) (cf. Tableau 10 et Tableau 29).

Résultats de sensibilité et spécificité

Quatre des six études sélectionnées (62-65), ayant réalisé des analyses sur un nombre de patients compris entre 81 et 325, ont évalué l'exactitude diagnostique d'un test immuno-enzymatique (EIA) basé sur des anticorps polyclonaux et montraient des résultats de sensibilité compris entre 73,4 et 94 % avec des résultats de spécificité compris entre 88 et 97,8 % (cf. Tableau 10 et Tableau 29).

Une de ces quatre études (63), ayant réalisé une analyse sur 325 patients, a évalué l'exactitude diagnostique d'un test EIA basé sur des anticorps monoclonaux et montrait un résultat de sensibilité de 88,3 % pour une spécificité 94,8 % (cf. Tableau 10 et Tableau 29). Cette même étude (63), ayant évalué à la fois un test de recherche d'Ag fécal immuno-enzymatique basé sur des anticorps monoclonaux et un test basé sur des anticorps polyclonaux, montrait une sensibilité et une valeur prédictive négative significativement plus élevées pour le test utilisant des anticorps monoclonaux (cf. Tableau 10 et Tableau 29).

Les deux autres des six études sélectionnées (51, 53), ayant réalisé des analyses sur 67 et 121 patients, ont évalué l'exactitude diagnostique d'un test rapide immunochromatographique basé sur des anticorps monoclonaux et ont montré des résultats de sensibilité de 92 % et 100 % avec des résultats de spécificité de 100 % et 92 % (cf. Tableau 10 et Tableau 29).

Cinq des six études sélectionnées (53, 62-65) avaient également réalisé un TRUM pour le contrôle de l'infection. Parmi ces études, une (65) montrait une différence de spécificité et de valeur prédictive positive significative en faveur du TRU¹³C tandis qu'une autre (63) montrait une sensibilité du TRU¹³C significativement plus élevée. Les trois autres études (53, 62, 64) ne montraient pas de différence significative (cf. Tableau 10 et Tableau 29).

Tableau 9. Risque de biais associés aux études diagnostiques évaluant le test de recherche d'Ag fécal dans le contrôle de l'éradication chez l'adulte.

Publications	Domaine 1 Risque de biais associés à la procédure de sélection des patients	Domaine 2 Risque de biais associés au test à évaluer « recherche Ag fécal »	Domaine 3 Risque de biais associés au test de référence composite « culture + histologie + test rapide l'uréase sur biopsies »	Domaine 4 Risque de biais associés à la procédure de vérification
Vaira <i>et al.</i> , 2000 (62) Italie	☒	≈	≈	✓
Vaira <i>et al.</i> , 2002 (64) Italie	✓	✓	☒	✓
Bilardi <i>et al.</i> , 2002 (65) Italie	✓	≈	≈	✓
Gatta <i>et al.</i> , 2004 (51) Italie	✓	✓	✓	✓
Manes <i>et al.</i> , 2005 (63) Italie	✓	≈	≈	≈
Wu <i>et al.</i> , 2006 (53) Taiwan	≈	≈	≈	✓

Risque de biais : faible : ✓ ; incertain : ≈ ; élevé : ☒

Tableau 10. Principaux résultats des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori*.

Auteur, année, pays	Effectif/ âge moyen	Taux d'éradication	Résultats
Vaira <i>et al.</i> , 2000 (62) Italie	235 patients	80,2 % (130 patients)	<p>Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 93,8 % [85,4-100] Spécificité = 96,9 % [93,9-99,9] VPP = 88,2 % [77,4-99,0] VPN = 98,4 % [96,2-100] (Analyse réalisée sur 162 patients)</p> <p>Autres résultats : TRU¹³C (5 %) : Sensibilité = 90,6 % [80,5-100] Spécificité = 99,2 % [97,7-100] VPP = 96,7 % [90,3-100] VPN = 97,7 % [95,1-100] Pas de différence significative entre les deux tests.</p>

Auteur, année, pays	Effectif/ âge moyen	Taux d'éradication	Résultats
Vaira <i>et al.</i> , 2002 (64) Italie	84 patients (31 hommes et 53 femmes) 52 ans [18-81]	79 % (66/84 patients)	<p>Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) à j35 : Sensibilité = 94 % [71-100] Spécificité = 97 % [89-100] (Analyse réalisée sur 81 patients)</p> <p>Autres résultats : TRUM (¹³C ou ¹⁴C) : Sensibilité = 94 % [71-100] Spécificité = 100 % [94-100]</p>
Bilardi <i>et al.</i> , 2002 (65) Italie	100 patients (42 hommes et 58 femmes) 56±18 ans	77 % (77/100 patients)	<p>Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 87 % [65-88] Spécificité = 88 % [72-90] VPP = 69 % [60-78] VPN = 96 % [92-100] (Analyse réalisée sur 100 patients)</p> <p>Autres résultats : TRU¹³C : Sensibilité = 91 % [83-99] Spécificité = 98 % [96-100] VPP = 95 % [91-99] VPN = 97 % [94-100] Différence de spécificité entre les deux tests significative (p<0,01). VPP de HpSA significativement inférieure à celle du TRUM (69 % vs 95 % ; p<0,02).</p>
Gatta <i>et al.</i> , 2004 (51) Italie	149 patients infectés 303 patients inclus (134 hommes et 169 femmes) 53±15 ans	72,7 % (88/121 patients)	<p>ImmunoCard STAT! HpSA (immunochromatographie, AC monoclonaux) : Sensibilité = 92 % [78-97] Spécificité = 100 % [96-100] RVP = infini [21,2-∞] RVN = 0,08 [infini-∞] (Analyse réalisée sur 121 patients)</p>

Auteur, année, pays	Effectif/ âge moyen	Taux d'éradication	Résultats
Manes <i>et al.</i> , 2005 (63) Italie	346 patients (172 femmes et 174 hommes) [17-78 ans]	71,1 % (231/325 patients)	<p>Résultats selon le seuil du fabricant :</p> <p>Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 73,4 % [63-82] Spécificité = 97,8 % [82-95] VPP = 93,2 % [85-98] VPN = 90 % [86-93]</p> <p>FemtoLab <i>H. pylori</i> (IEA, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 88,3 % [80-94] Spécificité = 94,8 % [91-97] VPP = 87,4 % [79-93] VPN = 95,2 % [92-98] (Analyse réalisée sur 325 patients)</p> <p>Sensibilité et VPN du Femtolab significativement plus élevées que celles du HpSA.</p> <p>Résultats selon un seuil déterminé par courbes ROC : amélioration non significative de la sensibilité des deux tests.</p> <p>Autres résultats :</p> <p>TRU¹³C (solution, 75 mg, seuil : 5 ‰) : Sensibilité = 98,9 % Spécificité = 99,5 % VPP = 98,9 % VPN = 99,5 % Résultats sans IC. Sensibilité du TRU¹³C significativement plus élevée.</p>
Wu <i>et al.</i> , 2006 (53) Taiwan	Groupe post-éradication (>2 mois) : 67 patients (47 hommes et 20 femmes) 53,5±14,1 ans [19-88 ans]	NR	<p>ImmunoCard STAT! HpSA (immunochromatographie, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 100 % Spécificité = 92,0 % [86,9-97,1] VPP = 81,0 % [73,6-88,4] VPN = 100 % (Analyse réalisée sur 67 patients)</p> <p>Autres résultats :</p> <p>TRU¹³C : Sensibilité = 94,1 % [88,5-99,7] Spécificité = 92,0 % [85,6-98,4] VPP = 80,0 % [70,4-89,6] VPN = 97,9 % [94,5-100] Sensibilité et spécificité des tests comparables.</p>

3.3.2 Chez l'enfant

► Présentation des études originales sélectionnées et analyse critique (cf. Annexe 12)

Trois études publiées entre 2003 et 2018 incluant une population pédiatrique ont été sélectionnées pour l'analyse. Il s'agissait d'études réalisées selon un schéma complet apparié (le test index et le test de référence sont appliqués à chaque patient). Seule une étude (66) était prospective et monocentrique, les deux autres ne renseignaient pas leur protocole.

Ces études avaient pour objectif l'évaluation de l'exactitude diagnostique d'un ou plusieurs tests de recherche d'antigène fécal en post-traitement.

Caractéristiques des patients

Âge

La moyenne d'âge des patients inclus dans les deux études (66, 67) renseignant ce critère se situait autour de 10,5 ans (min : 10,3 ans-max : 10,8 ans]. L'autre étude indiquait seulement avoir inclus des patients entre 8 et 14 ans. Le sex-ratio des patients inclus dans la seule étude (66) renseignant ce critère était de 0,72 en faveur des filles.

Contexte du traitement antibiotique et de la recherche de l'éradication de l'infection à *H. pylori*

Les patients positifs pour *H. pylori* selon le résultat du test de référence composite recevaient un traitement d'éradication puis une endoscopie était réalisée dans un délai variable selon les études, afin de contrôler l'éradication de la bactérie.

Caractéristiques des tests de recherche d'antigène fécal et seuils utilisés dans les études sélectionnées

Différents tests de recherche d'Ag fécal avaient été évalués dans ces études avec deux seuils différents et un mode de lecture par bandes. En effet, une étude (68) évaluait un test immuno-enzymatique (IEA) basé sur des anticorps polyclonaux avec un seuil de positivité de 0,160³⁵, une étude (66) utilisait un test IEA basé sur des anticorps monoclonaux avec un seuil de positivité de 0,150 et enfin, une étude (67) comparait un test IEA polyclonal (seuil à 0,160) vs un test rapide immunochromatographique monoclonal (lecture par bandes).

