

AVIS

Analyse du test respiratoire à l'urée
marquée au carbone 13 par
spectrométrie de masse à ratios
isotopiques pour la détection de
H. pylori

(Référence - 2013.03.003.1R)

Transmission au ministre : 10 janvier 2018
Publication officielle : 12 mars 2018

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

ANALYSE DU TEST RESPIRATOIRE À L'URÉE MARQUÉE AU CARBONE 13 PAR SPECTROMÉTRIE DE MASSE À RATIOS ISOTOPIQUES POUR LA DÉTECTION DE *H. PYLORI*

(RÉFÉRENCE - 2013.03.003.1R)

Avis de réévaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 Demandeur : Hôpital Saint-Luc du CHUM

1.2 Date de transmission de l'avis au ministre : 10 janvier 2018

1.3 Date de publication de l'avis : 12 mars 2018

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes en charge de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

Tous les membres du comité ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, l'expert consulté est :

- **D^r Carlo Fallone**, interniste gastroentérologue à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill.

1.4 Retour sur l'évaluation précédente

Le présent document est une réévaluation de l'analyse du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 par spectrométrie de masse à ratios isotopiques pour la détection de *H. pylori* transmis au ministre le 31 octobre 2013.

L'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) avait recommandé une réévaluation de l'analyse en stipulant que :

- Deux techniques d'analyse du test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (spectrométrie de masse à ratios isotopiques (SMRI) et spectroscopie infrarouge non dispersive (SIRND)) ont été évaluées et jugées équivalentes;
- La validité clinique et technique du test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C est démontrée;
- La valeur pondérée de l'analyse doit être recalculée pour tenir compte des différentes techniques d'analyse utilisées et considérant que le code 70019 (prélèvement du test respiratoire de la détection de l'*Helicobacter pylori* à l'urée marquée au carbone 13) est déjà dans le *Répertoire* avec une valeur pondérée de 23,0;
- Il serait utile de disposer d'un algorithme d'utilisation au Québec comprenant le test sérologique, la recherche d'antigènes bactériens dans les selles et le TRU ^{14}C afin d'avoir un portrait global de l'utilisation de ces analyses dans les différentes situations cliniques, pour les adultes et les enfants.

2. RÉSUMÉ

L'infection à *Helicobacter pylori* peut mener à divers désordres comme la gastrite, l'ulcère gastroduodéal, l'adénocarcinome de l'estomac et le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses de l'estomac. La prévalence de l'infection à *H. pylori* au Canada est estimée à 7,1 % chez les enfants de 5 ans à 18 ans et à 30 % chez les adultes.

L'infection à *H. pylori* peut être détectée par des analyses non invasives sérologiques et de recherche d'antigènes bactériens dans les selles ainsi que par le test respiratoire à l'urée marquée au ^{14}C (TRU ^{14}C) à l'aide d'une technique radiométrique en médecine nucléaire.

Analyse proposée et avantages évoqués

Le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (TRU ^{13}C) est plus performant que la sérologie pour la détection d'*H. pylori* tant pour diagnostiquer l'infection que pour confirmer son éradication post-traitement. Le TRU ^{13}C et le TRU ^{14}C ont généralement une efficacité équivalente, mais le ^{14}C est radioactif et doit être réalisé dans un centre disposant d'un service de médecine nucléaire, ce qui restreint son accessibilité.

Valeur diagnostique d'une infection à *H. pylori*

Trois revues systématiques avec méta-analyse évaluent la performance diagnostique du test respiratoire à l'urée. Celles-ci démontrent que :

- le TRU¹³C a une performance élevée pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez les patients dyspeptiques adultes et pédiatriques;
- le TRU¹³C présente une spécificité plus élevée que l'analyse sérologique.

Valeur pour confirmer l'éradication d'*H. pylori* post-traitement

Quatre études prospectives démontrent que le TRU¹³C est une méthode non invasive performante pour confirmer l'éradication post-traitement d'*H. pylori*.

Validité analytique

Une étude réalisée au Québec a montré que le TRU¹³C est précis pour détecter l'infection à *H. pylori* et procure généralement des résultats clairement positifs ou négatifs pour le clinicien.

Le laboratoire de l'Hôpital Saint-Luc utilise la trousse Dia13-Helico^{MC} Breath Test Kit du fabricant RAD Diagnostics et a validé la concordance de l'analyse par spectrométrie de masse à ratios isotopiques (SMRI) localement avec l'analyse offerte par RAD Diagnostics.

Impacts budgétaires.

Deux scénarios sont proposés. Le premier considère la volumétrie actuellement réalisée au CHUM, soit 1 300, 1 400 et 1 500 analyses par an, ce qui implique des coûts supplémentaires d'environ 170 000 \$ sur les 3 premières années (considérant un coût par test de 40 \$).

Le deuxième scénario considère le déploiement de l'analyse au niveau provincial et le remplacement d'une partie des tests sérologiques. Ainsi 5 000, 7 500 et 10 000 tests pourraient être réalisés au cours des trois prochaines années, ce qui implique des coûts supplémentaires d'environ 900 000 \$ sur les 3 premières années.

Enjeux

L'approvisionnement en urée marquée au ¹⁴C au Québec peut constituer un enjeu.

L'accessibilité à un service de médecine nucléaire pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori* peut constituer un enjeu pour les patients en attente d'évaluation de la dyspepsie.

La dose de radiation associée au test respiratoire à l'urée marquée au ¹⁴C équivaut à 11 heures de radiation ambiante, soit plus de 1 000 fois inférieures à la dose de radiation fœtale considérée tératogène.

Positions ou orientations d'organisations d'intérêt

Un consensus d'experts internationaux, des agences d'évaluations des technologies et des associations médicales reconnaissent la performance du TRU¹³C et

recommandent son usage pour diagnostiquer l'infection et confirmer l'éradication d'*H. pylori* post-traitement.

3. ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

Analyse du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 (^{13}C) par spectrométrie de masse à ratios isotopiques (SMRI) pour la détection de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

3.2 Description de la méthode

Le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13¹ (TRU ^{13}C) destiné à la détection d'*H. pylori* est basé sur le principe que, lorsque cette bactérie est présente dans l'estomac d'un individu et que ce dernier ingère de l'urée marquée au ^{13}C , ladite bactérie transforme cette urée en $^{13}\text{CO}_2$ et en ammoniac (NH_3), et ce, grâce à l'action de son abondante uréase. La réaction enzymatique a lieu dans la couche de mucus où se trouve *H. pylori* et le $^{13}\text{CO}_2$ produit se diffuse dans les cellules épithéliales puis dans le sang et il est éliminé par les poumons [Kajiwara *et al.*, 1997] (figure 1).

Un premier échantillon d'air exhalé par le patient est prélevé au temps 0 ($T = 0$) et un deuxième est prélevé une demi-heure après ($T = 30$). Les échantillons sont ensuite analysés par SMRI ou à l'aide d'autres technologies comme la spectroscopie infrarouge non dispersive (SIRND) ou l'analyse assistée par laser (LARA) [Gisbert et Pajares, 2004].

Le résultat de l'analyse de chaque échantillon est le delta (δ), exprimé en partie par millier (‰), qui représente la différence relative entre le ratio isotopique de l'échantillon et celui d'une substance de référence². La différence entre les δ des échantillons ($T = 30$ et $T = 0$) d'un même patient représente le *delta over baseline* (DOB). Le résultat final du test est généralement considéré comme positif lorsque le DOB est supérieur à 5 ‰ [Gisbert et Pajares, 2004].

¹ Un élément du tableau périodique peut présenter des atomes de masses différentes, appelés isotopes. Par exemple, la majorité du carbone dans la nature possède une masse atomique de 12, mais il existe du carbone de masse 13 (carbone 13 ou ^{13}C) et du carbone de masse 14 (carbone 14 ou ^{14}C). Source : Notion sur la structure de la matière. Exemple 2 : isotopes du carbone [site Web]. GUIP Physique Université Bordeaux – Collège Sciences et Technologies. Disponible à : res-nlp.univ-lemans.fr/NLP_C_M13_G02/co/grain07.html (consulté le 16 août 2017).

² $\delta = 1000(R_{\text{éch}} - R_{\text{réf}})/R_{\text{réf}}$. $R_{\text{éch}}$ est le ratio $^{13}\text{C} : ^{12}\text{C}$ dans l'échantillon et $R_{\text{réf}}$ est le ratio $^{13}\text{C} : ^{12}\text{C}$ dans une substance de référence [Kajiwara *et al.*, 1997; Verkouteren *et al.*, 1995].

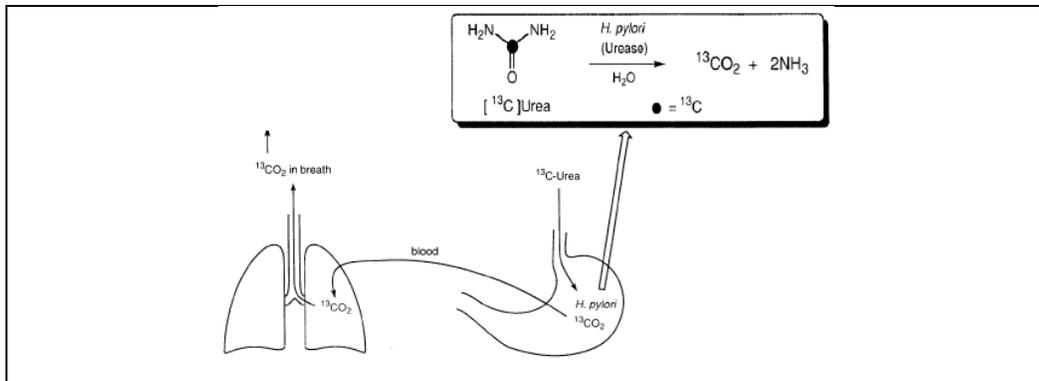


Figure 1 Principe du test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C pour la détection d'*H. pylori*

Source : Kajiwara *et al.*, 1997.

