

Ulcères peptiques – mise à jour 2011

Emanuel Burri, Rémy Meier

Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und klinische Ernährung, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal

Quintessence

- Dans les pays industrialisés d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord, la prévalence des infections à *H. pylori* est en déclin.
- Les ulcères induits par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont un problème survenant chez les sujets âgés multimorbides.
- Une endoscopie est uniquement indiquée en première intention pour expliquer des symptômes épigastriques chez les patients de plus de 55 ans ou en présence de signes d'alarme.
- Pour le diagnostic et le suivi d'une infection à *H. pylori*, il convient de recourir au test respiratoire à l'urée ¹³C ou au dosage des antigènes dans les selles.
- Pour l'éradication de *H. pylori*, le rapport de la conférence de consensus Maastricht III recommande en première intention un traitement par inhibiteur de la pompe à protons + clarithromycine + amoxicilline ou métronidazole.
- Les ulcères gastriques devraient toujours faire l'objet d'une biopsie et d'un contrôle endoscopique après 8–12 semaines.
- L'indication d'un traitement à long terme par AINS devrait toujours être posée de manière très stricte et elle devrait être stratifiée en fonction du profil de risque cardiovasculaire et gastro-intestinal.

Introduction

Sur le plan histopathologique, l'ulcère gastro-intestinal se définit comme une lésion de la muqueuse s'étendant au moins jusqu'à la musculaire-muqueuse. Le diagnostic endoscopique d'ulcère est posé en cas de lésions muqueuses de ≥ 5 mm de diamètre. Bien que cette définition soit arbitraire et que la corrélation de l'évaluation endoscopique et histopathologique ne soit pas établie, elle est utilisée dans de nombreuses études. Les ulcères peptiques s'observent au niveau de la muqueuse de l'estomac, de la muqueuse du duodénum, des anastomoses gastro-jéjunales et de la muqueuse gastrique ectopique (diverticule de Meckel). Aux États-Unis, environ 1 million de personnes par an développent un ulcère, ce qui génère des coûts de santé directs et indirects d'environ 6 milliards de dollars [1]. La prévalence vie entière des ulcères est d'environ 10%. Dans les pays industrialisés d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord, elle est néanmoins en régression, ce qui est potentiellement en rapport avec la prévalence en baisse des infections à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [2].



Emanuel Burri

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

La compréhension des mécanismes de survenue des ulcères gastro-intestinaux a fondamentalement changé au cours des deux dernières décennies. Le dogme de l'agression acide («pas d'acide, pas l'ulcère») a longtemps prévalu dans la pathogenèse de l'ulcère et les traitements correspondants, aussi bien médicamenteux que chirurgicaux, avaient pour objectif d'éliminer l'excédent d'acide. Ce n'est qu'avec la découverte de *Cam-pylobacter pyloridis* (plus tard renommé *Helicobacter pylori*) en 1982 que l'ulcère a été reconnu comme une maladie infectieuse et que le dogme de l'agression acide a été remis en question [3, 4]. Le concept de la maladie infectieuse a depuis lors été démontré formellement et la remise du prix Nobel de médecine et physiologie en 2005 aux chercheurs ayant découvert *H. pylori* témoigne de l'importance de cette découverte.

Etiologie et pathogenèse

Il existe deux principaux facteurs de risque établis pour la survenue d'un ulcère: infection à *H. pylori* et traitement médicamenteux par acide acétylsalicylique (AAS) ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il existe encore d'autres facteurs prédisposant aux ulcères, mais ils sont néanmoins rares: maladies tumorales (cancer gastrique, lymphome, syndrome de Zollinger-Ellison), interventions chirurgicales (Billroth), maladie de Crohn (estomac/intestin grêle), gastroduodénite à éosinophiles ou lésions muqueuses induites par la radiothérapie.

Ulcères associés à une infection à *Helicobacter pylori*

Chez la majorité des patients souffrant d'ulcère duodéal (90–95%) et gastrique (60–90%), une infection à *H. pylori* peut être mise en évidence [5]. La prévalence des infections à *H. pylori* dépend fortement du statut socio-économique. Il est estimé que 30–40% de la population totale d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord présente une infection à *H. pylori*. Au cours des 20 dernières années, on a néanmoins assisté à une nette tendance à la baisse. Pour la Suisse, seules des données très limitées sont disponibles quant à la prévalence des infections à *H. pylori*, qui est estimée à environ 6,5–9,7% chez les enfants et les adolescents [6, 7] et à 11,9% chez les adultes [8]. Dans les pays du tiers-monde, le taux de contamination reste invariablement élevé et en Suisse, la prévalence chez les migrants originaires d'Europe du Sud et de Turquie est plus élevée par rapport à la population suisse autochtone. Bien qu'une infection à *H. pylori* soit retrouvée chez une grande partie des patients atteints d'ulcère, seuls 10–15% de tous les sujets

infectés développent un ulcère. Ainsi, d'autres facteurs spécifiques à l'agent pathogène et à l'hôte semblent également être impliqués dans la survenue d'un ulcère. Ainsi, l'exposition de la muqueuse duodénale à l'acide gastrique joue un rôle pathogénique déterminant dans la survenue des ulcères duodénaux. La colonisation par *H. pylori* concerne d'une manière générale l'ensemble de la muqueuse gastrique. L'évolution clinique dépend néanmoins de la répartition et du degré de sévérité de l'infection [9]. Chez les patients souffrant d'ulcère duodéal, la colonisation par *H. pylori* est maximale dans l'antra prépylorique de l'estomac. Contrairement aux patients avec ulcère gastrique, qui présentent une colonisation plus dense et une inflammation plus sévère au niveau du corps de l'estomac, la sécrétion acide de l'estomac n'est pas réduite chez les patients avec ulcère duodéal. Il a été montré que les patients avec ulcère duodéal présentaient davantage de cellules pariétales productrices d'acide et que chez ces patients, la production d'acide était accrue par un mécanisme de rétrocontrôle sous influence de la gastrine. A titre de mécanisme local de défense contre l'acide gastrique, *H. pylori* produit à sa surface de l'ammoniac, ce qui augmente le pH local. En conséquence, les cellules D régulatrices ne détectent plus correctement le pH et libèrent de la somatostatine, ce qui accroît la production de gastrine par les cellules G avoisinantes. Cette augmentation persistante de la charge acide duodénale résulte en la formation d'hétérotopies/métaplasies (muqueuse gastrique dans le duodénum), particulièrement dans le bulbe duodéal. Ces hétérotopies, sans lesquelles une colonisation de l'intestin grêle par *H. pylori* est impossible, favorisent à leur tour le développement des ulcères duodénaux [10].

Pour les ulcères gastriques, la gastrite induite par *H. pylori* constitue le principal mécanisme pathogénique. La colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori* provoque une réaction inflammatoire locale et il se produit une libération de cytokines pro-inflammatoires en raison d'une réaction immunitaire non ciblée. En raison de ces cytokines, des granulocytes neutrophiles et des macrophages migrent dans la muqueuse, où la sécrétion d'enzymes lysosomales exerce une action ulcérogène. La présence d'un antigène bactérien active en plus la réponse immunitaire cellulaire, ce qui conduit à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires supplémentaires, qui entretiennent à leur tour la réponse immunitaire locale. La virulence des différents génotypes de *H. pylori* semble être variable. Chez les patients atteints d'ulcère, il est possible de mettre en évidence des souches dont la virulence élevée s'illustre par une capacité d'adhésion renforcée, par une production accrue d'uréase et par la libération de substances cytotoxiques [11, 12]. Des études conduites chez des jumeaux suggèrent par ailleurs une prédisposition génétique aux ulcères associés à *H. pylori* [13]. Les résultats sont néanmoins controversés et ils n'ont pas de signification pour la pratique clinique.

Ulcères non associés à une infection à *Helicobacter pylori* (ulcères induits par AAS/AINS)

Parmi les ulcères non associés à une infection à *H. pylori*, les ulcères induits par AAS/AINS sont les plus fréquents.