Test de référence composite utilisé et biopsies réalisées

Une seule (67) des trois études analysées utilisait un test de référence sur biopsies gastriques combinant la culture, l'histologie et le test rapide à l'uréase. Les deux autres études (66, 68) combinaient la culture et l'histologie.

Ainsi, un patient était considéré comme encore infecté (c'est-à-dire non guéri) si la culture était positive et/ou si le test rapide à l'uréase et l'examen histologique étaient positifs pour la première étude (67) ou si la culture et l'examen histologique étaient positifs pour une étude (68) et enfin, si la culture et/ou l'examen histologique étaient positifs pour la dernière étude (66).

La définition du statut non infecté correspondait à une négativité des deux (66, 68) ou trois tests (67) du test de référence composite.

Pour chaque étude, lors de l'endoscopie, des biopsies ont été prélevées au niveau de l'antrum et du corps de l'estomac mais le nombre de prélèvements différaient selon les études.

Deux des trois études sélectionnées (66, 68) n'avaient donc pas utilisé le test de référence composite (culture + histologie + test rapide à l'uréase) défini dans le PICOT (cf. chapitre 2.1), mais faute de littérature identifiée, ces études ont été sélectionnées car elles répondaient néanmoins aux autres critères de sélection.

Hétérogénéité des études

Ainsi, ces études présentaient des éléments d'hétérogénéité entre elles :

- hétérogénéité des tests de recherche d'antigène fécal évalués ;
- hétérogénéité des seuils de positivité et du mode de lecture des tests évalués ;
- hétérogénéité du test de référence composite ;

³⁵ Les échantillons avec des valeurs d'absorbance supérieures à 0,160 pour une longueur d'onde de 450 nm étaient considérés comme positifs.

- hétérogénéité du nombre de biopsies prélevées pour le test de référence composite ;
- hétérogénéité de l'interprétation du statut non infecté des patients.

► Qualité méthodologique des études

La qualité méthodologique de ces études a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés du QUADAS 2 (cf. Annexe 7) à l'évaluation du test de recherche d'antigène fécal. Cette grille du QUADAS 2 distingue trois niveaux de risque de biais et quatre domaines de risque de biais (cf. chapitre 3.1.1.1).

En ce qui concerne le risque de biais de sélection des patients :

- une étude (66) seulement spécifiait avoir inclus ses patients de façon consécutive, les deux autres études (67, 68) ne renseignaient pas leur protocole ;
- une étude (68) n'avait exclu de l'analyse aucun patient inclus dans l'étude, tandis que les deux autres études (66, 67) reportaient un taux d'exclusion autour de 9 % ; les raisons de ces exclusions ont été explicitées par les auteurs d'une de ces deux études (66) ; pour ces deux études, la gestion de ces exclusions n'a pas été réalisée de façon adéquate car ils ont été exclus de l'estimation des caractéristiques intrinsèques du test et aucune étude de sensibilité n'a été réalisée.

Au total, concernant le risque de biais de sélection des patients, une étude (67) présentait un risque élevé et les deux autres (66, 68) un risque incertain (cf. Tableau 11).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test index :

- aucune de ces études ne renseignait avoir réalisé une lecture de chacun des tests (test index et test de référence composite) en insu des résultats des autres tests ;
- chacune des études analysées avait utilisé un seuil défini au protocole pour interpréter le résultat du test index.

Au total, concernant le risque de biais lié au test index, ces trois études présentaient un risque incertain (cf. Tableau 11).

En ce qui concerne le risque de biais lié au test de référence :

- aucune de ces études ne renseignait avoir réalisé une lecture de chacun des tests (test index et test de référence composite) en insu des résultats des autres tests ;
- seulement une des trois études sélectionnées (67) avait utilisé le test de référence composite (culture + histologie + test rapide à l'uréase) défini dans le PICOT (cf. chapitre 2.1) et définissait de manière appropriée les patients « non infectés ».

Au total, concernant le risque de biais lié au test de référence, deux études (66, 68) présentaient un risque élevé, et la dernière (67), un risque incertain (cf. Tableau 11).

En ce qui concerne le risque de biais associé à la procédure de vérification :

- chacun des patients inclus dans ces quatre études avait reçu à la fois le test index et le test de référence composite ;
- le délai de réalisation entre le test index et le test de référence était approprié dans deux études (66, 68) et une (67) ne renseignait pas cette information.

Au total, concernant le risque de biais associé à la procédure de vérification, une étude (67) présentait un risque de biais incertain et les deux autres un risque faible (cf. Tableau 11).

En conclusion de l'analyse méthodologique des trois études sélectionnées, chacune d'entre elles présentait un risque de biais élevé pour un des quatre domaines de risque analysés avec la grille du QUADAS 2. Deux d'entre elles (66, 68) présentaient un risque de biais faible pour un domaine. Dans les autres cas, le risque de biais était incertain (cf. Tableau 11).

► Résultats

Taux d'éradication de l'infection par *H. pylori*

Le taux d'éradication de l'infection par *H. pylori* chez les patients inclus dans ces études variait d'environ 73 à 86 % (cf. Tableau 12 et Tableau 29).

Résultats de sensibilité et spécificité

Une étude (68) a évalué l'exactitude diagnostique d'un test immuno-enzymatique (IEA) basé sur des anticorps polyclonaux sur 62 patients et a montré des résultats de sensibilité et de spécificité respectivement de 88,9 % et 96,2 % avec un manque de précision de l'estimation de la sensibilité (intervalle de confiance très large). Le test de référence utilisé combinait la culture et l'histologie (cf. Tableau 12 et Tableau 29).

La deuxième étude (67), ayant évalué à la fois un test rapide immunochromatographique basé sur des anticorps monoclonaux et un test IEA basé sur des anticorps polyclonaux sur un faible effectif (33 patients), a montré les mêmes résultats de sensibilité et de spécificité pour les deux tests, respectivement de 88,9 % et 91,7 % comparé aux résultats du test de référence (culture + histologie + test rapide à l'uréase). Dans cette étude, l'estimation de la sensibilité et de son intervalle de confiance des deux tests évalués était strictement similaire aux résultats de l'étude précédente (cf. Tableau 12 et Tableau 29).

La dernière étude (66) a évalué l'exactitude diagnostique d'un test de recherche d'Ag fécal immuno-enzymatique basé sur des anticorps monoclonaux sur 101 patients et a montré des résultats de sensibilité et de spécificité respectivement de 100 % et 92 % comparé aux résultats de la culture et/ou de l'histologie (cf. Tableau 12 et Tableau 29).

Tableau 11. Risque de biais associés aux études diagnostiques évaluant le test de recherche d'Ag fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection par *H. pylori* chez l'enfant.

Publications	Domaine 1 Risque de biais associés à la procédure de sélection des patients	Domaine 2 Risque de biais associés au test à évaluer « recherche Ag fécal »	Domaine 3 Risque de biais associés au test de référence composite	Domaine 4 Risque de biais associés à la procédure de vérification
Gosciniak <i>et al.</i> , 2003 (68) Pologne	≈	≈	☒	✓
Yang <i>et al.</i> , 2008 (67) Corée	☒	≈	≈	≈
Moubri <i>et al.</i> , 2018 (66) Algérie	≈	≈	☒	✓

Risque de biais : faible : ✓ ; incertain : ≈ ; élevé : ☒

Tableau 12. Principaux résultats des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant.

Auteur, année, pays	Effectif/âge moyen	Taux d'éradication	Résultats
Gosciniak <i>et al.</i> , 2003 (68) Pologne	62 patients infectés [8-14 ans]	85,5 % (53/62 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) (référence= culture et histologie) : Sensibilité = 88,9 % [51,8-99,7] ³⁶ Spécificité = 96,2 % [87-99,5] VPP = 80 % VPN = 98 % (Analyse réalisée sur 62 patients)
Yang <i>et al.</i> , 2008 (67) Corée	37 patients infectés 10,3±5,1 ans [2-17 ans]	72,7 % (24/33 patients)	Premier Platinum HpSA test (IEA, Ac polyclonaux) : Sensibilité = 88,9 % [51,8-99,7] ³⁷ Spécificité = 91,7 % [73-99] VPP = 80 % VPN = 95,7 % (Analyse réalisée sur 33 patients) ImmunoCard STAT! HpSA (immunochromatographie, Ac monoclonaux) : Sensibilité = 88,9 % [51,8-99,7] ³⁸ Spécificité = 91,7 % [73-99] VPP = 80 % VPN = 95,7 %
Moubri <i>et al.</i> , 2018 (66) Algérie	158 enfants inclus (92 filles, 66 garçons) 10,8 ans [5,2-15,9 ans] 110 enfants traités	78,2 % (110 enfants)	IDEIA Hp StAR (IEA, Ac monoclonaux) : Résultats avec TRUM comme test de référence : Sensibilité = 78,6 % [58,5-91] Spécificité = 100 % [93,8-100] VPP = 100 % [81,5-100] VPN = 92,4 % [83,6-96,9] Résultats avec culture et/ou histologie comme test de référence : Sensibilité = 100 % [81,5-100] Spécificité = 92,8 % [84,4-97] VPP = 78,6 % [58,5-91] VPN = 100 % [94,1-100] (Analyse réalisée sur 101 patients)

³⁶ Calcul IC :

<http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=8&b=2&c=1&d=51&Conf=0.95>

³⁷ Calcul IC :

<http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=8&b=2&c=1&d=51&Conf=0.95>

³⁸ Calcul IC :

<http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=TestEvaluation&Test=TestName&a=8&b=2&c=1&d=51&Conf=0.95>

4. Résultats de l'évaluation : synthèse du point de vue des professionnels

4.1.1 Organismes professionnels consultés

Six organismes ont été consultés :

- le Collège de la médecine générale (CMG) ;
- le Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE) ;
- le Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP) ;
- le Conseil national professionnel d'inféctiologie - Fédération française d'inféctiologie (CNP-FFI) ;
- le Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNP-BAIHH) ;
- le Centre national de référence des campylobacters et des hélicobacters (CNRCH).