La SMRI est une spécialisation de la spectrométrie de masse, dont le principe est de séparer des ions en fonction de leur masse et de leur charge. Comme le montre la figure 2, l'échantillon à examiner est introduit³ dans une source d'ionisation. Les molécules de l'échantillon sont alors ionisées (par un bombardement électronique) puis accélérées. Les détecteurs trient les ions selon leur masse (masse 44 pour le ¹²C¹⁶O₂, masse 45 pour le ¹³C¹⁶O₂, etc.). Ces différents ions parcourent, dans le champ magnétique, des trajectoires circulaires différentes dont les rayons dépendent du rapport masse sur charge. L'intensité des signaux est ainsi mesurée de façon spécifique et elle révèle le ratio ¹³C : ¹²C de l'échantillon [Elbast et Brazier, 1999; Brazier, 1997]. Selon l'information fournie dans la demande, la SMRI est une analyse semi-quantitative.

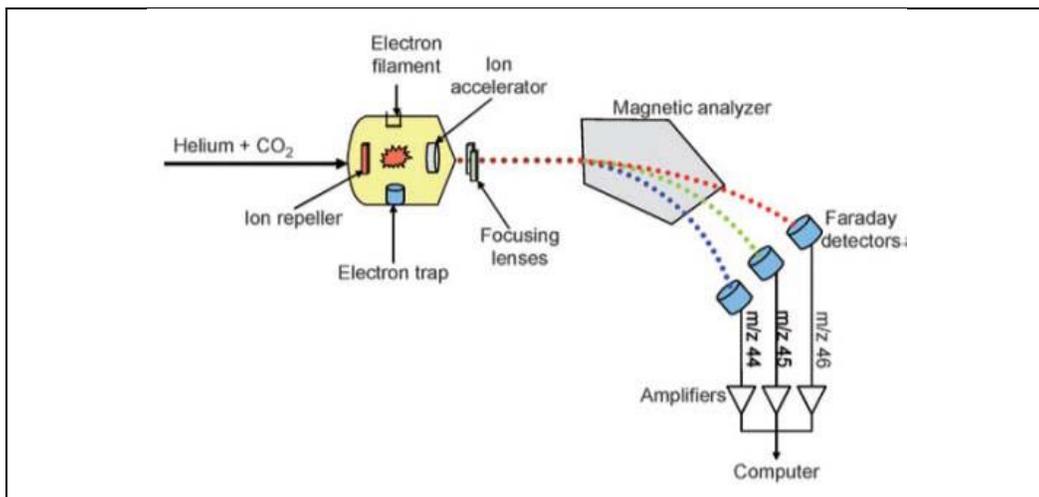


Figure 2 Fonctionnement d'un spectromètre de masse à ratios isotopiques

Source : Muccio et Jackson, 2009.

³ L'un des dispositifs d'introduction de l'échantillon les plus communs est un chromatographe en phase gazeuse qui permet la séparation des entités d'un mélange avant analyse [Muccio et Jackson, 2009].

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Selon l'information fournie par le demandeur, le TRU¹³C est pratiqué à l'aide de la trousse Dia13-Helico^{MC} de la compagnie RAD Diagnostics. Tout d'abord, le patient à jeun (depuis au moins 3 heures) doit boire une boisson à base d'acide citrique puis souffler, avec une paille, dans deux éprouvettes. Ensuite, il doit boire une autre boisson à base d'acide citrique dans laquelle l'urée marquée au ¹³C a été dissoute, puis attendre 30 minutes. Enfin, il doit souffler à nouveau, avec une paille, dans deux autres éprouvettes. En plus d'être à jeun, le patient doit se préparer en suivant des directives relatives à la consommation de certains médicaments⁴.

Le prélèvement doit être fait avec les éprouvettes de la trousse, lesquelles, après coup, doivent être fermées hermétiquement puis conservées et acheminées à la température ambiante. Ainsi, les échantillons peuvent être prélevés puis envoyés par la poste à l'établissement qui en fera l'analyse par SMRI. Ces échantillons sont en effet stables pour de longues périodes (5 semaines) [Jordaan et Laurens, 2008].

Dans le cas présent, le prélèvement est effectué au centre de prélèvements du CHUM ou celui de n'importe quel autre centre hospitalier du Québec. Le prélèvement est reçu au CHUM et envoyé au laboratoire du secteur métabolisme où l'analyse sera effectuée.

Selon l'information fournie dans la demande, l'analyse par SMRI des échantillons reçus sera pratiquée une fois par semaine et le temps de réponse sera d'une semaine.

3.4 Société ou concepteur

La trousse Dia13-Helico^{MC} Breath Test Kit est fabriquée par RAD Diagnostics. Le protocole d'analyse par SMRI est fourni par le demandeur.

3.5 Homologation

La trousse Dia13-Helico^{MC} Breath Test Kit du fabricant RAD Diagnostics a été homologuée par Santé Canada en 2004 et porte le numéro 64105 [Santé Canada, 2017].

3.6 Valeurs pondérées :

- Analyse : 4,07
- Prélèvement : 36,08

Le demandeur propose une mise à jour de la valeur pondérée du code 70 019 « Prélèvement du test respiratoire de la détection de l'*Helicobacter pylori* à l'urée marquée au carbone 13 » actuellement au *Répertoire québécois et système de*

⁴ Le patient ne doit avoir consommé ni antibiotiques dans les 4 semaines précédant le test, ni inhibiteurs de pompe à protons dans les 2 semaines précédant le test, ni antiacides dans la semaine précédant le test. Source : Annexe 7 : Helicobacter pylori (détection par carbone 13). Département de biochimie (Laboratoires du CHUM). Disponible à : https://labo.chumontreal.qc.ca/system/files/annexes/A7Bi_.pdf (consulté le 16 août 2017).

mesure des procédures de biologie médicale (ci-après nommé *Répertoire*). Ce dernier a actuellement une valeur pondérée de 23,0.

4. CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Patients de moins de 50 ans qui souffrent de dyspepsie sans symptôme alarmant⁵ pour :

- le diagnostic de l'infection à *H. pylori*;
- la confirmation de l'éradication d'*H. pylori*.

4.2 Description de la maladie visée

L'infection à *Helicobacter pylori* est la plupart du temps acquise pendant l'enfance et est habituellement asymptomatique [Neale et Logan, 1995]. Cette infection peut mener à divers désordres comme l'inflammation de l'estomac (gastrite), l'ulcère gastroduodéal (de 10 % à 20 % des cas), l'adénocarcinome de l'estomac distal (de 1 % à 2 % des cas) et le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses de l'estomac [Kusters *et al.*, 2006; Parsonnet *et al.*, 1994; Nomura *et al.*, 1991; Parsonnet *et al.*, 1991]. La prévalence de l'infection à *H. pylori* au Canada est estimée à 7,1 % chez les enfants de 5 ans à 18 ans et à 30 % chez les adultes d'après la World Gastroenterology Organization [Hunt *et al.*, 2011].

4.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés

Le volume d'analyses anticipé par le demandeur est de 1 300 à 1 500 tests par an pour le Québec si aucun changement de pratique ne survient.

4.4 Brève description de la situation actuelle

La SMRI pour l'analyse du test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C pour la détection de *H. pylori* est déjà réalisée au laboratoire de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM depuis 2006-2007. Cette analyse était alors présente au *Répertoire* (code 40100 – valeur pondérée : 40 unités pour le prélèvement et l'analyse), mais a été retirée en 2008-2009. Selon le demandeur, il est possible qu'elle ait été retirée parce que la demande est demeurée faible pendant quelques années après son introduction. L'analyse proposée est complémentaire au « Prélèvement du test respiratoire de la détection de *Helicobacter pylori* à l'urée marquée au carbone 13 », code 70019.

En plus du TRU¹³C, l'infection à *H. pylori* peut être détectée par des analyses non invasives sérologiques et de recherche d'antigènes bactériens dans les selles ainsi que par le test respiratoire à l'urée marquée au ¹⁴C (TRU¹⁴C) à l'aide d'une technique radiométrique en médecine nucléaire [MSSS, 2017].

⁵ Symptômes alarmants : saignement, anémie, perte de poids inexpliquée (> 10 %), vomissements persistants, antécédent familial de cancer gastro-intestinal, ulcère gastroduodéal antérieur documenté, etc.) [Talley et Vakil, 2005].

4.5 Données médico-administratives

Les données du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) sur le volume d'activités indiquent que le prélèvement associé au TRU¹³C a été réalisé à 404 et 488 reprises en 2014-2015 et 2015-2016, respectivement. Pour les mêmes périodes, le laboratoire du demandeur a réalisé 1 250 et 1 160 analyses par SMRI sur des échantillons de TRU¹³C. Les données relatives aux différentes analyses non invasives pour la détection d'*H. pylori* sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 Données des analyses relatives à la détection d'*H. pylori* par des méthodes non invasives

ANALYSE	CODE	VALEUR PONDÉRÉE	2014-2015		2015-2016	
			VOLUME	VALEUR ANNUELLE (\$)	VOLUME	VALEUR ANNUELLE (\$)
Sérologie	40 690	6,2	55 226	331 356	56 264	348 837
Antigène dans les selles	40 005	32	1 724	55 168	2 339	74 848
Prél. ¹³ C	70 019	23	404	9 292	488	11 224
TRU ¹³ C*	-	4,07†	1 250	5 088	1 160	4 721

Abréviations : Prél. : Prélèvement; TRU¹³C : test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C.

* Données provenant du centre demandeur seulement.

†À laquelle s'ajoute la valeur du prélèvement de 36,08 d'après le calcul du demandeur.

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, le TRU¹³ pour la détection d'*H. pylori* est plus performant que la sérologie (*Helicobacter pylori* IgG ou anticorps totaux) pour le diagnostic, mais surtout pour le suivi de l'efficacité du traitement. En effet, le TRU¹³C par SMRI détecte uniquement l'uréase active d'*H. pylori*, contrairement à la sérologie, une analyse indirecte, qui ne permet pas de discriminer entre une infection passée et une infection active [Kalach *et al.*, 1998].

Le TRU¹³C et le TRU¹⁴C ont généralement une efficacité équivalente, mais le TRU¹⁴C est radioactif et doit être réalisé dans un centre disposant d'un service de médecine nucléaire, ce qui restreint son accessibilité.

