UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Article scientifique | Article | 2019

Published version | Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Traitement d'éradication d'Helicobacter pylori en 2019

Gressot, Pablo; Frossard, Jean-Louis; Grosgurin, Olivier; Marti, Christophe Alberic

How to cite

GRESSOT, Pablo et al. Traitement d'éradication d'Helicobacter pylori en 2019. In: Revue médicale suisse, 2019, vol. 15, n° 667, p. 1854–1858. doi: 10.53738/REVMED.2019.15.667.1854

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:169308
Publication DOI: 10.53738/REVMED.2019.15.667.1854

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Traitement d'éradication d'Helicobacter pylori en 2019

Dr PABLO GRESSOT[a], Pr JEAN-LOUIS FROSSARD[b], Drs OLIVIER GROSGURIN[a] et CHRISTOPHE MARTI[a]

Rev Med Suisse 2019; 15: 1854-8

L'infection à *Helicobacter pylori* est associée à un risque augmenté de gastrite chronique, d'ulcère gastro-duodénal et de cancer gastrique. Le traitement d'éradication classique consiste en une association de clarithromycine, d'amoxicilline et d'inhibiteurs de la pompe à protons. Toutefois, cette association est remise en question en raison de la prévalence croissante de souches résistantes à la clarithromycine. Cet article a pour objectif de présenter les alternatives faisant l'objet de recommandations et les différents facteurs à prendre en compte afin de proposer le traitement d'éradication de première ligne adéquat.

First line eradication treatment of Helicobacter pylori in 2019

Helicobacter pylori *infection is associated with chronic gastric inflammation, peptic ulcer and an increased risk of gastric cancer. Helicobacter eradication traditionally consists of an empirical therapy combining clarithromycine, amoxicillin and proton pump inhibitors. However, this classic therapy needs to be reassessed because of the raising prevalence of clarithromycine resistance. Various alternative eradication treatments have been studied. This article aims to review the recommended alternatives and the different factors to guide the most appropriate first line eradication therapy.*

INTRODUCTION

Helicobacter pylori (*HP*) est une bactérie de type bacille Gram négatif spiralée à croissance lente. La motilité de cette bactérie, sa production d'uréase et ses capacités d'adhésion à l'épithélium gastrique lui permettent de neutraliser le pH gastrique et d'être particulièrement adaptée pour coloniser la muqueuse gastrique et y persister durablement, à moins de recevoir un traitement d'éradication efficace. On estime que plus de la moitié de la population mondiale est infectée, avec une prévalence plus importante dans les pays en voie de développement, parmi les migrants, les familles nombreuses et celles à bas niveau socio-économique.[1] Le mode de transmission exact demeure inconnu mais il survient en général dans l'enfance, probablement par contamination oro-fécale. L'infection à *HP* entraîne une vulnérabilité accrue de la muqueuse à l'acidité gastrique et une réponse inflammatoire qui aggrave l'atteinte de la muqueuse. Bien que la plupart du temps asymptomatique, l'infection à *HP* est associée à un risque accru d'inflammation gastrique aiguë ou chronique, de métaplasie intestinale, de carcinome gastrique ou de lymphome digestif.[2,3]

[a] Service de médecine interne générale, HUG, 1211 Genève 14, [b] Service de gastro-entérologie et hépatologie, HUG, 1211 Genève 14
pablo.gressot@hcuge.ch | jean-louis.frossard@hcuge.ch
olivier.grosgurin@hcuge.ch | christophe.marti@hcuge.ch