L'AAS et les AINS endommagent principalement la muqueuse par une inhibition systémique de la synthèse des prostaglandines et en favorisant l'adhérence de neutrophiles à l'endothélium vasculaire de la muqueuse intestinale [14, 15]. L'inhibition de la cyclo-oxygénase supprime la synthèse des prostaglandines et ainsi également les effets médiés par les prostaglandines (stimulation de la production de mucus, sécrétion de bicarbonate, prolifération cellulaire épithéliale, circulation sanguine au niveau des muqueuses) destinés à protéger la muqueuse gastrique. Des études conduites chez l'animal ont montré que l'adhérence des leucocytes neutrophiles à la paroi vasculaire perturbait la microcirculation dans la région de l'ulcère [15]. Il se produit une libération de radicaux libres et de protéases qui provoquent une obstruction du lit capillaire, ce qui perturbe la cicatrisation des plaies. L'action ulcérogène de l'AAS à faible dose (100–325 mg/j) semble être légèrement plus faible par rapport aux AINS classiques. La prise prolongée d'AAS à faible dose n'est néanmoins pas dépourvue de risques en termes de développement d'ulcères [16], particulièrement en cas d'infection à *H. pylori* concomitante [17]. Indépendamment de la prise d'AINS, l'infection à *H. pylori* augmente de 3,5 fois le risque d'ulcère et l'éradication prophylactique de *H. pylori* avant l'initiation d'un traitement au long cours par AINS pourrait même réduire la survenue d'ulcères [17, 18].

Ulcères non associés à une infection à *Helicobacter pylori* et non induits par AAS/AINS

Dans l'ensemble, la survenue d'un ulcère en l'absence d'infection à *H. pylori* et de prise d'AAS/AINS est rare [19, 20]. Avec la baisse de l'incidence des infections à *H. pylori* dans la population, les ulcères non associés à *H. pylori* semblent survenir plus fréquemment [21]. Toutefois, avant de pouvoir poser le diagnostic d'ulcère non associé à une infection à *Helicobacter pylori* et non induit par AAS/AINS, il est nécessaire de réaliser une anamnèse médicamenteuse très détaillée et de vérifier exactement la validité du test de détection de *H. pylori* utilisé [22]. En l'absence d'autres facteurs de risque d'ulcère (par ex. tabagisme) et après exclusion des causes rares d'ulcère (par ex. syndrome de Zollinger-Ellison), il s'agit d'un ulcère idiopathique. L'évolution naturelle de ce type d'ulcère n'est pas connue en raison de sa rareté.

Présentation clinique

Les douleurs épigastriques constituent le symptôme cardinal de l'ulcère. Dans la littérature médicale, les symptômes épigastriques sont souvent décrits comme une dyspepsie, terme pour lequel il n'existe pas de définition homogène [23]. Les critères de Rome III pour le diagnostic des troubles fonctionnels intestinaux excluent explicitement la présence de symptômes de reflux pour définir la dyspepsie [24], alors que d'autres élargissent la définition de ce terme, englobant tous les symptômes affectant le tractus gastro-intestinal supérieur.

Les ulcères duodénaux se manifestent typiquement par des douleurs à jeun, qui s'améliorent avec la prise de nourriture. Les douleurs épigastriques provoquées par

les ulcères gastriques s'accroissent après les repas. Souvent, les patients âgés souffrant d'ulcère ne mentionnent que des symptômes non spécifiques et chez environ un tiers d'entre eux, l'évolution est totalement asymptomatique [25]. Lors de l'anamnèse, il convient de questionner de manière ciblée les patients au sujet des signes d'alarme (perte de poids involontaire, baisse des performances, fatigue chronique, signes d'obstruction, hémorragie gastro-intestinale), des antécédents d'ulcères et de la prise de médicaments, tels qu'AINS, AAS et autres inhibiteurs de l'agrégation thrombocytaire, corticoïdes et anticoagulants.

Chez une partie des patients, l'ulcère se complique d'une hémorragie, d'une sténose cicatricielle ou d'une perforation. Le plus souvent, il s'agit d'une hémorragie gastro-intestinale, dont le risque augmente avec l'âge, et les hémorragies sont plus fréquentes en cas d'ulcère asymptomatique [26]. Les perforations sont nettement plus rares (2–10%) et s'observent plus fréquemment en cas d'ulcère duodénal qu'en cas d'ulcère gastrique [27]. La sténose du pylore consécutive à un ulcère est particulièrement rare et elle doit faire soupçonner une cause maligne.

Diagnostic

La dyspepsie, ou plus exactement la survenue de symptômes épigastriques, est une manifestation clinique fréquente, mais elle a rarement une cause organique. Une affection maligne en est uniquement responsable dans 1–3% des cas, alors que les ulcères sont en cause dans

5–15% des cas [28]. Les symptômes sont beaucoup plus souvent dus à une affection fonctionnelle, particulièrement chez les patients jeunes (tab. 1 ) . Ainsi, il n'est pas pertinent de réaliser une évaluation endoscopique chez tous les patients, ne serait-ce que pour des questions de coûts. Il est indispensable de sélectionner les patients qui nécessitent une endoscopie d'emblée. Un algorithme diagnostique, tel que suggéré par plusieurs sociétés savantes, est présenté dans la figure 1  [28–31]. Chez les patients âgés de 55 ans ou plus et chez ceux présentant des signes d'alarme (tab. 2 ) , il convient de réaliser une endoscopie en première intention afin d'exclure une cause organique, particulièrement une affection maligne. Cette recommandation repose sur le constat que les patients âgés ayant des signes d'alarme présentent une mortalité à long terme plus élevée en ce qui concerne les tumeurs gastro-intestinales [32]. Néanmoins, dans deux grandes méta-analyses, la valeur prédictive positive pour la survenue d'une affection maligne du tractus gastro-intestinal supérieur était uniquement de 6–11% [33, 34]. En revanche, en l'absence de signes d'alarme, une affection maligne pouvait être exclue avec quasi-certitude.

Toutefois, ce constat s'applique uniquement aux zones géographiques où la prévalence des cancers gastriques est faible, comme c'est le cas en Europe de l'Ouest. Il ne vaut pas pour d'autres groupes de population, comme par ex. au Japon. Dans de précédentes recommandations pour le diagnostic de la dyspepsie, la limite d'âge à partir de laquelle un examen endoscopique était préconisé était fixée à 45 ans [35]. Cette préconisation a été révisée dans les recommandations actuelles et l'âge a été relevé à 55 ans. La limite d'âge a été modifiée car le risque d'affection maligne est très faible chez les patients âgés de moins de 55 ans (<10 cas pour 100 000 patients). Bien que cette limite d'âge ait été choisie sur la base de diverses séries de cas provenant de pays industrialisés occidentaux [36, 37], il ne s'agit pas d'une limite absolue. En effet, elle repose sur des recommandations d'experts et doit par conséquent être ajustée au contexte local. En Suisse, il n'existe pas de recommandations officielles de la Société Suisse de Gastro-entérologie. La marche à suivre chez les patients de moins de 55 ans ne présentant pas de symptômes d'alarme est très controversée, particulièrement en termes d'efficacité des coûts [38]. Dans l'ensemble, on distingue trois démarches diagnostiques:

Endoscopie d'emblée

Comme mentionné ci-dessus, les affections malignes sont très rares chez les patients de moins de 55 ans sans signes d'alarme. D'un autre côté, la réalisation en première intention d'une endoscopie permet également de détecter précocement des maladies comme les ulcères ou les œsophagites par reflux et de les traiter rapidement. L'absence d'anomalies à l'endoscopie permet par ailleurs d'estomper la crainte de «cancer» de nombreux patients et d'augmenter la satisfaction des patients [39, 40]. Ainsi, cette mesure pourrait éviter les consultations médicales répétées en raison de craintes de maladie grave et l'initiation de traitements médicamenteux inutiles [41]. Néanmoins, il n'existe pas de données probantes montrant

Tableau 1. Critères de Rome III pour le diagnostic d'une dyspepsie fonctionnelle.

Le diagnostic de dyspepsie fonctionnelle peut être posé si les critères suivants étaient présents durant trois mois au cours des six derniers mois au minimum:

1. Au moins un des symptômes suivants
 - Sensation de réplétion postprandiale
 - Sensation de satiété précoce
 - Douleurs épigastriques
 - Brûlures épigastriques

2. Absence de signes de maladie organique

Le diagnostic de syndrome de détresse postprandiale (*postprandial distress syndrome*) peut être posé lorsque les symptômes surviennent plusieurs fois par semaine, après l'ingestion de portions normales de nourriture, et qu'il y a en plus une sensation de satiété précoce. Le syndrome douloureux épigastrique (*epigastric pain syndrome*) peut être posé en cas de survenue plusieurs fois par semaine de douleurs épigastriques localisées, intermittentes, d'intensité au moins modérée. La douleur ne doit pas être généralisée et elle ne doit pas être localisée à d'autres régions.