L'obtention d'un rendez-vous serait plus rapide pour le TRU¹³C que pour le TRU¹⁴C puisqu'il est prélevé dans un centre de prélèvement au lieu d'un service de médecine nucléaire⁶.

À l'échelle internationale, la SMRI constitue l'étalon or pour l'analyse des échantillons de TRU¹³C [Jordaan et Laurens, 2008].

⁶ Avantage allégué par D^r Carlo Fallone, interniste gastroentérologue à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill lors d'un entretien téléphonique le 6 octobre 2017.

4.7 Assurance qualité

Aucun contrôle externe n'est disponible pour le moment. Le centre demandeur réalise des contrôles externes par échanges d'échantillons en alternance entre son laboratoire et celui de RAD Diagnostics. Il s'agit habituellement de 3 échantillons de patients, dont au moins 1 positif.

5. DONNÉES PUBLIÉES

5.1 Valeur diagnostique

La recherche documentaire, réalisée sur un horizon temporel de 10 ans (2007 à 2017), a permis de repérer :

- 3 revues systématiques avec méta-analyse évaluant la performance diagnostique du test respiratoire à l'urée [Ferwana *et al.*, 2015; Ling, 2013; Leal *et al.*, 2011];
- 4 études évaluant la performance du TRU¹³C pour déterminer l'éradication d'*H. pylori* post-traitement [Manes *et al.*, 2005; Gatta *et al.*, 2003; Bilardi *et al.*, 2002; Perri *et al.*, 2002];
- 1 étude sur l'évolution des valeurs du TRU¹³C post-traitement [Buzas et Szeles, 2008].

5.1.1 Revues systématiques avec méta-analyse évaluant la performance du test respiratoire à l'urée pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori*

Les revues systématiques avec méta-analyse ont évalué la performance du test respiratoire à l'urée indépendamment de la méthode de détection. Le devis des revues systématiques avec méta-analyse est présenté à l'annexe A.

Performance globale du test respiratoire à l'urée pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori* chez les adultes

La première revue systématique avec méta-analyse, réalisée par Ferwana et ses collaborateurs [2015], présente 23 études traitant de 3 999 patients adultes testés par TRU¹³C ou TRU¹⁴C. D'après celle-ci, le test respiratoire à l'urée, basé sur l'isotope ¹³C ou ¹⁴C, relativement au diagnostic d'une infection à *H. pylori* chez l'adulte présente une sensibilité de 96 % (IC95 % : 95 % à 97 %), une spécificité de 93 % (IC95 % : 91 % à 94 %), un rapport de vraisemblance positif de 12,32 (IC95 % : 8,38 à 18,1), un rapport de vraisemblance négatif de 0,05 (IC95 % : 0,03 à 0,07) et une aire sous la courbe ROC de 0,985. Le test d'asymétrie de Deeks ne présentait pas d'évidence de biais de publication ($P > 0,05$).

L'hétérogénéité a été déterminée élevée pour la sensibilité et la spécificité, respectivement 72,9 % et 72 %, avec un test Q significatif ($p < 0,05$).

Dans l'objectif d'expliquer l'hétérogénéité rencontrée, Ferwana et ses collaborateurs [2015] ont déterminé la performance selon l'isotope et selon la méthode de

détection utilisée. Tant le TRU¹³C que le TRU¹⁴C ont présenté une performance élevée (tableau 2). Le test d'interaction de Bland Altman n'a pas montré de différence statistiquement significative se traduisant ainsi par l'absence d'un effet de sous-groupe (p = 0,87). L'analyse des échantillons par infrarouge a été comparée aux autres méthodes. Dans les 2 cas, la performance est demeurée élevée et n'a pas présenté de différence significative. Les analyses de sous-groupe n'ont pas permis de résoudre l'hétérogénéité.

Tableau 2 Performance du test respiratoire à l'urée selon l'isotope du carbone et selon la méthode de détection pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori* chez les adultes

PARAMÈTRES	NOMBRE D'ÉTUDES	SENSIBILITÉ % (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ % (IC95 %)
Isotope du carbone :			
¹³ C	14	96 (95 à 97)	94 (92 à 95)
¹⁴ C	9	97 (95 à 98)	91 (87 à 94)
Méthode de détection :			
Infrarouge	5	95 (93 à 96)	93 (91 à 95)
Autres méthodes	18	97 (96 à 98)	93 (91 à 95)

Source : Ferwana *et al.*, 2015.

Abréviation : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Les auteurs concluent que le test respiratoire à l'urée a une performance élevée pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez les adultes dyspeptiques. Ils ont toutefois remarqué une hétérogénéité significative qui limite la fiabilité des analyses et considèrent que leurs résultats devraient être interprétés avec précaution [Ferwana *et al.*, 2015].

Performance du TRU¹³C pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori*

La deuxième revue systématique avec méta-analyse, réalisée par Ling et ses collaborateurs [2013], est publiée sous la forme d'un rapport d'évaluation des technologies par Health Quality Ontario (HQP) et présente 19 études évaluant la performance diagnostique du TRU¹³C chez 4 168 patients adultes. Toutes les études incluses ont été réalisées chez des personnes atteintes d'une dyspepsie ulcéroforme non explorée. D'après celle-ci, le TRU¹³C a une sensibilité de 98,1 % (IC95 % : 96,3 % à 99,0 %), une spécificité de 95,1 % (IC95 % : 90,3 % à 97,6 %), un rapport de vraisemblance positif de 19,9 (IC95 % : 9,9 à 39,9), un rapport de vraisemblance négatif de 0,02 (IC95 % : 0,01 à 0,04) et une aire sous la courbe ROC de 0,988 (IC95 % : 0,974 à 1,00). De plus, 6 études retenues par Ling et ses collaborateurs comparaient directement la performance diagnostique du TRU¹³C et celle de la sérologie (tableau 3).

Tableau 3 Comparaison de la performance du TRU¹³C et de la sérologie pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori*

PARAMÈTRES DE PERFORMANCE	TRU ¹³ C (19 ÉTUDES)	6 ÉTUDES COMPARANT LE TRU ¹³ C ET LA SÉROLOGIE	
		TRU ¹³ C	SÉROLOGIE
Sensibilité % (IC95 %)	98,1 (96,3 à 99,0)	95,0 (90,1 à 97,5)	92,9 (82,6 à 97,3)
Spécificité % (IC95 %)	95,1 (90,3 à 97,6)	91,6 (81,3 à 96,4)	71,1 (63,8 à 77,5)
RVP (IC95 %)	19,9 (9,9 à 39,9)	11,3 (4,8 à 26,6)	3,2 (2,4 à 4,3)
RVN (IC95 %)	0,02 (0,01 à 0,04)	0,05 (0,03 à 0,11)	0,10 (0,04 à 0,28)
ASC ROC (IC95 %)	0,988 (0,974 à 1,00)	0,973 (0,952 à 0,994)	0,919 (0,837 à 1,00)

Source : Ling, 2013.

Abréviations : ASC ROC : aire sous la courbe ROC; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP : rapport de vraisemblance positif; TRU¹³C : test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C.

L'auteur conclut que le TRU¹³C a une sensibilité et une spécificité élevées pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori*. Comparativement à l'analyse sérologique, le TRU¹³C présente une sensibilité équivalente et une spécificité plus élevée. Toutefois, les études incluses présentent aussi une hétérogénéité significative et utilisent différentes méthodes comme standard de référence.

Performance du TRU¹³C pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori* chez les enfants

La troisième revue systématique avec méta-analyse, réalisée par Leal et ses collaborateurs [2011], présente 31 études évaluant la performance diagnostique du TRU¹³C chez 4 037 patients pédiatriques. D'après celle-ci, le TRU¹³C a une sensibilité de 95,9 % (IC95 % : 95,3 % à 96,4 %), une spécificité de 95,7 % (IC95 % : 95,3 % à 96 %), un rapport de vraisemblance positif de 17,4 (IC95 % : 14,6 à 20,7), un rapport de vraisemblance négatif de 0,06 (IC95 % : 0,05 à 0,07) et un rapport des cotes diagnostiques de 250,2 (IC95 % : 120,4 à 520,2)⁷. La performance du TRU¹³C chez les enfants de 6 ans et moins et de plus de 6 ans est présentée au tableau 4.

⁷ Le rapport des cotes diagnostiques (ou *diagnostic odds ratio-DOR*) est défini comme étant le ratio entre les probabilités que le test soit positif lorsque l'infection est présente et lorsque l'infection est absente.

Tableau 4 Performance du TRU¹³C pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori* chez les enfants

PARAMÈTRES	PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DU TRU ¹³ C CHEZ LES ENFANTS (IC95 %)		
	TOUS	≤ 6 ANS	> 6 ANS
Nombre d'études	31	21	11
Nombre de patients	2 904	1 401	1 503
Sensibilité (%)	95,9 (95,3 à 96,4)	95,0 (91,5 à 97,4)	96,6 (94,5 à 98,0)
Spécificité (%)	95,7 (95,3 à 96)	93,5 (92,1 à 94,9)	97,7 (96,6 à 98,6)
RVP	17,4 (14,6 à 20,7)	11,7 (8,3 à 16,7)	42,6 (22,2 à 81,9)
RVN	0,06 (0,05 à 0,07)	0,12 (0,08 à 0,18)	0,04 (0,03 à 0,06)
ASC ROC	ND	0,979 5	0,995 1

Source : Leal *et al.*, 2011.

Abréviation : ASC ROC : aire sous la courbe ROC; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; ND : non déterminé; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP : rapport de vraisemblance positif.

Les résultats de la méta-analyse démontrent que le TRU¹³C présente une bonne performance avec une sensibilité et une spécificité de 95 %. Le TRU¹³C présente une meilleure performance chez les enfants de plus de 6 ans que chez ceux de 6 ans et moins.