DÉPISTAGE ET INDICATIONS À L'ÉRADICATION

Le dépistage d'*HP* est préconisé chez les patients présentant un ulcère gastro-duodénal, un lymphome gastrique de bas grade (MALT) ou un carcinome gastrique selon les guidelines des consensus de Kyoto et Maastricht (**tableau 1**).[4,5] Le dépistage peut être effectué par des moyens non invasifs chez les patients à faible risque de carcinome gastrique ou par une endoscopie digestive haute avec biopsie chez les patients avec certains facteurs de risque (**tableau 2**).[6] Il existe différents tests non invasifs pour diagnostiquer une infection active: le test respiratoire à l'urée (sensibilité de 95% et spécificité de 95%) et la recherche de l'antigène fécal d'*HP* (sensibilité de 92% et spécificité de 92%) sont les plus utilisés.[7] La sérologie (IgG anti *HP*) est moins performante (sensibilité de 85% et spécificité de 80%) et peut être faussement positive en cas d'immunité croisée ou après une éradication réussie. Elle ne doit donc pas être utilisée comme test de vérification de l'efficacité d'un traitement d'éradication.[5,7] Le dépistage par le test à l'urée ou la recherche d'antigène fécal doit être réalisé au moins quatre semaines après l'arrêt complet de tout antibiotique ou de sels de bismuth, ainsi que deux semaines après l'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons. En effet, ces traitements augmentent le risque de faux négatifs.

Une éradication efficace permet la résolution de l'inflammation gastrique ainsi qu'une réduction du risque de complica-

TABLEAU 1 — **Indications au dépistage d'*Helicobacter pylori*[5]**

MALT: lymphome gastrique de bas grade.

- Ulcère peptique ou antécédent d'ulcère
- Lymphome de type MALT ou antécédent de carcinome gastrique
- Dyspepsie
- Indication aux AINS/aspirine au long cours en cas de maladie ulcéreuse connue
- Anémie ferriprive inexpliquée ou thrombocytopénie immune
- Confirmation d'éradication après traitement

TABLEAU 2 — **Signaux d'alarme en cas de dyspepsie**

Symptômes nécessitant une endoscopie lors de dyspepsie
• Dyspepsie survenue après l'âge de 50 ans
• Antécédent familial de cancer gastro-intestinal haut
• Perte de poids
• Dysphagie/odynophagie
• Vomissement persistant
• Saignement gastro-intestinal
• Masse abdominale palpable
• Ictère
• Anémie ferriprive d'étiologie indéterminée

tions, y compris de l'adénocarcinome gastrique si elle est entreprise avant la survenue d'une métaplasie intestinale.[8] Elle permet de diminuer la récidive d'ulcère gastro-duodénal avec un nombre de patients à traiter de 2-3 pour prévenir une récidive.[8] Une éradication doit être proposée même en l'absence de symptômes cliniques, permettant de réduire le réservoir d'individus infectés, limitant ainsi la transmission de la bactérie. Des études populationnelles ont suggéré une diminution des décès par cancer gastrique suite à l'introduction de programmes nationaux de dépistage dans certains pays asiatiques.[9,10]

THÉRAPIES D'ÉRADICATION

Le traitement d'éradication repose classiquement sur l'association d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'antibiotiques. Les IPP possèdent une activité antibactérienne directe in vitro et augmentent le pH gastrique, permettant à *HP* d'entrer dans une phase réplicative le rendant susceptible aux antibiotiques.[11]

La thérapie classique est composée de clarithromycine, d'amoxicilline et d'IPP. Il existe une variante avec du métronidazole en cas d'allergie à la pénicilline (**tableau 3**). Cette association permettait historiquement un taux d'éradication proche de 90%. Toutefois, une proportion croissante d'*HP* présente actuellement une résistance à la clarithromycine. Dans une méta-analyse récente, cette proportion s'élevait à 18% en Europe, et 33% dans les pays de l'est méditerranéen.[12] L'émergence de résistance à la clarithromycine est étroitement corrélée au taux de prescription de macrolides.[13] En Suisse et en Europe du nord, le taux de résistance à la clarithromycine est encore inférieur à 10% alors qu'il est supérieur à 20% en Europe centrale et du sud (**figures 1** et **2**).[13-15]

