

L'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant

Helicobacter pylori infection in children

Josette Raymond¹
Nicolas Kalach²

¹ Hôpital Cochin, Service de Bactériologie, Université Paris 5, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris Cedex 14, France
<josette.raymond@aphp.fr>

² Hôpital Saint Vincent de Paul, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL), Clinique pédiatrique Saint-Antoine, Lille, France

Résumé. L'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) chez les enfants diffère de celle de l'adulte tant du point de vue épidémiologique que de la réponse de l'hôte, des caractéristiques cliniques, du diagnostic et des stratégies thérapeutiques.

La prévalence de l'infection à *H. pylori*, diminue dans le monde occidental et dans certains pays émergents. L'infection est le plus souvent asymptomatique. Les douleurs abdominales récurrentes ne sont pas spécifiques de l'infection chez l'enfant.

Le diagnostic repose sur le prélèvement de biopsies lors d'une endoscopie digestive haute. L'aspect endoscopique le plus fréquemment rencontré est la gastrite nodulaire. *H. pylori* est un facteur de risque de l'ulcère duodénal, mais pas de lésions ulcéreuses gastriques chez l'enfant dans les zones de faible prévalence d'infection. Le contrôle d'éradication de l'infection repose sur des tests non invasifs.

Il est recommandé de tester systématiquement la susceptibilité aux antibiotiques de *H. pylori* avant de démarrer une antibiothérapie chez l'enfant. La prise en charge thérapeutique doit être basée sur l'utilisation systématique d'un traitement adapté à l'antibiogramme. La compliance thérapeutique doit être supérieure à 90 %. La durée recommandée de traitement est de 14 j.

Mots clés : *Helicobacter pylori*, épidémiologie, diagnostic, traitement, enfant

Abstract. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in children differs from that in adults for epidemiology, host response, clinical features, diagnosis, as well as treatment strategies.

The prevalence of *H. pylori* infection, in both children and adults, is decreasing in the western world as well as in some developing countries. Recurrent abdominal pain is not specific during *H. pylori* infection in children and the infection is usually asymptomatic.

The main initial diagnosis is based on upper digestive endoscopy with biopsy-based methods. Nodular gastritis is the most frequent endoscopic finding of childhood *H. pylori* infection. *H. pylori* remain a risk factor for duodenal ulcer, but not for gastric ulcer lesions in children in countries with low prevalence of infection. The infection eradication control is based on validated non-invasive tests.

Standard antibiotic susceptibility testing of *H. pylori* is recommended in pediatric patients prior to the initiation of antibiotic therapy. *H. pylori* treatment in children should be focused on: The systematic use of a treatment adapted to susceptibility profile and a treatment compliance greater than 90%. Finally, the last pediatric guidelines recommend the use of 14-days triple therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, epidemiology, diagnosis, treatment, child

Introduction

L'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) s'acquiert principalement dans l'enfance et il est possible que la réponse immunitaire détermine l'évolution de l'infection au cours du temps. Chez l'enfant, elle se distingue de celle de l'adulte sur trois plans : la symptomatologie, l'aspect endoscopique de la muqueuse et l'aspect histologique des lésions. L'infection à *H. pylori* reste la cause majeure de la maladie peptique et

du cancer gastrique à l'âge adulte. Les enfants et les adolescents développent rarement des complications de l'infection chronique. De plus, en bas âge, l'infection à *H. pylori* semble avoir un effet immunologique bénéfique.

Plusieurs recommandations ont déjà été publiées concernant la prise en charge de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant [1-3]. La diminution importante de l'efficacité du traitement d'éradication est liée principalement à la résistance

mtp

Tirés à part : J. Raymond

antibiotique [3, 4] et a nécessité de revoir les anciennes recommandations pédiatriques.

Ces nouvelles recommandations sont seulement applicables chez les sujets de moins de 18 ans et dans les pays européens et nord-américains [3]. Elles sont différentes des recommandations récemment publiées chez l'adulte qui proposent certains antibiotiques non autorisés en pédiatrie. Elles ne sont pas strictes ou exclusives mais peuvent

servir de référence. Bien entendu des variations et circonstances individuelles et/ou spécifiques à un pays peuvent être discutées. Ces nouvelles recommandations répondent aux questions suivantes : 1) Quand et comment diagnostiquer l'infection à *H. pylori* chez l'enfant ? 2) Quand et comment la traiter ? 3) Comment contrôler l'éradication bactérienne ? Ces recommandations sont résumées dans le *tableau 1* [3].

Tableau 1. Résumés des nouvelles recommandations de la prise en charge de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant (d'après [3]).

Recommandation 1 : le but principal de l'investigation clinique des symptômes gastro-intestinaux est d'en déterminer la cause et de rechercher la présence d'une infection à *H. pylori*.

