



RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

LES ANTI-ULCEREUX

Indications chez l'adulte

**RECOMMANDATIONS
ET ARGUMENTAIRE**

GROUPE DE TRAVAIL

Professeur Raymond COLIN, Président du Groupe, Gastro-entérologue, Rouen
Docteur Catherine DENIS, Chargée de Projet, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)
Docteur Nicole MANDERIEUX, Chargée de Projet, Afssaps
Docteur Olivier CHASSANY, Gastro-entérologue, Paris
Docteur Chantal BELORGEY-BISMUT, Afssaps
Professeur Marc-André BIGARD, Gastro-entérologue, Vandoeuvre Les Nancy
Docteur Catherine CHAUMIÉ, Médecin Généraliste, Paris
Docteur Jean-Charles COFFIN, Gastro-entérologue, Port Marly
Professeur Jean-Dominique de KORWIN Médecin Interniste, Nancy
Docteur Nathalie DUMARCET, Afssaps
Docteur Denis GOLDFAIN, Gastro-entérologue, Dreux
Docteur Guy ROSTOKER, Afssaps
Professeur Philippe RUSZNIEWSKI, Gastro-entérologue, Clichy
Docteur Jean-Baptiste SAUTRON, Médecin Généraliste, Bagnols en Forêt

GROUPE DE LECTURE

Docteur Jean-Louis ACQUAVIVA, Médecin généraliste, Le Cannet des Maures
Docteur Jean-Claude ARNAL, Gastro-entérologue, Dax
Docteur Pierre ATLAN, Médecin généraliste, Paris
Docteur Alain BEUCLER, Médecin généraliste, Juvisy sur Orge
Docteur Gilles BOMMELAER, Gastro-entérologue, Clermont-Ferrand
Docteur Georges BOU, Gastro-entérologue, Angoulême
Docteur Jean-Pierre BRU, Infectiologue, Annecy
Docteur Jean-François CERLES, Rhumatologue, Villefranche de Rouergue
Docteur Michel DASRIAUX, Médecin généraliste, Froncles
Professeur Jean-Claude DELCHIER, Gastro-entérologue, Créteil
Docteur Jean-Louis DEMAUX, Médecin généraliste, Bordeaux
Professeur Jean-Louis DUPAS, Hépatogastro-entérologue, Amiens
Docteur Claude EUGENE, Gastro-entérologue, Saint-Germain en Laye
Professeur Jean-Paul GALMICHE, Hépatogastro-entérologue, Nantes
Professeur Gérard GAY, Médecin interniste, Nancy
Docteur Philippe HOUCKE, Hépatogastro-entérologue, Lille
Madame Michèle JOYON, Afssaps
Docteur Pierre KLOTZ, Médecin généraliste, Altkirch
Docteur Jacques LAFON, Gastro-entérologue, Aix en Provence
Docteur Jean LAURENT, Gastro-entérologue, Nancy
Docteur Michel MARTIN, Médecin généraliste, Montgeron
Professeur Francis MEGRAUD, Microbiologiste, Bordeaux
Professeur Michel MIGNON, Gastro-entérologue, Paris
Docteur Isabelle PELLANNE, Afssaps
Docteur Jérôme PITRAS, Médecin généraliste, Paris
Docteur Patrick SICHERE, Médecin généraliste, Paris
Docteur René THIBON, Médecin généraliste, Nimes
Docteur Pierre VEYSSIER, Médecin interniste, Compiègne
Docteur Fernand VICARI, Gastro-entérologue, Nancy
Docteur François WESSEL, Allergologue, Nantes
Professeur Paul ZEITOUN, Gastro-entérologue, Reims

COMITE DE VALIDATION

Professeur Gilles BOUVENOT, Marseille, Coordinateur
Docteur Eric ABADIE, Afssaps
Professeur Jean-Michel ALEXANDRE, Afssaps
Docteur Chantal BELORGEY-BISMUT, Afssaps
Professeur Jean-François BERGMANN, Paris
Docteur Bruno CAMELLI, Paris
Professeur Charles CAULIN, Paris
Docteur Dominique COSTAGLIOLA, Paris
Docteur Catherine DENIS, Afssaps
Professeur Bernard DUPUIS, Lille
Docteur Frédéric FLEURETTE, Afssaps
Professeur Loïc GUILLEVIN, Bobigny
Docteur Gilles PAINAUD, Tours
Professeur Thierry POYNARD, Paris
Docteur Alain RAUSS, Afssaps
Docteur Guy ROSTOKER, Afssaps
Docteur Olivier WONG, Paris

SECRETARIAT ADMINISTRATIF

Dominique LÉTRANGE
Hélène de TURCKHEIM
Nathalie CAILLEUX

SOMMAIRE

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	6
Recherche automatisée.	6
Recherche manuelle.	6
RECOMMANDATIONS	6
1) INTRODUCTION	14
1.1 Définition	14
1.2 Indications des anti-ulcéreux chez l'adulte	15
2) PRINCIPALES CARACTERISTIQUES (OU PROPRIÉTÉS) PHARMACOLOGIQUES DES ANTI-ULCEREUX	20
3) QUAND ET COMMENT PRESCRIRE LES ANTI-ULCÉREUX DANS L'ULCÈRE DUODÉNAL ?	21
3.1 Introduction	21
3.2 Nécessité d'un diagnostic morphologique.	21
3.3 Traitement de la poussée ulcéreuse.	21
3.3.1 En cas d'infection par <i>Helicobacter pylori</i>	21
3.3.2 En l'absence d'infection par <i>Helicobacter pylori</i>	24
3.4 Traitement au long cours de l'ulcère duodénal	24
3.4.1 Après traitement d'éradication de <i>Helicobacter pylori</i>	24
3.4.2 En l'absence d'infection par <i>Helicobacter pylori</i>	25
4) QUAND ET COMMENT PRESCRIRE LES ANTI-ULCÉREUX DANS L'ULCÈRE GASTRIQUE ?	26
4.1 Introduction	26
4.2 Nécessité d'un diagnostic morphologique	26
4.3 Traitement de la poussée ulcéreuse	26
4.3.1 En cas d'infection par <i>Helicobacter pylori</i>	26
4.3.2 En l'absence d'infection par <i>Helicobacter pylori</i>	26
4.4 Traitement au long cours.	27
5) QUAND ET COMMENT PRESCRIRE LES ANTI-ULCÉREUX DANS LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN ASSOCIÉ OU NON À UNE OESOPHAGITE ?	27
5.1 Introduction	27
5.2 Diagnostic	28
5.3 Bases physio-pathologiques du traitement	29
5.4 Traitement	29
5.4.1. Anti-ulcéreux disponibles dans le traitement initial	29
5.4.1.1 Inhibiteurs des récepteurs H ₂ de l'histamine	29
5.4.1.2 Inhibiteurs de la pompe à protons	30
5.4.2 Anti-ulcéreux disponibles dans le traitement du RGO au long cours	31

5.4.3 Stratégie thérapeutique	32
5.4.3.1 Stratégie initiale	32
5.4.3.1.1 Traitement sans endoscopie préalable	32
5.4.3.1.2 Traitement après l'endoscopie préalable	32
5.4.3.1.3 Cas particuliers de manifestations atypiques extra-digestives	35
5.4.3.2 Stratégie à long terme.	35
5.4.3.2.1 Stratégie à long terme en dehors des complications	35
5.4.3.2.2 Stratégie à long terme en cas de complications	35
6) QUELLE EST LA PLACE DES ANTI-ULCÉREUX DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES ULCÉRATIONS ET DES HÉMORRAGIES DIGESTIVES DANS LES SITUATIONS DE STRESS ?	36
6.1 Introduction	36
6.2 Bases physiologiques du traitement	36
6.3 Traitements disponibles	36
7) QUELLE EST LA PLACE DES ANTI-ULCÉREUX DANS LE TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES D'ORIGINE ULCÉREUSE ?	38
8) QUELLE EST LA PLACE DES ANTI-ULCÉREUX DANS LE TRAITEMENT DE LA DYSPEPSIE ?	39
9) BIBLIOGRAPHIE	41

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Recherche automatisée.

La recherche a été effectuée sur les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les revues de synthèses, les méta-analyses et sur les essais cliniques randomisés : elle a été effectuée avec les mots clés suivants : *Histamine H₂ antagonists* (toutes dénominations communes incluses), ou *Histamine H₂ receptor antagonists* (toutes dénominations communes incluses), ou *Antacids* (toutes dénominations communes incluses), ou *Antacid agent* (toutes dénominations communes incluses), ou *Proton pump inhibitor* (toutes dénominations communes incluses), ou *Anti-ulcer agents* (toutes dénominations communes incluses), ou *Prostaglandins* (toutes dénominations communes incluses), *Stomach ulcer*, ou *Duodenal ulcer*, ou *Peptic ulcer*, ou *Gastroesophageal reflux*, ou *Gastritis*, ou *Stress ulcer*, ou *Non-steroidal anti-inflammatory agents adverse effects*, ou *Helicobacter pylori*. L'interrogation a porté sur les années 1995 à 1998 et sur les bases de données Medline, Embase et Current Contents.

950 références ont été obtenues par ces interrogations (toutes recherches confondues avec possibilité de redondance).

Recherche manuelle.

Le sommaire des revues suivantes a été dépouillé de début janvier 1998 à fin octobre 1998 :

- **Revues générales** : *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Presse médicale*.

- **Revues spécialisées** : *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *Digestion*, *Digestive Diseases and Sciences*, *Drugs*, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, *Gastroenterology*, *Gut*, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *American Journal of Gastroenterology*.

Les références citées à la fin des articles analysés ont été prises en compte.

450 articles ont été sélectionnés et analysés, dont 211 références utilisées pour l'élaboration du texte de recommandations.

RECOMMANDATIONS

L'argumentaire et les recommandations sur le traitement médicamenteux des ulcères ont été établis par le groupe de travail selon la méthodologie proposée par l'ANDEM (ANDEM : les recommandations pour la pratique clinique : base méthodologique pour leur réalisation en France - 1997). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par l'ANDEM (Tableau I).