Tableau 2. Signes d'alarme chez les patients avec dyspepsie.

- Age >55 ans, symptômes de survenue récente
- Anamnèse familiale positive pour les tumeurs malignes du tractus gastro-intestinal supérieur
- Antécédents d'ulcère
- Perte de poids involontaire
- Hémorragie gastro-intestinale ou anémie ferriprive
- Dysphagie ou odygnophagie croissante
- Vomissements persistants
- Ictère
- Masse abdominale, lymphadénopathie

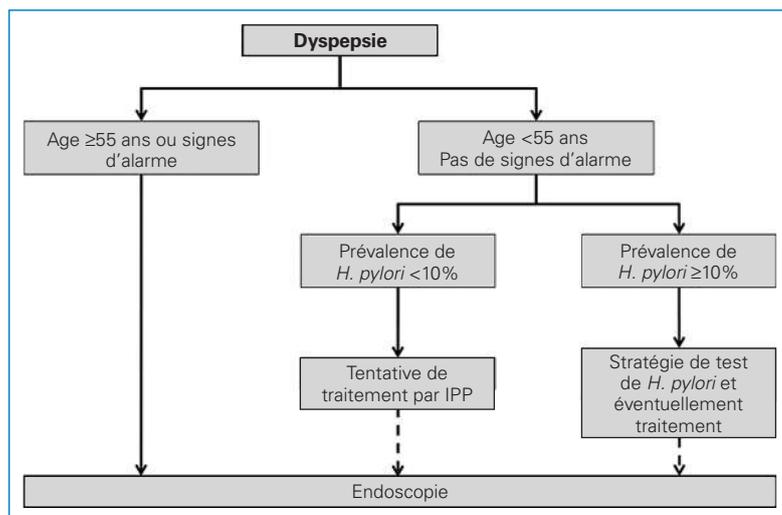


Figure 1
Algorithme pour le diagnostic des troubles dyspeptiques.

Signes d'alarme: anamnèse familiale positive pour les tumeurs malignes du tractus gastro-intestinal supérieur, antécédents d'ulcère, perte de poids involontaire, hémorragie gastro-intestinale ou anémie ferriprive, dysphagie ou odynophagie croissante, vomissements persistants, ictères, masse abdominale, lymphadénopathie. La prévalence des infections à *H. pylori* chez les adultes en Suisse s'élève à environ 12% [8].

qu'une endoscopie précoce a une influence décisive sur la mortalité ou la morbidité à long terme [42, 43]. De plus, la plupart des études mentionnent des coûts plus élevés [43].

Test de détection de *H. pylori* et traitement des infections à *H. pylori*

Chez la plupart des patients atteints d'ulcère, il est également possible de mettre en évidence une infection à *H. pylori* [5]. Bien que la prévalence des infections à *H. pylori* soit en déclin dans les pays occidentaux [44], la stratégie de test et de traitement reste pertinente chez les patients de moins de 55 ans sans signe d'alarme et elle est dès lors recommandée en première intention dans l'algorithme diagnostique et thérapeutique de différentes sociétés savantes. Par ailleurs, cette stratégie pourrait être plus rentable que l'endoscopie directe [45, 46]. Les données doivent néanmoins être interprétées avec un regard critique dans la mesure où les modèles économiques proviennent en partie d'études anciennes, lorsque la prévalence des ulcères et des infections à *H. pylori* était plus élevée. Des différentes études montrent au moins une évolution à long terme identique par rapport aux patients ayant fait l'objet d'une endoscopie d'emblée [43, 47, 48]. La stratégie d'éradication probabiliste de *H. pylori* présente également l'avantage de réduire le risque à long terme d'affections malignes du tractus gastro-intestinal supérieur (lymphome de type MALT, cancer gastrique) [49]. Parmi les inconvénients de cette stratégie figurent d'une part les effets indésirables d'une antibiothérapie et d'autre part, le développement de souches bactériennes résistantes.

Suppression acide empirique

Le traitement en première intention par inhibiteur de la pompe à protons des patients avec dyspepsie dépend de la prévalence de *H. pylori*. Lorsque le taux d'infec-

tion à *H. pylori* est inférieur à 12% chez les patients avec dyspepsie fonctionnelle et lorsque *H. pylori* est mis en évidence chez moins de 48% de tous les patients avec ulcère, la suppression acide en première intention semble constituer l'option thérapeutique la plus efficiente en termes de coûts [50]. D'une manière générale, il semble que la suppression acide empirique possède une meilleure efficacité économique que la stratégie de test et de traitement de *H. pylori* dès que le taux d'infection à *H. pylori* passe en-dessous de 20% [51]. Les quelques études ayant comparé la suppression acide empirique et l'endoscopie d'emblée ne sont pas concluantes concernant l'efficacité des coûts [52]. Les inconvénients de la suppression acide incluent d'une part le taux élevé de récurrence après l'arrêt du traitement et d'autre part, la nécessité d'un traitement à long terme par inhibiteurs de la pompe à protons [53, 54]. Le taux élevé de récurrence concerne avant tout les patients ayant une infection à *H. pylori* non éradiquée et les patients qui n'ont pas d'ulcère mais une autre maladie sous-jacente, comme par ex. une œsophagite par reflux.

Diagnostic des infections à *H. pylori*

Il n'existe pas de règle d'or pour le diagnostic des infections à *H. pylori*. Parmi les méthodes actuellement disponibles pour le dépistage de *H. pylori*, il convient de distinguer les procédés non invasifs (sérologie, test respiratoire à l'urée ¹³C, dosage des antigènes dans les selles) et les procédés invasifs (test rapide à l'uréase, histologie, mise en culture, analyse par PCR). Le tableau 3 présente la sensibilité et la spécificité des différentes techniques de dépistage.

Méthodes non invasives

La détection sérologique d'une infection à *H. pylori* repose sur la mesure des anticorps IgG dans le sérum ou l'urine. Les anticorps dirigés contre *H. pylori* sont détectables environ trois semaines après l'infection et par la suite, leurs concentrations restent élevées durant des années [55]. Il apparaît que les différents procédés sérologiques ont une précision comparable, avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 79% [56]. Les inconvénients de la détection sérologique sont d'une part que la valeur prédictive positive baisse avec la diminution de la prévalence des infections à *H. pylori* et d'autre part, que les méthodes de dépistage sérologique ne peuvent pas être utilisées pour le suivi thérapeutique après un traitement d'éradication [55].

Le test respiratoire à l'urée permet de dépister une infection à *H. pylori* en se basant sur l'activité uréase de cette bactérie. Il consiste à mesurer si le carbone 13 (¹³C) avec lequel est marquée l'urée ingérée par voie orale est détectable dans l'air expiré, ce qui est uniquement le cas lorsque l'enzyme uréase associée à *H. pylori* est présente. Cette technique possède une très bonne précision (sensibilité et spécificité >95%) et elle peut également être utilisée pour le suivi après un traitement d'éradication [57]. Néanmoins, la sensibilité est considérablement réduite en cas de prise concomitante de supprimeurs de l'acidité gastrique. Un autre inconvé-

Tableau 3. Procédés diagnostiques pour la mise en évidence de *Helicobacter pylori*.

Précision diagnostique (sensibilité et spécificité) des méthodes non invasives et invasives de dépistage d'une infection à *H. pylori*. Adapté d'après [62].

	Méthodes	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Méthodes non invasives	Sérologie sérique	70–90	70–90
	Test respiratoire à l'urée ¹³ C	85–95	85–95
	Dosage des antigènes dans les selles	85–95	85–95
Méthodes invasives	Test rapide à l'uréase	90–95	90–95
	Histologie	80–98	90–98
	Mise en culture	70–90	100
	Analyse par PCR	90–95	90–95

nient de cette technique réside dans les coûts légèrement plus élevés en raison des coûts accrus liés au personnel. La détection des antigènes de *H. pylori* dans les selles par le biais d'anticorps monoclonaux est un procédé plus récent qui, comme le test respiratoire à l'urée ¹³C, possède une sensibilité et une spécificité élevées [58] et peut également être utilisé pour le suivi thérapeutique après un traitement d'éradication de *H. pylori* [59]. Les procédés de test plus anciens faisant appel à des anticorps polyclonaux possèdent une précision diagnostique significativement plus mauvaise et ne devraient plus être utilisés [58].