Recommandations 2a et b :

2a. Pendant l'endoscopie digestive, des biopsies additionnelles doivent être prélevées pour la réalisation d'une la culture bactérienne ou PCR ou d'un test à l'uréase rapide (RUT) seulement si un traitement d'éradication doit être prescrit en cas de positivité.

2b. Si l'infection à *H. pylori* est retrouvée accidentellement au cours d'une EDH, un traitement pourrait être institué après avoir discuté avec les patients/parents des risques et des bénéfices du traitement.

Recommandation 2c. La stratégie « *test and treat* » n'est pas recommandée chez l'enfant.

Recommandation 3. L'infection à *H. pylori* doit être recherchée en présence d'ulcère gastrique ou duodéal. Si elle est identifiée, un traitement doit être prescrit et l'éradication doit être confirmée.

Recommandation 4. La recherche diagnostique de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant présentant une douleur abdominale fonctionnelle n'est pas recommandée.

Recommandations 5a et 5b.

5a. Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* n'est pas recommandé dans le bilan d'investigation initiale d'enfants présentant une anémie par carence martiale.

5b. Chez les enfants présentant une anémie par carence martiale réfractaire au traitement et pour laquelle les autres causes ont été éliminées, la recherche d'une infection à *H. pylori* est recommandée.

Recommandation 6. Des tests diagnostiques non-invasifs de l'infection à *H. pylori* sont recommandés dans l'investigation des causes du purpura thrombocytopénique immun-chronique (PTIC).

Recommandation 7. La recherche d'une infection à *H. pylori* dans un bilan étiologique d'une petite taille n'est pas recommandée.

Recommandation 8. Avant de rechercher *H. pylori*, il convient d'avoir arrêté le traitement par un IPP depuis au moins deux semaines et par un antibiotique depuis au moins quatre semaines.

Recommandations 9a et 9b.

9a. Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* doit être basé soit : a) une culture positive ou PCR ou b) une histologie (gastrite positive à *H. pylori*) associé à au moins un autre test positif.

9b. Il est nécessaire de prélever 6 biopsies gastriques pour établir le diagnostic de l'infection à *H. pylori*.

Recommandation 10. Les tests basés sur la détection des anticorps (IgG, IgA) anti-*H. pylori* dans le sérum, la totalité du sang, les urines, ou la salive ne sont pas recommandés en pratique clinique.

Recommandation 11. Le traitement d'éradication doit être adapté aux résultats de l'antibiogramme.

Recommandation 12. L'efficacité du traitement de première intention doit être évaluée dans les centres de référence.

Recommandation 13. Il est nécessaire que le médecin explique au patient/sa famille l'importance de la compliance au traitement anti-*H. pylori* afin d'augmenter le succès du traitement d'éradication.

Recommandation 14. La première ligne de traitement d'éradication de *H. pylori* est spécifiée *tableau 1* et *figure 1*.

Recommandation 15. L'éradication de *H. pylori* doit être évaluée au moins 4 semaines après la fin du traitement par l'un de ces tests : a) le test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C (¹³C-TRU) ou b) recherche d'antigène monoclonal anti *H. pylori* dans les selles.

Recommandation 16. En cas d'échec du traitement, un traitement de seconde intention doit être prescrit en fonction de l'antibiogramme, de l'âge de l'enfant et des options thérapeutiques disponibles.

Épidémiologie

La prévalence de l'infection à *H. pylori* diminue dans le monde occidental à la fois chez l'enfant et l'adulte. En Islande, la séroprévalence de l'infection à *H. pylori* chez des enfants de 7 à 9 ans (n = 125) et des adolescents âgés de 16 à 18 ans (n = 80) est de seulement 3,4 % [4]. En Norvège, une étude réalisée chez 1 624 patients basée sur la recherche d'antigènes dans les selles retrouve un taux d'infection variant de 0,6 % chez les enfants, à 20 % chez les adolescents et 45 % chez les adultes [4]. En Chine, une étude de prévalence menée chez 12 796 enfants symptomatiques à l'aide du test respiratoire à l'urée ¹³C (¹³C-TRU) de janvier 2007 à décembre 2014 a montré une prévalence de l'infection à *H. pylori* de 18,6 %, augmentant significativement avec l'âge (14,8 %, 20,2 % et 25,8 % dans le groupe d'âge 3-6, 7-11 et 12 à 17 ans respectivement) [4]. De plus, celle-ci diminuait significativement au cours du temps (de 21,6 % à 17,2 % entre 2007 à et 2014) [4]. Inversement, la prévalence demeure élevée chez les migrants nouvellement arrivés en Australie-méridionale (21,5 %) [4].

Il existe eu peu d'études concernant la prévalence de l'infection à *H. pylori* chez les enfants asymptomatiques. Elle est de 14,2 % en utilisant la recherche d'antigène dans les selles chez 240 enfants asymptomatiques, vivant en milieu rural en Afrique subsaharienne [4] et de 13 % chez 162 enfants mexicains asymptomatiques [4].