Tableau I : Correspondance entre niveau de preuve scientifique et force d'une recommandation

<u>Niveau de preuve scientifique</u>	<u>Grade des recommandations</u>
I - Plusieurs grands essais comparatifs randomisés avec résultats indiscutables - Méta-analyse	A
II - Plusieurs petits essais comparatifs randomisés ou résultats incertains	B
III - Essais comparatifs non randomisés avec groupes de sujets contrôles contemporains - Suivi de cohorte	
IV - Essais comparatifs non randomisés avec groupes de sujets contrôles historiques - Etudes cas-témoins	C
V - Pas de groupe de sujets contrôles, séries de patients	

En cas de données insuffisantes ou incomplètes dans la littérature, ces recommandations ont été fondées sur un accord professionnel fort.

Les recommandations concernant l'utilisation des anti-ulcéreux dans l'ulcère duodéal et dans l'ulcère gastrique ont tenu compte des conclusions de la conférence française de consensus qui a eu lieu à Paris 1995 (1) et du consensus américain (1997) (2). Les recommandations concernant l'utilisation des anti-ulcéreux dans le traitement du reflux gastro-oesophagien (RGO) et de l'oesophagite peptique ont tenu compte des conclusions de la conférence de consensus française (Paris 1999) (3).

Le terme "anti-ulcéreux" recouvre différentes classes de médicaments. Le groupe a retenu sous ce terme les différentes classes d'anti-ulcéreux tels qu'ils sont définis dans la fiche de transparence, hormis les anti-acides. Selon cette définition, sont inclus : les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP), les inhibiteurs des récepteurs H₂ de l'histamine (anti-H₂), le sucralfate, les analogues des prostaglandines. Les antisécrétoires sont les anti-ulcéreux qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique (IPP et anti-H₂).

Quand et comment prescrire les anti-ulcéreux dans l'ulcère duodéal ?

La prise en charge de l'ulcère duodéal a été profondément modifiée à la suite de la reconnaissance du rôle joué par *Helicobacter pylori*. La stratégie thérapeutique diffère en fonction de la présence ou non de *Helicobacter pylori*.

L'endoscopie permet d'établir le diagnostic d'ulcère duodéal et d'apprécier l'état de l'oesophage, de l'estomac et du duodenum. La réalisation de biopsies gastriques est un des moyens pour rechercher l'existence d'une infection à *Helicobacter pylori*.

Un seul anti-ulcéreux doit être prescrit (accord professionnel). En tout début de traitement, pendant la phase symptomatique, le recours aux anti-acides peut être utile pour soulager les douleurs. Dans ce cas, en raison du risque d'interaction médicamenteuse, un intervalle de deux heures entre la prise de l'anti-ulcéreux et de l'anti-acide doit être respecté.

1) En cas d'infection par *Helicobacter pylori*, un traitement d'éradication est recommandé (grade A).

Le traitement comporte deux phases (Tableau II) :

- la première phase d'éradication consiste en une trithérapie par voie orale :
 - . soit un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à double dose, associé à 2 antibiotiques pendant 7 jours
 - . soit la ranitidine à double dose, associée à 2 antibiotiques pendant 14 jours
- la deuxième phase consiste en une monothérapie par l'antisécrétoire à dose standard par voie orale.

La durée totale du traitement (trithérapie puis monothérapie) est de 4 semaines.

Plusieurs études concordantes suggèrent que la deuxième phase du traitement par antisécrétoire ne serait pas nécessaire chez les malades ne souffrant pas à l'issue de la première phase et en l'absence d'ulcère compliqué.

Tableau II : Traitement de l'ulcère duodéal en présence de *Helicobacter Pylori*

J0 trithérapie	J7	monothérapie	J28
----->----->----->----->			
IPP double dose + 2 antibiotiques		IPP dose standard	
J0	trithérapie	J14	monothérapie
----->----->----->----->			
ranitidine double dose + 2 antibiotiques		ranitidine dose standard	
- la dose standard est la dose nécessaire à la cicatrisation des ulcères évolutifs : lansoprazole 30 mg/j, oméprazole 20 mg/j, pantoprazole 40 mg/j ou ranitidine 300 mg/j - la double dose consiste en l'administration de deux fois la dose standard en deux prises par jour à environ douze heures d'intervalle			

Seuls trois IPP, (lansoprazole, oméprazole, pantoprazole) et la ranitidine ont une AMM dans l'indication du traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* en association avec une antibiothérapie. Les antisécrétoires et les antibiotiques doivent être administrés en deux prises par jour.

Les schémas antibiotiques associent la clarithromycine à l'amoxicilline ou à un imidazolé (métronidazole ou tinidazole) que l'on choisisse l'option IPP ou anti-H₂. L'association clarithromycine et tétracycline peut être utilisée avec la ranitidine. L'association amoxicilline-imidazolés est une alternative possible dans les cas où les schémas précédents sont inapplicables. Les posologies proposées sont amoxicilline 2 x 1g/j, imidazolés 2 x 0.5 g/j, clarithromycine 2 x 0.5 g/j et tétracycline 2 x 1g/j (tableau IV).

Un traitement antisécrétoire préalable de quelques jours, en attendant les résultats de la recherche de *Helicobacter pylori*, ne réduit pas l'efficacité de la trithérapie.

L'efficacité du traitement d'éradication est influencée :

- par la bonne observance

Elle est indispensable à l'obtention d'un taux maximum d'éradication (respect des posologies, de la durée et des deux prises par jour). Les effets indésirables et la difficulté à prendre un grand nombre de comprimés sont des facteurs limitants. Les malades devront être avertis des effets indésirables possibles : troubles intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, goût métallique dans la bouche...). La recherche d'une allergie aux β -lactamines doit être systématique avant la prescription d'amoxicilline.

- par la sensibilité de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques

L'efficacité de la trithérapie est moindre en cas de résistance *in vitro* aux antibiotiques, en particulier en cas de résistance à la clarithromycine. (grade B).

Chez les malades à risque (maladie ulcéreuse récidivante malgré plusieurs traitements d'éradication, antécédents de complications ulcéreuses, nécessité d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien ou anticoagulant...), il est conseillé de vérifier que l'éradication a été efficace. La recherche de *Helicobacter pylori* devrait être réalisée idéalement par un test respiratoire non encore disponible en pratique en France. Ce contrôle doit être fait 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

L'éradication réduit très fortement la fréquence des récurrences et des complications. Elle dispense d'un traitement au long cours (grade A).

En cas d'échec de l'éradication trois attitudes peuvent se discuter :

- soit une deuxième cure probabiliste d'éradication utilisant le même schéma thérapeutique antibiotique,
- soit une deuxième cure adaptée aux données de l'antibiogramme sur la souche de *Helicobacter pylori* responsable,
- soit un traitement au long cours par antisécrétoire à demi-dose (accord professionnel).

Les données les plus récentes suggèrent qu'en France les taux d'éradication seraient inférieurs aux taux observés par des premières études contrôlées : 60 à 75 % versus 85 à 90 %. Les causes de ces différences sont incertaines mais pourraient être liées au développement de résistances. Ces données posent le problème de l'intérêt de vérifier systématiquement l'éradication de *Helicobacter pylori*. Ce contrôle est indispensable chez les malades qui conservent des douleurs, chez ceux qui ont été traités pour un ulcère compliqué et ceux qui présentent des facteurs de risque tels que la prise d'anticoagulants ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

2) En l'absence de *Helicobacter pylori*

Les antisécrétoires sont tous efficaces dans l'ulcère duodénal (grade A). Les différentes méta-analyses comparant les IPP et les anti-H₂ dans le traitement initial ont montré la supériorité des IPP sur le taux de cicatrisation à deux et à quatre semaines. Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre les IPP. Dans l'ulcère duodénal en poussée, la durée du traitement antisécrétoire est de 4 semaines pour les IPP et de 4 à 6 semaines avec les anti-H₂, variable selon les produits (accord professionnel).

Le traitement antisécrétoire au long cours réduit la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations. Le traitement au long cours par anti H₂ à demi-dose ou IPP à dose adaptée, est recommandé chez les patients ayant présenté des complications, des récurrences ou présentant un terrain à risque (grade A).

Quand et comment prescrire les anti-ulcéreux dans l'ulcère gastrique ?

L'endoscopie est l'examen indispensable pour le diagnostic ; elle permet de réaliser des biopsies sur les berges de l'ulcère pour éliminer un cancer gastrique ainsi que dans l'antrum et le fundus pour rechercher *Helicobacter pylori*.

Les ulcérations néoplasiques peuvent cicatriser provisoirement sous traitement antisécrétoire, c'est pourquoi il n'est pas recommandé de réaliser un traitement d'épreuve par des antisécrétoires sans examen histologique préalable.

Un seul anti-ulcéreux doit être prescrit. Les anti-acides pourront être associés au début du traitement pour soulager les symptômes. En raison du risque d'interaction médicamenteuse, il faut respecter un intervalle de deux heures entre les prises des anti-acides et celles des anti-ulcéreux.

1) En cas d'infection par *Helicobacter pylori*

Son éradication repose, comme dans le cas de l'ulcère duodénal, sur la trithérapie (un antisécrétoire associé à deux antibiotiques). Cependant, la durée totale du traitement (trithérapie puis monothérapie) est plus longue : elle est de 6 à 8 semaines (grade A) (Tableau III).

Tableau III : Traitement de l'ulcère gastrique en présence de *Helicobacter Pylori*

J0 trithérapie	J7	monothérapie	entre J42 et 56
----->----->----->			
IPP double dose + 2 antibiotiques		IPP dose standard	
J0 trithérapie	J14	monothérapie	entre J42 et 56
----->----->----->			
ranitidine double dose + 2 antibiotiques		ranitidine dose standard	
- la dose standard est la dose nécessaire à la cicatrisation des ulcères évolutifs : lansoprazole 30 mg/j, oméprazole 20 mg/j, pantoprazole 40 mg ou ranitidine 300 mg - la double dose consiste en l'administration de deux fois la dose standard en deux prises par jour à environ douze heures d'intervalle			

Comme pour l'ulcère duodénal, seuls trois IPP (lansoprazole, oméprazole et pantoprazole) et la ranitidine ont une AMM, à l'heure actuelle, dans le traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* en association avec une antibiothérapie.