En présence d'une résistance à la clarithromycine, le risque d'échec du traitement d'éradication est multiplié par 7 (**figure 3**).[12,16] La problématique de l'augmentation des résistances des souches d'*HP* ne concerne pas que la clarithromycine. Dans une revue systématique récente portant sur 178 études et 54000 patients dans 65 pays, le pourcentage de souches résistantes au métronidazole était supérieur à 15% dans l'ensemble des régions du monde, atteignant 32% en Europe, et la résistance à la lévofloxacine s'élevait à plus de 15% dans l'ensemble des régions hormis l'Europe (11%). Les risques d'échecs du traitement d'éradication étaient multipliés par 8 (OR) en présence d'une résistance à la lévofloxacine, 2,5 en cas de résistance au métronidazole et 9,4 en cas de résistance combinée à la clarithromycine et au métronidazole.[12]

Cette situation préoccupante a motivé la recherche de stratégies alternatives afin de conserver des taux d'éradication suffisants. Ainsi, la thérapie classique (IPP, clarithromycine et amoxicilline) n'est actuellement recommandée en première ligne que dans les pays avec des taux de résistance inférieurs à 15%, chez des patients sans anamnèse d'exposition aux macrolides et sa durée a été étendue à 14 jours.[5,17] A noter que l'infection survenant habituellement dans l'enfance, c'est la prévalence de résistance du pays d'origine qui doit être considérée chez les patients migrants.

TABLEAU 3 Traitements d'éradication de première ligne d'*Helicobacter pylori*

cp: comprimé.

Schéma	Médicaments	Nombre de prises	Durée
Trithérapie classique	Inhibiteurs de la pompe à protons 20-40 mg	1 cp 2 x/jour	14 jours
	Clarithromycine 500 mg	1 cp 2 x/jour	14 jours
	Amoxicilline 1 g	1 cp 2 x/jour	14 jours
Trithérapie au métronidazole (si allergie à la pénicilline)	Inhibiteurs de la pompe à protons 20-40 mg	1 cp 2 x/jour	14 jours
	Clarithromycine 500 mg	1 cp 2 x/jour	14 jours
	Métronidazole 500 mg	1 cp 3 x/jour	14 jours
Quadrithérapie au bismuth (Pylera + IPP en Suisse)	Inhibiteurs de la pompe à protons 20-40 mg	1 cp 2 x/jour	14 jours
	Sous-citrate de bismuth potassique 140 mg	1 cp 4 x/jour	14 jours
	Chlorhydrate de tétracycline 125 mg	1 cp 4 x/ jour	14 jours
	Métronidazole 125 mg	1 cp 4 x/jour	14 jours
Thérapie concomitante ou quadrithérapie sans bismuth	Inhibiteurs de la pompe à protons 20-40 mg	1 cp 2 x/jour	14 jours
	Clarithromycine 500 mg	1 cp 2 x/jour	14 jours
	Amoxicilline 1 g	1 cp 2 x/jour	14 jours
	Métronidazole 500 mg	1 cp 3 x/jour	14 jours
Thérapie séquentielle	Inhibiteurs de la pompe à protons 20-40 mg	1 cp 2x/jour	7 jours
	Amoxicilline 1 g	1 cp 2 x/jour	7 jours
Puis	Inhibiteurs de la pompe à protons 20-40 mg	1 cp 2 x/jour	7 jours
	Clarithromycine 500 mg	1 cp 2 x/jour	7 jours
	Métronidazole 500 mg	1 cp 2 x/jour	7 jours

FIG 1 Prévalence des *Helicobacter pylori* résistants à la clarithromycine[12]