5.1.2 Études évaluant la performance du TRU13C pour déterminer l'éradication d'*H. pylori* post-traitement

Quatre études prospectives évaluant la performance du TRU¹³C pour déterminer l'éradication d'*H. pylori* post-traitement ont été repérées [Manes *et al.*, 2005; Gatta *et al.*, 2003; Bilardi *et al.*, 2002; Perri *et al.*, 2002]. Dans ces études, la performance du TRU¹³C était comparée à celle d'autres méthodes non invasives telles que des tests d'antigène dans les selles basés sur des anticorps polyclonaux (HpSA^{MC} – Meridian Diagnostics) et sur des anticorps monoclonaux (FemtoLab - Connex). Lors de ces études, la confirmation post-traitement de l'éradication a été déterminée par les méthodes invasives nécessitant une endoscopie, soit l'histologie, le test d'uréase rapide et la culture, et ce, au moins 4 semaines après la fin du traitement. Les principales caractéristiques de ces études sont décrites au tableau 5.

Tableau 5 Paramètres des études évaluant la performance du TRU¹³C pour déterminer l'éradication d'*H. pylori* post-traitement

ÉTUDE	POPULATION	DÉFINITION DE L'ÉRADICATION	MÉTHODES À L'ÉTUDE
Gatta <i>et al.</i> , 2003	Patients dyspeptiques infectés par <i>H. pylori</i> et traités	Tous les tests invasifs sont négatifs (culture, histologie, TUR)	TRU ¹³ C (75 mg)
Bilardi <i>et al.</i> , 2002			TRU ¹³ C (100 mg)
Perri <i>et al.</i> , 2002	Référés pour tester l'éradication	Tous les tests invasifs sont négatifs (culture, histologie, TUR, IHC)	TRU ¹³ C (75 mg)
Manes <i>et al.</i> , 2005			HpSA ^{MC}
		Culture négative, et histologie ou TUR négatif	TRU ¹³ C (75 mg) HpSA ^{MC} FemtoLab <i>H. pylori</i>

Abréviations : IHC : immunohistochimie; TRU¹³C : test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C; TUR : test d'uréase rapide.

Suivant le traitement, l'éradication d'*H. pylori* a été obtenue chez 71 % à 80 % des patients selon l'étude. Les données de performance du TRU¹³C pour confirmer l'éradication d'*H. pylori* post-traitement sont présentées au tableau 6.

Tableau 6 Performance du TRU¹³C pour déterminer l'éradication d'*H. pylori* post-traitement conformément au diagnostic par des méthodes invasives

ÉTUDE	PATIENTS	SE (%)	SP (%)	VPP (%)	VPN (%)	EXACTITUDE (%)
TRU ¹³ C (75 mg)						
Gatta <i>et al.</i> , 2003	109	100	100	100*	100*	100*
Bilardi <i>et al.</i> , 2002	100	91	98	95	97	97
Perri <i>et al.</i> , 2002 [†]	458	98,9	99,4	97,8*	99,7*	99,3*
Manes <i>et al.</i> , 2005	325	98,9	99,5	98,9	99,5	99,1
HpSA ^{MC} (test d'antigènes dans les selles avec des anticorps polyclonaux)						
Bilardi <i>et al.</i> , 2002	100	87	88	69	96	88
Perri <i>et al.</i> , 2002 [†]	458	79,8	98,9	94,7*	97,8*	95,1*
Manes <i>et al.</i> , 2005	325	73,4	97,8	93,2	90,0	90,7
FemtoLab <i>H. pylori</i> (test d'antigènes dans les selles avec des anticorps monoclonaux)						
Manes <i>et al.</i> , 2005	325	88,3	94,8	87,4	95,2	92,9

Abréviations : SE : sensibilité; SP : spécificité; TRU¹³C : test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C; VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive.

* Ces valeurs de performance ont été calculées à partir des données de l'étude.

† Dans cette étude, l'éradication n'a pas été testée d'emblée par des méthodes invasives. Lorsque les résultats des tests TRU¹³C et HpSA^{MC} étaient concordants, ils ont été considérés comme de vrais positifs et de vrais négatifs. Les résultats discordants ont été validés par les méthodes invasives.

Conclusion

En conclusion, ces études démontrent que le TRU¹³C est une méthode non invasive performante pour confirmer l'éradication d'*H. pylori* post-traitement et semble légèrement supérieure au HpSA.

5.1.3 Évolution des valeurs du TRU¹³C post-traitement

Buzas et Szeles [2008] ont réalisé une étude prospective visant à analyser la variation des valeurs du TRU¹³C obtenue après un premier, un deuxième et un troisième traitement d'éradication d'*H. pylori*. Les patients âgés en moyenne de 50,8 ans ± 12,5 ans ont été sélectionnés à partir d'un groupe de 686 patients avec un ulcère duodéal positif à *H. pylori* confirmé par endoscopie, histologie et test d'uréase rapide. Le succès ou l'échec du traitement a été déterminé par le TRU¹³C analysé en spectrométrie de masse à sélection d'isotope par infrarouge. Un échec de traitement était défini par un DOB supérieur à 4 ‰.

Après un succès de traitement en 1^{ère} ligne, la valeur moyenne du TRU¹³C était significativement plus faible qu'en cas d'échec (1,3 ‰ [IC95 % : 0,5 ‰ à 2,3 ‰] contre 13,2 ‰ [IC95 % : 7,3 ‰ à 19,19 ‰]; $p = 0,001$). Les patients en échec de traitement ont par la suite reçu un traitement de 2^e ligne. Les données du TRU¹³C sont présentées au tableau 7.

Tableau 7 Résultats du TRU¹³C suivant les différentes lignes de traitements d'*H. pylori*

PRÉTRAITEMENT	POST-TRAITEMENT	<i>P</i> [†]
PATIENTS; TRU ¹³ C ‰ (IC95 %)	TRU ¹³ C ‰ (IC95 %); <i>P</i> [*]	
1 ^e ligne de traitement		
Total : 686; ND [‡] ND; ND [‡] 134; ND [‡]	Succès : 1,3 (0,5 à 2,3); ND Échec : 13,2 (7,3 à 19,19); ND	0,001
2 ^e ligne de traitement		
84; 12,4 (9,7 à 15,7) 41; 13,2 (7,3 à 19,1)	Succès : 1,8 (0,9 à 2,5); 0,001 Échec : 19,2 (13,4 à 25,0); 0,03	ND
3 ^e ligne de traitement		
23; 16,2 (13,4 à 19,6) 15; 19,2 (16,2 à 22,4)	Succès : 1,3 (0,8 à 1,8); 0,000 1 Échec : 25,8 (19,8 à 21,8); 0,04	ND

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; ND : non disponible; TRU¹³C : test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C.

* Différence statistique entre la valeur du TRU¹³C avant et après le traitement.

† Différence statistique entre le groupe en succès et le groupe en échec de traitement.

‡ Données du TRU¹³C non disponibles puisque le diagnostic a été établi par histologie et par test d'uréase rapide.

Les valeurs du TRU¹³C avant le traitement de 2^e ligne étaient plus faibles que celles avant le traitement de 3^e ligne tant dans les cas de succès de traitement (12,4 ‰ [IC95 % : 9,7 ‰ à 15,7 ‰] contre 16,2 ‰ [IC95 % : 13,4 ‰ à 19,6 ‰]; $p = 0,03$) qu'en cas d'échec de traitement (13,2 ‰ [IC95 % : 7,3 ‰ à 19,1 ‰] contre 19,2 ‰ [IC95 % : 16,2 ‰ à 22,4 ‰]; $p : 0,04$).

Conclusion

Les auteurs concluent que les résultats du TRU¹³C suivant des traitements successifs ont tendance à augmenter dans le temps chez les patients en échec de traitement. Selon eux, ce phénomène mérite d'être plus étudié. Il pourrait indiquer

une augmentation de la colonisation, le développement de résistance ou la surexpression du gène de l'uréase [Buzas et Szeles, 2008].

5.2 Valeur pronostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de la maladie ou d'anticiper un changement futur de l'état de santé.

5.3 Valeur thérapeutique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de permettre le choix ou la modification d'un traitement.

5.4 Validité analytique

La revue de la littérature réalisée sur un horizon de 10 ans (2007 à 2017) a permis d'identifier 2 études primaires évaluant la validité analytique du TRU¹³C par spectrométrie de masse à ratios isotopiques (SMRI).

Étude réalisée par Charest et Bélair, 2017

Cette étude rétrospective avait pour objectif de comparer la distribution des résultats positifs et négatifs obtenus par le TRU¹³C en SMRI et par le TRU¹⁴C en compteur à scintillation. Elle visait également à vérifier si l'utilisation d'une catégorie indéterminée serait utile et à déterminer quels résultats devraient impliquer une reprise de l'analyse chez un patient.

Les résultats de tous les patients référés pour le TRU¹⁴C entre 2005 et 2009 et pour le TRU¹³C entre 2011 et 2013 ont été compilés rétrospectivement. Afin de rendre les résultats comparables, les valeurs mesurées par les deux méthodes ont été divisées par leur valeur seuil respective. Les résultats obtenus à partir de chacune des méthodes et la conversion permettant de comparer l'éloignement relatif des résultats aux valeurs seuils sont présentés au tableau 8.

Tableau 8 Comparaison de l'étalement des valeurs obtenues par les méthodes TRU¹⁴C et TRU¹³C SMRI

PARAMÈTRES		TRU ¹⁴ C	TRU ¹³ C PAR SMRI
NOMBRE DE PATIENTS		562	454
VALEURS SEUILS		≥ 0,33 cps	> 3,5 ‰
Mesures	Résultats négatifs (moyenne ± écart-type)	0,118 ± 0,050 cps*	0,360 ± 0,293 ‰
	Résultats positifs (moyenne ± écart-type)	2 998 ± 1,719 cps*	20 658 ± 10 359 ‰
Mesures converties	Résultats négatifs (conversion [†] ± écart-type)	0,357 ± 0,150	0,103 ± 0,084
	Résultats positifs (conversion ± écart-type)	9 084 ± 5 210*	5 920 ± 2 960

Abréviations : cps : comptes par secondes; SMRI : spectrométrie de masse à ratios isotopiques; TRU¹³C : test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C; TRU¹⁴C : test respiratoire à l'urée marquée au ¹⁴C.

* Données validées avec l'auteur de l'étude D' Mathieu Charest, par courriel le 26 octobre 2017.

† La conversion consiste à : moyenne ± écart-type / valeur seuil.