2) En l'absence d'infection par *Helicobacter pylori*

Les IPP ont une efficacité supérieure à celle des anti-H₂ sur la cicatrisation des ulcères gastriques (grade A). Le taux de cicatrisation des différents IPP est similaire. Pour une même classe thérapeutique, la durée de traitement pour obtenir une cicatrisation est plus longue que pour l'ulcère duodéal. La durée conseillée est de 4 à 6 semaines pour les IPP et de 6 à 8 semaines pour les anti-H₂. La durée peut être allongée s'il existe des facteurs qui retardent la cicatrisation, comme le tabagisme ou la grande taille de l'ulcère (≥ 10 mm) (accord professionnel).

3) Dans tous les cas

Une endoscopie est indispensable après le traitement, pour s'assurer de la cicatrisation et de l'absence de cancer. En cas de traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* elle permet de réaliser des biopsies antrales et fundiques pour vérifier le succès du traitement.

Aucun anti-ulcéreux n'a d'AMM dans l'indication "traitement d'entretien des ulcères gastriques".

Quand et comment prescrire les anti-ulcéreux dans le reflux gastro-oesophagien (RGO) associé ou non à une oesophagite ?

Parmi les anti-ulcéreux, seuls les antisécrétoires ont une activité dans le traitement du RGO.

Seul le RGO pathologique est concerné par ces recommandations.

Le diagnostic de RGO est porté sur les données cliniques si elles sont caractéristiques (pyrosis, régurgitations acides). Il ne peut être que suspecté lorsque les symptômes digestifs sont atypiques ou lorsque les manifestations extra-digestives sont au premier plan. Une endoscopie digestive doit être pratiquée en cas de symptôme d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragies digestives, anémie) ou de symptôme atypique. L'endoscopie permet de ne pas méconnaître d'autres affections digestives, en particulier néoplasiques. Avant 50 ans, ce risque est faible et ne justifie pas une endoscopie chez un malade ayant des symptômes typiques et n'ayant pas de signe d'alarme. En revanche, un âge supérieur à 60 ans et la présence de symptômes d'alarme augmentent le risque de lésions endoscopiques sévères ou de lésions néoplasiques et constitue donc une indication à une endoscopie digestive haute initiale. Entre 50 et 60 ans, il n'y a pas d'attitude consensuelle. Le jury de la réunion du consensus sur le RGO conseille de faire cette endoscopie chez les sujets de plus de 50 ans, même en cas de symptômes typiques, mais la justification de ce geste dès cet âge en terme de santé publique n'est pas documentée. Le groupe de travail conseille de ne faire systématiquement cet examen qu'après 60 ans.

Les malades souffrant de RGO doivent être informés des mesures posturales (surélévation de la tête du lit) et des mesures hygiéno-diététiques permettant de réduire la survenue de symptômes.

1) Stratégie initiale

1.1 Traitement sans endoscopie préalable

Chez les patients de moins de 60 ans ayant une symptomatologie typique et en absence de signe d'alarme.

- Si les symptômes sont typiques et espacés, les anti-acides, les alginates et parmi les anti-ulcéreux, les anti-H₂ faiblement dosés (cimétidine 200 mg/j, ranitidine 75 mg/j), sont recommandés à la demande

(accord professionnel). Ce tableau clinique correspond à celui des malades qui ne consultent pas et qui pratiquent l'automédication (cimétidine 200 mg/j, famotidine 10 mg/j). Les anti-acides et les alginates, qui ne sont pas concernés par ces recommandations, sont aussi utilisés en automédication.

- Si les symptômes sont typiques et rapprochés (une fois par semaine ou plus), un traitement continu doit être administré pendant environ 4 semaines. Un IPP à demi-dose, un anti-H₂ à dose standard sont recommandés (grade A). Le cisapride, (non concerné par ces recommandations), peut être une alternative aux antisécrétoires. En cas de disparition des symptômes, le traitement doit être arrêté. En cas d'inefficacité ou de récurrence précoce, une endoscopie digestive doit être réalisée (accord professionnel).

1.2 Traitement après endoscopie préalable

Chez les patients de plus de 60 ans ou ayant des symptômes atypiques ou ayant des symptômes d'alarme.

- En l'absence d'oesophagite ou en présence d'une oesophagite non sévère (perte de substance isolée ou multiple, mais non circonscrite), un traitement de 4 semaines par antisécrétoire, de préférence IPP (demi-dose ou dose standard), doit être proposé (grade A). Si l'endoscopie avait été justifiée par un échec du traitement initial, un IPP à dose standard doit être prescrit (accord professionnel). En cas d'amélioration des symptômes, une endoscopie de contrôle n'est pas nécessaire (accord professionnel).

- Dans les oesophagites sévères, les IPP sont recommandés en première intention à dose standard pendant 8 semaines (grade A). Une endoscopie de contrôle peut être utile à la fin du traitement, dans le but de vérifier la cicatrisation des lésions anatomiques. En cas de non cicatrisation, une augmentation de la posologie doit être proposée (accord professionnel).

1.3 Dans les cas particuliers de manifestations atypiques extra-digestives

Il est recommandé d'utiliser un traitement par IPP à doses standard pendant 4 à 8 semaines (accord professionnel). Un traitement à posologie double de la dose standard peut être proposé en seconde intention si le diagnostic de RGO est certain et si les symptômes ne sont pas améliorés par les doses standard (accord professionnel).

2) Stratégie à long terme

2.1 En dehors des complications

- En cas d'oesophagite sévère, en raison de la récurrence quasi constante des symptômes et des lésions oesophagiennes à l'arrêt des anti-ulcéreux, il faut discuter un choix alternatif entre les IPP d'entretien, aux doses minimales efficaces (à demi-dose si possible) et le traitement chirurgical du RGO (accord professionnel).

- Dans les autres cas (absence d'oesophagite ou oesophagite non sévère), le traitement ayant permis d'obtenir la disparition des symptômes doit être arrêté après 4 semaines.

- Dans les cas fréquents de récurrences très espacées des symptômes (sans oesophagite ou avec une oesophagite non sévère), le malade peut être traité de façon intermittente et selon des modalités identiques à celles ayant permis la rémission initiale.

- Des rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement, retentissant sur la qualité de vie, imposent un traitement d'entretien par IPP à dose minimale efficace (accord professionnel). Lorsque le traitement médical d'entretien s'impose, la chirurgie peut être envisagée comme une thérapeutique alternative (accord professionnel).

2.2 En cas de complications

- La sténose peptique doit être traitée en continu par IPP, à dose standard (accord professionnel). En cas de dysphagie, une dilatation endoscopique doit être associée au traitement médical.

- L'endobrachyoesophage symptomatique ou associé à une oesophagite doit être traité par IPP. Les formes non symptomatiques et sans oesophagite ne nécessitent pas de traitement. Les antisécrétoires au long cours et la chirurgie ne permettent pas de faire régresser la métaplasie intestinale, ni de prévenir l'apparition d'une dysplasie ou d'un cancer. Ces traitements ne modifient donc pas les indications et les modalités de la surveillance endoscopique et histologique.

Un seul anti-ulcéreux doit être prescrit dans le RGO compliqué d'oesophagite ou non.

Place des anti-ulcéreux dans la prévention et le traitement des ulcérations et des hémorragies digestives dans les situations de stress

Le traitement préventif des complications digestives hautes dans les situations de stress ne s'adresse qu'aux patients ayant plusieurs facteurs de risque, dont le principal est une intubation dont la durée prévisible est supérieure à 48 heures. Aucun médicament n'a l'AMM dans l'indication "traitement préventif des lésions gastro-duodénales dans les situations de stress". Toutefois, on peut recommander chez les malades à risque un traitement par antisécrétoire comme traitement préventif des complications gastro-duodénales (accord professionnel).

Place des anti-ulcéreux dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse

Les anti-ulcéreux, et en particulier les antisécrétoires, sont recommandés dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse, surtout pour la prévention des récives précoces après hémostase (spontanée ou suite à un traitement local endoscopique) (grade A).

Le traitement par antisécrétoire doit être commencé à la posologie standard dès le diagnostic fait par l'endoscopie, si celle-ci a mis en évidence une origine ulcéreuse de l'hémorragie. Un traitement d'éradication doit être réalisé en cas d'infection par *Helicobacter pylori* car l'éradication diminue fortement le risque de récive hémorragique. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation de fortes doses d'antisécrétoires dans le traitement des hémorragies digestives hautes.

Place des anti-ulcéreux dans le traitement de la dyspepsie

A ce jour, il n'y a pas d'arguments suffisants pour valider l'efficacité des anti-ulcéreux dans les différentes situations recouvrant l'appellation de dyspepsie. Aucun anti-ulcéreux n'a d'AMM dans le traitement de la dyspepsie.

Il n'y a pas d'arguments suffisants pour valider l'intérêt de l'éradication de *Helicobacter pylori* par trithérapie en cas de dyspepsie.

I INTRODUCTION

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a été saisie par les partenaires de la Convention Médicale pour actualiser les recommandations existantes sur les anti-ulcéreux.

Ces recommandations avaient été élaborées en 1995 par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) (4). Dans la continuité de cette action, l'Afssaps a choisi de réviser le texte de l'ANDEM en fonction des nouvelles données scientifiques, (1, 2, 3) et des nouvelles Autorisations de Mise sur le Marché (AMM).

Pour actualiser les recommandations l'Afssaps a réuni le groupe de travail qui avait élaboré les premières recommandations.

Ce groupe a actualisé le chapitre sur les principales caractéristiques pharmacologiques des anti-ulcéreux puis a répondu à six questions posées lors de l'élaboration des premières recommandations concernant l'adulte.