La consultation s'est déroulée entre le 18 février 2019 et le 11 mars 2019 au moyen d'un questionnaire adressé à chacun des organismes professionnels. Cette consultation invitait chaque organisme professionnel à :

- mentionner toute publication omise répondant aux critères de sélection définis dans les PICOT (cf. chapitre 2.2.2) ;
- commenter l'analyse médicale et méthodologique conduite dans ce rapport ;
- répondre à des questions concernant les caractéristiques des trois tests diagnostiques évalués.

Les réponses au questionnaire figurent *in extenso* en Annexe 13 du rapport. Ne figure ci-dessous que la synthèse des principaux commentaires.

4.1.2 Synthèse des réponses

Parmi les six organismes professionnels (OP) interrogés, cinq ont répondu aux questions posées. Il s'agit du CMG, du CNP-HGE, du CNP-FFI, du CNP-BAIHH et du CNRCH. Le CNPP n'a pas répondu aux sollicitations de la HAS (malgré deux relances).

► Le dépistage de l'infection à *H. pylori* à l'aide du TRU¹³C ou de la recherche d'antigène fécal chez les adultes asymptomatiques à risque d'infection

- **En ce qui concerne l'absence d'études identifiées par la HAS, qui auraient évalué le TRU¹³C ou le test de recherche d'antigène fécal dans cette population :**

Les OP ont répondu soit ne pas en avoir connaissance non plus, soit qu'il n'en existait pas. Le CNP-HGE a néanmoins précisé que « sans exclure un effet éventuel du statut clinique sur les performances diagnostiques de l'infection par *H. pylori*, *a priori* peu probable, la comparaison des avantages et inconvénients en général des trois techniques semble justifiée ».

- **En ce qui concerne la validité du TRU¹³C dans cette indication :**

Le CMG, le CNP-HGE, le CNP-FFI et le CNRCH considèrent le TRU¹³C comme valide et performant dans cette indication. Le CNRCH indique que le TRU¹³C est considéré comme le meilleur test non invasif (VPP et VPN excellentes). Le CNP-HGE rappelle que la réalisation d'une gastroscopie reste nécessaire en cas de résultat positif afin d'évaluer la nature des lésions endoscopiques et anatomopathologiques.

Selon le CNRCH, la réalisation du TRU¹³C ne pose pas de problème de conservation (transport à température ambiante) à condition que les tubes soient bien fermés. Le CNP-HGE rappelle l'innocuité du test mais considère sa réalisation contraignante. Le CMG indique que sa réalisation pose exceptionnellement des difficultés chez des patients « insuffisant respiratoire » et/ou anxieux.

Le CMG, le CNP-HGE et le CNRCH considèrent que l'acceptabilité des patients est bonne pour ce test. Le CNRCH précise que ce test peut être utilisé chez la femme enceinte et chez l'enfant en âge de comprendre comment souffler dans un tube. Néanmoins, le CNP-HGE indique que la procédure de ce test le rend plus difficile à réaliser chez le jeune enfant, ou en cas de difficultés de compréhension. Par ailleurs, ce test nécessite de réaliser les différentes étapes avec notamment une contrainte de temps.

- **En ce qui concerne les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la sérologie :**

Le CNP-HGE et le CNRCH indiquent, comme avantage du TRU¹³C, la détection d'une infection active contrairement à la sérologie qui peut rester positive en cas d'infection ancienne. Sur les performances diagnostiques, les positions des OP sont un peu différentes : le CMG indique une meilleure sensibilité et spécificité du TRU¹³C ; le CNP-FFI considère que la spécificité seule du TRU¹³C dans cette indication est supérieure à la sérologie (ce qui doit pouvoir éviter de réaliser des endoscopies inutiles) ; et le CNP-HGE estime que la spécificité du TRU¹³C est probablement identique en cas de test sérologique performant (il rappelle également que, dans cette indication, une sensibilité élevée est surtout recherchée, et qu'elle ne semble pas différente de la sérologie). Le CNRCH, le CNP-HGE et le CNP-BAIHH citent comme autre avantage, le caractère non invasif du TRU¹³C contrairement à la sérologie qui nécessite une ponction sanguine.

Le CMG et le CNP-HGE citent comme inconvénient du TRU¹³C par rapport à la sérologie, son coût. Le CNP-HGE et le CNRCH rappellent que la procédure de ce test est plus contraignante que la sérologie. Le CNRCH et le CNP-BAIHH précisent que ce test est pratiqué ou envoyé dans des laboratoires spécialisés. Le CNP-HGE rappelle que la sensibilité du TRU¹³C est nettement diminuée par la prise d'antibiotiques au cours des quatre semaines précédentes ou d'IPP au cours des deux semaines précédentes ainsi qu'en cas de gastrectomie partielle (contre-indication du TRU¹³C), contrairement à la sérologie.

- **En ce qui concerne la recherche d'Ag fécal :**

Le CMG, le CNP-HGE, le CNP-FFI et le CNRCH considèrent le test de recherche d'antigène fécal comme valide et performant dans cette indication. Le CNRCH considère que les performances du test de recherche d'Ag fécal sont presque aussi bonnes que le TRU¹³C. Le CNP-FFI précise cependant que les performances des différents tests de recherche d'Ag fécal ne sont pas toutes égales. Le CNP-HGE rappelle que la réalisation d'une gastroscopie reste nécessaire dans cette indication en cas de résultat positif (comme pour les autres tests non invasifs) afin d'évaluer la nature des lésions endoscopiques et anatomopathologiques.

Concernant les conditions de réalisation du test, le CNP-HGE indique qu'il s'agit d'un test non invasif, qui impose simplement le recueil des selles, mais nécessite une conservation particulière des selles, ce qui rend le transport onéreux, mais le test pourrait être pratiqué aisément dans un laboratoire de biologie régional après conservation adéquate des selles au laboratoire. Le CNP-BAIHH évoque également cette difficulté de recueil des selles et de leur conservation au froid (une mauvaise conservation des selles se traduit par une dégradation de l'Ag fécal et donc par une baisse de la sensibilité). Le CNP-HGE rappelle que le test de recherche d'Ag fécal nécessite aussi de s'abstenir de prise récente d'IPP ou d'antibiotique.

Le CMG et le CNP-FFI indiquent que l'acceptabilité du test de recherche d'Ag fécal par les patients est un peu moins bonne que celle du test respiratoire. Néanmoins, le CNP-HGE précise que l'expérience est limitée en France, mais qu'il a connaissance de la réalisation de ce test dans certains hôpitaux publics avec apparemment satisfaction (travail de mémoire de DES de gériatrie à Dijon, non publié). Par ailleurs, le CMG ajoute que le test de recherche d'Ag fécal est plus une alternative au test respiratoire pour les rares patients incapables de souffler lors du test.

- **En ce qui concerne les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport à la sérologie :**

Le CMG indique une meilleure spécificité et sensibilité pour les tests les plus performants. Le CNP-HGE considère que « les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport à la sérologie recourent ceux du test respiratoire, à ceci près, que le test fécal est plus commode à réaliser pour le patient, en particulier le sujet très âgé ou ayant des difficultés de compréhension ». Le CNRCH précise que la recherche d'Ag fécal est potentiellement réalisable au coup par coup contrairement à la sérologie faite habituellement en série. Un autre avantage est que les laboratoires d'analyses médicales pourront réaliser eux-mêmes les tests sans avoir potentiellement à les transmettre à un laboratoire spécialisé. Enfin, le CNP-FFI considère qu'il n'y a pas d'avantage en France.

Le CMG considère le coût du test de recherche d'Ag fécal comme un inconvénient comparé à la sérologie. Le CNP-BAIHH indique que la sérologie a l'avantage d'être réalisée sur la ponction sanguine faite au laboratoire. Le CNRCH évoque la conservation à +4°C des échantillons de selles et le problème d'acceptabilité chez l'adulte de donner ses selles.

- **En ce qui concerne les avantages et inconvénients du TRU¹³C par rapport à la recherche d'Ag fécal (ou inversement) :**

En plus des avantages et inconvénients de ces deux tests cités ci-dessus, le CNP-HGE ajoute que le test respiratoire utilise un médicament (urée marquée), certes sans danger, mais dont l'ingestion est nécessaire, alors que le test fécal est réalisé directement sur les selles émises par le patient. Par rapport au test respiratoire, le test serait *a priori* moins coûteux (EIA sur selles).