Enfin, la transmission intrafamiliale de l'infection à *H. pylori* chez les enfants iraniens étudiée par génotypage dans 30 familles, montre que 10/30 (33,3 %) enfants étaient infectés par des souches génétiquement reliées à celles isolées chez la mère, tandis que seulement 2/30 (6,7 %) enfants avaient des souches génétiquement reliées à celles isolées chez le père [4]. D'autres études s'adressant au génome avaient auparavant mis en évidence l'importance de la transmission intrafamiliale [5, 6]. La transmission de *H. pylori* par voie oro-orale et/ou oro-fécale est largement reconnue [4].

Les manifestations cliniques

Bien qu'une gastrite histologique soit toujours présente lors de l'infection à *H. pylori*, la majorité des enfants infectés sont asymptomatiques. Les études pédiatriques ne sont pas en faveur de la responsabilité de *H. pylori* dans les douleurs abdominales récurrentes (DAR) et la relation entre les symptômes fonctionnels et l'infection reste discutée [7].

Les douleurs abdominales ne sont pas systématiques puisque *H. pylori* est retrouvé chez 5,4 % à 30 % des enfants asymptomatiques [8]. Plusieurs études n'ont retrouvé aucune relation entre infection à *H. pylori* et DAR par rapport à une population contrôle asymptoma-

tique, notamment en France (63 % vs. 49 % dans un groupe contrôle) [9]. Dans un travail français incluant 100 enfants, seules des douleurs de type « torsion » ont été retrouvées plus fréquemment chez les enfants infectés vs. les enfants non infectés (26,4 % vs. 8,1 %, $p = 0,01$) [7]. Toutefois, certaines études ont rapporté une amélioration des symptômes cliniques après un traitement d'éradication [10]. Mais la majorité de ces études souffrent d'un biais méthodologique dû à la nature rétrospective et à l'absence de randomisation vs. placebo. Des douleurs abdominales réveillant l'enfant, ou calmées par l'ingestion d'aliments, ou associées aux repas, ou postprandiales, ou s'accompagnant d'une mauvaise haleine (halitose) matinale, évoquent la présence d'un ulcère chez des enfants présentant une infection à *H. pylori* [11].

Les vomissements sont fréquents, bien qu'inconstants. Il n'existe pas d'association entre infection à *H. pylori* et RGO chez l'enfant. Des troubles dyspeptiques, des éructations, une halitose ont été évoqués comme des signes d'appel évocateurs [1-3]. Plus rarement l'infection peut se révéler par une entéropathie exsudative.

L'infection pourrait, par le biais d'une diminution de la sécrétion gastrique acide, prédisposer aux infections entériques responsables de diarrhée chronique, de malnutrition et de retard de croissance. Une association entre infection à *H. pylori* et anémie ferriprive a été démontrée, justifiant la recherche de *H. pylori* chez des enfants présentant une anémie ferriprive réfractaire inexplicquée [2]. Enfin, la présence de lymphome gastrique a été rapportée chez l'adolescent avec une régression après l'éradication de *H. pylori* [12].

Des études, portant sur un nombre limité d'enfants avec un suivi de courte durée, ont prouvé l'intérêt de la recherche et de l'éradication de l'infection à *H. pylori* chez des enfants présentant un purpura thrombocytopénique immun-chronique qui ont été suivies par une guérison significative de leur purpura thrombocytopénique vs. ceux non traités [13].

Aspects endoscopiques et anatomopathologique

L'aspect endoscopique le plus évocateur de l'infection à *H. pylori* est la gastrite nodulaire donnant à la muqueuse un aspect mamelonné, retrouvée chez 48 à 90 % des enfants et 14,2 % des adultes infectés. Elle n'est pas cependant pas spécifique de l'infection à *H. pylori*. En dehors de cette entité, la muqueuse peut être soit normale (10 à 20 %), soit congestive, pétéchiale ou ulcérée [2]. L'ulcère gastrique ou duodénal, est plus rare chez l'enfant que chez l'adolescent, associé à *H. pylori* respectivement dans 11 à 75 % et 33 à 100 % des cas [14]. Une étude cas-témoins ouverte, prospective,

multicentrique, effectuée dans 11 pays européens chez des enfants souffrant d'ulcères/érosions gastriques ou duodénales, a montré que parmi 732 enfants (244 cas, 153 avec des érosions seulement et 91 avec des ulcères, et 488 témoins), *H. pylori* était retrouvé plus fréquemment chez les enfants présentant des lésions que chez les témoins (32 % vs. 20,1 %, $P = 0,001$). Les facteurs de risque de présenter un ulcère gastrique étaient le sexe masculin ($p = 0,001$), une maladie neurologique chronique ($p = 0,015$), une maladie rénale chronique ($p < 0,001$) et la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens ($p = 0,035$). Les facteurs de risque de présenter un ulcère duodéal étaient l'infection à *H. pylori* ($p < 0,001$) et un traitement par corticostéroïdes ($p = 0,031$). Aucun facteur étiologique n'avait été identifié dans 97/202 cas (48 %) [15].