Méthodes invasives

En cas de réalisation d'une endoscopie, il convient de prélever des biopsies pour le dépistage de *H. pylori* chez tous les patients présentant un ulcère. Tandis que la société savante américaine *American College of Gastroenterology* préconise de prélever trois biopsies (angulus, corps de l'estomac et antra du côté de la grande courbure) [60], les recommandations de la société savante allemande *Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten* s'inspirent des recommandations de Sydney [61], qui préconisent de prélever cinq biopsies (corps de l'estomac et antra du côté de la grande courbure et de la petite courbure, angulus) [62]. Pour diagnostiquer une infection à *H. pylori*, il est possible de tester les biopsies gastriques prélevées en utilisant le test rapide à l'uréase, qui est bon marché, rapide et simple d'utilisation. L'activité uréase de la bactérie *H. pylori* présente dans les prélèvements biopsiques conduit à un changement de couleur dépendant du pH du matériel de test. Différents produits sont commercialisés et ils présentent tous une sensibilité (>90%) et une spécificité (<95%) élevées, à condition qu'ils soient réalisés dans des conditions optimales de test. En cas de prise concomitante de supprimeurs de l'acidité gastrique, la densité de colonisation gastrique par *H. pylori* diminue et la sensibilité peut être considérablement réduite à 25% [63].

L'analyse histologique des biopsies gastriques prélevées présente un grand avantage par rapport aux méthodes non invasives de dépistage. Mise à part la détection d'une infection à *H. pylori*, elle permet également de mettre en évidence d'autres altérations tissulaires associées à une infection (inflammation, gastrite atrophique, méta-

plasie intestinale, dysplasies, néoplasies). Le diagnostic histologique ne peut néanmoins pas être considéré comme la méthode diagnostique de référence car il est dépendant du nombre d'échantillons prélevés, des sites de prélèvement et de la qualité de l'évaluation pathologique [64].

La mise en culture de *H. pylori* n'est quasiment plus pratiquée étant donné qu'elle possède une sensibilité médiocre et qu'il s'agit d'une méthode fastidieuse et onéreuse [65]. Dans des cas isolés, par ex. pour déterminer des résistances après des tentatives infructueuses d'éradication de *H. pylori*, une mise en culture peut néanmoins être pertinente.

La mise en évidence de l'ADN bactérien par analyse PCR de biopsies gastriques elle non plus n'est pas pratiquée en routine. Cette méthode possède une sensibilité plus élevée que la détection microscopique de *H. pylori* [66] et comme la mise en culture, elle possède l'avantage de pouvoir vérifier la présence de résistances.

Traitement médicamenteux de l'ulcère

Depuis l'introduction des premiers supprimeurs de l'acidité gastrique, l'offre s'est avant tout élargie pour les inhibiteurs de la pompe à protons et les illustres antagonistes des récepteurs H₂ comme la ranitidine ont presque été entièrement détrônés. Les inhibiteurs de la pompe à protons actuellement commercialisés se distinguent par leur profil d'interaction, par leur délai d'entrée en action et par leur demi-vie. Ces différences ne sont néanmoins pas pertinentes pour le traitement des ulcères.

Une suppression acide efficace constitue le pilier de tout traitement médicamenteux de l'ulcère et elle permet d'obtenir une guérison de l'ulcère après 8 semaines dans environ 90% des cas. Les ulcères duodénaux induits par AINS et non associés à une infection par *H. pylori* guérissent légèrement plus vite que les ulcères gastriques [21, 22]. Les principes suivants s'appliquent pour la pratique clinique quotidienne: en présence d'un ulcère, il convient dans un premier temps de remettre en question l'indication d'un traitement par AINS et de tester d'autres médicaments (inhibiteurs de la COX-2); dans un second temps, il convient de reconsidérer la comédication (corticoïdes, AAS); dans un troisième temps, en cas indication urgente d'un traitement par AAS/AINS, il convient d'initier un traitement prophylactique par inhibiteur de la pompe à protons.

Pour les ulcères associés à une infection à *H. pylori*, le traitement de l'infection à *H. pylori* revêt une importance centrale. Le tableau 4  présente les indications thérapeutiques. En cas d'ulcère duodéal non compliqué, l'éradication de *H. pylori* semble être suffisante, tandis qu'en cas d'ulcère gastrique, l'éradication de *H. pylori* devrait être suivie d'une suppression acide durant huit semaines [67, 68]. Différents schémas thérapeutiques ont été décrits dans la littérature pour l'éradication de *H. pylori*; ces schémas ont notamment été adaptés en fonction des résistances locales aux antibiotiques et ils ne s'appliquent donc pas nécessairement à d'autres régions géographiques. Abstraction faite des différents schémas, les recommandations de la conférence

Tableau 4. Indications d'une éradication de *Helicobacter pylori*.**Indication thérapeutique certaine**

- Ulcère actif (ulcère duodénal, ulcère gastrique)
- Lymphome gastrique de type MALT (*low grade*)
- Etat postrésection endoscopique d'un cancer gastrique précoce
- Dyspepsie non élucidée (d'après l'algorithme présenté dans la fig. 1)

Indication thérapeutique controversée

- Dyspepsie fonctionnelle
- Reflux gastro-œsophagien
- Traitement par AINS
- Anémie ferriprive inexpliquée
- Patients à haut risque de cancer gastrique

de consensus de Maastricht III exigent d'une manière générale un taux d'éradication >80% [59].

Le tableau 5  présente les médicaments actuellement disponibles pour le traitement des infections à *H. pylori*. La conférence de consensus de Maastricht III recommande en première intention un traitement par inhibiteur de la pompe à protons + clarithromycine + amoxicilline ou métronidazole. Dans les zones où la résistance bactérienne à la clarithromycine est élevée, une tétrathérapie par inhibiteur de la pompe à protons + métronidazole + tétracycline + bismuth est recommandée [59]. En Suisse, au vu de la situation de résistance bactérienne, l'amoxicilline devrait être privilégiée par rapport au métronidazole. En deuxième intention, il est recommandé d'initier une trithérapie par inhibiteur de la pompe à protons + amoxicilline + en fonction du traitement de première intention, clarithromycine ou métronidazole ou d'initier la tétrathérapie à base de bismuth mentionnée ci-dessus.

La durée pendant laquelle l'antibiothérapie doit être conduite est controversée. Les études européennes [59] stipulent le plus souvent une durée de traitement de sept jours, alors qu'en Amérique du Nord, une durée de 10–14 jours est recommandée [60]. Les taux d'éradication sont identiques en cas de traitement de sept jours et en cas de traitement de 10 jours. En revanche, plusieurs études ont montré des taux d'éradication significativement plus bas par rapport à un traitement de 14 jours [69]. Tous les schémas thérapeutiques sont associés à des effets indésirables, particulièrement gastro-intestinaux, et il est compréhensible que la compliance vis-à-vis de l'antibiothérapie ne soit pas optimale. Ainsi, une partie des patients interrompent prématurément le traitement d'éradication de *H. pylori*. Par conséquent, d'un point de vue pragmatique, l'antibiothérapie devrait être prescrite durant 10 jours au moins.

Au cours des dernières années, un nouveau concept thérapeutique a été décrit, le traitement séquentiel d'éradication de *H. pylori* [70]. Dans différentes études conduites en Italie et en Espagne, un taux d'éradication supérieur de 10% a été obtenu sous traitement séquentiel (amoxicilline du jour 1 au jour 5, clarithromycine + métronidazole du jour 6 au jour 10) par rapport à la trithérapie standard. Ce résultat concerne particulièrement des patients présentant une résistance à la clarithromycine, qui est fréquente en Europe du Sud [71]. En Europe centrale, la bactérie *H. pylori* est encore le plus souvent sensible à la clarithromycine, ce qui explique que le traitement séquentiel n'y soit pas encore répandu.

Il n'existe actuellement pas de recommandations thérapeutiques émises par les sociétés savantes de gastro-entérologie pour les patients chez lesquels un traitement d'éradication adéquat a échoué à deux reprises. En principe, un traitement de troisième intention devrait être initié après concertation avec des experts et si possible, vérification des résistances. Parmi les schémas thérapeutiques possibles en troisième intention, les trithérapies par inhibiteur de la pompe à protons + amoxicilline ou clarithromycine + lévofloxacine ou rifabutine ont été proposées [72, 73]. Pour les combinaisons à base de lévofloxacine, les taux d'éradication varient entre 63% et 94%. Les schémas thérapeutiques à base de rifabutine devraient uniquement être initiés avec une grande prudence car ils pourraient conduire au développement de mycobactéries résistantes.