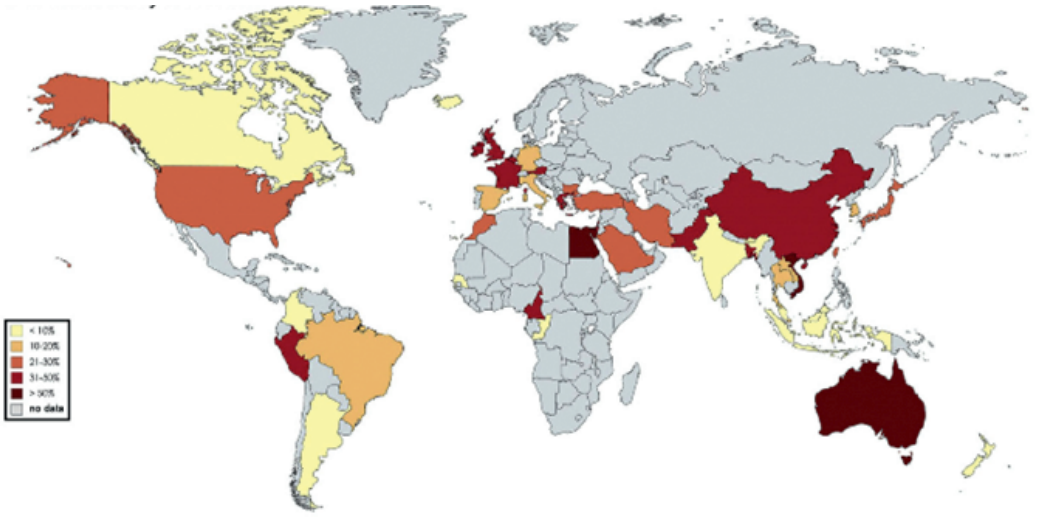


FIG 2 Prévalence d'*Helicobacter pylori* résistant à la clarithromycine en Europe[13]

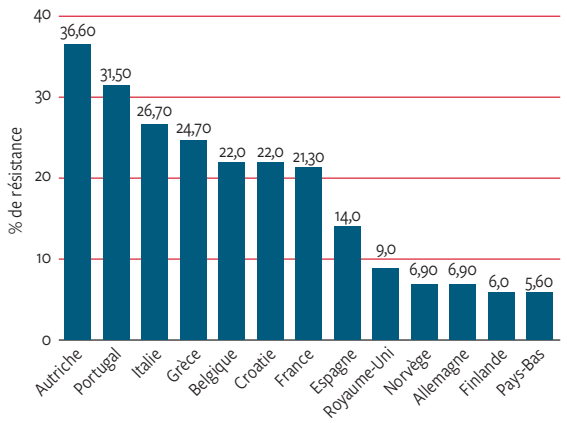
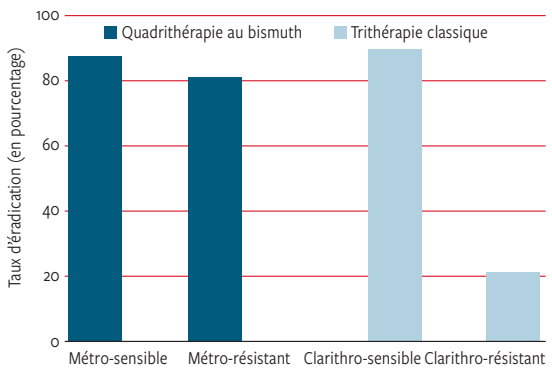


FIG 3 Taux d'éradication avec une trithérapie classique versus quadrithérapie au bismuth

Selon la présence d'une résistance à la clarithromycine ou au métronidazole.[16]



TRAITEMENTS D'ÉRADICATION ALTERNATIFS

Différents traitements alternatifs sont actuellement proposés en première intention dans les pays avec des taux de résistance à la clarithromycine dépassant 15%, en cas d'exposition préalable aux macrolides, ou en présence d'allergie (**tableau 4**).