Comme chez l'adulte, l'infection à *H. pylori* est associée à une gastrite histologique. Elle présente un aspect plus « chronique » chez l'enfant, constitué de mononucléaires et de lymphocytes, associé à la présence de nombreux follicules lymphoïdes. L'évolution naturelle chez des enfants suivis pendant 2 ans est l'augmentation du score et de l'activité de la gastrite histologique selon la classification de Sydney [16]. À l'inverse de l'adulte, il est rare d'observer des lésions d'atrophie et de métaplasie intestinale. En effet, celles-ci nécessitent plusieurs décennies d'évolution pour se développer [17].

Diagnostic

Quand diagnostiquer l'infection à *H. pylori*

Le but principal de l'investigation de symptômes gastro-intestinaux est de déterminer leur cause. La recherche d'une infection à *H. pylori* sera utile uniquement en cas de douleurs épigastriques en relation avec les repas ou réveillant l'enfant la nuit, associées ou non à des vomissements, suggérant une maladie peptique. En effet, en l'absence de maladie peptique, *i.e.* d'ulcérations ou d'érosions gastriques et/ou duodénales, l'éradication de l'infection à *H. pylori* n'améliore pas les symptômes chez l'enfant. En présence d'érosions ou ulcérations gastriques ou duodénales mises en évidence au cours d'une endoscopie digestive haute, une infection à *H. pylori* doit être recherchée, traitée et l'éradication doit être vérifiée.

L'endoscopie digestive est préférable aux méthodes de diagnostic non-invasives comme le test respiratoire à l'urée marqué au carbone 13 (^{13}C -TRU).

Si l'infection à *H. pylori* est diagnostiquée de façon fortuite au cours d'une endoscopie, un traitement pourrait être considéré après avoir discuté avec les patients/parents de ses risques et bénéfices. Cette discussion doit inclure le risque potentiel de développer des complications liées à l'infection, *i.e.* maladie peptique et cancer gastrique plus tard par rapport aux effets secondaires du traitement (diarrhée, foveurs abdominales, ou modification du

microbiote intestinal). Les parents doivent être informés du fait que dans les pays développés, l'infection à *H. pylori*, particulièrement chez le jeune enfant, pourrait être associée à une prévalence plus faible de maladies allergiques. De plus, dans les communautés à forte prévalence, les risques de réinfection après un traitement ne sont pas négligeables.

Chez l'enfant présentant des douleurs abdominales d'allure fonctionnelle, caractérisée par des douleurs périombilicales isolées, uniquement diurnes et sans retentissement sur l'état général, la recherche de l'infection à *H. pylori* n'est pas recommandée. Les tests de diagnostic non invasifs ne sont pas recommandés. La positivité de ces tests pourrait conduire à la réalisation d'une endoscopie qui n'est pas recommandée selon le consensus de ROME IV [18].

La recherche d'une l'infection à *H. pylori* dans le bilan d'investigation initiale chez les enfants présentant une anémie par carence martiale n'est pas recommandé. Cependant, en cas d'anémie réfractaire au traitement et pour laquelle les autres causes ont été éliminées, la recherche de lésions gastroduodénales par endoscopie pourrait être considérée. Si une infection à *H. pylori* est mise en évidence, un traitement d'éradication de *H. pylori* doit alors être associé à la supplémentation martiale. Les tests non-invasifs de recherche de *H. pylori* ne sont pas recommandés dans le bilan d'investigation initiale d'une anémie par carence martiale chez l'enfant.

Chez les patients présentant un purpura thrombocytopénique immun-chronique et une thrombocytopenie, la recherche de l'infection à *H. pylori* doit se faire par des tests non-invasifs. En cas de positivité, la nécessité d'une endoscopie sera discutée au cas par cas en fonction du nombre de plaquettes.

La recherche d'une infection à *H. pylori* n'est pas recommandée lors de l'exploration d'un retard de croissance.

Bien que plusieurs études dans la littérature aient confirmées la transmission intrafamiliale de l'infection à *H. pylori* entre les parents et enfants ou entre frères et sœurs [5, 6], il n'est pas recommandé à ce jour de rechercher une infection à *H. pylori* chez un enfant asymptomatique dont un membre de la famille vivant au domicile est infecté.

Comment diagnostiquer l'infection à *H. pylori*

Les données actuelles montrant que l'infection à *H. pylori* n'entraîne pas de symptômes en l'absence d'une maladie peptique, la stratégie « *test and treat* », basée sur la réalisation de tests non-invasifs, n'est pas recommandée chez l'enfant. Le but principal de l'investigation clinique est de rechercher la cause des symptômes.