La comparaison de la distribution des résultats a révélé que les résultats négatifs obtenus avec le TRU¹³C (0,360 ± 0,293 ‰) étaient plus éloignés de la valeur seuil (environ 10 fois plus faibles que la valeur seuil [0,103]) et plus étroitement regroupés autour de la valeur moyenne calculée (variation de 8,4 % de la valeur seuil) que ceux obtenus avec le TRU¹⁴C (0,118 ± 0,050 cps, soit environ 3 fois plus faibles que la valeur seuil [0,357] et avec une variation de 15 % de cette dernière).

Pour le TRU¹⁴C, les résultats entre 0,30 cps et 0,33 cps ont été classés indéterminés (8 patients, 1,42 %), ce qui correspond à une valeur convertie de 0,90 à 1,00 (mesure/valeur seuil). La transposition de ce rapport au TRU¹³C correspond aux résultats entre 3,0 ‰ et 3,5 ‰, soit l'équivalent d'un seul patient classé indéterminé (0,22 %) [Charest et Bélair, 2017].

Les auteurs concluent que le TRU¹³C est précis pour détecter l'infection à *H. pylori*, qu'il est sécuritaire et simple pour les patients et procure généralement des résultats clairement positifs ou négatifs pour le clinicien. Finalement, l'usage d'une zone grise permettrait d'améliorer la précision diagnostique du test en considérant indéterminés des résultats près de la valeur seuil (entre 3,0 ‰ et 3,5 ‰ : 1 résultat sur 454 analyses par SMRI).

Étude réalisée par Perets *et al.*, 2016

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la reproductibilité du TRU¹³C par SMRI. Les analyses ont été réalisées sur une sélection aléatoire de 202 échantillons positifs (DOB > 3,5 ‰) et de 22 échantillons négatifs (DOB ≤ 3,5 ‰), correspondant à 224 paires de tubes. Chaque paire de tubes (T_{0min} et T_{30min}) a été testée par SMRI à 7 jours, 14 jours, 21 jours et 28 jours après sa collecte. Les échantillons étaient conservés à température ambiante.

La reprise des échantillons a permis de déterminer la reproductibilité des résultats positifs et négatifs et la précision de la mesure du DOB de $^{13}\text{CO}_2$ comparativement au 1^{er} essai (tableau 9).

Tableau 9 Reproductibilité et précision du TRU¹³C

SEMAINE (ESSAIS)	204 ÉCHANTILLONS POSITIFS		22 ÉCHANTILLONS NÉGATIFS	
	REPRODUCTIBILITÉ %	PRÉCISION %	REPRODUCTIBILITÉ %	PRÉCISION %
1 ^{ere}	référence	référence	référence	référence
2 ^e	99,0	98,6	100	96,4
3 ^e	97,5	99,2	100	99,2
4 ^e	97,0	96,7	100	98,0

Abréviation : TRU¹³C : test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C .

Six échantillons positifs n'étaient plus mesurables par SMRI après 4 séries d'essais engendrant ainsi une reproductibilité de 97,0 %. Les auteurs attribuent cette perte de mesurabilité par une faible concentration de CO_2 dans les tubes ou parce que ces derniers n'auraient pas été scellés adéquatement. Tous les échantillons négatifs sont demeurés mesurables [Perets *et al.*, 2016].

Les auteurs concluent que la conservation pendant 1 mois à température ambiante n'affecte pas la reproductibilité des échantillons ni la précision de la mesure [Perets *et al.*, 2016].

5.5 Données fournies par le demandeur

L'Hôpital Saint-Luc du CHUM réalise le TRU¹³C et l'analyse par SMRI depuis 2006. Cet établissement a réalisé 4 360 tests jusqu'en 2015-2016.

Les résultats d'analyses de précisions intra-essais réalisés avec 6 échantillons du gaz de référence (CO_2) sur 23 jours différents ont présenté une déviation de $1,01 \times 10^{-7}$ à $4,05 \times 10^{-7}$ alors que la cible visée était une déviation inférieure à 10×10^{-7} . Ces données sont présentées à l'annexe B.

La comparaison du signal obtenu à 5 quantités de CO_2 différentes a donné un signal (concentration de l'isotope majeur /concentration de l'isotope mineur) d'intensité constante. Ces données sont présentées à l'annexe C.

Les tests de précision intra-essais réalisés avec les échantillons de 35 patients différents sont présentés à l'annexe D.

Les tests de précision inter-essais réalisés avec les échantillons de 5 patients sont présentés à l'annexe E.

La corrélation entre les échantillons de 52 patients testés par laboratoire de l'Hôpital Saint-Luc et par RAD Diagnostics est présentée à l'annexe F.

6. IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse du TRU¹³C par spectrométrie de masse à ratios isotopiques pour la détection d'*H. pylori*. Deux scénarios sont présentés. Le premier considère le maintien de la volumétrie actuellement réalisée au CHUM, alors que le second considère le déploiement de l'analyse au niveau provincial. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 10. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- L'analyse proposée par le demandeur ciblerait les patients de moins de 50 ans souffrant de dyspepsie sans symptôme alarmant pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* et pour la confirmation de son éradication.
- L'analyse proposée pourrait remplacer complètement le TRU¹⁴C pour la détection d'*H. pylori*. Ce test est actuellement réalisé en médecine nucléaire. Aucune donnée médico-administrative concernant le coût ou la volumétrie de cette analyse n'est disponible.
- Il est estimé par le demandeur que l'analyse proposée pourrait remplacer une partie des tests sérologiques *H. pylori*, IgG ou anticorps totaux (code 40690) dont la valeur pondérée est de 6,2.
- Les analyses de sensibilité présentées reflètent l'incertitude concernant la volumétrie anticipée, notamment quant au remplacement des analyses sérologiques.
- L'analyse proposée est actuellement réalisée dans le laboratoire du demandeur qui en effectue environ 1 300 annuellement.
- Si la demande actuelle est maintenue, il est anticipé que 1 300, 1 400 et 1 500 analyses seraient réalisées au cours des trois prochaines années, respectivement. Toutefois, advenant un déploiement plus important de l'analyse à l'échelle provinciale, le demandeur anticipe que 5 000, 7 500 et 10 000 tests pourraient être réalisés au cours des trois prochaines années, respectivement.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 40,15 et se divise en deux volets. La valeur pondérée pour le prélèvement du test est estimée à 36,08 (en remplacement de 23,0 pour le code 70019) alors que celle anticipée pour l'analyse du test est de 4,07.

Tableau 10 Coûts liés à l'introduction au Répertoire de l'analyse du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 par spectrométrie de masse à ratios isotopiques pour la détection de *H. pylori*

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario 1 : Maintien de la volumétrie actuelle du CHUM				
Analyses ¹³ C	1 300	1 400	1 500	4 200
Coûts	52 195 \$	56 210 \$	60 225 \$	168 630 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			156 585 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			192 720 \$
Scénario 2 : Déploiement de l'analyse au Québec				
Analyses ¹³ C	5 000	7 500	10 000	22 500
Coûts	200 750 \$	301 125 \$	401 500 \$	903 375 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			542 025 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			2 810 500 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse du TRU¹³C par spectrométrie de masse à ratios isotopiques pour la détection d'*H. pylori* au Répertoire pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 170 000 \$ pour le total des trois premières années, et ce, en considérant la volumétrie actuellement réalisée au CHUM. Advenant que l'analyse soit déployée à l'ensemble de la province, des coûts supplémentaires estimés à environ 900 000 \$ sont à prévoir. Notons que cela ne considère pas les coûts liés au remplacement anticipé de l'analyse du TRU¹⁴C dont les données médico-administratives ne sont pas disponibles ni ceux liés au remplacement potentiel du test sérologique qui, pour ce dernier, sont substantiels selon les experts consultés. Les coûts présentés en analyse de sensibilité considèrent la promotion auprès des cliniciens de l'analyse TRU¹³C en première ligne et le remplacement de la majorité des tests sérologiques.

7. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

L'approvisionnement en urée marquée au ¹⁴C au Québec peut être un enjeu, tel que démontré par une rupture de stock survenue au service de médecine nucléaire de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal en 2009 [Charest et Bélair, 2017].

L'accessibilité à un service de médecine nucléaire pour réaliser un TRU¹⁴C constitue un enjeu pour les patients en attente d'une analyse permettant de diagnostiquer l'infection à *H. pylori* ou de confirmer son éradication post-traitement.

Un avis publié dans *Le Médecin de famille canadien* rappelle que la dose de radiations associée au TRU¹⁴C est de 1 µCi (37 kBq), ce qui équivaut à la dose reçue de l'environnement ambiant pendant 11 heures. On précise que la dose de radiation est suffisamment faible pour ne mériter aucune mesure de restriction chez les adultes et les jeunes enfants (3 à 6 ans) ou pour la reprise d'un test. La dose de radiation absorbée par un fœtus lors de l'exposition d'une femme enceinte est estimée à 0,31 mrad, alors que la dose de radiation fœtale jugée sécuritaire lors de

la grossesse est de 5 000 mrad. Advenant l'exposition imprévue d'une femme enceinte, celle-ci devrait être rassurée étant donné la faible dose de radiation fœtale [Bentur *et al.*, 2009].

De plus, les experts consultés soulignent que les résultats faux positifs engendrés par la sérologie entraînent des coûts supplémentaires en analyses, exposent les patients aux risques de procédures invasives et comportent d'autres désavantages notamment en raison d'une utilisation non judicieuse d'antibiotiques⁸.

8. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

La 5^e édition du rapport issu du consensus de Maastricht/Florence⁹ concernant la prise en charge de l'infection à *H. pylori* a conclu que le TRU est le test diagnostic non invasif le plus étudié et le plus recommandé dans un contexte de diagnostic et de suivi du traitement. Le TRU¹³C est la meilleure approche pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori* compte tenu de son excellente performance. Le TRU¹⁴C a également été discuté mais ne peut être recommandé chez des enfants et des femmes enceintes puisqu'il expose les patients à des radiations. De plus, les experts considèrent que le TRU est le meilleur test pour confirmer l'éradication d'*H. pylori* [Malfertheiner *et al.*, 2017].