Contrôles

Les ulcères gastriques devraient toujours faire l'objet d'une biopsie et d'un contrôle endoscopique après 8–12 semaines car 5–11% des ulcères gastriques sont malins [74]. Le bénéfice de cette démarche est néanmoins incertain, particulièrement en termes d'efficacité des coûts [75], étant donné que le diagnostic d'un cancer gastrique ou d'un lymphome n'est que rarement posé dans le cadre du contrôle suivi [76]. Tant que la prévalence des cancers gastriques non détectés ne dépasse pas 6%, un suivi endoscopique ne semble pas être efficient en terme de coûts [77]. Chez les patients jeunes ayant un ulcère gastrique non soupçonné et une constellation de facteurs de risque avérés d'ulcère (infection à *H. pylori*, prise d'AAS/AINS), il n'est probablement pas nécessaire de refaire une endoscopie. Les ulcères à présentation atypique devraient néanmoins toujours faire l'objet d'un contrôle de suivi, même lorsque les biopsies initiales sont négatives, ce qui est le cas dans 2–5% des cancers gastriques [74].

Métaplasie intestinale

La métaplasie intestinale de l'estomac représente une étape histomorphologique dans la carcinogenèse du cancer gastrique de type intestinal d'après la classification de Lauren [78]. La métaplasie, correspondant au remplacement de l'épithélium local par un autre tissu différencié, peut prendre deux formes dans l'estomac: la métaplasie intestinale complète (remplacement de l'épithélium gastrique par un épithélium rappelant celui de l'intestin grêle) et la métaplasie intestinale incomplète (remplacement de l'épithélium gastrique par un épithélium rappelant celui du côlon). Cette dernière forme est associée à un risque accru de progression vers une dysplasie. Les zones métaplasiques s'observent le plus souvent au niveau de l'angulus et le long de la petite courbure, mais elles peuvent toucher l'ensemble de l'estomac. Avec le temps, des altérations dysplasiques se développent au sein des zones métaplasiques et, en tant que lésions pré-malignes, elles peuvent évoluer vers un cancer. Il n'est pas clair si l'éradication de *H. pylori* diminue le risque de cancer gastrique en présence d'une métaplasie intestinale [79]. Par contre, il semble que l'éradication de *H. pylori* n'entraîne pas de régression des altérations métaplasiques [80].

Tableau 5. Antibiothérapie en cas d'infection à *Helicobacter pylori*.

		Médicament	Posologie	Durée (jours)
Traitement de première intention	Trithérapie italienne #	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	7–14
		Clarithromycine	250–500 mg 1-0-1	7–14
		Métronidazole	400–500 mg 1-0-1	7–14
	Trithérapie française ‡	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	7–14
		Amoxicilline	1000 mg 1-0-1	7–14
		Clarithromycine	500 mg 1-0-1	7–14
	Trithérapie (allergie à la pénicilline)	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	10–14
		Clarithromycine	500 mg 1-0-1	10–14
		Lévofloxacine	500 mg 1-0-1	10–14
	Traitement séquentiel	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	Jour 1–10
		Amoxicilline	1000 mg 1-0-1	Jour 1–5
		Clarithromycine	500 mg 1-0-1	Jour 6–10
		Métronidazole	500 mg 1-0-1	Jour 6–10
	Tétrathérapie	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	7–14
		Amoxicilline	1000 mg 1-0-1	7–14
		Clarithromycine	250–500 mg 1-0-1	7–14
Métronidazole		400 mg 1-0-1	7–14	
Tétrathérapie à base de bismuth †	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	7–14	
	Métronidazole	250 mg 1-0-1	7–14	
	Tétracycline	500 mg 1-0-1	7–14	
	Salicylate de bismuth	525 mg 1-0-1	7–14	
Traitement de deuxième intention	Tétrathérapie à base de bismuth	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	10–14
		Métronidazole	250 mg 1-0-1	10–14
		Tétracycline	500 mg 1-0-1	10–14
		Salicylate de bismuth	525 mg 1-0-1	10–14
	Trithérapie	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	10–14
		Métronidazole	250 mg 1-0-1	10–14
		Tétracycline	500 mg 1-0-1	10–14
	Trithérapie	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	10–14
		Amoxicilline	1000 mg 1-0-1	10–14
		Lévofloxacine	500 mg 1-0-1	10–14
	Trithérapie	Inhibiteur de la pompe à protons	SD* 1-0-1	10–14
		Amoxicilline	1000 mg 1-0-1	10–14
		Moxifloxacine	400 mg 1-0-1	10–14
	Trithérapie	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	10–14
		Amoxicilline	1000 mg 1-0-1	10–14
		Furazolidone ¶	100 mg 1-0-1 ou 2-0-2	10–14
Traitement de troisième intention / traitement de secours	Trithérapie	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	10–14
		Clarithromycine	500 mg 1-0-1	10–14
		Lévofloxacine	500 mg 1-0-1	10–14
	Trithérapie	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	10–14
		Clarithromycine	500 mg 1-0-1	10–14
		Rifabutine	150 mg 1-0-1	10–14
	Trithérapie	Inhibiteur de la pompe à protons	DS* 1-0-1	10–14
		Amoxicilline	1000 mg 1-0-1	10–14
		Lévofloxacine	500 mg 1-0-1	10–14

* DS = dose standard (pantoprazole 40 mg, ésomeprazole 20 mg, oméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, rabéprazole 20 mg).

Résistance à la clarithromycine <20% et résistance au métronidazole <40%.

‡ Résistance à la clarithromycine <20% et résistance au métronidazole >40%.

† Résistance à la clarithromycine >20% et résistance au métronidazole >40%.

¶ Avant tout utilisée en Chine et en Amérique latine. Adapté d'après [62].

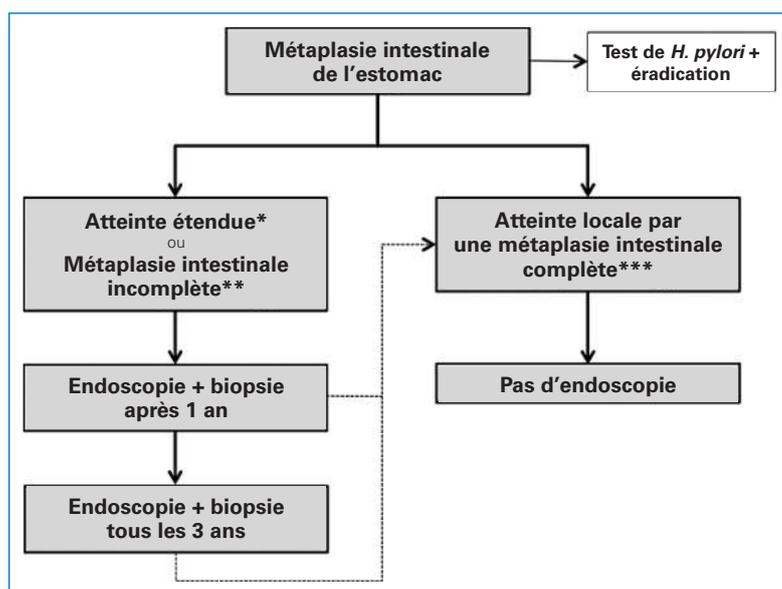


Figure 2
Algorithme dépendant de l'étendue et du degré de sévérité de la métaplasie intestinale.

- * Atteinte étendue: métaplasie à ≥ 2 sites dans l'estomac.
- ** Métaplasie intestinale incomplète: remplacement de l'épithélium gastrique par un épithélium rappelant celui du côlon.
- *** Métaplasie intestinale complète: remplacement de l'épithélium gastrique par un épithélium rappelant celui de l'intestin grêle.

Actuellement, les sociétés savantes n'ont pas émis de recommandations quant à la nécessité et à la manière de surveiller les métaplasies intestinales [81]. Dans l'ensemble, le risque de progression de la métaplasie intestinale vers un cancer gastrique semble être très faible dans les pays industrialisés et un suivi endoscopique est uniquement envisagé pour les immigrés provenant de zones géographiques à haut risque et pour les patients ayant des antécédents familiaux. Dans une étude de cohorte néerlandaise, le risque à cinq ans de cancer gastrique était de 0,1% en cas de gastrite atrophique, de 0,25% en cas de métaplasie intestinale, de 0,6% en cas de dysplasies de bas grade ou de grade intermédiaire et de 6% en cas de dysplasie de haut grade [82]. Parmi les facteurs de risque de progression d'une gastrite atrophique vers une lésion néoplasique figurent l'âge avancé (>50 ans), la pangastrite atrophique et la métaplasie intestinale étendue du corps gastrique [83]. Un algorithme possible pour la réalisation d'un examen endoscopique de suivi est présenté dans la figure 2 [84].