Quadrithérapie au bismuth

La quadrithérapie au bismuth associe du métronidazole, une tétracycline, des inhibiteurs de la pompe à protons et des sels de bismuth. Les sels de bismuth exercent un effet bactéricide sur *HP* par plusieurs mécanismes, notamment l'inhibition de la synthèse d'ADN bactérien et l'inhibition de l'adhérence à la paroi gastrique. Ils favorisent également la guérison ulcéreuse en agissant comme une barrière physique de protection et en stimulant la sécrétion de facteurs de protection (prostaglandines, facteur de croissance épidermique et bicarbonates).[18] Dans un large registre européen récent, le taux d'éradication avec cette association dépassait les 90%.[19] Alors que le taux d'éradication de la thérapie classique chute à 21% en présence d'une résistance à la clarithromycine, l'efficacité de la quadrithérapie au bismuth est peu altérée par la présence d'une résistance au métronidazole passant de 92% à 84,2% (**figure 3**).[20]

La compliance et la tolérance sont similaires entre les deux traitements malgré un nombre de comprimés supérieur en cas de quadrithérapie au bismuth.[21] En Suisse, la quadrithérapie

TABLEAU 4 Facteurs à prendre en compte lors du choix du traitement d'éradication de première ligne

- Origine du patient et prévalence locale de souche résistante à la clarithromycine (> 15%)
- Exposition antérieure aux macrolides
- Allergie aux antibiotiques

au bismuth est commercialisée sous le nom de Pylera et requiert la prise de quatorze comprimés par jours contre six comprimés pour la thérapie classique (**tableau 3**). La quadrithérapie au bismuth peut être considérée comme un traitement d'éradication de première ligne face à un patient originaire d'une zone géographique avec une prévalence de résistance à la clarithromycine supérieure à 15% (**figures 1** et **2**), en cas d'exposition préalable aux macrolides ou en cas d'allergie à la pénicilline. La durée du traitement est de 10 à 14 jours (**tableau 3**).[5]

Quadrithérapie sans bismuth ou thérapie concomitante

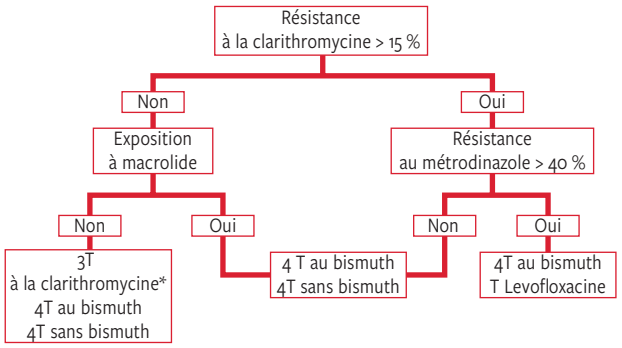
Une deuxième alternative consiste en l'adjonction concomitante de métronidazole à la thérapie classique (clarithromycine, amoxicilline, inhibiteurs de la pompe à protons) pendant 14 jours (**tableau 3**).[5] Une méta-analyse incluant 19 études et 2070 patients a estimé le taux d'éradication à 88% avec cette association.[22] Dans les essais randomisés comparant la quadrithérapie concomitante à la thérapie classique, le taux d'éradication de la thérapie concomitante était plus élevé que celui de la thérapie classique (90 vs 78%, OR 2,36; IC1 0,67-3,34). Dans des zones géographiques telles que l'Europe du sud avec une prévalence élevée de résistance à la clarithromycine (> 15%) et une prévalence de résistance au métronidazole intermédiaire (15-40%), le taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* est supérieur à 80%. La compliance et la tolérance sont similaires à la trithérapie classique. Un intérêt supplémentaire de cette alternative est la large disponibilité des antibiotiques qui la constituent contrairement aux sels de bismuth. Toutefois, dans les zones géographiques avec une prévalence de résistance élevée à la clarithromycine (> 15%) ainsi qu'au métronidazole (> 40%), le risque d'échec de cette thérapie est élevé et la quadrithérapie au bismuth doit être privilégiée (**figure 4**).[23]

Traitement séquentiel

Le traitement dit séquentiel consiste en l'administration d'IPP et d'amoxicilline pendant 5 à 7 jours, suivi par une association d'IPP, clarithromycine et métronidazole pendant 5 à 7 jours supplémentaires (**tableau 3**). Le taux d'éradication moyen avec ce traitement est de 84%.[24] Dans une méta-analyse incluant 13 532 patients, ce traitement était supérieur à une trithérapie classique d'une durée de 7 jours (RR 1,21; IC 1,17-1,25), mais pas à une thérapie classique d'une durée de 14 jours.[24] Les inconvénients de cette stratégie sont une efficacité réduite en cas de résistance à la clarithromycine[25] et une relative complexité pour les patients.