L'American College of Gastroenterology recommande l'utilisation du TRU, de la recherche d'antigènes dans les selles ou de tests réalisés sur des biopsies lorsqu'une endoscopie a été réalisée, tant pour le diagnostic d'infection à *H. pylori* que pour la confirmation de son éradication à la suite d'un traitement [Chey *et al.*, 2017].

Un guide de pratique clinique sur le diagnostic et le traitement de l'infection à *H. pylori* chez l'adulte produit par Toward Optimized Practice (TOP) Alberta a été révisé en 2016. Ce guide recommande de ne pas utiliser les tests sérologiques (IgG) et d'antigènes dans les selles pour diagnostiquer l'infection à *H. pylori*. On y décrit le test respiratoire à l'urée (sans préciser l'isotope du carbone et la méthode de détection) comme une méthode dont la performance diagnostique est supérieure aux autres méthodes diagnostiques. On y indique également que le TRU devrait être envisagé pour confirmer l'éradication d'*H. pylori* chez :

- Les patients dyspeptiques qui continuent d'être symptomatiques après un traitement complet;
- Les patients dyspeptiques dont la situation clinique s'améliore initialement post-traitement mais qui développent des symptômes récurrents;

⁸ Communication électronique personnelle avec D^r Carlo Fallone, interniste gastroentérologue à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill (19 novembre 2017).

⁹ Le consensus correspondait à l'appui de 80 % ou plus des 43 experts de 24 pays qui ont pris part activement à cette conférence [Malfertheiner *et al.*, 2017].

- Les patients traités pour un ulcère gastrique ou duodéal ou pour un cancer gastrique.

Le guide de pratique clinique fournit également un algorithme de diagnostic et de traitement d'*H. pylori* chez l'adulte [TOP, 2016]. Cet algorithme est présenté à l'annexe G.

Les lignes directrices produites par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en 2004 ont été reconduites en 2014 [NICE, 2014]. Celles-ci concernant plus particulièrement les soins primaires dispensés aux adultes atteints de dyspepsie, recommandent le TRU¹³C, la recherche d'antigènes bactériens dans les selles ou le test sérologique (lorsqu'il a été validé par le laboratoire) pour la détection initiale de *H. pylori*. Seul le TRU¹³C est recommandé pour confirmer l'éradication. Le guide indique que les preuves sont insuffisantes pour recommander la recherche d'antigènes dans les selles. Ces recommandations sont en phase avec celles du Canadian Helicobacter Study Group (CHSG) initialement émises en 1999 et par la suite confirmées en 2002 et 2004 [Hunt *et al.*, 2004; Hunt *et al.*, 2002; Hunt *et al.*, 1999].

En 2013, le Health Quality Ontario a analysé les données probantes relatives aux adultes atteints de dyspepsie qui ne présentaient pas de symptômes alarmants et pour qui l'endoscopie n'était pas indiquée. L'organisme a notamment conclu que le TRU¹³C est une analyse qui offre une grande sensibilité et une grande spécificité, tant pour le diagnostic que pour le suivi du traitement contre *H. pylori* [Ling, 2013].

En 2005, l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) recommandait d'offrir le test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C dans toutes les régions du Québec [AETMIS, 2005].

Recommandations d'usage en pédiatrie

L'European Society for Paediatrics Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) et la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) ont mis à jour leur Guide de prise en charge d'*H. pylori* chez les enfants et les adolescents en 2016. Selon eux, l'objectif primaire de l'investigation des symptômes gastro-intestinaux devrait être de déterminer la cause des symptômes et pas seulement de déterminer la présence d'*H. pylori*. Ainsi le diagnostic initial d'infection à *H. pylori* ne devrait pas être basé sur une méthode diagnostique non invasive (par exemple le TRU¹³C). Toutefois, un résultat positif obtenu par une méthode non invasive supporte le diagnostic lorsque l'histologie est la seule méthode invasive disponible. On y recommande également que tous les enfants recevant un traitement contre *H. pylori* devraient être testés afin de valider l'efficacité du traitement. Le TRU¹³C ou un test d'antigènes dans les selles sont alors recommandés pour la vérification post-traitement [Jones *et al.*, 2017].

9. RECOMMANDATION DE L'INESSS

Analyse du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 par spectrométrie de masse à ratios isotopiques pour la détection de *H. pylori*

La recommandation de l'INESSS

- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Précision accompagnant la recommandation

- ✓ Le CSABM recommande au laboratoire demandeur de mettre en place un mécanisme de contrôle de qualité externe (échanges systématiques d'échantillons avec d'autres laboratoires).

ANNEXE A Description du devis des revues systematiques avec meta-analyse retenue evaluant la performance diagnostique du test respiratoire à l'urée

ÉTUDES	N ÉTUDES (N PATIENTS)	CRITÈRES D'INCLUSION	DIAGNOSTIC DE L'INFECTION À <i>H. pylori</i>
Ferwana <i>et al.</i> , 2015	23 (3999)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ De 1990 à 2013 ▪ Que des adultes ▪ Patients dyspeptiques ▪ Performance diagnostique du TRU¹³C et du TRU¹⁴C ▪ Données de vrai-positifs, faux-positifs, vrai-négatifs et de faux-positifs 	culture ou examen histologique
Leal <i>et al.</i> , 2011	31 (4037)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Décembre 1997 et mai 2009 ▪ Que des enfants ▪ Performance diagnostique du TRU¹³C ▪ Minimum de 30 patients ▪ Données de vrai-positifs, faux-positifs, vrai-négatifs et de faux-positifs 	culture, examen histologique ou test d'uréase rapide
Ling, 2013	19 (4168)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{er} janvier 2003 et le 14 décembre 2012 ▪ Devaient inclure des adultes (pas que des enfants ou que des personnes âgées) ▪ Des symptômes de dyspepsie similaires à un ulcère sans signe alarmant ▪ Performance diagnostique du TRU¹³C 	méthodes basées sur l'endoscopie comme standard de référence avec une concordance sur au moins 2 méthodes

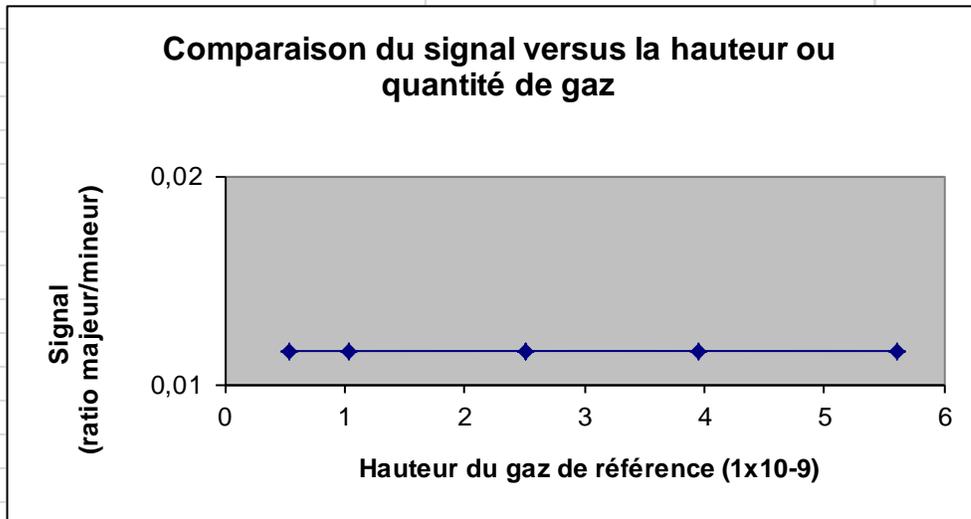
Abréviations : N : nombre; TRU¹³C : test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C; TRU¹⁴C : test respiratoire à l'urée marquée au ¹⁴C

ANNEXE B

Test de précision (intra-essai) avec la bonbonne de gaz de référence							
Injection de 6 échantillons du CO2 de référence à partir de la bonbonne pour chaque date							
Cible visée < 10E-7							
Date	Standard de déviation du signal						
2016-05-30	3,89E-07						
2016-06-01	2,11E-07						
2016-06-02	2,44E-07						
2016-06-07	1,19E-07						
2016-06-09	2,56E-07						
2016-06-16	2,72E-07						
2016-06-22	1,01E-07						
2016-07-05	2,35E-07						
2016-07-19	1,99E-07						
2016-08-03	2,09E-07						
2016-08-10	2,67E-07						
2016-09-14	1,41E-07						
2016-09-23	1,62E-07						
2016-10-03	1,19E-07						
2016-10-24	1,70E-07						
2016-11-10	2,99E-07						
2016-11-17	2,83E-07						
2016-12-13	2,52E-07						
2016-12-29	3,07E-07						
2017-01-05	2,43E-07						
2017-01-12	3,18E-07						
2017-01-26	4,05E-07						
2017-02-07	3,16E-07						

ANNEXE C Comparaison du signal selon la quantité de CO2 expiré

Hauteur du gaz CO2 (1* 10 -9)	Signal (Ratio majeur/minor)
0,53	0,0115930
1,04	0,0115930
2,50	0,0115950
3,96	0,0115950
5,61	0,0115930



Le même signal (résultat) est obtenu de 0,53 à 5,61 de hauteur de CO2 de référence. Ceci est comparable entre des échantillons avec peu et beaucoup d'air expiré (en moyenne entre 1 et 2 de hauteur pour les patients).