- 1/ Quand et comment prescrire les anti-ulcéreux dans l'ulcère duodéal ?
(En présence ou en l'absence de *Helicobacter pylori*)
- 2/ Quand et comment prescrire les anti-ulcéreux dans l'ulcère gastrique ?
(En présence ou en l'absence de *Helicobacter pylori*)
- 3/ Quand et comment prescrire les anti-ulcéreux dans le RGO associé ou non à une oesophagite ?
- 4/ Quelle est la place des anti-ulcéreux dans la prévention et le traitement des ulcérations et des hémorragies digestives dans les situations de stress ?
- 5/ Quelle est la place des anti-ulcéreux dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse ?
- 6/ Quelle est la place des anti-ulcéreux dans le traitement de la dyspepsie ?

Le texte a été lu, commenté et critiqué par un groupe de lecture, composé de personnalités compétentes externes au groupe de travail. Il a été ensuite soumis à l'avis du Comité de validation des références médicales de l'Afssaps.

1.1 DÉFINITION

Le terme "anti-ulcéreux" recouvre différentes classes de médicaments. Le groupe a retenu sous ce terme les différentes classes d'anti-ulcéreux tels qu'ils sont définis dans la fiche de transparence (5), hormis les anti-acides. Selon cette définition, sont inclus : les IPP, les inhibiteurs des récepteurs H₂ de l'histamine (anti-H₂), le sucralfate, les analogues des prostaglandines. Les antisécrétoires sont les anti-ulcéreux qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique (IPP et anti-H₂).

1.2 INDICATIONS DES ANTI-ULCÉREUX CHEZ L'ADULTE

Les indications des anti-ulcéreux, selon l'AMM sont (Tableau IV) :

- Eradication de *Helicobacter pylori* dans l'ulcère duodéal ou dans l'ulcère gastrique. (L'anti-ulcéreux doit être associé à un traitement antibiotique efficace pour éradiquer *Helicobacter pylori* et pour prévenir les rechutes chez les malades souffrant d'ulcères associés à *Helicobacter pylori*).
- Traitement de l'ulcère duodéal évolutif ;
- Traitement de l'ulcère gastrique évolutif ;
- Traitement de l'oesophagite secondaire au RGO ;
- Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes d'ulcère duodéal ;
- Traitement symptomatique du RGO en cas de résistance ou d'inadaptation des traitements de première intention que sont les règles hygiéno- diététiques, les anti-acides et les alginates ;
- Traitement d'entretien de l'oesophagite par RGO grade III et IV ;
- Prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez les patients à risques ;
- Traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS ;

L'intérêt de la prescription des anti-ulcéreux dans la prévention des ulcères et hémorragies digestives lors des situations de stress, dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse et celui des dyspepsies, ont également été analysés.

D'autres situations pouvant motiver la prescription d'anti-ulcéreux n'ont pas été abordées : le syndrome de Zollinger-Ellison, certaines complications de la chirurgie gastrique (ulcère anastomotique), les gastrites aiguës, le syndrome de Mendelson, les localisations gastro-duodénales des maladies inflammatoires intestinales chroniques, les affections digestives chez l'enfant. L'utilisation des anti-ulcéreux dans la prévention ou le traitement des lésions gastro-duodénales induites par les AINS devra faire l'objet de recommandations ultérieures par un autre groupe de travail de l'Afssaps.

TABLEAU IV PRINCIPALES INDICATIONS DES ANTI-ULCEREUX ET POSOLOGIES (Juillet 1999)

Dénomination Commune Internationale	Ulcère duodéal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Traitement symptomatique du RGO	Traitement de l'oesophagite secondaire au RGO	Traitement d'entretien de l'oesophagite (grade III et IV) par RGO	Traitement des atteintes gastro-duodénales dues aux AINS*	Prévention des atteintes gastro-duodénales dues aux AINS* chez les sujets à risque
Cimétidine (200, 400, 800 mg)	2 x 400 mg/j ou 800 mg/j au coucher 4 à 6 sem.	2 x 400 mg/j ou 800 mg/j au coucher 4 à 6 sem.	400 mg/j au coucher (si le traitement est justifié)	-	200 mg/j (≤ 600 mg/j) ≤ 2 sem.	de 800 mg/j à 1 600 mg/j 4 à 8 sem. (maximum 12 sem.)	-	-	-
Famotidine (20, 40 mg)	40 mg/j le soir, 4 à 8 sem.	40 mg/j le soir 4 à 8 sem.	20 mg/j	-	-	stades I-II : 2 x 20 mg/j stades III-IV : 2 x 40 mg/j 4 à 8 sem.	-	-	
Nizatidine (150, 300 mg)	300 mg/j au coucher ou 2 x 150 mg/j, 4 sem.	300 mg/j au coucher ou 2 x 150 mg/j 4 à 8 sem	150 mg/j	-	-	2 x 150 mg/j parfois 2 x 300 mg/j 6 à 12 sem.	-	-	
Ranitidine (75,150, 300 mg)	300 mg/j le soir ou 2 x 150 mg/j 4 sem.	300 mg/j le soir ou 2 x 150 mg/j 4 à 6 sem.	150 mg/j	* Pendant 14 jours : 2 x 300 mg/j de ranitidine associé à 1 g/j de clarithromycine et : - soit amoxicilline 2 g/j, - soit métronidazole (ou tinidazole) 1g/j ou 2 x 300 mg/j de ranitidine associé à 2 g/j d'amoxicilline et 1 g/j de métronidazole (ou tinidazole) ou 2 x 300 mg/j de ranitidine associé à 1 g/j de clarithromycine et 2 g/j de tétracycline * Puis 300 mg/j pendant 2 semaines en cas d'ulcère duodéal ou 2 à 4 semaines en cas d'ulcère gastrique	75 mg/j avec un maximum de 3 prises par jour (225 mg) ≤ 2 sem.	300 mg/j (le soir) ou 2 x 150 mg/j 4 à 8 sem.	-	-	

- Pas d'AMM dans cette indication

TABLEAU IV PRINCIPALES INDICATIONS DES ANTI-ULCEREUX ET POSOLOGIES (Juillet 1999)

Dénomination Commune Internationale	Ulcère duodéal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Traitement symptomatique du RGO	Traitement de l'oesophagite secondaire au RGO	Traitement d'entretien de l'oesophagite (grade III et IV) par RGO	Traitement des atteintes gastro-duodénales dues aux AINS*	Prévention des atteintes gastro-duodénales dues aux AINS* chez les sujets à risque
Lansoprazole (15, 30 mg)	30 mg/j 4 sem.	30 mg/j 4 à 6 sem.	15 mg/j	* Pendant 7 jours 2 x 30 mg/j associé à 1 g/j de clarithromycine et : - soit amoxicilline 2g/j - soit métronidazole (ou tinidazole) 1g/j * puis 30 mg/j pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodéal ou 3 à 5 semaines en cas d'ulcère gastrique	15 mg/j 4 à 6 sem.	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 mg/j 1 comprimé (et si nécessaire 2) -	- -	- -
Oméprazole (10, 20 mg)	20 mg/j 4 sem.	20 mg/j 4 à 6 sem.	20 mg/j après échec du traitement par anti-H ₂	* Pendant 7 jours 2 x 20 mg/j associé à 1g/j de clarithromycine et : - soit amoxicilline 2 g/j - soit métrodinazole (ou tinidazole) 1 g/j * puis 20 mg/j pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodéal ou 3 à 5 semaines en cas d'ulcère gastrique	10 mg/j 4 à 6 sem.	20 mg/j 4 à 8 sem.	10 mg/j ou 20 mg/j -	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j -
Pantoprazole (40 mg)	40 mg/j 4 sem.	40 mg/j 4 à 8 sem.	-	* Pendant 7 jours 2 x 40 mg/j associé à 1g/j de clarithromycine et : - soit métronidazole (ou tinidazole) 1 g/j - soit amoxicilline 2 g/j ou 2 x 40 mg/j associé à 2 g/j d'amoxicilline et métronidazole (ou tinidazole) 1 g/j * puis 40 mg/j pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodéal ou 3 à 7 semaines en cas d'ulcère gastrique	- -	40 mg/j 4 à 8 sem.	- -	- -	- -

TABLEAU IV PRINCIPALES INDICATIONS DES ANTI-ULCEREUX ET POSOLOGIES (Juillet 1999)

Dénomination Commune Internationale	Ulcère duodéal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Traitement symptomatique du RGO	Traitement de l'oesophagite secondaire au RGO	Traitement d'entretien de l'oesophagite (grade III et IV) par RGO	Traitement des atteintes gastro-duodénales dues aux AINS*	Prévention des atteintes gastro-duodénales dues aux AINS* chez les sujets à risque
Misoprostol (200µg)	4 x 200 µg/j 4 à 8 sem.	4 x 200 µg/j 4 à 8 sem.	-	-	-	-	-	4 x 200 µg/j 4 à 8 sem.	4 x 100 µg/j ou 2 x 200 µg/j pendant 10 j puis 4 x 200 µg/j
Sucralfate (1g)	4 x 1 g/j ou 2 x 2 g/j 4 à 6 sem.	4 x 1 g/j 4 à 6 sem.	2 x 1g/j ou 2 g/j le soir en une seule prise	-	-	-	-	-	-

* Ces indications ne sont pas abordées dans ce document car elles font l'objet de recommandations par un autre groupe de travail.

- Pas d'AMM dans cette indication

**TABLEAU IV INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS H₂ DE L'HISTAMINE
DISPONIBLES EN AUTOMÉDICATION
DANS LE TRAITEMENT DU RGO (Juillet 1999)**

DCI	Posologie quotidienne	Dose maximale	Durée maximale
Cimétidine (200 mg)	200 mg 1 fois/j Soit au moment de la crise douloureuse Soit avant le repas Soit au moment du coucher	400 mg/j (2 comprimés)	5 jours
Famotidine (10 mg)	10 mg 1 fois/j au moment de la crise douloureuse	20 mg/j (2 comprimés)	14 jours

II PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES (OU PROPRIÉTÉS) PHARMACOLOGIQUES DES

ANTI-ULCÉREUX

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole) sont des antagonistes de l'enzyme H⁺/K⁺-ATPase de la cellule pariétale gastrique. Ce sont des antisécrétoires puissants de durée d'action prolongée (6). Ainsi, l'oméprazole (20 mg/j) administré dans l'ulcère duodéal entraîne un pH médian gastrique de 5 et le maintien d'un pH \geq 3 pendant dix-huit à vingt-deux heures (7-9).