- **En ce qui concerne la mise à disposition de deux ou trois examens :**

Le CMG, le CNP-BAIHH et le CNRCH sont plutôt favorables à la mise à disposition *via* un remboursement des trois examens dans cette indication (c'est-à-dire TRU¹³C et Ag fécal en plus de la sérologie). Le CMG et le CNRCH considèrent que chaque test a une utilisation plutôt spécifique. Le CNRCH estime qu'il y a un risque limité que les trois tests soient prescrits en même temps. Le CNP-FFI propose un algorithme simple avec le TRU¹³C en première intention et la sérologie en alternative en cas de non-indication du TRU¹³C (prise d'IPP ou d'antibiotiques). Le CNP-HGE n'est pas favorable au remboursement du TRU¹³C et de la recherche d'Ag fécal. Il estime que « la sérologie, à condition d'utiliser un test garantissant des performances équivalentes aux deux autres tests, reste le meilleur examen dans les indications retenues chez les patients sans symptôme digestif, en raison de son excellente sensibilité, de sa simplicité et disponibilité et de son faible coût. En raison de sa sensibilité élevée, la sérologie permet aussi de redresser le diagnostic en cas de résultats faussement négatifs des autres tests dans des circonstances particulières (IPP, antibiotiques, hémorragie digestive, faux négatifs de la culture ou de l'examen histologique...). S'agissant des indications des tests non invasifs en diagnostic primaire chez l'adulte (pas d'indication chez l'enfant en dehors du PTI très rare), les prévalences plus élevées de l'infection à *H. pylori* par rapport à la population générale dans les indications retenues les plus fréquentes (antécédents personnels d'ulcère ou antécédents familiaux de cancer gastrique), devraient limiter le risque de faux positif ».

- **En ce qui concerne les différentes techniques publiées :**

Le CNRCH indique un avantage net en matière de sensibilité et de spécificité pour les tests utilisant des anticorps monoclonaux. Il estime que les tests ELISA constituent la référence mais les tests immunochromatographiques dernière génération donnent de bons résultats (ex : Bionexia-bioMérieux, sensibilité et spécificité > 92 %). Le CNP-HGE précise que les deux études analysées dans ce rapport, ayant comparé les deux types d'anticorps montrent des résultats peu différents mais avec une tendance en faveur de la supériorité des anticorps monoclonaux (FemtoLab), ce qui va dans le sens des recommandations internationales citées dans le rapport. Néanmoins, le niveau de preuve leur paraît faible.

► **Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* par amplification génique associé à la recherche de mutations entraînant la résistance aux antibiotiques (dans trois indications : patients adultes à risque asymptomatiques et positifs pour le test de dépistage, patients à « risque élevé » et enfants)**

- **En ce qui concerne l'absence d'études identifiées par la HAS (hormis une chez l'enfant) réalisant le test de référence (culture + histologie + test rapide à l'uréase) pour évaluer la recherche de la bactérie et de ses résistances :**

Les OP confirment ne pas avoir connaissance non plus de telles études³⁹. Le CNRCH explique que le test rapide à l'uréase manque de sensibilité et que la plupart des études compare la PCR aux gold standard que sont la culture et l'histologie⁴⁰. Le CNP-HGE estime que sans exclure un effet éventuel du statut clinique sur les performances diagnostiques de l'infection par *H. pylori*, a priori peu probable, la comparaison des avantages et inconvénients en général des différentes techniques, incluant la PCR, semble justifiée.

- **En ce qui concerne la validité de l'amplification génique pour la détection de *H. pylori* :**

Le CNP-FFI, le CNP-BAIHH, le CNP-HGE et le CNRCH considèrent l'amplification génique (= la PCR) pour la détection de *H. pylori* comme valide dans les trois indications. La sensibilité et la spécificité de la PCR sont estimées de très bonnes à excellentes par les OP lorsque ce test est réalisé sur les biopsies gastriques. Le CNP-HGE estime que les cinq études réalisées chez l'adulte sélectionnées dans ce rapport sont hétérogènes, et sans test de référence suivant la définition retenue dans le PICOT, mais restent toutefois pertinentes de leur point de vue. Il considère également que la faible VPP estimée dans la seule étude sélectionnée dans ce rapport menée chez l'enfant en France est expliquée par une faible prévalence de l'infection dans la population pédiatrique (habituelle en France).

Le CNP-HGE indique que la conservation des biopsies ne nécessite pas de précaution particulière, à l'inverse de la culture. Le CNP-HGE et le CNRCH précisent que la plupart des laboratoires d'analyses médicales sont équipés d'appareils de PCR adaptés à l'utilisation de ces kits de PCR qui sont ou peuvent être automatisables facilement (en particulier les formats de PCR en temps réel).

Le CNRCH ajoute que la culture n'est disponible que dans un nombre limité de centres, ce qui renforce l'intérêt de la PCR.

- **En ce qui concerne les avantages et inconvénients de l'amplification génique par rapport à la culture pour la détection de *H. pylori* :**

Les OP citent comme avantages de la PCR par rapport à la culture, une meilleure sensibilité, une facilité d'accès et des conditions de réalisation plus faciles (pas de milieu de transport spécifique, technique automatisée, résultat rapide). Le CNP-HGE rappelle que la nécessité d'un milieu de transport spécifique et d'un acheminement rapide au laboratoire (dans les 48 heures) crée des contraintes limitant l'accès à la culture, d'autant plus que le nombre de centres la pratiquant en routine reste limité. Le CNRCH précise par ailleurs, que la culture est lente (10-12 jours pour rendre un résultat négatif) et peut être faussement négative dans 3 à 10 % des cas (*versus* PCR ou histologie), même dans des laboratoires experts.

Le CNP-HGE et le CNRCH rappellent que la détection de *H. pylori* par PCR est associée à la détection des mutations associées à la résistance d'un nombre limité de molécules (macrolides essentiellement).

³⁹ À noter que le CNP-BAIHH a cité deux références, mais anciennes et hors période de recherche.

⁴⁰ Faute d'études répondant au critère initialement prévu, qui incluait effectivement le test rapide à l'uréase, les études finalement retenues utilisaient justement comme test de référence la culture avec ou sans l'histologie.

Selon le CNP-BAIHH, les contraintes techniques, la nécessité de temps et de compétences microbiologiques ainsi que le manque de sensibilité de la culture font qu'elle est souvent abandonnée par les laboratoires.

- **En ce qui concerne la validité de la recherche de mutations entraînant la résistance à la clarithromycine :**

Le CMG, le CNP-HGE, le CNP-FFI et le CNRCH considèrent cette technique lorsqu'il s'agit de détecter la résistance à cet antibiotique, comme valide dans les trois indications.

Selon le CNRCH, certains cas de double population (sensible et résistance) *in vivo* sont possibles et dans de rares cas non détectés par PCR. Ce phénomène est cependant marginal. De plus, il existe également lorsque le diagnostic est réalisé par culture combinée à un antibiogramme. Le CNP-BAIHH évoque également ce problème d'hétérorésistance.

Le CNRCH ajoute qu'une crainte pourrait être de voir émerger au sein des souches de *H. pylori* de nouvelles mutations de résistance (voire un autre mécanisme de résistance), non détectées par les kits de PCR utilisés, risque qui lui semble néanmoins limité (pas d'émergence de nouveaux mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *H. pylori* observés au CNRCH depuis 20 ans).

- **En ce qui concerne les avantages et inconvénients de la recherche des mutations par rapport à la réalisation d'un antibiogramme pour la détection de résistance aux antibiotiques :**

Le CMG, le CNP-BAIHH et le CNRCH citent comme avantage de cette technique de PCR, sa facilité de réalisation comparée à la réalisation d'un antibiogramme. Le CNP-BAIHH évoque également sa meilleure sensibilité.

Le CNP-FFI et le CNRCH évoquent comme inconvénient de la PCR le nombre limité d'antibiotiques testés. Le CNP-FFI ajoute qu'elle pourrait être mise en défaut en cas de modification de l'épidémiologie moléculaire de la résistance à la clarithromycine puisque seulement quelques mutations sont recherchées.

Le CNP-BAIHH cite comme autre inconvénient de la PCR, le risque de contamination d'ADN (risque faible si équipe formée et bien organisée [salles de pré-PCR]).

- **En ce qui concerne le remplacement complet de la culture suivie d'un antibiogramme par l'amplification génique et la détection des mutations :**

Le CMG, le CNP-BAIHH et le CNRCH considèrent que la PCR va remplacer complètement la culture suivie d'un antibiogramme dans ces trois indications en première intention (sauf dans les laboratoires de références selon le CNP-BAIHH). Le CNP-HGE est également favorable au remboursement de la PCR dans ces indications pour le choix du traitement de première ligne basé sur la sensibilité à la clarithromycine. Selon le CNRCH, le but est d'éliminer les 20 % de cas de résistance à cet antibiotique (taux de résistance primaire, données 2018 du CNRCH) afin d'avoir une excellente efficacité de la trithérapie (IPP + amoxicilline + clarithromycine) avec en plus un impact positif potentiel plus limité sur le microbiote digestif comparé aux traitements probabilistes.

Le CNP-HGE rappelle que la culture reste la méthode de référence pour caractériser précisément les souches infectantes (pathogénicité, virulence...), et pour pratiquer un antibiogramme testant la sensibilité de la souche à tous les antibiotiques, en particulier en cas d'échec des traitements de première et deuxième ligne recommandés.

