

Quelle est l'utilité des tests non invasifs pour le diagnostic de *Helicobacter pylori* ?

Référence

Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD012080.pub2

Analyse de

Louis Ferrant, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Question clinique

Quelle est la précision diagnostique des tests diagnostiques non invasifs pour le dépistage de *Helicobacter pylori* chez les patients symptomatiques et les patients asymptomatiques ?

Contexte

Il ressort de différentes études que *Helicobacter pylori* est associé à un certain nombre de pathologies malignes, comme le cancer gastrique, les lésions pré-malignes de l'estomac, le lymphome gastrique (1) et le cancer du côlon (2,3), et de maladies bénignes, comme l'ulcère gastrique (4), la dyspepsie (5,6), les saignements gastriques récurrents (7), l'anémie ferriprive inexpliquée (8), le purpura thrombopénique idiopathique (9) et l'adénome colorectal (2). Le dépistage et l'éradication de *Helicobacter pylori* sont donc recommandés pour un certain nombre de groupes à risque. Les tests non invasifs pourraient abaisser le seuil pour le dépistage. Mais, pour éviter un surtraitement, il est également important que le nombre de faux positifs soit le plus petit possible. D'où l'importance d'étudier la précision diagnostique des tests non invasifs pour le diagnostic de *H. pylori* tant chez les personnes symptomatiques que chez les personnes asymptomatiques.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded, National Institute for Health Research Health Technology Assessment (jusque mars 2016)
- articles sur le sujet et listes de références des articles trouvés (jusque décembre 2016)
- pas de restriction quant à la langue de publication.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : études, tant prospectives que rétrospectives, ayant examiné la précision diagnostique des tests réalisés initialement, à savoir test respiratoire au carbone 13, test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14, test sérologique et/ou recherche d'antigènes de *Helicobacter pylori* dans les selles (tests à l'étude) par rapport à la biopsie endoscopique avec coloration histologique afin de détecter *Helicobacter pylori* chez des personnes symptomatiques et chez des personnes asymptomatiques chez qui l'on envisage un traitement d'éradication
- critères d'exclusion : études cas-témoins, données insuffisantes concernant la précision diagnostique (comme le nombre de faux et de vrais positifs/négatifs), patients présentant des saignements gastriques
- parmi les 23896 références trouvées, 101 études ont finalement été sélectionnées.

Population étudiée

- au total, 11003 participants dont 5839 (53,1%) présentant une infection par *Helicobacter pylori* (prévalence médiane 53,7% avec interquartile 42,0% à 66,5%)
- 14 études comptant uniquement des enfants et 87 études comptant uniquement ou principalement des adultes
- 58 études n'avaient inclus que des patients symptomatiques (douleur abdominale ou dyspepsie), et 53 études avaient exclu les patients qui avaient récemment utilisé des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou des antibiotiques.

Mesure des résultats

- critère de jugement principal : précision diagnostique du test respiratoire au carbone 13, du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14, du test sérologique et de la recherche d'antigènes dans les selles (tests à l'étude) par rapport à la biopsie endoscopique avec coloration histologique (test de référence) pour dépister *Helicobacter pylori*.
- critère de jugement secondaire : influence des éventuelles sources d'hétérogénéité telles que le type de test de référence, le risque de biais, le statut de publication, études prospectives versus rétrospectives, participants symptomatiques versus asymptomatiques, utilisation récente ou actuelle d'IPP ou d'antibiotiques, différents sous-types de tests, délai entre la réalisation du test à l'étude et le test de référence
- différence dans la précision diagnostique reflétée visuellement sur les **courbes SROC** et exprimée numériquement dans les **rapports de cotes diagnostiques**.