Le diagnostic initial de l'infection à *H. pylori* doit être basé sur l'analyse des biopsies per-endoscopiques. Au

minimum, six biopsies gastriques (quatre pour l'analyse histologique et deux pour la culture bactérienne) doivent être prélevées. Des biopsies additionnelles peuvent être prélevées pour la réalisation du test à l'uréase rapide (RUT).

Le diagnostic d'infection est certain lorsque : 1) soit culture soit la PCR sont positives, 2) soit l'histologie associée à un autre test positif. Un test non-invasif positif, peut confirmer le diagnostic, si l'examen histologique est le seul disponible.

Pour la culture ou la PCR, les biopsies doivent être acheminées au laboratoire dans un milieu de transport approprié (Portagerm, Biomerieux, Marcy l'Etoile, France). L'antibiogramme sera réalisé par la méthode de diffusion en utilisant des E-test.

L'intérêt de la RT-PCR est de détecter à la fois la présence de la bactérie et sa résistance à la clarithromycine. Elle permet par ailleurs de faire le diagnostic d'infection à *H. pylori* lorsque la charge bactérienne est faible ou lorsque la culture n'est pas réalisable [19].

Des tests non invasifs peuvent être utilisés si le patient a reçu des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), ou si le patient présente un purpura thrombopénique idiopathique. Les tests basés sur la détection des anticorps (IgG, IgA) anti-*H. pylori* ne sont pas suffisamment fiables à ce jour pour une utilisation en clinique chez l'enfant.

Les IPP doivent avoir été arrêtés au minimum deux semaines et les antibiotiques minimum quatre semaines avant la recherche d'une infection à *H. pylori*. Si le traitement anti-sécrétoire ne peut pas être arrêté pour deux semaines en raison de la récurrence des symptômes, il est préconisé de changer pour un anti-H2 avec une discontinuation du traitement deux jours avant les tests.

Traitement

Quand traiter une infection à *H. pylori*

En raison du faible taux de succès des traitements empiriques chez l'enfant et de l'augmentation des taux de résistance aux antibiotiques, l'enfant ne sera traité que sur des indications cliniques établies. La décision de rechercher et de traiter l'infection chez l'enfant doit apporter un bénéfice clair et direct. Dans le but d'éviter des investigations abusives et la prescription excessive d'antibiotiques, il est nécessaire d'obtenir un taux d'éradication $\geq 90\%$ [3].

Les résistances aux antibiotiques chez l'enfant

Dans une étude française effectuée entre 1994 et 2005 concernant 377 souches de *H. pylori* isolées chez l'enfant, des taux de résistance primaire de 36,7 % au métronidazole, de 22,8 % à la clarithromycine et de 7,9 % aux deux antibiotiques étaient rapportés [20]. En 2012, ces

taux de résistance restaient stables (métronidazole 40 %, clarithromycine 23 %) mais le taux de résistance aux fluoroquinolones était de 3 % (données non publiées). Les souches isolées chez les enfants sont plus résistantes à la clarithromycine et moins au métronidazole que celles isolées chez les adultes, reflétant des pressions de sélection différentes avec une plus forte consommation de macrolides et moindre d'imidazolés. À partir de 65 souches isolées entre 2015 et 2018, chez des enfants consultant à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul de Lille, les taux de résistance étaient : 12/65 (18,5 %) à la clarithromycine, 13/65 (20 %) au métronidazole, 5/65 (7,7 %) à la lévofloxacine et 2/65 (3 %) à la rifampicine (données non publiées). Aucune résistance à la tétracycline, à la rifabutine et à l'amoxicilline n'a été retrouvée en France à ce jour.

Comment traiter l'infection à *H. pylori*

Traitements de première ligne

Les premières lignes thérapeutiques proposées dans les précédentes recommandations ne sont plus acceptables en raison de leur faible taux d'éradication, la résistance à la clarithromycine étant un facteur majeur d'échec de

Tableau 2. Recommandations de la première ligne thérapeutique de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant.

Sensibilité antimicrobienne de <i>H. pylori</i>	Traitements proposés
Connue	
Sensible à la CLA et au MET	IPP-AMO-CLA 14J avec une dose standard (<i>tableau 3</i>) ou Séquentiel 10 jours
Résistant à la CLA, sensible au MET	IPP-AMO-MET 14 jours ou traitement incluant du bismuth*
Résistant au MET, sensible à la CLA	IPP-AMO-CLA 14 jours ou traitement incluant du bismuth**
Résistant à la CLA et au MET	Forte dose IPP-AMO-MET 14 jours (<i>tableau 3</i>) ou traitement incluant du bismuth**
Inconnue	
	Forte dose IPP-AMO-MET 14 jours (<i>tableau 3</i>) ou traitement incluant du bismuth**

CLA : clarithromycine, MET : métronidazole, AMO : amoxicilline, IPP : inhibiteur de la pompe à protons. *En cas d'allergie à la pénicilline ; si la souche est sensible à la clarithromycine et au métronidazole, une triple thérapie en remplaçant l'amoxicilline par le métronidazole sera utilisée ; si la souche est résistante à la clarithromycine, un traitement associant les sels de bismuth à la tétracycline sera utilisé chez les enfants > 8 ans. **Ou un traitement concomitant (IPP-AMO-Metro-CLA) de 14 jours.