Stratégies pour minimiser les complications des ulcères induits par les AINS

Dans les pays industrialisés, la proportion de personnes âgées est en hausse, s'accompagnant ainsi d'une augmentation de la prévalence des maladies dégénératives et inflammatoires de l'appareil locomoteur. Environ 25% des patients qui prennent durablement des AINS développent un ulcère [85] et chez 2–4% d'entre eux, l'ulcère est à l'origine d'une hémorragie ou d'une perforation. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale et la mortalité liée aux complications gastro-intestinales sont certes plus faibles sous AAS à faible dose que sous AINS, mais

le risque relatif reste néanmoins accru [86]. Aux Etats-Unis, les coûts directs et indirects engendrés par les complications associées aux AINS sont estimés à 4 milliards de dollars [87].

L'analogue synthétique de la prostaglandine E1 misoprostol est la première substance à avoir été utilisée pour la prévention des ulcères induits par AINS. Dans plusieurs études, cette substance a certes permis de prévenir les ulcères (réduction des ulcères duodénaux de 53% et des ulcères gastriques de 74%), mais le bénéfice du médicament était limité par la nécessité de prise fréquente (4 \times par jour) et par le profil d'effets indésirables (crampes abdominales, diarrhée) [88]. Pour les antagonistes des récepteurs H_2 , il n'existe actuellement qu'une seule étude ayant démontré un effet positif dans la prévention des ulcères induits par AINS [89]. Dès lors, leur rôle dans la prévention des ulcères induits par AINS est insignifiant.

A l'heure actuelle, les inhibiteurs de la pompe à protons sont utilisés comme traitement standard. Ils réduisent efficacement la survenue des ulcères en cas de prise concomitante d'AINS [88, 90], dans les populations à risque également [91]. Dans deux grandes études randomisées conduites avec un total de 1425 patients, il a pu être montré sur une période de six mois que la prise concomitante d'ésoméprazole 40 mg et 20 mg réduisait la survenue des ulcères induits par AINS par rapport au placebo (ésoméprazole 40 mg: 4,4–4,7%, ésoméprazole 20 mg: 5,2–5,3% et placebo: 12,3–20,4%) [91]. Le même groupe de chercheurs a par ailleurs récemment montré qu'en cas de prise d'AAS à dose cardioprotectrice (75–325 mg), le taux d'ulcères pouvait également être réduit grâce à la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons [92]. Sur un total de 2426 patients randomisés, le taux d'ulcères était de 1,5% sous ésoméprazole 40 mg, de 1,1% sous ésoméprazole 20 mg et de 7,4% sous placebo. Les inhibiteurs de la pompe à protons semblent également être à même de réduire les complications des ulcères. En effet, le risque d'hémorragie gastro-intestinale a non seulement diminué chez les patients prenant des AINS (risque relatif [RR] = 0,13), mais également chez ceux prenant de l'AAS (RR = 0,32) et du clopidogrel (RR = 0,19) [93]. L'association fixe d'un AINS et d'un inhibiteur de la pompe à protons est pertinente dans de nombreuses situations cliniques. La première préparation combinée (naproxène + ésoméprazole) a été autorisée par Swissmedic en mai 2011 [94].

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) ont initialement été développés afin d'éviter les complications gastro-intestinales des AINS non sélectifs grâce à une inhibition enzymatique sélective. Dans deux grandes études randomisées, une réduction des complications des ulcères de 50% sur 6–9 mois a également pu être montrée sous inhibiteurs de la COX-2 [95, 96], mais cet effet disparaissait à long terme [96]. L'effet disparaissait également en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la COX-2 et d'AAS à dose cardioprotectrice [97]. Une revue Cochrane a récemment confirmé les avantages des inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS en termes de réduction du risque d'ulcères (RR = 0,26), de complications des ulcères (RR = 0,39) et d'échec

Tableau 6. Traitement médicamenteux pour la prévention des ulcères induits par AINS et de leurs complications.

	Risque gastro-intestinal		
	Faible	Moyen	Elevé
Risque cardiaque faible	AINS	AINS + IPP COX-2	AINS + IPP COX-2 + IPP
Risque cardiaque élevé	Naproxène + IPP	Naproxène + IPP	Pas d'AINS/COX-2 *

Le traitement médicamenteux est stratifié en fonction du risque gastro-intestinal (âge >65 ans, traitement par AINS à dose élevée, antécédents d'ulcères, traitement concomitant par AAS/corticoïdes/anticoagulants oraux).

Faible: pas de facteurs de risque; Moyen: 1–2 facteurs de risque; Elevé: >2 facteurs de risque et risque cardiovasculaire (mortalité à 10 ans; faible: <10%, élevé: ≥10%).

Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Naproxène (Aleve®, Apranax®, Proxen®, Naproxen Mepha®).

* En cas de risque gastro-intestinal élevé et de risque cardiaque élevé, il convient dans la mesure du possible de se rabattre sur le paracétamol, le métramizole ou les opiacés.

thérapeutique en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux [98]. L'effet d'une gastroprotection supplémentaire a également été étudié et il s'est avéré que la combinaison entre inhibiteurs de la COX-2 et inhibiteurs de la pompe à protons était associée au risque le plus faible d'effets indésirables gastro-intestinaux (RR de 0,36 par rapport à 0,67 pour la combinaison AINS + inhibiteur de la pompe à protons) [99].

Déjà dans la première grande étude datant de 2000, des événements cardiovasculaires accrus (infarctus du myocarde) ont été observés chez les patients traités par inhibiteurs de la COX-2 [96]. Ce constat s'est confirmé dans les études ultérieures, ce qui s'est finalement soldé par le retrait du marché des inhibiteurs de la COX-2 rofécoxib (Vioxx®) et valdécoxib (Bextra®). En Suisse, seuls le célécoxib (Celebrex®) et l'étoricoxib (Arcoxia®) sont encore disponibles. Les AINS sont également associés à un risque cardiovasculaire accru [100, 101]. Parmi les nombreux AINS commercialisés, le naproxène (Aleve®, Apranax®, Proxen®, Naproxen Mepha®) semble avoir le profil d'effets indésirables cardiovasculaires le plus favorable [100, 101].

Les recommandations actuelles préconisent l'administration exclusive d'AINS uniquement chez les patients ayant un faible risque cardiovasculaire et un faible risque gastro-intestinal en termes de complications induites par AINS (âge <65, absence d'antécédents d'ulcères, faible dose d'AINS, pas de comédication par AAS ou corticoïdes). Pour tous les autres patients, une association d'AINS ou inhibiteurs de la COX-2 plus inhibiteurs de la pompe à protons ou misoprostol est recommandée [102, 103]. Le tableau 6  fournit un aperçu à ce sujet.

Conclusions

La compréhension des mécanismes de survenue des ulcères gastro-intestinaux a fondamentalement changé au cours des 20 dernières années, s'éloignant du dogme de l'agression acide. Aujourd'hui, il existe deux principaux facteurs de risque établis pour la survenue d'un ulcère: l'infection à *H. pylori* et le traitement médicamenteux par acide salicylique (AAS) ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Chez la majorité des patients souffrant d'ulcère duodénal (90–95%) et gastrique (60–90%), une infection à *H. pylori* peut être mise en évidence, mais seuls 10–15% de tous les patients infectés développent un ulcère. La prévalence des infections à *H. pylori* dans la population dépend fortement du statut socio-économique. En Suisse, il est estimé qu'environ 12% des adultes présentent une infection à *H. pylori*, mais il n'existe quasiment pas de données à ce sujet. Parmi les ulcères non associés à une infection à *H. pylori*, les ulcères induits par AAS/AINS sont les plus fréquents. L'action ulcérogène de l'AAS à faible dose (100–325 mg/j) semble être légèrement plus faible par rapport aux AINS classiques, mais la prise à long terme n'est pas pour autant dépourvue de risques. En cas de présence concomitante d'une infection à *H. pylori*, le risque d'ulcère est augmenté de 3,5 fois.