Résultats

- résultats du critère de jugement primaire :
 - il y a une différence statistiquement significative quant à la précision diagnostique entre le test respiratoire au carbone 13, le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14, le test sérologique et la recherche d'antigènes dans les selles ($p = 0,024$) ($N = 99$ études)
 - le rapport de cotes diagnostique pour le test respiratoire au carbone 13, le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14, le test sérologique et la recherche d'antigènes dans les selles est respectivement de 153 (avec IC à 95% de 73,7 à 316), de 105 (avec IC à 95% de 74,0 à 150), de 47,4 (avec IC à 95% de 25,5 à 88,1) et de 45 (avec IC à 95% de 24,2 à 84,1)
 - avec une spécificité fixée de 0,90 (valeur médiane de toutes les études), la sensibilité est de 0,94 (avec IC à 95% de 0,89 à 0,97) pour le test respiratoire au carbone 13, de 0,92 (avec IC à 95% de 0,89 à 0,94) pour le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14, de 0,84 (avec IC à 95% de 0,74 à 0,91) pour le test sérologique et de 0,83 (avec IC à 95% de 0,73 à 0,90) pour la recherche d'antigènes dans les selles
 - avec cette spécificité de 0,90 et une prévalence pour *H. pylori* de 53,7% (valeur médiane de toutes les études), on aurait, sur 1 000 personnes testées, 46 faux positifs ; 30 (avec IC à 95% de 15 à 58) faux négatifs seraient observés avec le test respiratoire au carbone 13, 42 (avec IC à 95% de 30 à 58) avec le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14, 86 (avec IC à 95% de 50 à 140) avec le test sérologique et 89 (avec IC à 95% de 52 à 146) avec la recherche d'antigènes dans les selles
 - sur la base des études comparatives uniquement, on a pu, pour le test respiratoire au carbone 13 par rapport au test sérologique ($N = 7$ études) et pour le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14 par rapport à la recherche d'antigènes dans les selles ($N = 7$ études), calculer un rapport de cotes diagnostique de respectivement 0,68 (avec IC à 95% de 0,12 à 3,70 ; $p = 0,56$) et de 0,88 (avec IC à 95% de 0,14 à 5,56 ; $p = 0,84$)
- résultats des critères de jugement secondaires : trop peu d'informations pour déterminer l'influence de ces facteurs sur la précision diagnostique.

Conclusion des auteurs

La conclusion des auteurs est que, chez les personnes sans antécédents de gastrectomie et qui n'ont pas récemment utilisé d'antibiotiques ou d'IPP, les tests respiratoires à l'urée avaient une précision diagnostique élevée, tandis que le test sérologique et la recherche d'antigènes dans les selles étaient moins précis pour le diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*. Cette conclusion se fonde sur une comparaison indirecte entre les tests (avec éventuellement un risque de biais par confusion) parce que les faits probants découlant des comparaisons directes sont limités ou ne sont pas disponibles. Les seuils utilisés pour ces tests étaient très variables, et il n'était pas possible de déterminer des seuils spécifiques pouvant être utiles dans la pratique clinique.

De nouvelles études comparatives avec une qualité méthodologique élevée sont nécessaires pour obtenir des faits probants plus fiables concernant la précision relative de ces tests. Il devrait s'agir d'études prospectives avec un spectre représentatif de participants et un rapport clair de manière à ce que le risque de biais soit le plus faible possible. Mais le plus important c'est de mentionner au préalable clairement les seuils utilisés et d'éviter d'exclure injustement des participants.

Financement de l'étude

Financement non mentionné.

Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun conflit d'intérêt n'est mentionné.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique est partie d'une question clinique adéquate, et une recherche a été effectuée dans quatre bases de données différentes pour trouver de la littérature utilisable. Les chercheurs n'ont toutefois pas recherché de « littérature grise ». La sélection des études sur la base de critères d'inclusion et de critères d'exclusion prédéfinis, ainsi que l'extraction des données et la détermination de la qualité méthodologique de toutes les études retenues ont chaque fois été effectuées par deux auteurs indépendants. Aucune étude n'avait une qualité méthodologique élevée (= faible risque de biais pour tous les domaines de l'outil Cochrane « Risque de biais »). Dans 15 études, le risque de biais de sélection était élevé parce qu'elles n'avaient pas inclus les patients de manière consécutive ou de manière aléatoire. Pour toutes les études, on ignore si l'interprétation du test à l'étude a eu lieu sans connaissance du résultat du test de référence et si un seuil avait été prédéfini pour le test à l'étude. Dans 27 études, on ne connaissait pas non plus le risque de biais en ce qui concerne le test de référence parce qu'il n'est pas sûr que le résultat de ce test avait été interprété sans connaissance du résultat du test à l'étude. Dans 72 études, ce risque est même élevé parce que la coloration immunohistochimique prédéterminée n'a pas été utilisée. Pour 74 études, on ne connaît pas le délai entre la réalisation du test à l'étude et la réalisation du test de référence ou on ne sait pas dans quelle mesure tous les patients ont été inclus. Dans 20 études, des patients ont été exclus sans que le résultat du test de référence n'ait été rapporté.

Étant donné l'importante hétérogénéité des seuils, il n'était pas possible de regrouper la sensibilité et la spécificité des différents tests dans une **courbe ROC**. Nous ne pouvons donc pas savoir dans quelle direction la précision diagnostique d'un test va évoluer en fonction du seuil choisi.

Enfin, il est important de savoir que seulement peu de tests non invasifs ont été comparés entre eux directement.

Interprétation des résultats

La précision diagnostique du test respiratoire au carbone 13 et celle du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14 étaient plus élevées que celles du test sérologique et de la recherche d'antigènes dans les selles. Lorsque l'on veut détecter la présence de *Helicobacter pylori*, on a donc le choix entre, d'une part, un test respiratoire au carbone 13 ou à l'urée marquée au carbone 14, qui sont des tests ayant une bonne précision diagnostique, mais qui sont plus coûteux et aussi plus contraignants pour le patient, et, d'autre part, un test sérologique ou une recherche d'antigènes dans les selles, qui sont moins coûteux et plus faciles à réaliser, mais dont la précision diagnostique est moins bonne.