Les inhibiteurs des récepteurs H₂ de l'histamine (anti-H₂) (cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine) inhibent la sécrétion d'acide gastrique basale ou stimulée (10). Sous cimétidine (200 mg x 3 plus 400 mg au coucher), le pH médian des vingt-quatre heures dans l'ulcère duodéal est situé entre 1,4 et 1,7 alors que sous ranitidine (2 x 150 mg/j) il est de 2,4 (8). La durée de maintien d'un pH \geq 3 est inférieure à douze heures pour tous les anti-H₂ administrés aux posologies habituelles (7). Les inhibiteurs des récepteurs H₂ de l'histamine ont un effet inférieur aux IPP sur le pH gastrique et l'acidification oesophagienne en cas de RGO. Lors des administrations prolongées, l'effet antisécrétoire diminue.

Dans le traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* les antisécrétoires à posologie élevée en raison de l'importante inhibition de la sécrétion gastrique qu'ils entraînent, améliorent l'efficacité de certains antibiotiques (11, 12).

Le sucralfate n'a pas d'action sur la sécrétion acide gastrique. Il a une action locale sur les pertes de substance muqueuse par un effet topique et protecteur. Cet effet est lié à la polymérisation du sel d'aluminium octosulfaté en milieu acide. Il est diminué, voire inhibé, lorsque le pH intragastrique s'élève (13).

Le misoprostol (analogue des prostaglandines) a un effet cytoprotecteur et un effet antisécrétoire faible (14).

La tolérance des IPP, des anti-H₂ et du sucralfate est bonne. La cimétidine en raison de son rôle inhibiteur des cytochromes P450 hépatiques peut modifier les taux plasmatiques de certains médicaments et entraîner des signes de surdosage. Le misoprostol, seule prostaglandine de synthèse disponible, entraîne une diarrhée dans environ 30 % des cas à la posologie de 800 µg/j et dans 4 à 10 % des cas à la posologie de 400 µg/j. Les anti-H₂ et surtout les IPP entraînent une hypergastrinémie modérée (en moyenne : deux à quatre fois la normale avec des variations individuelles) et réversible, liée à leurs propriétés antisécrétoires (15). Dans de rares cas l'hypergastrinémie peut être plus importante (16). Lors des traitements prolongés par antisécrétoires durant plusieurs années, il existe une hyperplasie modérée des cellules entérochromaffine-like sans signification pathologique connue chez l'homme à ce jour à l'inverse de ce qui a été observé dans certaines études chez l'animal (17, 18).

En résumé

- Les anti-H₂ et les IPP sont des antisécrétoires puissants d'action prolongée.
- L'effet antisécrétoire des IPP est plus important et plus prolongé que celui des anti-H₂. Les différents IPP ont un effet antisécrétoire similaire aux posologies usuelles.
- Il n'existe pas de preuve actuelle d'un effet néfaste d'un traitement par IPP ou anti H₂ donné au long cours.

III QUAND ET COMMENT PRESCRIRE LES ANTI-ULCÉREUX

DANS L'ULCÈRE DUODÉNAL ?

3.1 INTRODUCTION

Le traitement de l'ulcère duodéal a été bouleversé par la prise en compte du rôle de l'infection par *Helicobacter pylori* dans l'ulcérogénèse. En France, la prévalence de cette infection est de 30 % chez l'adulte (19). Chez les malades atteints d'ulcère duodéal, en dehors de la prise d'AINS, la prévalence de l'infection par *Helicobacter pylori* est de 80 à 95 % (20, 21).

Les objectifs du traitement de l'ulcère duodéal sont la suppression précoce et complète des symptômes, la cicatrisation complète la plus rapide possible, la prévention des récurrences et des complications (1).

3.2 NÉCESSITÉ D'UN DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE

Le manque de sensibilité et de spécificité des symptômes dans l'ulcère duodéal, l'absence de corrélation entre les symptômes et les lésions morphologiques expliquent que l'on ne peut diagnostiquer un ulcère duodéal en poussée que par un examen morphologique. L'endoscopie doit être réalisée pour le diagnostic d'ulcère duodéal. Cet examen permet d'apprécier l'état de l'oesophage, de l'estomac et du duodénum. La réalisation de biopsies gastriques est un des moyens de rechercher l'existence d'une infection à *Helicobacter pylori*. On peut admettre qu'une récurrence douloureuse survenant dans les deux années suivant le diagnostic de l'ulcère permet de retenir comme hautement probable le diagnostic de récurrence d'une poussée ulcéreuse et qu'une endoscopie pour identifier l'ulcère n'est pas nécessaire dans ce cas (4).

3.3 TRAITEMENT DE LA POUSSÉE ULCÉREUSE

Le traitement de la poussée ulcéreuse diffère en fonction de la présence ou non d'une infection à *Helicobacter pylori*. En conséquence, la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* doit être réalisée avant le traitement.

3.3.1 En cas d'infection par *Helicobacter pylori*

L'éradication de *Helicobacter pylori* est recommandée qu'il s'agisse de la première poussée ulcéreuse ou non. Le traitement repose sur une trithérapie associant par voie orale un antisécrétoire à deux antibiotiques (1, 22-27).

En France, le traitement se fait en deux phases successives :

- la première phase, d'éradication, consiste en une trithérapie : un antisécrétoire à double dose et deux antibiotiques. Sa durée est de 7 jours avec les IPP et de 14 jours avec la ranitidine.
- la deuxième phase, consiste en une monothérapie par l'antisécrétoire à dose standard.

La durée totale du traitement (trithérapie puis monothérapie) est de 4 semaines.

Plusieurs études concordantes suggèrent que la deuxième phase du traitement par antisécrétoire ne serait pas nécessaire chez les malades ne souffrant pas à l'issue de la première phase et en l'absence d'ulcère compliqué (28-31).

La bithérapie associant un antisécrétoire à un seul antibiotique doit être écartée en raison d'une faible

efficacité (22-27, 32-38). Elle risquerait de favoriser l'apparition de résistances (31).

Seuls trois IPP (lansoprazole, oméprazole, pantoprazole) et la ranitidine ont une AMM dans l'indication "traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*" en association avec les antibiotiques. Les antisécrétoires et les antibiotiques doivent être administrés en deux prises par jour espacées de douze heures.

Les schémas antibiotiques associent la clarithromycine à l'amoxicilline ou à un imidazolé (métronidazole ou tinidazole) que l'on choisisse l'option IPP ou anti-H₂. L'association clarithromycine et tétracycline peut être utilisée avec la ranitidine. L'association amoxicilline-imidazolés est une alternative possible dans les cas où les schémas précédents sont inapplicables. Les posologies proposées sont amoxicilline 2 x 1g/j, imidazolés 2 x 0.5 g/j, clarithromycine 2 x 0.5 g/j et tétracycline 2 x 1 g/j (Tableau V).

Le traitement antisécrétoire d'éradication incluant le bismuth n'est pas applicable en France puisque le bismuth, en raison du risque de survenue d'encéphalopathie, a été retiré du marché.

Un traitement antisécrétoire préalable de quelques jours par IPP, en attendant les résultats de la recherche de *Helicobacter pylori*, ne réduit pas l'efficacité de la trithérapie (39).

L'efficacité du traitement d'éradication est influencée :

- par sa bonne observance,

La prise régulière des médicaments, avec respect des posologies, des durées et des horaires de prise (deux prises quotidiennes), est indispensable à l'obtention d'un taux maximal d'éradication (40). Les effets indésirables et la difficulté à prendre un grand nombre de comprimés (6 à 12 par jour) sont des facteurs limitants. Des effets indésirables surviennent dans 5 à 20 % des cas selon les études (25). Les malades doivent être avertis de leur nature : troubles intestinaux à type de douleurs abdominales, diarrhée, goût métallique dans la bouche (clarithromycine), allergie à l'amoxicilline (une allergie connue est une contre-indication). Des céphalées et des symptômes divers mais bénins à type d'anorexie, nausées, asthénie, ont été rapportés dans un faible pourcentage de cas.

- par la sensibilité de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques

L'efficacité de la trithérapie est moindre en cas de résistance *in vitro* aux antibiotiques, en particulier en cas de résistance à la clarithromycine (26, 41-43).

Les données actuelles suggèrent qu'en France, les taux d'éradication sont inférieurs aux taux escomptés sur la base des premières études contrôlées : 60 à 75 % versus 85 à 90 % (22-27, 30, 44-51). Les causes de ces différences sont incertaines mais pourraient être liées au développement de résistances. Ces données soulèvent le problème de l'intérêt de vérifier systématiquement l'éradication de *Helicobacter pylori* contrairement aux conclusions de la conférence de consensus française de 1995. Dans un même ordre d'idées, la modification des schémas thérapeutiques en allongeant la durée de la trithérapie de 7 à 10-14 jours ou en utilisant d'autres antibiotiques est en cours de discussion (2).