Les douleurs épigastriques constituent le symptôme cardinal de l'ulcère. Néanmoins, seule une fraction de tous les patients souffrant de douleurs épigastriques présentent un ulcère ou une affection maligne. Par conséquent, la réalisation en première intention d'un examen endoscopique est uniquement indiquée en présence de symptômes d'alarme ou chez les patients âgés de plus de 55 ans. Chez tous les autres patients, l'algorithme diagnostique dépend de la prévalence des infections à *H. pylori* dans la population. En cas de prévalence <10%, les recommandations préconisent de privilégier la suppression acide empirique par rapport à une stratégie de test et de traitement de *H. pylori*, même si le taux de récurrence après arrêt du traitement antiacide est élevé.

Différents procédés sont disponibles pour la mise en évidence d'une infection à *H. pylori*, mais il n'existe pas réellement d'examen de référence. La valeur prédictive positive du dépistage sérologique de *H. pylori* diminue en raison de la prévalence en déclin des infections à *H. pylori*. Ainsi, la détection sérologique ne devrait plus être utilisée comme procédé de dépistage primaire. Par ailleurs, ce procédé ne permet pas un suivi thérapeutique après l'éradication de la bactérie. Aussi bien le test respiratoire à l'urée ¹³C que le dosage des antigènes de *H. pylori* dans les selles possèdent une sensibilité et une spécificité de 95%, et ces deux procédés peuvent à la fois être utilisés pour le diagnostic de l'infection et pour la vérification de l'éradication de la bactérie.

Une suppression acide efficace constitue le pilier de tout traitement médicamenteux de l'ulcère. Ainsi, environ 90% de tous les ulcères guérissent après huit semaines, les ulcères duodénaux guérissant plus vite que les ulcères gastriques. Pour les ulcères associés à une infection à *H. pylori*, le traitement de l'infection à *H. pylori* revêt une importance centrale.

Il existe une multitude de schémas thérapeutiques, qui dépendent le plus souvent de la résistance bactérienne locale. Les recommandations européennes préconisent en première intention un schéma thérapeutique composé de clarithromycine + amoxicilline ou métronidazole avec inhibiteur de la pompe à protons administré à dose double. Dans les zones où la résistance bactérienne à la clarithromycine est élevée, un traitement d'association par inhibiteur de la pompe à protons + métronidazole + tétracycline + bismuth est recommandé. En Suisse, au

vu de la situation de résistance bactérienne, l'amoxicilline devrait être privilégiée par rapport au métronidazole. La durée optimale de l'antibiothérapie est comprise entre 7 et 14 jours. D'un point de vue pragmatique, le traitement devrait être prescrit pour une durée d'au moins 10 jours afin de prévenir les problèmes de compliance liés aux effets indésirables gastro-intestinaux connus. En deuxième intention, il est recommandé d'initier une trithérapie par inhibiteur de la pompe à protons + amoxicilline + en fonction du traitement de première intention, clarithromycine ou métronidazole ou d'initier la combinaison à base de bismuth mentionnée ci-dessus. En cas d'échec à deux reprises d'un traitement d'éradication adéquat, un traitement de troisième intention devrait uniquement être initié après concertation avec des experts et vérification des résistances.

Les ulcères gastriques devaient toujours faire l'objet d'une biopsie afin d'exclure une néoplasie. Un contrôle endoscopique est généralement réalisé après 8–12 semaines étant donné que 5–11% des ulcères gastriques sont malins et que des biopsies négatives sont obtenues dans 2–5% des cas de cancer gastrique. Chez les patients jeunes ayant un ulcère gastrique non soupçonné macroscopiquement et une constellation de facteurs de risque avérés d'ulcère (infection à *H. pylori*, prise d'AAS/AINS), il n'est probablement pas nécessaire de refaire une endoscopie. Pour le suivi de la métaplasie intestinale, un stade précurseur de la dysplasie dans la survenue du cancer gastrique de type intestinal, il n'existe pas de recommandations. Le risque de progression vers un cancer gastrique est très faible dans les pays industrialisés et un suivi endoscopique est uniquement envisagé pour les immigrants provenant de zones géographiques à haut risque et pour les patients ayant des antécédents familiaux. Les maladies dégénératives de l'appareil locomoteur augmentent parallèlement au vieillissement de la population et environ un quart de tous les patients prenant dura-

blement des AINS développent un ulcère. Le choix d'un traitement antalgique devrait par conséquent être stratifié en fonction du profil de risque cardiovasculaire et gastro-intestinal. L'administration exclusive d'un AINS devrait uniquement être réservée aux patients de moins de 65 ans sans risque cardiovasculaire et sans antécédents d'ulcère; elle devrait se faire à faible dose et sans traitement concomitant par AAS ou corticoïdes.

Bien que nous ayons aujourd'hui une meilleure compréhension de l'ulcère et que nous puissions mieux le traiter, cette maladie continue toujours à engendrer d'énormes coûts de santé directs et indirects. La prévalence en déclin des infections à *H. pylori* dans les pays industrialisés remet en question les algorithmes diagnostiques et thérapeutiques existants, notamment en ce qui concerne leur efficacité économique.

Correspondance:

Prof. Rémy Meier

Gastroenterologie, Hépatologie und Klinische Ernährung
Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal
CH-4410 Liestal

[remy.meier\[at\]ksli.ch](mailto:remy.meier[at]ksli.ch)

Références recommandées

- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14–22.
- Talley NJ, Vakili NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756–80.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772–81.
- Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Gotze O, et al. [S3-guideline "Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease"]. *Z Gastroenterol*. 2009;47(1):68–102.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728–38.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. Un patient turc de 49 ans, qui vit en Suisse depuis 20 ans se présente à votre cabinet en raison de douleurs épigastriques de survenue récente. Il vous raconte qu'il a présenté un ulcère gastrique il y a des années, mais qu'il n'avait plus jamais eu de symptômes depuis. Le patient est par ailleurs en bonne santé et ne prend pas de médicaments, mis à part de l'ibuprofène 600 mg occasionnellement en raison de maux de dos. Les analyses de laboratoire sont sans particularité. Laquelle des affirmations suivantes est exacte?

- A En premier lieu, il convient de rechercher une infection à *H. pylori* et de l'éradiquer.
- B Il faudrait rapidement pratiquer une gastroscopie.
- C Il convient en premier lieu de faire une tentative de traitement par inhibiteur de la pompe à protons.
- D Dans un premier temps, il convient d'arrêter le traitement par ibuprofène et de suivre l'évolution.
- E Le patient devrait recevoir un traitement par antagoniste des récepteurs H₂ à dose élevée et si les symptômes ne s'améliorent pas après quatre semaines, une gastroscopie devrait être réalisée.

2. Un an plus tard, le patient se présente à nouveau à votre cabinet. Il vous explique que ses maux de dos ont fortement augmenté au cours des derniers mois et qu'il prend actuellement du paracétamol chaque jour et occasionnellement de l'ibuprofène 600 mg. Il ne prend pas d'autres médicaments. Il continue malgré tout à avoir des douleurs et vous demande de lui prescrire un traitement antalgique efficace sur une plus longue durée. Le patient est un fumeur actif (1 paquet par jour, 35 paquets-années), mais n'a encore jamais présenté de symptômes pectangineux. Les traitements antalgiques suivants peuvent être proposés, à l'exception de:

- A Célécoxib 2 comprimés de 100 mg/jour.
- B Paracétamol 4 comprimés de 1 g/jour et tramadol 2 comprimés de 100 mg/jour.
- C Paracétamol 4 comprimés de 1 g/jour et ibuprofène 2 comprimés de 600 mg/jour.
- D Métamizole 3 comprimés de 1 g/jour.
- E Naproxène 3 comprimés de 250 mg/jour et ésoméprazole 1 comprimé de 40 mg/jour.