Outre le choix du test, le choix du seuil pour un test déterminé est également important. D'un côté, on pourrait choisir un seuil avec une sensibilité plus élevée, mais une spécificité plus faible et donc plus de faux positifs, ce qui augmentera la nécessité de réaliser des gastroscopies avec biopsie pour confirmer le diagnostic et éviter le surtraitement par traitement d'éradication. D'un autre côté, on pourrait opter pour un seuil avec une spécificité plus élevée, mais une sensibilité plus faible et donc plus de faux négatifs, ce qui aurait pour conséquence qu'un plus grand nombre de patients se verraient refuser à tort le traitement d'éradication. Comme le traitement d'éradication n'est pas très contraignant pour le patient, il est justifié d'opter pour le seuil le plus sensible. Par ailleurs cependant, prendre des antibiotiques si c'est inutile peut en augmenter la résistance, ce qui a des répercussions non seulement pour le patient, mais aussi pour les prochaines générations. Il faudrait alors choisir un seuil plus spécifique. L'hétérogénéité des seuils utilisés dans les différentes études ne permet pas de prendre cette décision pour les différents tests. Toutefois, comme les chercheurs ont comparé uniquement la sensibilité des différents tests, nous pouvons déduire qu'ils recherchaient avant tout le test le plus sensible. Et c'est probablement à juste titre en raison de la prévalence médiane élevée qu'ils ont déterminée pour l'ensemble des études. Cela concorde avec le fait que seule une étude a inclus uniquement des patients asymptomatiques. Enfin, il faut encore mentionner que la plupart des études ont exclu les patients ayant des antécédents de gastrectomie ou de prise d'IPP ou d'antibiotiques.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique de 101 études diagnostiques avec un risque de biais modéré à élevé montre une précision diagnostique plus élevée avec les tests respiratoires à l'urée qu'avec les tests sérologiques ou les recherches d'antigènes dans les selles pour dépister une infection à *Helicobacter pylori* chez des patients symptomatiques sans antécédents de gastrectomie et sans prise récente d'IPP. Du fait de l'importante hétérogénéité, il n'est pas possible de déterminer le seuil le plus sensible ou le plus spécifique pour ces tests.

Pour la pratique

Le dépistage non invasif de *Helicobacter* est recommandé chez les patients originaires des pays méditerranéens, du Moyen-Orient et de l'Extrême-Orient, d'Afrique, d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud avec un premier épisode de symptômes gastriques (en raison d'une prévalence atteignant 75% dans ce groupe) ; en cas de persistance ou de récurrence des symptômes gastriques sans symptômes alarmants ; après chaque traitement d'éradication de *H. pylori* ; en cas de nécessité de prise d'AINS si un ulcère a un jour été diagnostiqué et que le statut *H. pylori* est indéterminé (10). À cet effet, on peut recommander un test respiratoire à l'urée, un test sérologique ou une recherche d'antigènes dans les selles (11). Les recommandations de la société néerlandaise des médecins généralistes (NHG) (10) préconisent la recherche d'antigènes dans les selles ou un test à l'urée marquée au carbone 13. Le test à l'urée marquée au carbone 13 a la préférence plutôt que le test à l'urée marquée au carbone 14 parce que ce dernier est radioactif et plus coûteux. Préalablement à ces tests, le patient ne peut pas prendre d'IPP pendant deux semaines ni d'antibiotiques pendant quatre semaines. Un IPP peut éventuellement être remplacé par un antagoniste des récepteurs H₂, qui devra être arrêté la veille du test, ou par un antiacide, qu'il ne sera pas nécessaire d'arrêter. Les tests sérologiques ne sont pas recommandés à moins que les tests respiratoires à l'urée et la recherche d'antigènes dans les selles ne soient pas disponibles ou qu'un patient ne puisse pas arrêter la prise d'IPP. Les tests sérologiques rapides (par piqûre au bout du doigt) sont déconseillés. Malgré la faible sensibilité de la recherche d'antigènes dans les selles, ce qui a été encore une fois montré dans la synthèse méthodique discutée ci-dessus, il est justifié de recommander ce test car il est peu coûteux et d'utilisation aisée. Dans l'attente d'éventuelles nouvelles études diagnostiques menées correctement d'un point de vue méthodologique, il s'agit toutefois d'une conclusion provisoire après considération des avantages et des désavantages des tests non invasifs disponibles pour le dépistage de *Helicobacter*. Il n'y a pas de preuve scientifique étayant un dépistage et un traitement de *H. pylori* chez les personnes asymptomatiques (11), ce que cette synthèse méthodique est venue confirmer.

Références voir site web