FIG 4 Choix du traitement d'éradication de première ligne d'*Helicobacter pylori*

3T: Trithérapie, 4T: Quadrithérapie
* Si allergie à l'amoxicilline alors thérapie à la clarithromycine avec du métrodinazote.



Autres traitements antibiotiques

D'autres combinaisons d'antibiotiques et d'inhibiteurs de la pompe à protons ont également été évaluées. La thérapie dite hybride associe une semaine d'IPP et d'amoxicilline suivie d'une quadrithérapie de type concomitante (amoxicilline, clarithromycine, métronidazole et IPP) avec des taux d'éradication entre 85 et 90%.[8] Cette thérapie n'est toutefois pas appropriée en cas d'allergie à la pénicilline ou de prévalence élevée de résistance à la clarithromycine. L'adjonction de bismuth à la trithérapie classique a par ailleurs permis d'obtenir des taux d'éradication supérieurs à 90% dans un large registre européen récent.[19]

Enfin, des stratégies incluant des quinolones (lévofloxacine), associées à divers antibiotiques, ont montré des taux d'éradication similaires avec toutefois des inquiétudes concernant l'induction de résistance en cas d'utilisation à grande échelle. Ces alternatives sont souvent proposées en deuxième intention.

Traitements adjuvants

Outre les différentes associations d'antibiotiques, l'adjonction d'un probiotique suscite un certain intérêt. En effet, les lactobacilles et bifidobactéries pourraient avoir un effet inhibiteur sur la croissance d'*HP*, tout en améliorant les effets secondaires des traitements d'éradication. Certaines études suggèrent une amélioration du taux d'éradication et une diminution des effets secondaires.[26]

Enfin, l'utilisation d'un anti-acide bloqueur du canal potassique de l'H+/K+ ATPase, le Vonoprazan, en association au traitement antibiotique, a montré des résultats prometteurs à la place d'un IPP classique.[27] Ces résultats ont toutefois été obtenus essentiellement dans des études observationnelles et un seul essai randomisé mené au Japon et doivent donc être reproduits avant de pouvoir être généralisés.

FIN D'UNE THÉRAPIE EMPIRIQUE PROBABILISTE?

L'émergence de résistances, notamment à la clarithromycine, a amené à prolonger la durée des traitements d'éradication d'*HP* et à y adjoindre des antibiotiques supplémentaires. Si ces stratégies permettent actuellement d'obtenir des taux d'éradication élevés, elles risquent à long terme d'entretenir le phénomène d'accroissement des résistances par une plus large utilisation des traitements antibiotiques. Par ailleurs, ces stratégies multipliant le nombre d'antibiotiques et accroissant leur durée sont susceptibles d'engendrer davantage d'effets indésirables et une adhérence moindre de la part des patients. Le traitement d'éradication n'étant en général pas urgent, l'évolution d'une approche empirique vers une approche basée sur la sensibilité individuelle des souches d'*HP* pourrait permettre une utilisation plus rationnelle des

antibiotiques. Néanmoins, la culture et l'antibiogramme effectués sur une biopsie gastrique nécessitent une procédure invasive et sont techniquement difficiles en raison de la croissance lente de l'*HP*. Des techniques de PCR détectant les principales mutations de l'ADN bactérien ont été développées sur les biopsies gastriques et leur utilisation sur des échantillons de selles montre une excellente concordance entre les deux types d'échantillons. Ces méthodes moléculaires non invasives sont performantes pour prédire la résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine mais ne sont actuellement pas largement disponibles et ne permettent pas de prédire la susceptibilité au métronidazole.[23] Enfin, la constitution de larges registres, notamment en Europe, pourrait permettre de monitorer étroitement les profils de résistance afin de permettre l'utilisation de traitements adaptés à leur évolution.[19]