Le CNP-FFI considère que la PCR ne doit pas remplacer la culture suivie d'un antibiogramme lorsque cela est possible pour le laboratoire. Il estime « qu'il est indispensable de maintenir la réalisation de culture et d'antibiogramme pour suivre l'épidémiologie de la résistance sur l'ensemble du territoire et dans des structures non expertes. La réalisation d'antibiogramme uniquement dans des centres experts crée un biais de recrutement entraînant une surévaluation de la résistance aux antibiotiques puisqu'ils centraliseront les prélèvements des patients en échec d'éradication. Par ailleurs, la réalisation de cultures et d'antibiogramme dans les CHU, CHG et les

grosses structures de laboratoire de ville privé est nécessaire pour créer ou maintenir les compétences techniques nécessaires à la réalisation de ces examens qui restent indispensable et incontournable en cas de résistance secondaire ou d'échec thérapeutique ».

- **En ce qui concerne l'absence d'études identifiées par la HAS, évaluant la recherche de mutations de résistance à la lévofloxacine :**

Le CMG, le CNP-HGE et le CNP-FFI n'ont pas connaissance d'études évaluant la PCR associée à une recherche de résistance à la lévofloxacine et répondant aux critères de sélection du PICOT. Le CNP-HGE, le CNP-FFI et le CNRCH évoquent les limites de cette technique liées à la grande variabilité des mutations conférant la résistance à la lévofloxacine qui ne sont pas toutes détectées par la PCR. Le CNRCH cite également l'absence de kit temps réel commercial actuellement disponible. Le CNP-BAIHH a cité trois études dont une également citée par le CNRCH⁴¹.

- ▶ **Le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* à l'aide du test de recherche d'antigène fécal (adultes et enfants)**

- **En ce qui concerne la validité de cet examen dans cette indication :**

Le CNP-HGE et le CNRCH considèrent le test de recherche d'antigène fécal comme valide dans cette indication.

Le CNP-BAIHH et le CNRCH évoquent une meilleure acceptabilité du test de recherche d'Ag fécal chez l'enfant comparé à l'adulte.

- **En ce qui concerne les avantages et inconvénients du test de recherche d'Ag fécal par rapport au TRU¹³C :**

Le CMG, le CNP-HGE, le CNP-BAIHH et le CNRCH considèrent que, pour les rares cas (enfant et/ou sujet âgé ou avec des difficultés de compréhension) où le TRU¹³C se révèle difficile ou impossible à effectuer, la recherche d'AG fécal serait alors une alternative.

Le CNP-HGE évoque le fait que les performances diagnostiques du test de recherche d'antigène fécal semblent plus hétérogènes et parfois inférieures à celles du test respiratoire, mais globalement satisfaisantes chez l'adulte et l'enfant. Le CNP-BAIHH cite aussi le risque d'une plus faible sensibilité.

Le CNRCH propose les mêmes réponses qu'en dépistage de l'infection.

- **En ce qui concerne la mise à disposition de deux examens :**

Le CNP-BAIHH et le CNRCH sont favorables à la mise à disposition *via* un remboursement du test de recherche d'Ag fécal dans le contrôle de l'éradication, en plus du remboursement du TRU¹³C. Le CMG dit y être favorable si le test de recherche d'Ag fécal est moins couteux que le TRU¹³C, sinon il le propose en recours.

Le CNP-HGE considère relative la nécessité de disposer d'un deuxième test de contrôle d'éradication remboursé.

- **En ce qui concerne les différentes techniques publiées :**

Le CNRCH propose la même réponse qu'en dépistage de l'infection.

⁴¹ Ces trois études citées ne répondaient pas aux critères de sélection du PICOT établis dans ce rapport : une étude correspondait à une étude de prévalence de l'antibiorésistance, une autre n'incluait que des biopsies positives pour *H. pylori* et la dernière utilisait comme test de référence le test rapide à l'uréase.

► Autres questions

De façon globale, les parties prenantes estiment que le document transmis reflète les données publiées dans la littérature mais le CNRCH suggère d'ajouter quelques informations de contexte et a effectué quelques remarques et corrections concernant le document transmis pour relecture⁴².

Le CNRCH a fait une remarque concernant le test de référence « culture + histologie + test rapide à l'urée » défini dans le PICOT. Il considère que le test rapide à l'urée manque de sensibilité en routine et de ce fait, utiliser ce test dans la référence est à son avis trop sévère et source de biais dans les évaluations des performances des tests diagnostiques et dans l'analyse de la littérature tout au long du rapport⁴³.

Le CNRCH insiste sur l'importance d'une mise à remboursement de la PCR qui pourrait changer (et avoir un impact) sur la prise en charge du patient dans la mesure où on essaye de diminuer l'utilisation des antibiotiques, de mieux cibler, et ainsi de préserver le microbiote. Il ajoute que la culture n'est disponible que dans un nombre limité de centres ce qui renforce l'intérêt de la PCR, en particulier les formats de PCR en temps réel automatisables facilement.

Le CNP-FFI estime que la culture avec antibiogramme ne nécessite aucune technologie ou matériel non déjà présent dans l'ensemble des laboratoires de biologie français. Par ailleurs, de nombreux microbiologistes de terrain s'accordent pour dire que la réalisation d'antibiogramme n'est pas plus complexe que pour d'autres bactéries, elle est seulement plus longue. Il existe des milieux de transport de biopsies adaptés sans avoir recours à la carboglace comme cela est indiqué dans le rapport⁴⁴. Il semblerait que la non-promotion de la réalisation des antibiogrammes d'*H. pylori* dans la pratique courante soit le fait de personnes désirant s'approprier le monopole de la culture entraînant une perte des compétences de bactériologistes déjà familiarisés avec cette culture. Il précise également que la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF) est particulièrement attachée à la réalisation d'antibiogrammes. Une étude récente⁴⁵ montre des taux d'éradication de plus de 90 % avec une bithérapie associant amoxicilline plus IPP. Ce schéma thérapeutique ne comprend pas de clarithromycine et le succès thérapeutique est attribué à l'optimisation de l'usage de l'amoxicilline en augmentant la dose et en fractionnant les prises. Il est probable que ce type de stratégie soit rapidement adopté car efficace, écologique et participant à une logique de bon usage des antibiotiques. Dans ce cas, la stratégie basée sur la détection de la résistance à la clarithromycine par PCR n'aurait aucun sens et la culture serait indispensable pour surveiller l'évolution des taux de résistance à l'amoxicilline bien que ceux-ci soient très bas. L'infection à *H. pylori* est une pathologie bactérienne similaire à toutes les infections bactériennes, elle nécessite une identification, une culture et un usage optimisé des antibiotiques. Dans les autres infections bactériennes comme les mycobactérioses, les techniques moléculaires sont complémentaires aux cultures. Par ailleurs, le CNP-FFI craint que la mise à disposition de multiples techniques de diagnostics non invasifs comme l'antigène fécal présente un risque de mésusage pouvant entraîner une prescription non maîtrisée de traitement probabiliste de 14 jours aux conséquences écologique potentielle lourde.

⁴² Il a été tenu compte de ces remarques.

⁴³ Suite à cette remarque, les études identifiées par la recherche documentaire mais non sélectionnées ont été réexaminées et même en n'incluant pas le test rapide à l'uréase dans le test de référence, aucune ne répondait aux autres critères de sélection.

⁴⁴ Cette partie du contexte sur les conditions de transport a été revue suite aux remarques du CNRCH.

⁴⁵ Tail et al. 2019. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial.

5. Synthèse et conclusion

Ce travail concerne les actes de biologie médicale évoqués dans le travail de la HAS de mai 2017 mais n'ayant pas fait l'objet d'une investigation spécifique et d'un positionnement dans la stratégie diagnostique et de suivi du traitement, établie par ce travail, car non remboursés *via* une inscription sur la NABM.

Il s'agit du test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (TRU ^{13}C), du test de recherche d'antigène fécal et des techniques d'amplification génique pour l'identification d'*H. pylori* couplées à la recherche des mutations de résistance à la clarithromycine dans les indications et populations suivantes :

- pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*⁴⁶, situation dans laquelle seule la recherche des anticorps sériques a été retenue par la HAS et est actuellement remboursée :
 - le TRU ^{13}C ;
 - la recherche d'antigène fécal ;
- pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* associé à la recherche de résistance aux antibiotiques dans les biopsies gastriques pratiquées chez les patients adultes asymptomatiques positifs à l'examen de dépistage (ci-dessus), les patients adultes à « risque élevé »⁴⁷ (pour lesquels n'est pas réalisé l'examen de dépistage), et chez les enfants (chez lesquels il n'y a pas d'étape de dépistage⁴⁸), situations dans lesquelles seule la culture suivie d'un antibiogramme a été retenue par la HAS et est actuellement remboursée, l'évaluation porte sur :
 - les techniques d'amplification génique pour l'identification d'*H. pylori* couplées à la recherche des mutations de résistance à la clarithromycine ;
- pour le contrôle de l'éradication, suite au traitement antibiotique, de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte et l'enfant, situation dans laquelle seul le TRU ^{13}C a été retenu par la HAS et est actuellement remboursé :
 - la recherche d'antigène fécal.