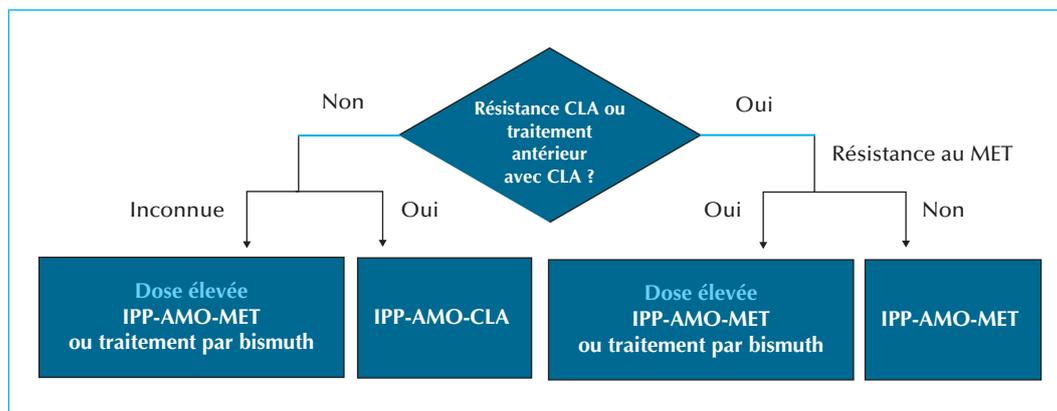


Figure 1. Algorithme pour la sélection du traitement d'éradication de *H. pylori* chez l'enfant basé sur la connaissance de la susceptibilité aux antibiotiques. CLA : clarithromycine, MET : métronidazole, AMO : amoxicilline, IPP : inhibiteur de la pompe à protons.

Tableau 3. Les doses standard de différents régimes thérapeutiques et les fortes doses d'amoxicilline.

Médicaments	Poids corporel	Dose du matin	Dose du soir
IPP*	15 à 24 kg	20 mg	20 mg
	25 à 34 kg	30 mg	30 mg
	> 35 kg	40 mg	40 mg
Amoxicilline ^{‡‡}	15 à 24 kg	500 mg	500 mg
	25 à 34 kg	750 mg	750 mg
	> 35 kg	1 000 mg	1 000 mg
Clarithromycine	15 à 24 kg	250 mg	250 mg
	25 à 34 kg	500 mg	250 mg
	> 35 kg	500 mg	500 mg
Métronidazole	15 à 24 kg	250 mg	250 mg
	25 à 34 kg	500 mg	250 mg
	> 35 kg	500 mg	500 mg**
Sels de bismuth [‡]	< 10 ans	262 (4 fois par jour)	
	> 10 ans	524 (4 fois par jour)	

IPP : inhibiteur de la pompe à protons. *Les doses de différentes IPP ne sont pas équivalentes, ces doses correspondent à l'oméprazole et l'ésoméprazole. **En cas d'utilisation d'une suspension orale de métronidazole, la dose pourrait être divisée en deux fois toutes les 12 heures. ‡ Les sels de bismuth utilisés au Canada et aux États-Unis sont du sub-salicylate. ‡‡ Les fortes doses d'amoxicilline : de 15 à 24 kg : 750 mg matin et soir, de 25 à 34 kg : 100 mg matin et soir, et > 35 kg : 1 500 mg matin et soir.

traitement [1, 2]. La première ligne de traitement actuellement recommandée est indiquée dans le *tableau 2* et la *figure 1*. Le traitement doit être adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme. En effet, d'une part le taux de résistance à la clarithromycine varie selon les pays et d'autre part, un échec d'éradication augmente le risque de développer une résistance secondaire rendant plus difficile un second traitement. Pour cette raison, le

traitement doit être adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme/PCR de la souche isolée chez le patient. Les doses d'IPP et d'antibiotique dépendent du poids de l'enfant (*tableau 3*).

La suppression de l'acidité gastrique améliore l'efficacité des antibiotiques, en particulier celle de l'amoxicilline et de la clarithromycine. La dose d'IPP/kg nécessaire est plus élevée chez l'enfant. Parmi les IPP,

Tableau 4. Traitements de recours recommandés en cas d'échec du traitement d'éradication initiale.