CONCLUSION

La trithérapie classique d'éradication d'*HP* reste un traitement de première ligne dans les régions à faible prévalence de résistance à la clarithromycine, telles que la Suisse, sous réserve d'un patient non migrant. Dans le cas d'une exposition préalable à un macrolide ou d'une prévalence de résistance à la clarithromycine supérieure à 15% dans le pays d'origine, une quadrithérapie avec ou sans bismuth est indiquée. Compte tenu des résistances croissantes, le succès de l'éradication doit être vérifié par un test à l'urée ou une recherche de l'antigène fécal, au minimum quatre semaines après le traitement antibiotique et deux semaines après l'arrêt des IPP. L'adaptation des traitements basée sur le monitoring étroit des résistances au niveau populationnel, voire l'identification des résistances au niveau individuel ainsi que l'éventuel développement d'un vaccin efficace, devraient contribuer à relever le défi posé par la prévalence croissante d'*HP* résistants.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le traitement d'éradication classique associant de la clarithromycine, de l'amoxicilline et des IPP pour 14 jours reste la référence dans les zones à basse prévalence de résistance à la clarithromycine comme la Suisse
- En cas de patient venant d'une zone à prévalence de résistance à la clarithromycine > 15% ayant eu une exposition préalable à un macrolide, une quadrithérapie avec ou sans bismuth est indiquée
- Un test de vérification doit être effectué au minimum quatre semaines après l'arrêt de tout antibiotique et de sels de bismuth ainsi que deux semaines après l'arrêt des IPP
- Des tests moléculaires non invasifs sont en cours de validation pour passer d'un traitement d'éradication empirique à un traitement adapté selon la sensibilité individuelle de la souche d'*HP*

1 Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. N Engl J Med 2019;380:1158-65.
2 Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1983;1:1273-5.
3 IARC. Infection with *Helicobacter pylori*. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1994;61:177-220.
4 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1353-67.
5 *Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection, the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016;66:6-30.
6 Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, et al. The role of endoscopy in dyspepsia. Gastrointestinal Endosc 2007;66:1071-5.
7 Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. Cochrane Database of Syst Rev 2018;3:CD012080.
8 Chen HN, Wang Z, Li X, et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia : evidence from a meta-analysis. Gastric Cancer 2015;19:166-75.
9 Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD003840.
10 Tsuda M, Asaka M, Kato M, et al. Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan. Helicobacter 2017;22:e12415.
11 Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001;15:413-31.
12 Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* : a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. Gastroenterology 2018;155:1372-82.
13 *Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2012;62:34-42.
14 Soltermann A, Perren A, Schmid S, et al. Assessment of *Helicobacter pylori* clarithromycine resistance mutations in archival gastric biopsy samples. Swiss Med Wkly 2005;135:327-32.
15 Maggi-Solcà N, Valsangiacomo C, Piffaretti JC. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistant strains in the southern part of Switzerland. Clin Microbiol Infect 2000;6:38-40.
16 *Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Am Gastroenterology 2009;105:65-73.
17 Loren Laine M, Roque Estrada R, Maria Trujillo M, et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med 1998;129:547-50.
18 Alkim H, Koksal AR, Boga S, et al. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Ther 2017;24:e751–e757.
19 McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90% of patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;S1542-3565:30369-6.
20 Venerito M, Krieger T, Ecker T, et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. Digestion 2013;88:33-45.
21 Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015;351:h4052.
22 Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Clin Exp Gastroenterol 2012;5:23-34.
23 Ierardi E, Giorgio F, Iannone A, et al. Noninvasive molecular analysis of *Helicobacter pylori* : Is it time for tailored first-line therapy? World J Gastroenterol 2017;23:2453.
24 Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. BMJ 2013;347:f4587.
25 Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet 2013;381:205-13.
26 Shi X, Zhang J, Mo L, et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98:e15180.
27 Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Gut 2016;65:1439-46.

* **à lire**
** **à lire absolument**