La méthode d'évaluation repose d'une part sur une analyse critique des données de la littérature scientifique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites et d'autre part sur le point de vue des organismes professionnels, recueilli par questionnaire écrit.

5.1 Qualité de la littérature analysée

► Pour les trois tests, une faible qualité globale des études originales analysées

Les estimations d'exactitude diagnostique des trois tests évalués sont issues en majorité d'études de faible niveau de preuve.

En effet, hormis une étude à faible risque de biais évaluant le test de recherche d'antigène fécal dans le contrôle de l'éradication chez l'adulte, les autres études analysées dans ce rapport présentent soit un risque incertain de biais, soit un risque élevé.

⁴⁶ C'est-à-dire : âge < 40-45 ans et apparenté à un patient ayant eu un cancer gastrique ; ou avec antécédent d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori* (y compris avant prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose) ; ou avec purpura thrombopénique immunologique.

⁴⁷ C'est-à-dire : patients avec symptômes orientant vers une pathologie digestive haute notamment : syndrome ulcéreux, dyspepsie chez un patient > 40-45 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme (dont dysphagie, amaigrissement, anémie), anémie ferriprive ou carence en vitamine B12 sans cause trouvée ; patients avec facteurs de risque de cancer gastrique (personnes > 40-45 ans et apparentées à un patient ayant eu un cancer gastrique ; autres facteurs de risque) ; lymphome gastrique du MALT ; intervention bariatrique prévue).

⁴⁸ La stratégie de prise en charge, diagnostique et thérapeutique, de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant est celle de la Société française de pédiatrie de mai 2017.

Il s'agit d'études réalisées selon un schéma complet apparié (le test index et les tests de référence sont appliqués à chaque patient), pour la plupart monocentriques.

Environ la moitié des études sélectionnées n'ont pas inclus leurs patients de façon consécutive ou protocolisée, ou alors ne le spécifient pas.

Pour le dépistage et le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte, le contexte de la réalisation d'une endoscopie est la présence des symptômes de dyspepsie ou n'est pas renseigné. Pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant, ce contexte correspond à des signes cliniques de gastrite. Pour le contrôle de l'éradication, tous les patients infectés ont reçu un traitement d'éradication, soit avant l'inclusion, soit suite à l'inclusion (patients infectés ou diagnostiqués après inclusion).

La majorité des études n'ont pas réalisé une lecture de chacun des tests (test index et les trois tests composant le test de référence combiné) en insu des résultats des autres tests.

La majorité des études analysées n'ont exclu de l'analyse aucun patient inclus dans leur étude, ou reportent des taux d'exclusion inférieur à 10 %. Quelques études reportent des taux d'exclusion bien supérieurs. Pour la plupart de ces études, la gestion de ces exclusions n'a pas été réalisée de façon adéquate.

Pour chacun des tests évalués dans les différentes indications, les études analysées présentent des éléments d'hétérogénéité entre elles (kits évalués, seuils utilisés, nombre de biopsies prélevées pour le test de référence, interprétation du statut infecté/non infecté des patients...).

► **Un rapport d'évaluation technologique également avec des limites méthodologiques**

Ce rapport évalue l'exactitude diagnostique et l'utilité clinique du TRU¹³C pour la détection de l'infection à *H. pylori* chez des patients adultes présentant une dyspepsie non explorée de type ulcéreuse et sans signe d'alarme. La qualité méthodologique de ce rapport s'avère faible (faiblesse méthodologique dans le processus de production, sélection d'études de faible qualité méthodologique et très peu de données sur les caractéristiques de ces études).

5.2 Résultats de l'évaluation pour le dépistage des patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*

► **Données de la littérature**

Il est à noter que faute de littérature identifiée, les études sélectionnées et analysées pour le dépistage de l'infection à *H. pylori* n'ont pas inclus la population cible des personnes ou patients sans symptôme digestif définie dans le PICOT.

Pour ce qui est du TRU¹³C, les cinq études ayant évalué l'exactitude diagnostique de ce test montrent des résultats de sensibilité et spécificité compris entre 93 et 100 %, excepté pour une étude (spécificité estimée à 85,1 %) pour des doses d'urée marquée de 75 mg ou 100 mg.

Le rapport d'évaluation technologique conclut que le TRU¹³C est un test précis avec une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic de l'infection.

Pour ce qui est de la recherche de l'Ag fécal, six études ayant évalué neufs tests de recherche d'antigène fécal montrent des résultats de sensibilité et de spécificité hétérogènes et avec des imprécisions (intervalle de confiance larges) concernant certaines estimations de sensibilité ou de spécificité.

Les estimations de sensibilité de trois tests EIA basés sur des anticorps polyclonaux sur les quatre évalués sont comprises entre 84 et 98,3 %. Les estimations de spécificité de deux de ces quatre tests évalués sont de 92,6 % et 94,4 %. Les autres résultats présentent trop d'incertitudes pour être pris en compte (intervalles de confiance très larges).

Les estimations de sensibilité d'un test EIA basé sur des anticorps monoclonaux sur les trois évalués sont de 93 %. Les estimations de spécificité de deux de ces trois tests évalués sont chacune de 97,6 % (données issues de la même étude). Les autres résultats présentent trop d'incertitudes pour être pris en compte (intervalles de confiance très larges).

Deux autres études évaluent un test immunochromatographique basé sur des anticorps monoclonaux et montrent une sensibilité de 91,3 % et 94,6 % pour une spécificité de 93,5 % et 78,9 %.

Pour ce qui est de la comparaison entre le TRU¹³C et la sérologie, le rapport d'évaluation technologique conclut à une sensibilité comparable et une spécificité plus élevée du TRU¹³C. Une étude ayant évalué à la fois la sérologie et un TRU¹³C, comparé au test de référence composite, n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative.

Pour ce qui est de la comparaison entre d'Ag fécal et la sérologie, une étude ayant évalué à la fois la sérologie et un test de recherche d'Ag fécal, comparé au test de référence composite, n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative.

Pour ce qui est de la comparaison entre d'Ag fécal et un TRU¹³C, deux études ayant évalué à la fois un test de recherche d'Ag fécal et un TRU¹³C, comparé au test de référence composite, n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative.

► Point de vue des organismes professionnels

La synthèse de la position des organismes professionnels ayant répondu (CMG, CNP-HGE, CNP-FFI, CNP-BAIHH et CNRCH) est la suivante :

- les OP considèrent le TRU¹³C et la recherche d'antigène fécal comme valides et performants pour le dépistage de l'infection à *H. pylori* dans cette population de « personnes ou patients adultes à risque mais sans symptômes digestifs » ;
- trois OP sont favorables à la mise à disposition *via* un remboursement de ces deux examens, un OP propose le TRU¹³C en première intention et la sérologie en cas de non-indication du TRU¹³C ; un OP n'est pas favorable à cette mise à disposition car n'apportant pas d'avantages en matière de performances diagnostiques et potentiellement plus onéreuse ;
- les OP ont précisé un certain nombre de points concernant les conditions de réalisation de ces deux examens.

5.3 Résultats de l'évaluation pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* associé à la recherche de résistance aux antibiotiques

► Données de la littérature

Il est à noter que, faute de littérature identifiée, les études sélectionnées et analysées chez l'adulte n'ont pas utilisé le test de référence composite (culture + test de recherche d'antigène fécal + test rapide à l'uréase) défini dans le PICOT.

Pour ce qui est de la détection de la bactérie, quatre études sur cinq chez l'adulte montrent des résultats de sensibilité compris entre 92,4 et 100 % pour les différentes techniques d'amplification génique évaluées. Concernant les résultats de spécificité, quatre études sur cinq montrent des estimations comprises entre 90,1 et 100 %. Les autres résultats d'estimation de sensibilité et de spécificité sont respectivement de 78 % et 80,7 %.

Dans ces études, entre 0 et 20,5 % de cas positifs en PCR ne sont pas détectés par le test de référence utilisé (une majorité de ces cas est en faveur d'une infection à *H. pylori*).

Dans quatre de ces études, moins de 3 % de cas infectés par *H. pylori* sont positifs pour le test de référence mais non détectés par la ou les techniques de PCR utilisées, hormis la dernière étude pour laquelle ce taux s'élevait à 22 %.

Chez l'enfant, une étude montre des résultats de sensibilité et spécificité respectivement de 100 % et 93,2 %. Dans cette étude, 40 % des cas positifs en PCR ne sont pas détectés par le test de référence utilisé.

Pour ce qui est de la détection des mutations de résistance à la clarithromycine, ces mêmes études montrent, que ce soit chez l'adulte ou l'enfant, des résultats de concordance phénotypique/génotypique compris entre 92 et 100 % sauf pour une étude chez l'adulte (corrélation de 83 %).

► Point de vue des organismes professionnels

La synthèse de la position des organismes professionnels ayant répondu (CMG, CNP-HGE, CNP-FFI, CNP-BAIHH et CNRCH) est la suivante :

- ils considèrent les techniques d'amplification génique sur biopsies gastriques valides et performantes pour la détection de l'infection à *H. pylori* et la recherche de résistance à la clarithromycine ;
- quatre OP sont favorables au remplacement de la culture suivie d'un antibiogramme par la PCR tandis qu'un y est opposé.