	Sensibilité initiale aux antibiotiques (antibiogramme)	Traitement précédent	Traitement de recours
1	Clarithromycine et métronidazole sensible	Triple thérapie associant amoxicilline et clarithromycine Triple thérapie associant amoxicilline et métronidazole	Triple thérapie associant amoxicilline et métronidazole Triple thérapie associant amoxicilline et clarithromycine
2	Clarithromycine et métronidazole sensible	Traitement séquentiel	Deuxième endoscopie et traitement adapté pour 14 j Ou traiter comme une double résistance (tableau 2)*
3	Clarithromycine résistant	Triple thérapie incluant métronidazole	Traiter comme une double résistance (tableau 2)*
4	Métronidazole résistant	Triple thérapie incluant clarithromycine	Deuxième endoscopie et traitement adapté pour 14 j Ou traiter comme une double résistance (tableau 2)*
5	Antibiogramme initial inconnu	Triple thérapie ou traitement séquentiel	Deuxième endoscopie pour obtenir un antibiogramme secondaire et traitement adapté pour 14 j Ou traiter comme une double résistance (tableau 2)*

* Chez les adolescents la lévofloxacine et la tétracycline pourraient être utilisées.

l'ésoméprazole et le rabéprazole sont moins sensibles à la dégradation chez les métaboliseurs rapides présentant un polymorphisme génétique du CYP2C19. Ils doivent donc être privilégiés. Les métaboliseurs rapides sont plus fréquents dans la population caucasienne (56 %-81 %) par rapport à la population asiatique.

Les IPP doivent être ingérés au moins 15 minutes avant les repas. En cas de prescription d'une quadruple thérapie basée sur le bismuth chez les enfants de moins de 8 ans, il est souhaitable d'associer le bismuth, IPP, amoxicilline, et métronidazole tandis que chez les enfants ayant un âge supérieur à 8 ans, on préférera l'association bismuth, IPP, métronidazole et tétracycline.

Le rôle des probiotiques reste controversé et n'est pas recommandé à ce jour.

La monothérapie par un IPP doit être poursuivie après le traitement d'éradication pour deux à quatre semaines supplémentaires chez les patients présentant une maladie peptique.

Échec du traitement de première intention

Le traitement de seconde intention devra se baser sur les résultats de l'antibiogramme. En raison du choix limité des molécules utilisables chez l'enfant, nous insistons sur l'intérêt de choisir au mieux le traitement initial. Les recommandations concernant les traitements de seconde intention sont résumées dans le *tableau 4*.

Une des causes d'échec du traitement étant la non-compliance, il est nécessaire d'expliquer au patient/sa famille l'importance de la bonne prise du traitement. Le meilleur taux d'éradication est atteint lorsque le patient a ingéré plus de 90 % du traitement prescrit. Il est aussi conseillé de donner au patient et à ses parents un livret individuel expliquant la nature de cette maladie et les différentes molécules à prendre en précisant leurs doses et la durée du traitement.

Contrôle de l'éradication bactérienne

Le contrôle de l'éradication de *H. pylori* est obligatoire et doit se dérouler au moins 4-6 semaines après l'arrêt du traitement par les antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par IPP.

Ce contrôle est réalisé par un des tests non invasifs, soit le test respiratoire ¹³C-TRU soit la recherche d'antigène *H. pylori* dans les selles (HpSA). La disparition des symptômes n'est pas un bon témoin de l'éradication.

Le ¹³C-TRU est moins adapté et n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans car il peut donner des résultats faussement positifs en raison du volume bas de distribution et de taux de production différent de CO₂.

Les performances de la recherche d'antigènes dans les selles sont comparables à celles du ¹³C-TRU et ne

dépendent pas de l'âge. Enfin, les tests rapides des selles « office-based » ont une moins bonne performance et ne doivent pas être utilisés.

Points à retenir

L'infection à *H. pylori* de l'enfant diffère de celle de l'adulte du point de vue épidémiologie, réponse de l'hôte, caractéristiques cliniques, méthodes diagnostiques, et stratégie thérapeutique.

Les douleurs abdominales récurrentes ne sont pas spécifiques de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant.

La gastrite nodulaire est l'aspect endoscopique le plus fréquent chez l'enfant. L'infection à *H. pylori* est un facteur de risque de développer un ulcère duodénal, mais non d'ulcère gastrique chez les enfants dans les pays à faible prévalence d'infection.

Le but de l'investigation de symptômes gastro-intestinaux est d'en déterminer leur cause et de rechercher la présence ou non de *H. pylori*.

Quand rechercher une infection à *H. pylori* chez l'enfant ? :

1) Indications directes :

- a) signes cliniques suggérant une maladie peptique
- b) anémie par carence martiale réfractaire au traitement habituel
- c) purpura thrombocytopenique immun-chronique

2) Indications indirectes :

- a) présence d'érosions et/ou ulcération gastriques et/ou duodénales, i.e. maladie peptique.
- b) présence d'une gastrite nodulaire
- c) présence de signes endoscopiques en faveur du lymphome du MALT chez les adolescents et les jeunes adultes.