ANNEXE D

Test de précision (intra-essai) 5 fois le même tube de patients						
(Le maximum d'injection pour un même tube est de 5)						
Date: 2007-12-04						
Valeur du dC13						
Réplicat	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5	
1	-24,97	-24,738	-24,749	-24,827	-24,866	
2	-24,967	-24,798	-24,836	-24,779	-24,84	
3	-24,895	-24,802	-24,867	-24,852	-24,913	
4	-25,113	-24,871	-24,86	-24,891	-24,907	
5	-24,997	-24,87	-24,847	-25,092	-24,962	
Moyenne	-24,9884	-24,8158	-24,8318	-24,8882	-24,8976	
SD	0,08	0,06	0,05	0,12	0,05	
CV (%)	0,317	0,226	0,192	0,486	0,188	
Test de précision (intra-essai)						
Date: 2008-01-24						
Valeur du dC13						
Réplicat	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5	
1	-24,703	-24,684	-24,658	-24,458	-24,578	
2	-24,572	-24,602	-24,598	-24,473	-24,464	
3	-24,496	-24,496	-24,526	-24,383	-24,397	
4	-24,35	-24,403	-24,338	-24,237	-24,385	
5	-24,332	-24,37	-24,413	-24,195	-24,292	
Moyenne	-24,4906	-24,511	-24,5066	-24,3492	-24,4232	
SD	0,16	0,13	0,13	0,13	0,11	
CV (%)	0,635	0,540	0,535	0,522	0,434	
Test de précision (intra-essai)						
Date: 2008-01-28						
Valeur du dC13						
Réplicat	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5	
1	-24,032	-24,196	-23,759	-24,127	-24,008	
2	-23,984	-24,119	-23,789	-24,007	-23,936	
3	-23,952	-24,059	-23,669	-23,905	-23,904	
4	-23,829	-23,993	-23,611	-23,847	-23,801	
5	-23,666	-23,781	-23,499	-23,665	-23,646	
Moyenne	-23,8926	-24,0296	-23,6654	-23,9102	-23,859	
SD	0,15	0,16	0,12	0,17	0,14	
CV (%)	0,616	0,657	0,494	0,726	0,589	
Test de précision (intra-essai)						
Date: 2008-02-26						
Valeur du dC13						
Réplicat	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5	
1	-23,736	-23,718	-23,898	-23,927	-23,814	
2	-23,81	-23,743	-23,921	-23,876	-23,814	
3	-23,812	-23,778	-23,831	-23,839	-23,977	
4	-23,78	-23,87	-23,801	-23,834	-23,922	
5	-23,768	-23,728	-23,836	-23,802	-23,904	
Moyenne	-23,7812	-23,7674	-23,8574	-23,8556	-23,8862	
SD	0,03	0,06	0,05	0,05	0,07	
CV (%)	0,133	0,260	0,210	0,200	0,298	

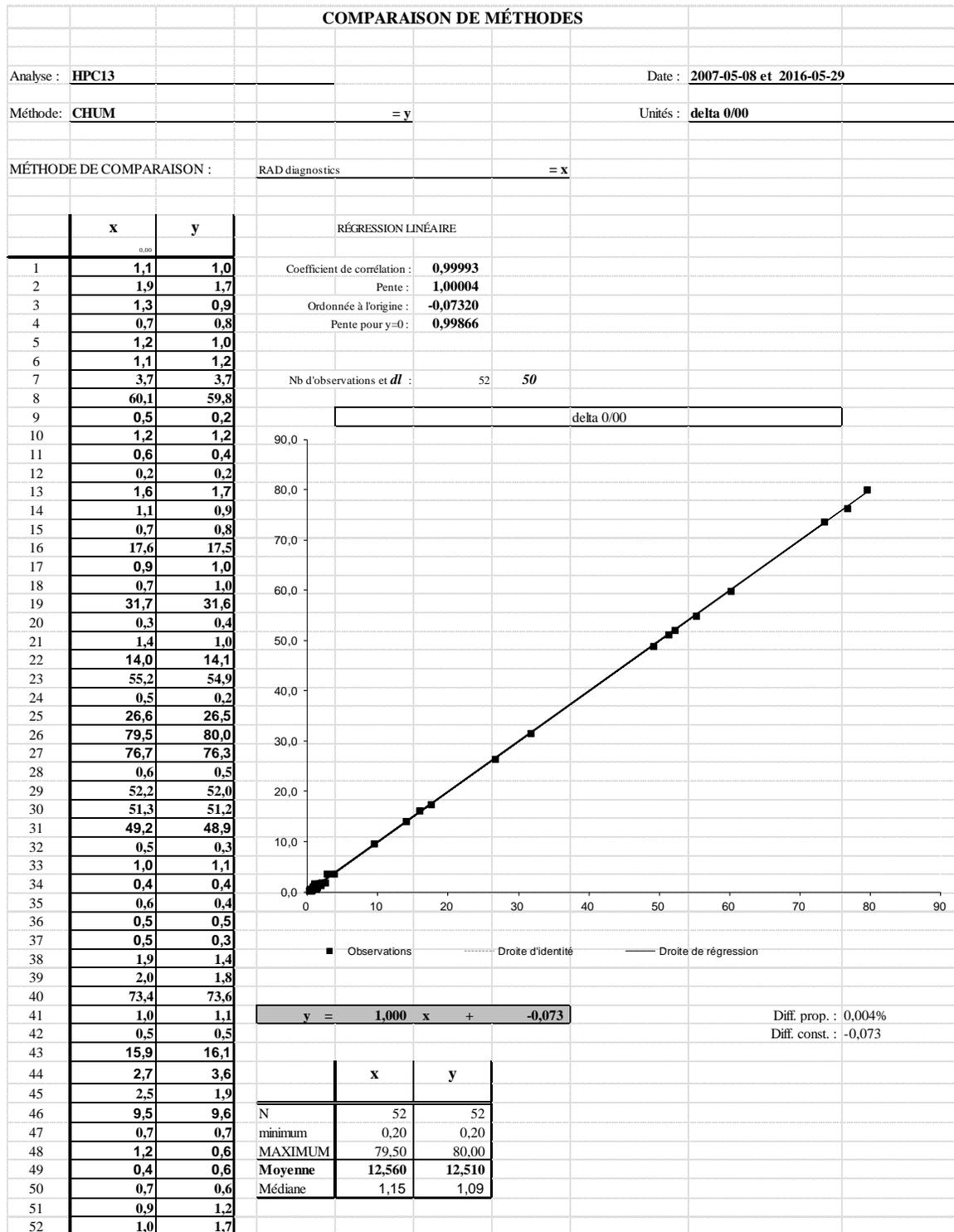
ANNEXE D (suite)

Test de précision (intra-essai)						
Date: 2008-11-07						
Valeur du dC13						
Réplikat	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5	
1	-23,589	-23,466	-23,516	-23,437	-23,43	
2	-23,611	-23,31	-23,502	-23,411	-23,431	
3	-23,72	-23,439	-23,452	-23,393	-23,292	
4	-23,697	-23,282	-23,422	-23,502	-23,428	
5	-23,553	-23,34	-23,523	-23,368	-23,527	
Moyenne	-23,634	-23,3674	-23,483	-23,4222	-23,4216	
SD	0,07	0,08	0,04	0,05	0,08	
CV (%)	0,303	0,346	0,187	0,219	0,358	
Test de précision (intra-essai)						
Date: 2009-03-25						
Valeur du dC13						
Réplikat	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5	
1	-20,44	-20,83	-20,835	-20,891	-20,807	
2	-20,531	-20,404	-20,676	-20,778	-20,674	
3	-20,387	-20,658	-20,592	-20,85	-20,568	
4	-20,39	-20,455	-20,643	-20,865	-20,526	
5	-20,408	-20,462	-20,507	-20,653	-20,726	
Moyenne	-20,4312	-20,5618	-20,6506	-20,8074	-20,6602	
SD	0,06	0,18	0,12	0,10	0,11	
CV (%)	0,292	0,868	0,587	0,461	0,555	
Test de précision (intra-essai)						
Date: 2009-05-04						
Valeur du dC13						
Réplikat	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5	
1	-21,307	-21,583	-21,637	-21,886	-21,773	
2	-21,314	-21,757	-21,754	-21,697	-21,91	
3	-21,535	-21,838	-21,774	-21,995	-21,928	
4	-21,624	-21,955	-21,944	-22,084	-22,137	
5	-21,673	-21,901	-22,044	-22,157	-22,18	
Moyenne	-21,4906	-21,8068	-21,8306	-21,9638	-21,9856	
SD	0,17	0,15	0,16	0,18	0,17	
CV (%)	0,799	0,666	0,742	0,821	0,771	