5.4 Résultats de l'évaluation pour le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori*

► Données de la littérature

Il est à noter que, faute de littérature identifiée, deux études sur les trois sélectionnées et analysées chez l'enfant n'ont pas utilisé le test de référence composite (culture + test de recherche d'antigène fécal + test rapide à l'uréase) défini dans le PICOT.

Chez l'adulte, six études ont évalué l'exactitude diagnostique de différents tests de recherche d'antigène fécal. Quatre d'entre elles ont évalué l'exactitude diagnostique d'un test immuno-enzymatique (EIA) basé sur des anticorps polyclonaux et montrent des résultats de sensibilité compris entre 73,4 et 94 % avec des résultats de spécificité compris entre 88 et 97,8 %. Une d'entre elles a évalué à la fois un test de recherche d'Ag fécal immuno-enzymatique basé sur des anticorps monoclonaux (sensibilité de 88,3 % pour une spécificité 94,8 %) et un test basé sur des anticorps polyclonaux et montre une sensibilité et une valeur prédictive négative significativement plus élevées pour le test utilisant des anticorps monoclonaux. Les résultats des deux autres études semblent en faveur d'une meilleure exactitude diagnostique d'un test rapide immunochromatographique basé sur des anticorps monoclonaux avec des estimations de sensibilité de 92 % et 100 % pour des spécificités respectivement de 100 % et 92 %.

Comparativement au TRU¹³C (comparaison effectuée par cinq des six études), une montre une différence de spécificité en faveur du TRU¹³C tandis qu'une autre montre une sensibilité du TRU¹³C significativement plus élevée, et les trois autres études ne montrent pas de différence significative.

Chez l'enfant, trois études ont évalué l'exactitude diagnostique de différents tests de recherche d'antigène fécal avec des imprécisions (intervalles de confiance larges) sur les estimations de sensibilité de ces tests et également de spécificité pour une étude. Les estimations de spécificité de deux tests immuno-enzymatiques sont de 96,2 % pour un test basé sur des anticorps polyclonaux et de 92,8 % pour un test basé sur des anticorps monoclonaux.

► Point de vue des organismes professionnels

La synthèse de la position des organismes professionnels ayant répondu (CMG, CNP-HGE, CNP-FFI, CNP-BAIHH et CNRCH) est la suivante :

- deux considèrent la recherche d'antigène fécal valide pour le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori*, les trois autres ne se sont pas prononcées ;
- trois OP sont favorables à la mise à disposition *via* un remboursement de cet examen pour le contrôle de l'éradication bien qu'un autre considère cet intérêt comme mineur ;
- les réponses de quatre OP vont dans le sens d'une proposition de la recherche d'antigène fécal en alternative au TRU¹³C en cas d'impossibilité de réaliser ce dernier.

5.5 Conclusion

En ce qui concerne le dépistage des personnes ou patients adultes asymptomatiques à risque d'infection à *H. pylori*, le TRU¹³C et la recherche d'antigène fécal peuvent être utilisés en tenant compte des précisions suivantes :

- contrairement à la sérologie, le TRU¹³C et la recherche de l'Ag fécal ne doivent pas être réalisés en cas de traitement antérieur par antisécrétoire (IPP ou anti-H2) (deux semaines) ou antibiotique (quatre semaines)⁴⁹ ;
- le TRU¹³C ne doit pas être réalisé chez des patients présentant une anxiété par rapport à la réalisation de ce test ou des difficultés de compréhension ;
- pour la réalisation de la recherche de l'Ag fécal, une attention doit être portée sur le choix des réactifs ayant la meilleure exactitude diagnostique (sensibilité et spécificité) car l'évaluation a montré une variabilité de cette exactitude en fonction des réactifs utilisés et sur les conditions de transport des selles ;
- le TRU¹³C et la recherche de l'Ag fécal sont spécifiques des infections actives, alors que la sérologie reste positive après la guérison ;
- pour un patient, seul un examen doit être réalisé (sérologie, TRU¹³C ou recherche de l'Ag fécal).

En ce qui concerne le diagnostic de l'infection à *H. pylori*, associé à la détection de la résistance à la clarithromycine chez les patients adultes asymptomatiques positifs à l'examen de dépistage (ci-dessus), les patients adultes à « risque élevé » et chez les enfants, l'amplification génique permettant de détecter cette bactérie puis les mutations de résistance à cet antibiotique peut être utilisée en tenant compte des précisions suivantes :

- en cas de non-détection de la bactérie, le recours à la culture n'est pas nécessaire ;
- en cas de non-détection de mutation de résistance à la clarithromycine, ce seul résultat suffit, sans réalisation de culture et d'antibiogramme, à prescrire le traitement guidé adéquat ;
- en cas de détection de mutation de résistance à la clarithromycine, la réalisation d'une culture et d'un antibiogramme est alors nécessaire pour détecter une éventuelle résistance à la lévofloxacine avant de prescrire le traitement guidé adéquat.

Pour rappel, en cas d'échec du traitement d'éradication, une culture et un antibiogramme doivent être réalisés (pas de réalisation d'amplification génique dans cette situation).

En ce qui concerne le contrôle de l'éradication, chez les adultes et les enfants, la recherche d'antigène fécal peut être utilisée en tenant compte des précisions suivantes :

- une attention doit être portée sur le choix des réactifs ayant la meilleure exactitude diagnostique (sensibilité et spécificité) car l'évaluation a montré une variabilité de cette exactitude en fonction des réactifs utilisés et sur les conditions de transport des selles ;
- la recherche de l'Ag fécal est surtout intéressante lorsque le TRU¹³C ne peut être réalisé (par exemple, enfant en bas âge, patient avec difficultés de compréhension) ;
- pour un patient, seul un examen doit être réalisé (TRU¹³C ou recherche de l'Ag fécal).

⁴⁹ La HAS précisait en mai 2017 que la sérologie était recommandée dans certaines situations où les deux autres examens sont moins performants : ulcère hémorragique, atrophie gastrique, lymphome du MALT ; ces situations ne correspondent cependant pas au contexte de dépistage des personnes ou patients adultes asymptomatiques à risque.

Liste des tableaux

Tableau 1. Risque de biais associés aux études diagnostiques évaluant le TRU ¹³ C dans le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i>	30
Tableau 2. Principaux résultats d'exactitude diagnostique du TRU ¹³ C dans les quatre études sélectionnées.....	31
Tableau 3. Risque de biais associés aux études diagnostiques évaluant le test de recherche d'Ag fécal dans le dépistage de l'infection par <i>H. pylori</i>	37
Tableau 4. Principaux résultats des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le dépistage de l'infection à <i>H. pylori</i>	38
Tableau 5. Risque de biais associés aux études diagnostiques évaluant la PCR dans le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'adulte.	43
Tableau 6. Principaux résultats des études portant sur la PCR pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'adulte.	44
Tableau 7. Risque de biais associés à l'étude diagnostique évaluant la qPCR dans le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'enfant.	50
Tableau 8. Principaux résultats de l'étude portant sur la qPCR pour le diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'enfant.	50
Tableau 9. Risque de biais associés aux études diagnostiques évaluant le test de recherche d'Ag fécal dans le contrôle de l'éradication chez l'adulte.	54
Tableau 10. Principaux résultats des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i>	54
Tableau 11. Risque de biais associés aux études diagnostiques évaluant le test de recherche d'Ag fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection par <i>H. pylori</i> chez l'enfant.	59
Tableau 12. Principaux résultats des études portant sur la recherche d'antigène fécal pour le contrôle de l'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'enfant.....	60

Références

1. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie. Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_rapport_elaboration.pdf
2. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie. Diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Pertinence des soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
3. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie. Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Pertinence des soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
4. Haute Autorité de Santé. Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*. Analyse des bases de données privées et médico-administratives. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_analyse_bases_de_donnees.pdf
5. Mégraud F. Infection à *Helicobacter pylori* : bonne pratiques. Presse Med 2010;39:815-22.
6. de Korwin JD, Lehours P. *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. Encyclop Méd Chir Gastro-entérologie 2010;9-000-B-60.
7. Société française de microbiologie. Remic 5.2 : Référentiel en microbiologie médicale de la Société française de microbiologie. Paris: SFM; 2015.
8. De Korwin JD. Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* et du cancer gastrique. Rev Prat 2014;64:189-93.
9. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62(1):34-42.
10. Raymond J, Bergeret M, Kalach N. Infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant. Presse Med 2008;37(3 Pt 2):513-8.
11. Iwanczak B, Laszewicz W, Iwanczak F, Dzierzanowska-Fangrat K, Rozynek M, Dzierzanowska D, et al. Genotypic and clinical differences of seropositive *Helicobacter pylori* children and adults in the polish population. J Physiol Pharmacol 2014;65(6):801-7.
12. Collégiale des universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite. Item 290. Dans: Abrégé d'Hépatogastro-entérologie Paris 2012.
13. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Rapp C, Pulcini C, Tattevin P. E. Pilly 2016 : Maladies infectieuses et tropicales. Nantes: CMIT; 2015.
14. Société française d'endoscopie digestive, Chollet R, Létard JC, Vaillant E, Delchier JC, Canard JC, et al. Prévention du cancer de l'estomac. Fiche de Recommandation sur la prévention des cancers digestifs par endoscopie. Paris: SFED; 2014.
15. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, Société nationale française de gastro-entérologie, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, Société française de microbiologie, Société de pathologie infectieuse de langue française, et al. Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure d' *Helicobacter Pylori*. Conférence de consensus. Texte du consensus. Jeudi 12 et vendredi 13 octobre Paris: ANDEM; 1995.
<http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/helico.pdf>
16. Gottrand F. Quels sont les problèmes spécifiques posés chez l'enfant? Gastroenterol Clin Biol 2003;27(3 Pt 2):484-7.
17. Ertem D. Clinical practice: *Helicobacter pylori* infection in childhood. Eur J Pediatr 2013;172(11):1427-34.
18. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. Pediatrics 2010;125(3):e651-69.
19. Roma E, Miele E. *Helicobacter pylori* infection in Pediatrics. Helicobacter 2015;20 (Suppl 1):47-53.
20. Société française de Pédiatrie, Kalach N, Raymond J. Diagnostic et prise en charge des infections à *Helicobacter pylori* chez l'enfant ; 2017.
<http://pap-pediatrie.fr/hepato-gastro/diagnostic-et-prise-en-charge-des-infections-helicobacter-pylori-chez-lenfant>
21. Ducournau A, Benejat L, Sifre E, Bessede E, Lehours P, Megraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. Clin Microbiol Infect 2016;22(8):715-8.
22. Alfaresi MS, Abdulsalam AI, Elkoush AA. Analysis of *Helicobacter pylori* antimicrobial susceptibility and virulence genes in gastric mucosal biopsies in the United Arab Emirates. Indian J Gastroenterol 2007;26(5):221-4.
23. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchère JL, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge par *Helicobacter pylori*. Hépatogastro Oncol Dig 2012;19(7):475-502.
24. de Korwin JD. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement à *Helicobacter pylori*. Presse Med 2013;42(3):309-17.
25. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. Dig Liver Dis 2015;47(11):903-12.
26. Mahachai V, Vilaichone RK, Pittayanon R, Rojborwonwitaya J, Leelakulsolvong S, Maneerattanaporn