Le contrôle de l'éradication est indispensable chez les malades qui conservent des douleurs, chez ceux qui ont été traités pour un ulcère compliqué et ceux qui présentent des facteurs de risque tels que la prise d'anticoagulants ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Tableau V : Schémas posologiques et associations médicamenteuses dans le traitement de l'ulcère duodéal ou de l'ulcère gastrique en présence de *Helicobacter Pylori*

IPP	Ulcère duodéal	Ulcère gastrique
Trithérapie initiale pendant 1 semaine	Puis monothérapie pendant 3 semaines	Puis monothérapie pendant 5 semaines
lansoprazole 30 mg/j x 2 ou oméprazole 20 mg/j x 2 ou pantoprazole 40 mg/j x 2 + clarithromycine 0,5 g/j x 2 + amoxicilline 1 g/j x 2 ou lansoprazole 30 mg/j x 2 ou oméprazole 20 mg/j x 2 ou pantoprazole 40 mg/j x 2 + clarithromycine 0,5 g/j x 2 + métronidazole ou tinidazole 0,5 g/j x 2 ou pantoprazole 40 mg/j x 2 + amoxicilline 1 g/j x 2 + métronidazole ou tinidazole 0,5 g/j x 2	lansoprazole 30 mg/j, ou oméprazole 20 mg/j ou pantoprazole 40 mg/j	lansoprazole 30 mg/j, ou oméprazole 20 mg/j ou pantoprazole 40 mg/j

Ranitidine	Ulcère duodéal	Ulcère gastrique
Trithérapie pendant 2 semaines	Puis monothérapie pendant 2 semaines	Puis monothérapie pendant 4 semaines
ranitidine 300 mg/j x 2 + clarithromycine 0,5 g/j x 2 + amoxicilline 1 g/j x 2 ou ranitidine 300 mg/j x 2 + clarithromycine 0,5 g/j x 2 + métronidazole ou tinidazole 0,5 g/j x 2 ou ranitidine 300 mg/j x 2 + clarithromycine 0,5 g/j x 2 + tétracycline 1 g/j x 2 ou ranitidine 300 mg/j x 2 + métronidazole ou tinidazole 0,5 g/j x 2 + amoxicilline 1 g/j x 2	ranitidine 300 mg/j	ranitidine 300 mg/j

Les doses doivent être fractionnées avec deux prises quotidiennes à environ douze heures d'intervalle.

3.3.2 En l'absence d'infection par *Helicobacter pylori*

Les différentes méta-analyses comparant les IPP et les anti-H₂ dans le traitement d'attaque de l'ulcère duodéal ont montré une différence significative en faveur des IPP pour le taux de cicatrisation à 2 et 4 semaines (52-55). Le taux moyen de cicatrisation avec les IPP est de 22 %, par semaine et avec les anti-H₂ il est de 14 % (56). Sous IPP, le taux de cicatrisation est à 2 semaines de 56 % à 82 % et 4 semaines de 85 % à 99 % (Tableau VI) (52-62). Le taux de cicatrisation sous anti-H₂ est de 29% à 62 % à 2 semaines et de 58 % à 89 % à 4 semaines (52-56, 58, 59, 62). Cette constatation est en accord avec le fait que l'effet antisécrétoire des IPP est plus puissant et plus prolongé que celui des anti-H₂. La disparition des symptômes à 2 semaines est obtenue chez 70 à 90 % des malades sous IPP et chez 40 % à 65 % des malades sous anti-H₂ (52, 58, 59, 61).

Les différents IPP (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole) ont une efficacité similaire sur le taux de cicatrisation et sur les symptômes (6, 60, 61, 63). Le rabéprazole à 20 mg/j, non disponible à la date de la rédaction de ce texte, semble avoir une efficacité similaire (64).

Il n'y a pas de différence d'efficacité sur la cicatrisation ou sur les symptômes entre les différents anti-H₂, en dehors de la cimétidine, dont l'efficacité est légèrement inférieure aux autres anti-H₂ (53, 62).

Certains facteurs susceptibles de ralentir la cicatrisation ou de diminuer le taux de cicatrisation ont été identifiés : taille de l'ulcère \geq 10 mm, tabagisme... Sous IPP l'influence de ces facteurs de risque n'a pas toujours été retrouvée (53, 61, 65-69). Le pourcentage de cicatrisation à 4 semaines sous anti-H₂ est de 87 à 96 % en l'absence de facteurs de risque, de 55 à 77 % en présence d'un facteur de risque et de 0 à 47 % en présence de deux facteurs de risque ou plus (66, 68).

Dans les ulcères résistants (définis par une non-cicatrisation après 8 à 12 semaines de traitement), les IPP à double dose (oméprazole 40 mg) entraînent une cicatrisation de 80 à 89 % à 4 semaines, et de 88 à 100 % à 8 semaines (6, 57, 60). Les ulcères résistants aux IPP sont exceptionnels.

On ne doit pas associer deux antisécrétoires ni un antisécrétoire au sucralfate.

En conclusion, il existe un accord professionnel fondé sur les données publiées et sur la pratique pour utiliser les IPP ou les anti-H₂ à posologie standard, en monothérapie, dans le traitement de l'ulcère duodéal à *Helicobacter pylori* négatif en poussée. Il peut néanmoins être utile en début de traitement, chez les malades ayant des douleurs importantes, d'adjoindre un anti-acide dans la période contemporaine des douleurs. Il faut laisser un intervalle de deux heures entre les prises d'anti-acides et celles des antisécrétoires.

3.4 TRAITEMENT AU LONG COURS DE L'ULCÈRE DUODÉNAL

3.4.1 Après traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*

En cas d'éradication d'*Helicobacter pylori* le taux de récurrence est inférieur à 5 %, alors qu'il est classiquement de 50 à 80 % dans l'année en absence d'éradication (58, 70-75).

L'éradication réduit fortement la fréquence des récurrences, le risque de complication et dispense d'un traitement au long cours. En conséquence, après un traitement d'éradication réussi, un traitement au long

cours est inutile. Chez les sujets à risque (maladie ulcéreuse récidivante malgré plusieurs traitements d'éradication, antécédents de complications ulcéreuses - hémorragies ou perforations - nécessité d'un traitement par AINS ou anti-coagulants), il est conseillé de vérifier le succès du traitement d'éradication. Cette vérification devrait être réalisée idéalement par un test respiratoire. Cependant, ce test n'est pas encore disponible en pratique en France.

Le test respiratoire a l'intérêt de détecter une infection évolutive à *Helicobacter pylori* alors que la sérologie ne peut faire la différence entre une infection évolutive et une exposition plus ancienne à cette bactérie. Le test respiratoire à l'urée apparaît comme la meilleure méthode non invasive pour suivre les patients qui ont subi une tentative d'éradication d'*Helicobacter pylori* (76, 77).

En l'absence de possibilité de réaliser un test respiratoire, la vérification de l'éradication impose la pratique d'une endoscopie avec biopsie antrale et fundique pour rechercher l'existence d'une infection à *Helicobacter pylori*. Le test respiratoire ou l'endoscopie pour réalisation de biopsies doivent être effectués au moins 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement.

En cas d'échec de l'éradication trois attitudes peuvent se discuter :

- soit une deuxième cure probabiliste d'éradication utilisant un même schéma thérapeutique,
- soit une deuxième cure adaptée aux données de l'antibiogramme, sur la souche de *Helicobacter pylori* responsable,
- soit un traitement au long cours par antisécrétoire à demi-dose (paragraphe 3.4.2).

3.4.2 En l'absence d'infection par *Helicobacter pylori*

Le traitement au long cours quotidien par anti-H₂ à demi-dose, par IPP à dose adaptée, réduit significativement par rapport à un placebo le taux de récurrences (60, 61, 78-83). Il n'existe pas de différence entre les deux classes de médicaments (60, 61, 82). Lors des études comparant la cimétidine et la ranitidine, la cimétidine était moins efficace que la ranitidine : 26 à 43 % de récurrences à un an versus 16 à 19 % (79, 84, 85). L'Odds ratio est à 0,65 avec IC à 95% : (0,48 - 0,86) (79).

Le traitement au long cours est justifié chez les malades ayant présenté des complications ou ayant des récurrences et chez les malades présentant un terrain à risque (anticoagulants, tares viscérales) (83).

Chez les malades pour lesquels un traitement au long cours a été prescrit à une époque où la recherche de *Helicobacter pylori* n'était pas systématique, cette recherche peut être effectuée. Un traitement d'éradication permet, en cas de succès vérifié de l'éradication, un arrêt du traitement au long cours. (86).

Tableau VI : Taux de cicatrisation de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique

Cicatrisation	Ulcère duodénal		Ulcère gastrique	
	2 semaines	4 semaines	4 semaines	8 semaines
IPP	56-82	85-99	59-87	84-99
Ranitidine	40-62	74-89	42-80	80-91
Cimétidine	29-49	58-84	58-73	75
Placebo		20-48	33	53

(52, 53-55, 57-62, 88-94)

IV QUAND ET COMMENT PRESCRIRE LES ANTI-ULCÉREUX DANS L'ULCÈRE GASTRIQUE ?

4.1 INTRODUCTION

La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les malades souffrant d'ulcère gastrique est moins élevée que dans l'ulcère duodénal (70 % dans l'ulcère gastrique versus 80 à 95 % dans l'ulcère duodénal) en dehors de la prise d'AINS (87). Le rôle de la prise d'AINS dans la genèse des ulcères gastriques est important. L'objectif du traitement de la poussée ulcéreuse est le même qu'en cas d'ulcère duodénal.

4.2 NÉCESSITÉ D'UN DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE

Le diagnostic d'ulcère gastrique repose sur des données macroscopiques et microscopiques. L'endoscopie est indispensable pour le diagnostic, et permet de réaliser des biopsies multiples sur les berges de l'ulcère ainsi que des biopsies gastriques (antre et fundus) pour la recherche de *Helicobacter pylori*. L'analyse anatomopathologique permet d'éliminer un cancer gastrique ou un lymphome. La recherche de *Helicobacter pylori* doit être systématique (1, 4). Les ulcérations néoplasiques pouvant cicatriser provisoirement sous traitement antisécrétoire, il n'est pas recommandé de réaliser un traitement d'épreuve par des antisécroires sans examen histologique préalable.

L'endoscopie avec biopsie est nécessaire à chaque poussée, en raison du risque de développement d'un cancer sur le site d'un ulcère gastrique récidivant.