ANNEXE E Tests de précision inter-essais

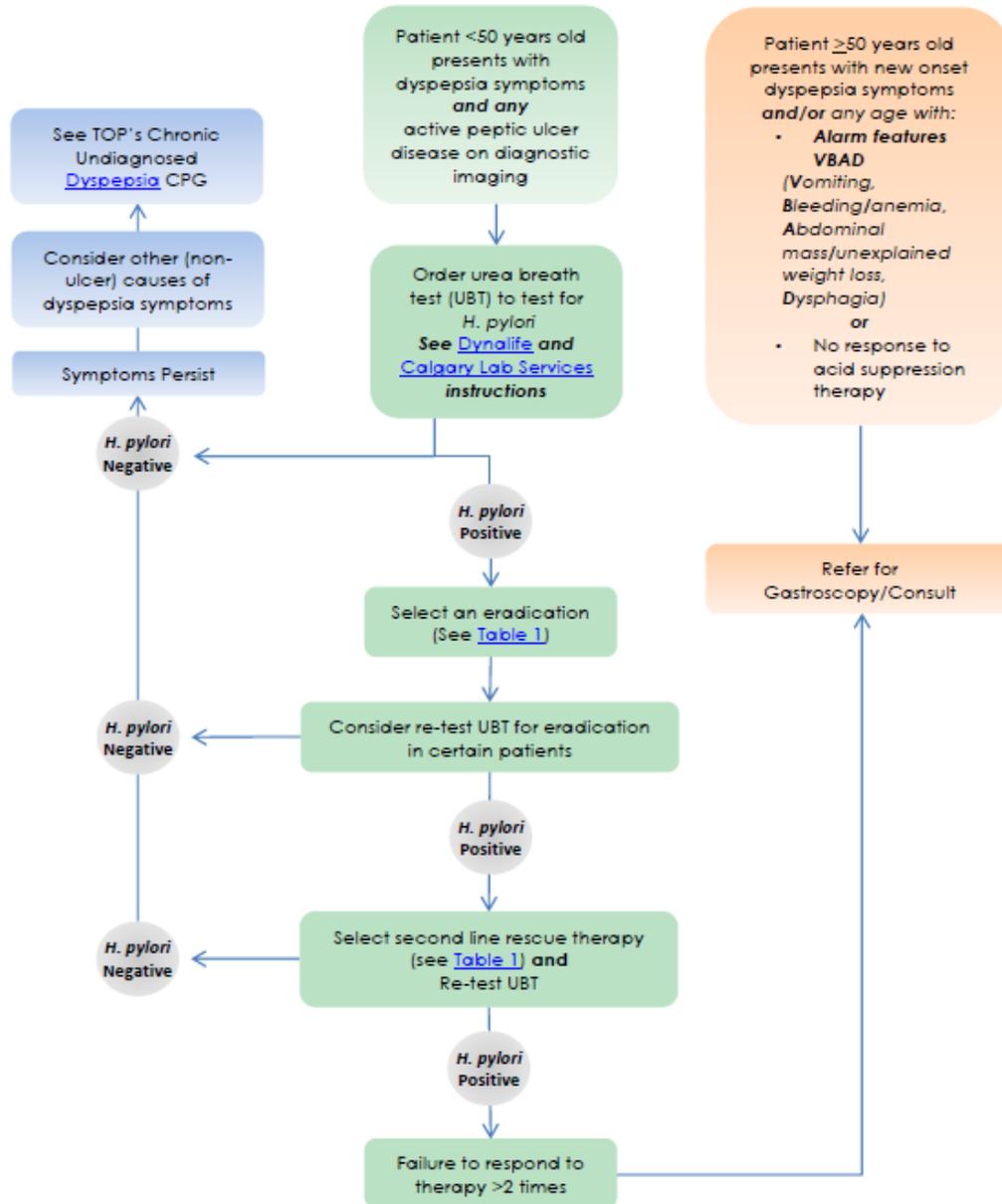
Patient 1 = Inter-essai même tube pour 5 journées différentes				
Date	dC13 T0	dC13 T30	Delta (T30-T0)	Différence de Delta (T30-T0)
2016-07-19	-20,531	-5,25	15,3	0,0
2016-09-14	-20,669	-5,459	15,2	0,1
2016-09-15	-20,936	-5,501	15,4	-0,2
2016-08-04	-20,685	-5,398	15,3	0,0
2016-08-10	-20,874	-5,564	15,3	0,0
Moyenne	-20,739	-5,4344	15,3	0,0
SD	0,16	0,12	0,08	
CV (%)	0,793	2,200	0,535	
Valeur de référence			< 3,00	
Patient 2 = Inter-essai même tube pour 5 journées différentes				
Date	dC13 T0	dC13 T30	Delta (T30-T0)	Différence de Delta (T30-T0)
2016-09-14	-20,93	-19,674	1,3	0,0
2016-09-15	-20,904	-19,542	1,4	-0,1
2016-09-29	-20,991	-19,85	1,1	0,1
2016-10-03	-21,116	-19,542	1,6	-0,3
2016-10-04	-21,06	-19,421	1,6	-0,4
Moyenne	-21,0002	-19,6058	1,4	-0,1
SD	0,09	0,16	0,21	
CV (%)	0,421	0,833	15,065	
Valeur de référence			< 3,00	
Patient 3 = Inter-essai même tube pour 5 journées différentes				
Date	dC13 T0	dC13 T30	Delta (T30-T0)	Différence de Delta (T30-T0)
2016-10-25	-19,014	44,638	63,7	0,0
2016-11-10	-18,986	44,8	63,8	-0,1
2016-11-17	-19,328	44,418	63,7	-0,1
2016-12-05	-19,314	44,761	64,1	-0,4
2016-11-10	-19,016	44,56	63,6	0,1
Moyenne	-19,1316	44,6354	63,8	-0,1
SD	0,17	0,15	0,19	
CV (%)	0,906	0,347	0,299	
Valeur de référence			< 3,00	
Patient 4 = Inter-essai même tube pour 5 journées différentes				
Date	dC13 T0	dC13 T30	Delta (T30-T0)	Différence de Delta (T30-T0)
2016-11-11	-20,172	40,131	60,3	0,0
2016-11-17	-20,233	40,222	60,5	-0,2
2016-11-18	-19,796	40,359	60,2	0,1
2016-12-13	-20,149	40,161	60,3	0,0
2016-12-14	-19,864	40,321	60,2	0,1
Moyenne	-20,0428	40,2388	60,3	0,0
SD	0,20	0,10	0,12	
CV (%)	0,989	0,246	0,197	
Valeur de référence			< 3,00	
Patient 4 = Inter-essai même tube pour 5 journées différentes				
Date	dC13 T0	dC13 T30	Delta (T30-T0)	Différence de Delta (T30-T0)
2016-11-11	-21,331	-19,783	1,5	0,0
2016-11-17	-21,612	-20,035	1,6	0,0
2016-11-10	-20,693	-19,263	1,4	0,1
2016-10-24	-21,259	-19,306	2,0	-0,4
2016-10-04	-20,758	-19,198	1,6	0,0
Moyenne	-21,1306	-19,517	1,6	-0,1
SD	0,39	0,37	0,20	
CV (%)	1,861	1,900	12,294	
Valeur de référence			< 3,00	

ANNEXE F



ANNEXE G Algorithme de diagnostic et de traitement d'*H. Pylori* chez les adultes* émis par Toward Optimized Practice [TOP, 2016]

(sauf les femmes enceintes ou qui allaitent)



RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C pour la détection de *Helicobacter pylori* : possibilités d'application au Québec. Note technique préparée pour l'AETMIS par Lonny Erickson. ETMIS 2005;1(5):1-25.
- Bentur Y, Matsui D, Koren G. Safety of ^{14}C -UBT for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pregnancy. *Can Fam Physician* 2009;55(5):479-80.
- Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iritano 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.
- Brazier JL. Chapter 21. Breath test: Drug metabolism studies. Dans : Browne TR, éd. *Stable isotopes in pharmaceutical research*. Amsterdam, Pays-Bas : Elsevier Science B.V.; 1997 : 379-403.
- Buzas GM et Szeles I. Interpretation of the ^{13}C -urea breath test in the choice of second- and third-line eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2008;43(2):108-14.
- Charest M et Bélair MA. Comparison of accuracy between ^{13}C - and ^{14}C -urea breath testing: Is an indeterminate-results category still needed? *J Nucl Med Technol* 2017;45(2):87-90.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):212-39.
- Elbast W et Brazier JL. La spectroscopie infrarouge non dispersive, une alternative à la spectrométrie de masse isotopique, cas du test respiratoire à l'urée ^{13}C . *Analisis* 1999;27(3):228-31.
- Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21(4):1305-14.
- Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. A rapid, low-dose, ^{13}C -urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(6):793-8.
- Gisbert JP et Pajares JM. Review article: ^{13}C -urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(10):1001-17.
- Hunt R, Fallone C, Veldhuyzan van Zanten S, Sherman P, Smaill F, Flook N, Thomson A. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the management of *Helicobacter pylori*—An evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for *H pylori* infection. *Can J Gastroenterol* 2004;18(9):547-54.
- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. *World Gastroenterology*

- Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011;20(3):299-304.
- Hunt RH, Fallone C, Veldhuyzen Van Zanten S, Sherman P, Flook N, Smaill F, Thomson AB. Etiology of dyspepsia: Implications for empirical therapy. *Can J Gastroenterol* 2002;16(9):635-41.
- Hunt RH, Fallone CA, Thomson AB. Canadian *Helicobacter pylori* Consensus Conference update: Infections in adults. Canadian *Helicobacter* Study Group. *Can J Gastroenterol* 1999;13(3):213-7.
- 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.
- Jordaan M et Laurens JB. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with the ¹³C-urea breath test by means of GC-MS analysis. *J Sep Sci* 2008;31(2):329-35.
- Kajiwara M, Iida K, Takatori K, Taniguchi Y, Kimura K. Validity of the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1997;45(4):741-3.
- Kalach N, Briet F, Raymond J, Benhamou PH, Barbet P, Bergeret M, et al. The ¹³carbon urea breath test for the noninvasive detection of *Helicobacter pylori* in children: Comparison with culture and determination of minimum analysis requirements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(3):291-6.
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3):449-90.
- Leal YA, Flores LL, Fuentes-Panana EM, Cedillo-Rivera R, Torres J. ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2011;16(4):327-37.
- Ling D. Carbon-13 urea breath test for *Helicobacter pylori* infection in patients with uninvestigated ulcer-like dyspepsia: An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013;13(19):1-30.
- 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.
- 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.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Circulaire. Annexe F - Médecine nucléaire. Normes et pratiques de gestion, Tome II, Répertoire. Québec, Qc : MSSS; 2017. Disponible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/b973fc8332ef30038525812c005bf898?OpenDocument>.

- Muccio Z et Jackson GP. Isotope ratio mass spectrometry. *Analyst* 2009;134(2):213-22.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: Investigation and management. Clinical Guideline 184. Londres, Angleterre : NICE; 2014. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184>.
- Neale KR et Logan RP. The epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):77-84.
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325(16):1132-6.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330(18):1267-71.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325(16):1127-31.
- Perets TT, Shporn E, Boltin D, Dickman R, Niv Y. Stability of ¹³C-urea breath test samples over time in the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *J Clin Lab Anal* 2016;30(3):231-4.
- Perri F, Manes G, Neri M, Vaira D, Nardone G. *Helicobacter pylori* antigen stool test and ¹³C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am J Gastroenterol* 2002;97(11):2756-62.
- Santé Canada. Liste des homologations en vigueur par entreprise. Fabricant : R.A.D. Diagnostics [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2017. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/mdall-limh/information.do?companyId_idCompanie=112087&lang=fra (consulté le 16 août 2017).
- Talley NJ et Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2324-37.
- Toward Optimized Practice (TOP). Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical practice guideline. Edmonton, AB : TOP; 2016. Disponible à : http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/?sid=14&cpg_cats=53.
- Verkouteren RM, Klouda GA, Currie LA. The carbon dioxide isotopic measurement process: Progress at NIST on measurements, reduction algorithms and standards. Dans : Reference and intercomparison materials for stable isotopes of light elements. Vienne, Autriche : International Atomic Energy Agency (IAEA); 1995 : 111-29. Disponible à : https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te_825_prn.pdf.

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