Ulkuskrankheit – Update 2011 /

Ulcères peptiques – mise à jour 2011

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(4):614-20.
2. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol.* 1997;24(1):2-17.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1(8390):1311-5.
4. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983;1(8336):1273-5.
5. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:59-69.
6. Boltshauser S, Herzog D. [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic 5-7-year-old children of St. Gallen canton]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129(15):579-84.
7. Heuberger F, Pantoflickova D, Gassner M, Oneta C, Grehn M, Blum AL, et al. *Helicobacter pylori* infection in Swiss adolescents: prevalence and risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(2):179-83.
8. Gruber D, Pohl D, Vavricka S, Stutz B, Fried M, Tutuian R. Swiss tertiary care center experience challenges the age-cohort effect in *Helicobacter pylori* infection. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2008;17(4):373-7.
9. Schultze V, Hackelsberger A, Gunther T, Miehke S, Roessner A, Malfertheiner P. Differing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with duodenal, prepyloric, and gastric ulcer disease. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(2):137-42.
10. Khulusi S, Badve S, Patel P, Lloyd R, Marrero JM, Finlayson C, et al. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of *Helicobacter pylori*, gastric acid, and ulceration. *Gastroenterology.* 1996;110(2):452-8.
11. Mauch F, Bode G, Ditschuneit H, Malfertheiner P. Demonstration of a phospholipid-rich zone in the human gastric epithelium damaged by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 1993;105(6):1698-704.
12. Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, Barberi A, Cusi G, Musmanno RA, et al. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol.* 1989;27(1):225-6.
13. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med.* 1994;120(12):982-6.
14. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev.* 2008;88(4):1547-65.
15. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol.* 1990;259(3 Pt 1):G462-7.
16. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1293-304.
17. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet.* 2002;359(9300):14-22.
18. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9300):9-13.

19. Xia HH, Wong BC, Wong KW, Wong SY, Wong WM, Lai KC, et al. Clinical and endoscopic characteristics of non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(12):1875-82.
20. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(12):2950-61.
21. Bytzer P, Teglbjaerg PS. *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(5):1409-16.
22. McColl KE. *Helicobacter pylori*-negative ulcer disease. *J Gastroenterol*. 2000;35 Suppl 12:47-50.
23. Westbrook JI, McIntosh JH, Talley NJ. The impact of dyspepsia definition on prevalence estimates: considerations for future researchers. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(3):227-33.
24. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466-79.
25. Hilton D, Iman N, Burke GJ, Moore A, O'Mara G, Signorini D, et al. Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):380-4.
26. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ*. 1995;311(6999):222-6.
27. Behrman SW. Management of complicated peptic ulcer disease. *Arch Surg*. 2005;140(2):201-8.
28. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756-80.
29. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, Dominitz JA, Anderson MA, Jagannath SB, et al. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(6):1071-5.
30. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(10):2324-37.
31. Froehlich F, Bochud M, Gonvers JJ, Dubois RW, Vader JP, Wietlisbach V, et al. 1. Appropriateness of gastroscopy: dyspepsia. *Endoscopy*. 1999;31(8):579-95.
32. Meineche-Schmidt V, Jorgensen T. 'Alarm symptoms' in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(9):999-1007.
33. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131(2):390-401; quiz 659-60.
34. Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1045-52.
35. Endoscopy in the evaluation of dyspepsia. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1985;102(2):266-9.
36. Sue-Ling HM, Martin I, Griffith J, Ward DC, Quirke P, Dixon MF, et al. Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. *Gut*. 1992;33(10):1318-22.
37. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol*. 1999;94(1):75-9.
38. Hession PT, Malagelada J. Review article: the initial management of uninvestigated dyspepsia in younger patients--the value of symptom-guided strategies should be reconsidered. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(4):379-88.
39. Rabeneck L, Wristers K, Soucek J, Ambriz E. Impact of upper endoscopy on satisfaction in patients with previously uninvestigated dyspepsia. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(3):295-9.
40. Quadri A, Vakil N. Health-related anxiety and the effect of open-access endoscopy in US patients with dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(6):835-40.

41. Hungin AP, Thomas PR, Bramble MG, Corbett WA, Idle N, Contractor BR, et al. What happens to patients following open access gastroscopy? An outcome study from general practice. *Br J Gen Pract.* 1994;44(388):519-21.
42. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF, et al. Helicobacter pylori "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1838-44.
43. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD001961.
44. Loffeld RJ, van der Putten AB. Changes in prevalence of Helicobacter pylori infection in two groups of patients undergoing endoscopy and living in the same region in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(9):938-41.
45. Ofman JJ, Etchason J, Fullerton S, Kahn KL, Soll AH. Management strategies for Helicobacter pylori-seropositive patients with dyspepsia: clinical and economic consequences. *Ann Intern Med.* 1997;126(4):280-91.
46. Sonnenberg A, Townsend WF, Muller AD. Evaluation of dyspepsia and functional gastrointestinal disorders: a cost-benefit analysis of different approaches. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7(7):655-9.
47. Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, Oudkerk Pool M, Gotz JM, van de Werf GT, et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing "test-and-treat" with prompt endoscopy. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1606-12.
48. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut.* 2004;53(12):1758-63.
49. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001;49(3):347-53.
50. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1270-85.
51. Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM, Fendrick AM. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(8):1491-501.
52. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, et al. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomised controlled trial in primary care. *Lancet.* 2000;356(9246):1965-9.
53. Rabeneck L, Soucek J, Wristers K, Menke T, Ambriz E, Huang I, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy in patients with uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(12):3045-51.
54. Manes G, Menchise A, de Nucci C, Balzano A. Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ.* 2003;326(7399):1118.
55. Sharma P, Vakil N. Review article: Helicobacter pylori and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(3):297-305.
56. Dent J. Review Article: is Helicobacter pylori relevant in the management of reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15 Suppl 1:16-21.
57. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(10):1001-17.
58. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1921-30.
59. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56(6):772-81.
60. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1808-25.
61. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *International Workshop on the Histopathology of*

- Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-81.
62. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Gotze O, et al. [S3-guideline "Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease"]. *Z Gastroenterol.* 2009;47(1):68-102.
 63. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Urease tests. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):871-8.
 64. el-Zimaity HM. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori with biopsy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):863-9.
 65. Perez-Perez GI. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Culture, including transport. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):879-84.
 66. Zsikla V, Hailemariam S, Baumann M, Mund MT, Schaub N, Meier R, et al. Increased rate of Helicobacter pylori infection detected by PCR in biopsies with chronic gastritis. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):242-8.
 67. Harris AW, Misiewicz JJ, Bardhan KD, Levi S, O'Morain C, Cooper BT, 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(8):741-5.
 68. Colin R. 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(6):1157-62.
 69. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(5):603-9.
 70. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut.* 2007;56(10):1353-7.
 71. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004;53(9):1374-84.
 72. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):35-44.
 73. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, Dobson M, McLoughlin R, Buckley M, et al. Rifabutin- and furazolidone-based Helicobacter pylori eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(1):91-6.
 74. Pruitt RE, Truss CD. Endoscopy, gastric ulcer, and gastric cancer. Follow-up endoscopy for all gastric ulcers? *Dig Dis Sci.* 1993;38(2):284-8.
 75. Bustamante M, Devesa F, Borghol A, Ortuno J, Ferrando MJ. Accuracy of the initial endoscopic diagnosis in the discrimination of gastric ulcers: is endoscopic follow-up study always needed? *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(1):25-8.
 76. Saini SD, Eisen G, Mattek N, Schoenfeld P. Utilization of upper endoscopy for surveillance of gastric ulcers in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):1920-5.
 77. Yeh JM, Ho W, Hur C. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance of gastric ulcers to improve survival. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(1):33-43.
 78. Yuasa Y. Control of gut differentiation and intestinal-type gastric carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(8):592-600.
 79. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Megraud F, Xiao SD, et al. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(9):2100-15.
 80. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut.* 2005;54(11):1536-40.
 81. Wit NJ, Boer WA, Geldof H, Hazelhoff B, Bergmans P, Tytgat GN, et al. Treatment of gastro-oesophageal reflux disease with rabeprazole in primary and secondary care: does Helicobacter pylori infection affect proton pump inhibitor effectiveness? *Aliment*

- Pharmacol Ther. 2004;20(4):451-8.
82. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945-52.
 83. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Bordi C, Miglione M, Delle Fave G, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(9):1042-50.
 84. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):493-8.
 85. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(4):307-19.
 86. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006;119(8):624-38.
 87. Fendrick AM, Bandekar RR, Chernew ME, Scheiman JM. Role of initial NSAID choice and patient risk factors in the prevention of NSAID gastropathy: a decision analysis. *Arthritis Rheum*. 2002;47(1):36-43.
 88. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD002296.
 89. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1435-9.
 90. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*. 2002;162(2):169-75.
 91. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):701-10.
 92. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011;97(10):797-802.
 93. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollon F, Forne M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):507-15.
 94. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):401-13.
 95. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284(10):1247-55.
 96. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-8, 2 p following 8.
 97. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731-8.
 98. Rostom A, Muir K, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(7):818-28, 28 e1-5; quiz 768.

99. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008;134(4):937-44.
100. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296(13):1633-44.
101. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-8.
102. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728-38.
103. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):818-22.