4.3 TRAITEMENT DE LA POUSSÉE ULCÉREUSE

4.3.1 En cas d'infection par *Helicobacter pylori*

L'éradication de *Helicobacter pylori* dans l'ulcère gastrique, repose sur la trithérapie (un antisécroire associé à deux antibiotiques) comme dans le cas de l'ulcère duodénal. Cependant, la durée totale du traitement est plus longue : au total l'antisécroire doit être prescrit pendant en moyenne 6 semaines (Tableau V)(1).

La vérification de la cicatrisation complète par endoscopie est indispensable. Elle doit comporter la pratique de biopsies pour rechercher une dysplasie ou un cancer méconnu lors de l'endoscopie diagnostique. Elle permet de vérifier l'éradication de *Helicobacter pylori* par l'étude de biopsies antrales et fundiques (1,4).

4.3.2 En l'absence d'infection par *Helicobacter pylori*

Les IPP ont une efficacité supérieure à celle des anti-H₂ pour la cicatrisation des ulcères gastriques (Tableau VI) (57, 60, 61, 88-93).

Pour une même classe médicamenteuse, la durée moyenne de traitement pour obtenir une cicatrisation de l'ulcère gastrique est plus longue que pour l'ulcère duodénal. La durée conseillée habituellement est de 4 à 6 semaines pour les IPP (lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg ou pantoprazole 40 mg) et de 6 à 8 semaines pour les anti-H₂. La durée peut être allongée s'il existe des facteurs qui retardent la cicatrisation,

comme le tabagisme, la grande taille des ulcères (> 10 mm) (88, 89). Les malades tabagiques présentent un taux d'échec plus élevé, sans doute en raison d'une moins bonne observance du traitement (67). Les différents IPP ont une efficacité similaire en terme de taux de cicatrisation (6,94). A deux semaines, les symptômes disparaissent chez 68 à 85 % des malades avec les IPP, et chez 60 à 61 % avec les anti-H₂. Les IPP sont efficaces pour la cicatrisation des ulcères résistants aux anti-H₂ (60).

Une endoscopie doit être pratiquée à l'issue du traitement de la poussée pour vérifier la guérison de l'ulcère et renouveler les biopsies afin de ne pas méconnaître un cancer.

4.4 TRAITEMENT AU LONG COURS

Après l'éradication de *Helicobacter pylori* la fréquence des récurrences de l'ulcère gastrique est évaluée de 3 % à 5 % (74, 87, 95). En l'absence d'éradication et de traitement d'entretien, la récurrence est de 50 %, quel que soit l'anti-ulcéreux utilisé en traitement de la poussée (87, 95, 96). En cas de récurrence d'un ulcère gastrique, le traitement chirurgical doit être discuté en raison du risque de dégénérescence ou d'autres complications.

En France, il n'y a pas d'AMM dans l'indication "traitement d'entretien dans l'ulcère gastrique".

V QUAND ET COMMENT PRESCRIRE LES ANTI-ULCÉREUX DANS LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN ASSOCIÉ OU NON À UNE OESOPHAGITE ?

5.1 INTRODUCTION

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) se définit comme le passage intermittent du contenu gastrique dans l'oesophage, en dehors d'efforts de vomissements. Il s'agit d'un phénomène physiologique, de survenue fréquente chez le sujet normal, en particulier en période postprandiale. Le RGO est pathologique s'il s'accompagne de symptômes et/ou de lésions d'oesophagite. La fréquence des symptômes du RGO dans la population générale est élevée. Ainsi la prévalence du pyrosis est de 5 à 45 %. Le RGO est caractérisé par son évolution chronique et son retentissement sur la qualité de vie. L'oesophagite peptique est définie par l'existence de lésions érosives ou d'ulcérations de la muqueuse oesophagienne, due au RGO. L'histoire naturelle de l'oesophagite est mal connue ; en particulier, on connaît mal la proportion de patients chez lesquels survient une aggravation progressive des lésions d'oesophagite (sténose, ulcères) ou un endobrachyoesophage. Le RGO pathologique et sa complication l'oesophagite ont une évolution caractérisée par une faible tendance à l'aggravation ; l'évolution vers une forme grave ou compliquée semble rare. (97, 98). La fréquence de l'oesophagite dans la population générale est faible, 2 à 5 % de l'ensemble de la population et 40 à 50% des sujets se plaignant de symptômes de RGO (99). Les malades de plus de 60 ans se plaignant de symptômes de RGO ont des lésions d'oesophagite dans 80 % des cas contre 30 à 50 % chez les malades plus jeunes ; les lésions sont souvent plus sévères que chez les malades plus jeunes (100-102). Ainsi, il existe des arguments scientifiques pour recommander une endoscopie digestive chez les sujets de plus de 60 ans présentant des symptômes de RGO.

5.2 DIAGNOSTIC

La conférence de consensus française sur le RGO (3), se fondant sur les données scientifiques et les pratiques professionnelles, a recommandé le schéma diagnostique suivant :

- présence de symptômes typiques sans signes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie) chez un sujet de moins de 50 ans : traitement médical d'emblée sans recours systématique à des explorations complémentaires ;
- présence de symptômes typiques, avec symptômes ou signes d'alarme ou avec âge supérieur à 50 ans : endoscopie digestive haute. La résistance au traitement médical ou la récurrence rapide des symptômes après son arrêt impose également une endoscopie ;
- présence de symptômes atypiques, digestifs ou extra-digestifs : endoscopie digestive haute complétée en l'absence d'oesophagite par une pH-métrie oesophagienne dès 24 heures.

En raison de l'absence de justification en terme de santé publique de l'endoscopie avant 60 ans, le groupe de travail conseille de recommander la pratique systématique de cet examen chez tous les malades suspects de RGO au dessus de 60 ans.

Le diagnostic d'oesophagite est retenu lorsqu'il existe des pertes de substance muqueuse. En l'absence de classification consensuelle et bien validée, il a été recommandé de classer les lésions d'oesophagite en trois catégories :

- oesophagite non sévère (perte de substance isolée ou multiple mais non circonférentielle correspondant aux grades I et II de la classification de Savary Miller) (Tableau VII) ;
- oesophagite sévère (perte de substance circonférentielle correspondant au grade III) ;
- oesophagite compliquée (sténose, ulcère ou endobrachyoesophage correspondant au grade IV).

Il n'est pas nécessaire de réaliser systématiquement des biopsies sauf en cas d'ulcération suspecte ou d'endobrachyoesophage. L'endobrachyoesophage avec métaplasie cylindrique de type intestinal est un état précancéreux qui augmente de 30 à 40 fois le risque de cancer glandulaire de l'oesophage.

Tableau VII : Classification de Savary-Miller de l'oesophagite par reflux

Grade I	Erythème + érosions sur un pli
Grade II	Lésions érosives et exsudatives confluentes sur plusieurs plis mais non circulaires
Grade III	Erosions confluentes et circulaires sans sténose
Grade IV	Ulcère chronique ou sténose ou endobrachyoesophage
Dans la classification de Savary-Miller-Monnier, l'endobrachyoesophage ne fait pas partie du grade IV, mais constitue un groupe à part, grade V.	

5.3. BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT

Les symptômes du RGO et les lésions d'oesophagite sont dues pour l'essentiel à l'agression de la muqueuse oesophagienne par la sécrétion gastrique acido-peptique (103). L'inhibition de la sécrétion acide gastrique exerce un effet favorable sur les symptômes et les lésions d'oesophagite.

Les données de la littérature montrent les faits suivants :

- Il existe une relation significative entre le pourcentage d'inhibition de la sécrétion acide gastrique des 24 heures des traitements et le taux de cicatrisation des lésions d'oesophagite à 8 semaines (104).
- La persistance d'un pH gastrique ≥ 4 est le facteur primordial en faveur de la cicatrisation des lésions d'oesophagite (104-106). Les IPP (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole), aux posologies habituelles, maintiennent le pH ≥ 4 pendant 15 à 21 heures, la ranitidine (300 mg/j) et la famotidine (40 mg/j) pendant 8 heures, la cimétidine (800-1 600 mg/j) pendant 3 à 7 heures (104, 105, 107). L'utilisation d'anti- H_2 à fortes doses permet d'allonger à 10 ou 12 heures la durée de maintien du pH ≥ 4 .

5.4 TRAITEMENT

Les objectifs du traitement sont le soulagement des symptômes avec un retour à une qualité de vie normale, la cicatrisation des lésions uniquement dans les oesophagites sévères et la prévention des récurrences dans les formes symptomatiques à rechutes fréquentes ou les oesophagites sévères ou compliquées. Plusieurs des propositions écrites dans la Conférence de Consensus sur le RGO ne sont pas en adéquation avec les AMM mais correspondent à un accord professionnel.

Les seuls anti-ulcéreux efficaces dans le reflux gastro-oesophagien sont les antisécrétoires (anti- H_2 et les IPP). Parmi les médicaments utilisés dans le traitement du RGO, seules les recommandations concernant les antisécrétoires sont envisagées ici.

5.4.1. Anti-ulcéreux disponibles dans le traitement initial

5.4.1.1 Inhibiteurs des récepteurs H_2 de l'histamine

Les anti- H_2 sont efficaces sur les symptômes du RGO et sur la cicatrisation de l'oesophagite dans la plupart des études contrôlées. Cette efficacité est fonction de la durée du traitement et de la sévérité de l'oesophagite (104, 105, 108-110) (Tableau VIII).

La cimétidine (800-1 600 mg/j) améliore les symptômes dans 30 à 70 % des cas à 6 semaines et dans 40 à 80 % à 8 semaines sans différence entre les modalités d'administration. La prise unique au dîner est supérieure à la prise unique au coucher sur l'amélioration du pyrosis (111). Le taux de cicatrisation de l'oesophagite n'est pas influencé par les modalités d'administration. Il est influencé par la sévérité de l'oesophagite. Ainsi, à 12 semaines, il est de 79 à 92 % dans le grade I, de 65 à 70 % dans le grade II, et de 41 à 54 % dans le grade III (111).