- M, *et al.* *Helicobacter pylori* management in ASEAN: The Bangkok consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(1):37-56.
27. Sheu BS, Wu MS, Chiu CT, Lo JC, Wu DC, Liou JM, *et al.* Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter* 2017;22(3).
28. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF, *et al.* Houston consensus conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(7):992-1002 e6.
29. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos M, Zaterka S, *et al.* IVth brazilian consensus conference on *helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol* 2018;55(2):97-121.
30. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66(1):6-30.
31. Rollan A, Arab JP, Camargo MC, Candia R, Harris P, Ferreccio C, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection in latin America: a Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol* 2014;20(31):10969-83.
32. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, Gonzalez-Huezo MS, Perez-Perez G, Torres-Lopez J, Abdo-Francis JM, *et al.* The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 2018;83(3):325-41.
33. Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, *et al.* Fifth chinese national consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2018;23(2):e12475.
34. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(7):1371-86.
35. Smith S, Boyle B, Brennan D, Buckley M, Crotty P, Doyle M, *et al.* The Irish *Helicobacter pylori* Working Group consensus for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adult patients in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(5):552-9.
36. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, *et al.* [Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition]. *Korean J Gastroenterol* 2013;62(1):3-26.
37. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, *et al.* Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(6):991-1003.
38. de Korwin JD. Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori*. *Post'U* 2016:19.
39. de Korwin JD, Kalach N, Raymond J, Burucoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. *Encyclop Méd Chir Gastro-entérologie* 2014;9(3):9-021-E-20.
40. Société française de microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. *Recommandations* 2016. Paris: SFM; 2016. http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM2016_V1_0_FEVRIER.pdf
41. Ministère du travail de l'emploi et de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011.
42. Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes, Direction générales de l'offre de soins, Direction générale de la santé, Direction générale de la cohésion sociale. *Instruction n°DGOS/PF2/DGCS/2015/202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015*. Paris: DGOS; 2015. <http://www.cclin-arlin.fr/nosobase/Reglementation/2015/instruction/propias2015.pdf>
43. Comité interministériel pour la santé. 1ère réunion du Comité interministériel pour la santé. Maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. 13 grandes mesures interministérielles 40 actions - 17 novembre 2016. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2016. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf
44. Haute Autorité de Santé. Evaluation des actes de biologie médicale relatifs à la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori*. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/cadrage_helicobacter_pylori_vd.pdf
45. Monteiro L, de Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, *et al.* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):353-8.
46. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, *et al.* A rapid, low-dose, 13C-urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(6):793-8.
47. Ohara S, Kato M, Saito M, Fukuda S, Kato C, Hamada S, *et al.* Comparison between a new 13C-urea breath test, using a film-coated tablet, and the conventional 13C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004;39(7):621-8.
48. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, Schutze K, Hirschl A, Megraud F, *et al.* European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(9):927-31.
49. Peng NJ, Lai KH, Lo GH, Hsu PI. Comparison of noninvasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Medical principles and practice* : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre 2009;18(1):57-61.
50. Ontario Health Technology Advisory Committee. Carbon-13 Urea breath test for *Helicobacter Pylori* infection

in patients with uninvestigated ulcer-like dyspepsia : OHTAC recommendation. Toronto: OHTAC; 2013.

51. Gatta L, Perna F, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Bernabucci V, *et al.* A rapid immunochromatographic assay for *Helicobacter pylori* in stool before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(4):469-74.

52. Tanaka A, Watanabe K, Tokunaga K, Hoshiya S, Imase K, Sugano H, *et al.* Evaluation of *Helicobacter pylori* stool antigen test before and after eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(6):732-8.

53. Wu IC, Wang SW, Yang YC, Yu FJ, Kuo CH, Chuang CH, *et al.* Comparison of a new office-based stool immunoassay and (13)C-UBT in the diagnosis of current *Helicobacter pylori* infection. *J Lab Clin Med* 2006;147(3):145-9.

54. Erzin Y, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Dirican A, *et al.* Comparison of two different stool antigen tests for the primary diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in turkish patients with dyspepsia. *Helicobacter* 2004;9(6):657-62.

55. Andrews J, Marsden B, Brown D, Wong VS, Wood E, Kelsey M. Comparison of three stool antigen tests for *Helicobacter pylori* detection. *J Clin Pathol* 2003;56(10):769-71.

56. Burucoa C, Garnier M, Silvain C, Fauchere JL. Quadruplex real-time PCR assay using allele-specific scorpion primers for detection of mutations conferring clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2008;46(7):2320-6.

57. Woo HY, Park DI, Park H, Kim MK, Kim DH, Kim IS, *et al.* Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens. *Helicobacter* 2009;14(1):22-8.

58. Lehours P, Siffre E, Megraud F. DPO multiplex PCR as an alternative to culture and susceptibility testing to detect *Helicobacter pylori* and its resistance to clarithromycin. *BMC Gastroenterol* 2011;11:112.

59. Peng X, Song Z, He L, Lin S, Gong Y, Sun L, *et al.* Gastric juice-based real-time PCR for tailored *Helicobacter pylori* treatment: a practical approach. *Int J Med Sci* 2017;14(6):595-601.

60. Benejat L, Ducournau A, Lehours P, Megraud F. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter* 2018;23(5):e12512.

61. Kalach N, Gosset P, Dehecq E, Decoster A, Spyckerelle C, Papadopolos S, *et al.* Usefulness of gastric biopsy-based real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(3):307-12.

62. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G, *et al.* Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95(4):925-9.

63. Manes G, Zanetti MV, Piccirillo MM, Lombardi G, Balzano A, Pieramico O. Accuracy of a new monoclonal stool antigen test in post-eradication assessment of *Helicobacter pylori* infection: comparison with the polyclonal stool antigen test and urea breath test. *Dig Liver Dis* 2005;37(10):751-5.

64. Vaira D, Vakil N, Menegatti M, van't Hoff B, Ricci C, Gatta L, *et al.* The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002;136(4):280-7.

65. Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iiritano E, Gambaro C, Mele MR, *et al.* Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(10):1733-8.

66. Moubri M, Burucoa C, Kalach N, Larras RR, Nouar N, Mouffok F, *et al.* Performances of the IDEIA HpStAR Stool Antigen Test in Detection of *Helicobacter pylori* Infection Before and After Eradication Treatment in Algerian Children. *J Trop Pediatr* 2018.

67. Yang HR, Seo JK. *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) tests in children before and after eradication therapy: comparison of rapid immunochromatographic assay and HpSA ELISA. *Dig Dis Sci* 2008;53(8):2053-8.

68. Gosciniak G, Przondo-Mordarska A, Iwanczak B, Blitek A. *Helicobacter pylori* antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(3):376-80.

69. University of Bristol. Quadras-2 [En ligne] 2018. <https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/quadas/migrated/documents/quadas2.pdf>

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Avril 2019
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Évaluer le TRU ¹³ C, l'amplification génique associée à la recherche de mutations de résistance à la clarithromycine, et le test de recherche d'antigène fécal à différentes étapes des stratégies de prise en charge de l'infection à <i>H. pylori</i> chez l'adulte et chez l'enfant en vue d'une éventuelle actualisation de la NABM.
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.5.1
Demandeur	Autosaisine HAS
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Alicia AMIGOU, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID). Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Alicia AMIGOU, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : avril 2019 Collège de la HAS : avril 2019
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Annexes au rapport d'évaluation, décision et avis HAS (avril 2019) disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr