

Troubles peptiques (2^e partie): Ulcères peptiques

Michael Steuerwald, Rémy Meier



Définition

L'adjectif «peptique» n'est plus utilisé qu'avec le substantif «ulcère» dans le langage clinique actuel. Peptique signifie «qui concerne la digestion», ulcère (ulcus en latin) signifie «perte de substance de la peau ou de la muqueuse». L'expression maladie ulcéreuse peptique définit la prédisposition à développer des lésions superficielles de la muqueuse. En anatomie pathologique, un ulcère est une perte de la surface muqueuse atteignant au minimum la *muscularis mucosae*, et cliniquement, nous parlons d'ulcère lorsque cette lésion superficielle atteint au minimum 5 mm; ceci pour le distinguer (arbitrairement) de lésions plus petites, qui sont appelées érosions. Les ulcères peptiques se voient dans la muqueuse de l'estomac, du duodénum, des anastomoses gastro-jéjunales et dans la muqueuse gastrique ectopique, par exemple dans un diverticule de Meckel.

Concepts pathogénétiques

Il y a 20 ans encore, il était admis que la maladie ulcéreuse était multifactorielle, chronique et récidivante, et que l'équilibre entre «facteurs agressifs» et «mécanismes de défense» était rompu. Seules les personnes ayant la tare de «diathèse ulcéreuse» pouvaient avoir un ulcère. Dans les années 1980 à 1990, cette idée a été remplacée par la connaissance que les facteurs de risque les plus importants de maladie ulcéreuse qui sont l'infection à *Helicobacter pylori* (H.p.) et la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou d'acide acétylsalicylique (AAS). Cette conception est confirmée sans l'ombre d'un doute par une multitude d'études épidémiologiques et cliniques. La pathogenèse des ulcères H.p. positifs est très largement, mais pas encore totalement confirmée. Dans les ulcères duodénaux, l'exposition à l'acide de la muqueuse duodénale est le mécanisme pathogénétique le plus important, et dans les ulcères gastriques, c'est la gastrite à H.p. Les AINS attaquent la muqueuse par des effets topiques, une inhibition systémique de la synthèse de prostaglandines et la stimulation de l'adhé-

rence des neutrophiles à l'endothélium vasculaire de la muqueuse intestinale.

Les toutes dernières études montrent que les ulcères associés ni à *Helicobacter pylori* ni aux AINS sont en progression aux Etats-Unis [1–4]. Leur pathogenèse est encore mystérieuse. Un autre facteur de risque de maladie ulcéreuse est le tabagisme [5]. Les étiologies rares des ulcères sont des infections à certains virus (CMV, VIH, Herpes simplex), la maladie de Crohn, la sarcoïdose, les tumeurs sécrétant de la gastrine et une hypertension intracrânienne.

Epidémiologie

L'épidémiologie de la maladie ulcéreuse est déterminée essentiellement par les facteurs de risque infection à *Helicobacter pylori* et traitement par AINS [5]. 90–95% des ulcères duodénaux, et 60–90% des ulcères gastriques sont H.p. positifs, avec une tendance en nette régression depuis 15 ans dans l'hémisphère nord industrialisé. Dans le Tiers-Monde, l'infection à *Helicobacter pylori* est toujours très élevée. En Suisse, sa prévalence chez les migrants d'Europe du sud-est et de Turquie est plus élevée que dans les populations indigènes de ces régions. La prévalence de l'ulcère dans les pays industrialisés est en constante diminution, la prévalence durant toute la vie est estimée à quelque 10%.

La prévalence des ulcères chez les patients prenant régulièrement des AINS est de 15–30%. La minorité d'entre eux présente une complication (hémorragie, sténose cicatricielle, perforation), et l'incidence de ces complications augmente avec l'âge, la comorbidité, la prise concomitante d'AAS ou d'autres antiagrégants plaquetaires, d'anticoagulants et de stéroïdes. La prévalence des ulcères chez les patients sous AAS n'est pas précisément connue, mais leur risque d'hospitalisation pour ulcères et hémorragies gastro-intestinales hautes est accru, quoique plus faiblement que pour les AINS.

Correspondance:
Dr Rémy Meier
Div. de Gastro-entérologie,
Hépatologie et Nutrition clinique
Service universitaire de Médecine
Hôpital cantonal
CH-4410 Liestal

remy-meier@ksli.ch

Présentation clinique et diagnostic

Le symptôme cardinal d'un ulcère est la douleur épigastrique. Elle est décrite comme «rongeante» ou «perforante», comme une violente sensation de faim. Les ulcères duodénaux sont associés à une douleur à jeun, s'atténuant après un repas, et les douleurs des ulcères gastriques s'aggravent typiquement après les repas. Une autre caractéristique de ces douleurs est leur périodicité: après des mois d'intervalles asymptomatiques, les symptômes réapparaissent. Cette présentation classique est toutefois l'exception. Chez la plupart des patients, les douleurs sont indéterminées et ne peuvent être différenciées de la dyspepsie fonctionnelle (de type ulcère) nettement plus fréquente, surtout chez les jeunes patients. A l'anamnèse, il faut spécifiquement s'enquérir des symptômes d'alarme (perte de poids non intentionnelle, baisse des performances, fatigue chronique, signes d'obstruction, hémorragie gastro-intestinale), des ulcères anamnestiques, du traitement par AINS, AAS et autres antiagrégants plaquettaires, par stéroïdes ou anticoagulants. Au status, il faut rechercher les signes d'irritation péritonéale. Ils peuvent d'ailleurs être absents chez les vieillards et les patients sous AINS, même avec un ulcère perforé. L'examen de choix est l'endoscopie. L'imagerie diagnostique est obsolète. L'indication est essentiellement fonction de la probabilité que le patient ait un ulcère («pre-test probability» en

fonction de la clinique et du profil de risque épidémiologique), et de l'importance de devoir exclure un ulcère (symptômes d'alarme, anamnèse familiale de cancer gastrique).

Lors de l'endoscopie, il faut effectuer une biopsie à la recherche d'*Helicobacter pylori*. La sensibilité du test rapide H.p. (bon marché) est influencée négativement par un traitement en cours ou passé par un IPP et/ou des antibiotiques, mais pas le diagnostic du pathologiste. Le diagnostic de l'H.p. chez tous les patients endoscopés en raison d'une dyspepsie, mais sans ulcère, est une question d'appréciation: l'éradication ne donne une accalmie des symptômes durable que chez 5–10% des patients, mais elle est meilleur marché qu'un traitement par IPP à long terme. En connaissant le status H.p., il est toujours possible de décider si une éradication est indiquée ou non. Les ulcères de la muqueuse gastrique doivent être biopsiés pour exclure une tumeur maligne, et leur cicatrisation totale doit être confirmée par endoscopie après 8–10 semaines.

En raison de la fréquence de la dyspepsie fonctionnelle, l'endoscopie n'est pas indiquée chez tous les patients, ne serait-ce que pour des questions de coûts. Chez les patients de moins de 45 ans ne prenant pas d'AINS et n'ayant aucun symptôme d'alarme, le diagnostic non invasif d'infection à *Helicobacter pylori* (recherche des antigènes dans les selles ou test à l'urée C¹³ dans l'air expiré) suivi d'une éradication est à l'heure actuelle une approche raisonnable, mais controversée [6]. Avec la régression de la prévalence de l'H.p. et son efficacité insatisfaisante, cette stratégie devrait perdre de son importance à l'avenir.

Tableau 1. Recommandations pour le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* [6].

Médicament	Dose	Durée
Traitement premier		
IPP	oméprazole 2 × 20 mg	au moins 7 jours
	lansoprazole 2 × 30 mg	
	rabéprazole 2 × 20 mg	
	rantoprazole 2 × 40 mg	
Antibiotiques	amoxicilline 2 × 1000 mg plus clarithromycine 2 × 500 mg	au moins 7 jours
	Traitement secondaire: consultation du spécialiste, test de la résistance de l'H.p. si indiqué	
IPP	voir ci-dessus	au moins 7 jours
Antibiotiques	remplacer clarithromycine par métronidazole* ou vice-versa	au moins 7 jours
	ou bismuth** 120 mg plus	
	métronidazole 2 × 500 mg plus	
	tétracycline 500 mg 4 × 1	

* Résistances pouvant aller jusqu'à 35% ** Non disponibles en Suisse

Traitement des ulcères gastriques et duodénaux

Les buts du traitement sont la cicatrisation de l'ulcère, la prévention des complications et des récurrences, la disparition des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Les médicaments les plus importants du traitement des ulcères sont ceux qui inhibent la production d'acide (par ex. IPP), qui rétablissent la résistance de la muqueuse (par ex. misoprostol) et les antibiotiques pour l'éradication de l'H.p.

Le marché des inhibiteurs de la production d'acide est âprement disputé. Ce qui a donné toute une série d'inhibiteurs de la pompe à protons, d'imitations et de génériques, dont chacun est vanté par son fabricant comme étant plus efficace et/ou avantageux que les autres. Les inhibiteurs de la pompe à protons ont passé devant les antagonistes du récepteur H₂ et sont devenus nettement meilleur marché au cours de ces 10 dernières années. Les IPP actuellement sur le marché se distinguent par leur pro-

Tableau 2. Efficacité de la monothérapie par un IPP et oméprazole [14].

Localisation de l'ulcère et durée du traitement		Proportion de guérison
Ulcère duodénal	2 semaines	62%
	4 semaines	88%
Ulcère gastrique	2 semaines	69%
	4 semaines	86%

Tableau 3. Efficacité d'un traitement par IPP dans les ulcères aux AINS [15, 16].

Localisation de l'ulcère et durée du traitement		Proportion de guérison [15] (oméprazole 20 mg/40 mg)	Proportion de guérison [16] (oméprazole 20 mg/40 mg)
Ulcère duodénal	4 semaines	79/87%	88/83%
	8 semaines	93/89%	91/88%
Ulcère gastrique	4 semaines	70/66%	67/67%
	8 semaines	87/79%	84/86%

fil d'interactions, la rapidité de leur entrée en action et leur demi-vie. Mais pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux, ces différences n'ont strictement aucune importance. Le traitement des ulcères H.p. positifs est l'inhibition de la production d'acide (tableau 2) et l'éradication de l'H.p. (tableau 1). Des premières études montrent que dans les ulcères duodénaux sans complication, l'éradication à elle seule est suffisante, sans blocage acide pendant plusieurs semaines [7–9]. Les ulcères gastriques guérissent aussi rapidement que les duodénaux sous traitement par IPP (tableau 2). Les ulcères sous AINS se traitent par IPP, et les duodénaux guérissent plus vite que les gastriques (tableau 3). Les principes suivants sont applicables en pratique clinique: il faut tout d'abord revoir l'indication aux AINS et rechercher des alternatives thérapeutiques (autres analgésiques, passage à un inhibiteur de la COX-2). Ensuite revoir la co-médication (stéroïdes, AAS) et enfin, si le traitement par AINS est indispensable, décider s'il faut mettre en route une prophylaxie antiulcéreuse, que ce soit par un IPP ou par misoprostol.

Stratégies pour minimiser les complications ulcéreuses des AINS

Dans les sociétés industrialisées, la proportion des personnes âgées et des grands vieillards est en augmentation, et du même fait la prévalence des maladies dégénératives et inflammatoires de l'appareil locomoteur. Rien qu'aux Etats-Unis, 10 000 patients sont hospitalisés chaque année pour des complications des AINS, dont les coûts médicaux directs sont estimés à 4 milliards d'USD [10].

Comme déjà dit en introduction, la prévalence des ulcères intestinaux chez les patients sous traitement chronique par AINS est de 15–30%. Les complications ulcéreuses (hémorragie, perforation, sténose) sont plus importantes que les résultats endoscopiques. Au cours de ces dernières années, la question des possibilités de prévenir de telles complications a fait l'objet d'études approfondies. Une méta-analyse de Cochrane a montré que les IPP et le misoprostol à n'importe quelle dose, et les antagonistes du récepteur H₂ à hautes doses réduisent l'incidence des ulcères gastriques et duodénaux d'environ 40%. Le misoprostol est moins bien toléré que les IPP et anti-H₂ en raison de son effet indésirable qu'est la diarrhée [11]. Le misoprostol à une dose de 800 mg a été la seule substance de cette analyse à réduire significativement les complications ulcéreuses. Ce résultat surprenant est explicable, même si ce n'est qu'en partie, par des différences méthodologiques entre les études originales examinées. Le profil des interactions du misoprostol en limite incontestablement son utilisation prophylactique en pratique clinique.

Les nouveaux inhibiteurs de la COX-2 sont commercialisés surtout avec l'argument qu'ils provoquent moins de complications gastro-intestinales. Deux études randomisées en double aveugle (CLASS et VIGOR) ont effectivement pu montrer une diminution de 50% des complications ulcéreuses sur 6–9 mois. Mais les données du follow-up de l'étude CLASS n'ont montré aucun avantage à long terme du célécoxibe sur le diclofénac, de même qu'aucune diminution du risque en cas de co-médication par AAS [12]. L'étude VIGOR a comparé l'incidence des complications cliniquement importantes du naproxène et du rofécoxibe. Cet inhibiteur de la COX-2 s'est avéré ici aussi supérieur à l'AINS standard (0,6 contre 1,4 complications pour 100 années-patients). Les auteurs ont trouvé qu'un âge de plus de 65 ans, un status après complication, un grand âge et une arthrite rhumatoïde sévère étaient des facteurs de risque indépendants de complications. Le «number needed to treat» (NNT) pour prévenir une complication gastro-intestinale a été de 10–12 pour

le rofécoxibe dans la classe à plus haut risque, et de 42–106 dans celle à plus faible risque [13]. Une analyse de décision a calculé que les coûts médicaux directs d'une prescription générale d'inhibiteurs de la COX-2 étaient plus de 3 fois plus élevés qu'une prescription restrictive, stratifiée en fonction du risque (831 contre 239 USD par an). L'incidence des complications ulcéreuses en cas de prescription générale d'inhibiteurs de la COX-2 est de 0,23 pour 100 années-patients, et de 1,18 pour la prescription restrictive. Ces chiffres ne tiennent pas compte des coûts sociaux (perte de productivité). Les auteurs supposent que la perte de productivité moins importante avec la prescription d'inhibiteurs de la COX-2 pourrait plus que compenser leurs coûts plus élevés que ceux des AINS standard à l'addition globale [10].

Une question intéressante est celle du rôle de l'infection à H.p. chez les patients sous AINS. Une méta-analyse a pu expliquer en grande partie la controverse que l'H.p. est un facteur de risque synergique dans la manifestation des ulcères peptiques et des hémorragies ulcéreuses (prévalence de l'ulcère chez des patients traités par AINS 41% contre 25,9% pour H.p.+ contre H.p.-). Les AINS sont le facteur de risque le plus important. Les preuves en faveur de

l'éradication sont beaucoup moins convaincantes. Avec le «level advisable», le Maastricht 2 Consensus Report recommande l'éradication de l'H.p. pour diminuer le risque d'ulcère. Mais ceci ne saurait être pris comme recommandation générale pour tous les patients devant être traités par AINS. Cette recommandation est justifiée chez les patients courant un risque élevé de présenter un ulcère ou des complications ulcéreuses sous AINS.

Questions ouvertes et perspectives

Malgré la multitude des publications médicales, quelques questions cliniquement importantes restent encore en suspens sur la maladie ulcéreuse:

- Les IPP et inhibiteurs de la COX-2 vont-ils vraiment diminuer les complications ulcéreuses?
- Les formes galéniques spéciales d'aspirine, comme la NO-aspirine, vont-elles répondre aux attentes en matière de diminution des complications de l'AAS?
- Les ulcérations non AINS/non *Helicobacter pylori* vont-elles augmenter en Europe également, et quelles seront les implications diagnostiques et thérapeutiques?
- Y a-t-il un rapport entre la diminution de la prévalence de l'H.p. et l'augmentation de la maladie de reflux gastro-œsophagien?

Dans les années et décennies qui vont suivre, nous allons vivre des changements dans le diagnostic des douleurs épigastriques et le traitement de la maladie ulcéreuse, en raison de la prévalence en chute libre de l'H.p. et de l'ulcère. La recommandation générale de l'éradication de l'H.p. chez les patients jeunes souffrant de dyspepsie, ne pourra certainement plus résister dans nos régions à faible endémie.

(Traduction Dr Georges-André Berger)

Quintessence

- Dans l'hémisphère nord industrialisé, la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* diminue.
- Les ulcères aux AINS sont un problème des vieillards dont la polymorbidité est bien connue.
- Selon les recommandations Maastricht II, l'éradication de l'*Helicobacter pylori* exige deux antibiotiques et un IPP en deux prises journalières.
- Traitement des ulcères: inhibition de la production d'acide plus élimination de la cause (H.p. ou AINS).

Références

- 1 Ciociola AM, McSorley DJ, Turner K, et al. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1834–40.
- 2 Henry A, Batey RG. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in an Australian duodenal ulcer population: NSAIDitis or the effect of ten years of *H. pylori* treatment: *Aus N Z J Med* 1998;28:345.
- 3 McColl KEK, el-Nujumi AM, Chittajallu RS, et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993;34:762–8.
- 4 Bytzer P, Teglbjaerg PS and the Danish Ulcer Study Group. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics and prognosis-results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1409–16.
- 5 Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24:2–17.
- 6 Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht-II-2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167–80.

- 7 Sung JJ, Leung WK, Ling TK, et al. One-week use of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*-related duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:725-30.
- 8 Harris AW, Misiewicz JJ, Bardhan KD, et al. Incidence of duodenal ulcer healing after 1 week of proton pump inhibitor triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. The lansoprazole helicobacter study group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:741-5.
- 9 Colin R, The Hepylog Investigator Study Group. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by anti-secretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1157-62.
- 10 Fendrick AM, Bandekar RR, Chernew ME, et al. Role of initial NSAID choice and patient risk factors in the prevention of NSAID gastropathy: a decision analysis. *Arthritis Care Res* 2002;47:36-43.
- 11 Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002296.
- 12 Chan FKL, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet* 2002;360:933-41.
- 13 Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002;123:1006-12.
- 14 Eriksson S, Långström G, Rikner L, et al. Omeprazole an H₂-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflex oesophagitis. A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:467-75.
- 15 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski BS. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
- 16 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.