Le diagnostic d'infection est certain devant : a) une culture ou une PCR positive, b) une histologie (gastrite positive à *H. pylori*) associée à au moins un autre test positif.

Un enfant ne doit être traité que sur des indications cliniques. La recherche de l'infection et son traitement doivent apporter un bénéfice clair et direct.

Le traitement d'éradication doit être adapté aux résultats de l'antibiogramme.

Le traitement recommandé est une triple thérapie orientée par l'antibiogramme d'une durée de 14 jours avec des fortes doses d'IPP.

Le contrôle de l'éradication doit se faire par un ¹³C-TRU ou un test de détection d'antigènes bactériens dans les selles.

La relation entre les taux d'éradication et la compliance doit être expliqué à l'enfant et à ses parents.

du faible taux d'éradication de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant et de l'augmentation des taux de résistance aux antibiotiques, il est nécessaire de ne traiter un enfant que sur des indications cliniques. En l'absence de maladie peptique, le traitement ne sera institué qu'après discussion avec l'enfant et ses parents en expliquant le bénéfice/risque de ce traitement. Afin d'obtenir un taux d'éradication d'au moins 90 %, le traitement d'éradication doit être adapté à l'antibiogramme et utiliser une posologie élevée des différents antibiotiques pour une durée de traitement de 14 jours. Le contrôle de l'éradication bactérienne doit se faire par un ¹³C-TRU ou par la détection d'antigènes bactériens dans les selles. La nécessité d'une haute compliance au traitement doit être expliquée à l'enfant et à ses parents.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. Helicobacter pylori infection in children: A consensus statement. European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 30 : 207-13.
2. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children, H. pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 53 : 230-43.
3. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. on behalf of ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 ; 64 : 991-1003.
4. Kalach N, Bontems P, Raymond J. Helicobacter pylori infection in Paediatrics. *Helicobacter* 2017 ; 22 (Suppl. 1) : e12414, <https://doi.org/10.1111/hel.12414>.
5. Raymond J, Thiberge JM, Kalach N, et al. Using macro-arrays to study routes of infection of Helicobacter pylori in three families. *PLoS One* 2008 ; 3 (5) : e2259.
6. Morelli G, Didelot X, Kusecek B, et al. Microevolution of Helicobacter pylori during prolonged infection of single hosts and within families. *PLoS Genet* 2010 ; 6 (7) : e1001036.
7. Kalach N, Mention K, Guimber D, et al. Helicobacter pylori infection is not associated with specific symptoms in non-ulcer-dyspeptic children. *Pediatrics* 2005 ; 115 : 17-21.
8. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastro-duodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995 ; 273 : 729-34.
9. Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, et al. A 2-year study of Helicobacter pylori in children. *J Clin Microbiol* 1994 ; 32 : 461-3.
10. Frank F, Stricker T, Stallmach T, et al. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 31 : 424-7.
11. Nijevitch AA, Sataev VU, Vakhitov VA, et al. Childhood peptic ulcer in the Ural area of Russia : clinical status and Helicobac-

Conclusion

La majorité des enfants infectés par *H. pylori* sont asymptomatiques. Les études pédiatriques ne sont pas en faveur d'une causalité de l'infection à *H. pylori* dans des DAR fonctionnelles sans signe d'alarme. En raison

ter *pylori*-associated immune response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 ; 33 : 558-64.

12. Blecker U, Mckeithan TW, Haret J, et al. Resolution of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoproliferative disease in a child. *Gastroenterology* 1995 ; 109 : 973-7.

13. Sheema K, Ikramdin U, Arshi N, Farah N, Imran S. Role of *Helicobacter pylori* eradication Therapy on Platelet Recovery in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Gastroenterol Res Pract* 2017 ; 2017 : 9529-752.

14. Kalach N, Bontems P, Koletzko S, et al. Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children : A prospective one month European Multi-center study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 22 : 1174-81.

15. Bontems P, Kalach N, Vanderpas J, et al. Most gastro-duodenal ulcers and erosions occurring during childhood are currently not associated with *Helicobacter pylori* infection in European countries. *Pediatr Infect Dis J* 2013 ; 32 : 1324-9.

16. Ganga-Zandzou PS, Michaud L, Vincent P, et al. Natural outcome of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: A two-year follow-up study. *Paediatrics* 1999 ; 104 : 216-21.

17. Kalach N, Papadopoulos S, Asmar E, et al. In French children, primary gastritis is more frequent than *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54 : 1958-65.

18. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE OS. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017 ; 19(4) : 15.

19. Kalach N, Gosset P, Dehecq E, 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.

20. Kalach N, Serhal L, Asmar E, et al. *Helicobacter pylori* primary resistant strains over 11 years in French children. *Diag Microbiol Infect Dis* 2007 ; 59 : 217-22.