La ranitidine améliore les symptômes dans 37 à 80 % des cas à 6 semaines. Elle est supérieure à la cimétidine sur l'amélioration des symptômes. Il n'y a pas de différence entre la prise de 150 mg matin et soir et celle de 300 mg au coucher (112). La plus grande inhibition de la sécrétion acide lors de la prise de ranitidine le soir après le dîner au lieu du coucher suggère qu'il est préférable de prendre le médicament à la fin du dîner, bien que cela n'ait pas été validé par des études cliniques (113). Le taux de cicatrisation est de 40 à 80 % à 6 semaines et de 56 à 82 % à 12 semaines. La ranitidine à 1200 mg est plus efficace pour cicatiser les lésions d'oesophagite, qu'à 300 mg, mais l'efficacité à 1 200 mg/j n'est pas différente de celle de la ranitidine 600 mg/j (114-116).

La famotidine à la posologie de 40 et 80 mg par jour entraîne une amélioration des symptômes dans 60 à 82 % des cas à 6 semaines. La cicatrisation à 12 semaines est de 87 % dans les grades I, de 74 % dans les grades II, de 68 % dans les grades III et de 46 % dans les grades IV (117). La prise matin et soir de 20 mg de famotidine serait plus efficace que la prise de 40 mg au coucher, sur le taux d'amélioration endoscopique et symptomatique (118, 119).

Dans une étude comparant ranitidine (2 x 150 mg/j) et deux doses de famotidine (2 x 20 mg/j et 2 x 40 mg/j), la famotidine (2 x 40 mg/j) a eu une efficacité supérieure à la ranitidine (2 x 150 mg/j) sur la cicatrisation de l'oesophagite, alors qu'il n'y a pas de différence entre ranitidine (2 x 150 mg/j) et famotidine (2 x 20 mg/j) (120).

La nizatidine est efficace sur les symptômes et la cicatrisation. Mais peu d'études ont été réalisées, et il n'a pas été fait de comparaison de la nizatidine avec les autres anti- H₂. (121, 122).

Les anti-H₂ à faible dose (cimétidine, famotidine) sont proposés en automédication chez l'adulte de plus de 15 ans, en raison du rapport bénéfice/risque correct de ces produits. Les conditionnements sont prévus pour des traitements de courte durée (Tableau IV).

Tableau VIII : Taux de cicatrisation endoscopique de l'oesophagite peptique.

Cicatrisation en % (semaines)	2	4	8	12
IPP	59-69	45-85	70-96	
Anti-H₂	38	21-54	23-76	43-83
Placebo		6-7	9-14	

(57, 60, 61, 106-108, 110, 124-127)

5.4.1.2 Inhibiteurs de la pompe à protons

Les IPP ont une efficacité supérieure à celle des anti-H₂ sur l'amélioration des symptômes et sur la cicatrisation de l'oesophagite (tableau VIII). Cette supériorité est particulièrement nette pour les oesophagites sévères (57, 60, 61, 107, 123-125). Sous traitement par IPP, 61 à 80 % des patients deviennent asymptomatiques à 4 semaines, contre moins de 50 % avec les anti-H₂ (57, 60, 61, 107, 108, 124, 126-129).

Dans une méta-analyse regroupant 43 études (en double ou en simple aveugle) et 7 635 cas avec oesophagite prouvée à l'endoscopie, le taux de cicatrisation sous IPP, comparé à celui observé sous ranitidine est supérieur quelles que soient la dose et la durée du traitement. Les taux de cicatrisation obtenus à 12 semaines sous IPP sont $83,6 \pm 11,4 \%$, sous anti- H_2 $51,9 \pm 17,1 \%$ et sous placebo $28,2 \pm 4,6 \%$ ($p < 0.0005$ entre les groupes) (130). Le pourcentage de malades sans pyrosis est plus élevé dans le groupe IPP ($77,4 \pm 10,4 \%$) que dans le groupe anti H_2 ($47,6 \pm 15,5 \%$) ($p < 0.001$). A la huitième semaine $57,4 \%$ des malades sous anti- H_2 ont un pyrosis persistant d'intensité moyenne ou modérée alors que respectivement $18,4 \%$ et $11,1 \%$ des malades sous IPP à 4 et 8 semaines ont encore un pyrosis.

Le doublement des doses par rapport à la posologie standard en traitement initial, c'est à dire oméprazole 40 mg versus oméprazole 20 mg (131,132) ou lansoprazole 60 mg versus 30 mg (133) n'apporte pas de bénéfice sur la cicatrisation à 4 ou 8 semaines. Le doublement de la dose standard n'est donc pas justifié en première intention.

Dans les oesophagites sévères, le taux de cicatrisation sous oméprazole a été de 70 % à 4 semaines et de 90 % à 8-12 semaines pour les grades III, de 48 % à 4 semaines, et 62 % à 8 semaines pour les grades IV (123). Les taux de cicatrisation sous IPP et la durée du traitement nécessaire pour obtenir la cicatrisation sont fonction de la sévérité initiale de l'oesophagite.

Les différents IPP (oméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, rabéprazole 20 mg) donnent des taux similaires de cicatrisation de l'oesophagite (60, 61, 64, 127, 134-141).

Les IPP (oméprazole 20-40 mg, lansoprazole 30-60 mg) cicatrisent, en 6 à 12 semaines, 80 à 90 % des oesophagites "résistantes" à un traitement par anti- H_2 prolongé pendant plusieurs mois à doses élevées (cimétidine jusqu'à 3 200 mg/j, ranitidine jusqu'à 900 mg/j) (60, 61, 107, 108, 142, 143).

Les essais concernant l'efficacité des demi-doses d'IPP (oméprazole 10 mg et lansoprazole 15 mg) sur la cicatrisation des oesophagites modérées sont peu nombreux (144). L'évaluation a porté surtout sur la symptomatologie et la qualité de vie (129, 137, 145). On ne dispose pas d'essai publié comparant le lansoprazole 15 mg à l'oméprazole 10 mg.

L'efficacité de l'association d'un anti- H_2 à un prokinétique (cisapride, métoclopramide) est inférieure à celle des IPP : 29 à 70 % versus 69 à 83 % (61).

5.4.2 Anti-ulcéreux disponibles dans le traitement du RGO au long cours

Certains IPP (lansoprazole, oméprazole) à demi-dose et si nécessaire à pleine dose, bénéficient d'une AMM dans le traitement d'entretien des oesophagites sévères de grade III et IV.

Les IPP en traitement d'entretien, à une posologie identique à celle utilisée en traitement d'attaque, sont efficaces pour prévenir les récurrences (57, 61, 146, 147). Ainsi, l'oméprazole 20 mg entraîne 80 % de rémission à 6 mois, 75 % à 1 an, 66 % à deux ans et 53% pour une période de 3 à 6 ans. A demi-dose, ils sont moins efficaces qu'à pleine dose (46 % rechutes symptomatiques en un an avec lansoprazole 15 mg versus 23% sous lansoprazole 30 mg/j) (148) mais plus efficaces que le placebo (149). L'oméprazole 10 mg/j est un peu moins efficace que l'oméprazole 20 mg/j pour prévenir les récurrences endoscopiques (150-152). Le lansoprazole (30 mg/j) a une efficacité identique à celle de l'oméprazole (20 mg/j) et supérieure à celle de la ranitidine (60, 107). Dans une méta-analyse regroupant cinq essais consacrés à un IPP, les taux de rémissions endoscopiques observés sont de 71,9 % sous oméprazole 10 mg/j (IC 95 % : 65,5 - 78,3 %),

de 82,4 % sous oméprazole 20 mg/j (IC 95 % : 78,2 - 86,6 %), 42,7 % sous oméprazole le week-end (IC 95 % : 35,8 - 49,5 %), 52,3 % sous ranitidine 2 x 150 mg/j (IC 95 % : 44,4 - 61,1 %), 10,6 % sous placebo (IC 95 % : 5 - 16,3 %) (153).

Le pourcentage de malades sans symptôme, traités au long cours par IPP et conservant des lésions d'oesophagites érosives est de 10 % (150). Les traitements discontinus 3 jours par semaine ou 1 jour sur deux sont moins efficaces que les traitements en une administration quotidienne (154, 155). On doit préférer à ces modalités thérapeutiques le traitement quotidien utilisant la posologie minimale efficace.

Le traitement d'entretien par les anti-H₂ à demi-dose est inefficace pour prévenir les récurrences symptomatiques et anatomiques (60, 61, 109). Le traitement par les anti-H₂ aux doses ayant permis d'obtenir la rémission des symptômes et la cicatrisation a une efficacité inconstante pour prévenir les récurrences de l'oesophagite (142, 151, 155-159). Cette perte d'efficacité serait liée à une insuffisante inhibition de la sécrétion acide et peut-être à un phénomène de tachyphylaxie (105, 160). Aucun anti-H₂ n'a, dans son AMM, l'indication "Traitement d'entretien des oesophagites par RGO".

En cas de sténose peptique, l'oméprazole 20 mg/j est plus efficace que la ranitidine 300 mg/j et la famotidine 80 mg/j pour cicatriser les lésions d'oesophagite après 3 et 6 mois de traitement (161). Les IPP peuvent entraîner une régression partielle (de 20 % à 30 %) de la hauteur et/ou de la surface de l'endobrachyoesophage (161).

5.4.3 Stratégie thérapeutique

5.4.3.1 Stratégie initiale

La Conférence de Consensus sur le RGO a fait les recommandations suivantes quant à l'emploi des anti-ulcéreux (3).

5.4.3.1.1 Traitement sans endoscopie préalable (figure 1)

Si les symptômes sont typiques et espacés, les anti-acides, les alginate et parmi les anti-ulcéreux, les anti-H₂ faiblement dosés (cimétidine 200 mg/j, ranitidine 75 mg/j) sont recommandés à la demande (accord professionnel). Cette situation correspond généralement aux cas des malades qui ne consultent pas et qui pratiquent l'automédication (cimétidine 200 mg/j, famotidine 10 mg/j). L'automédication est adaptée à d'autres classes thérapeutiques (anti-acides, alginate) non concernées par ces recommandations.

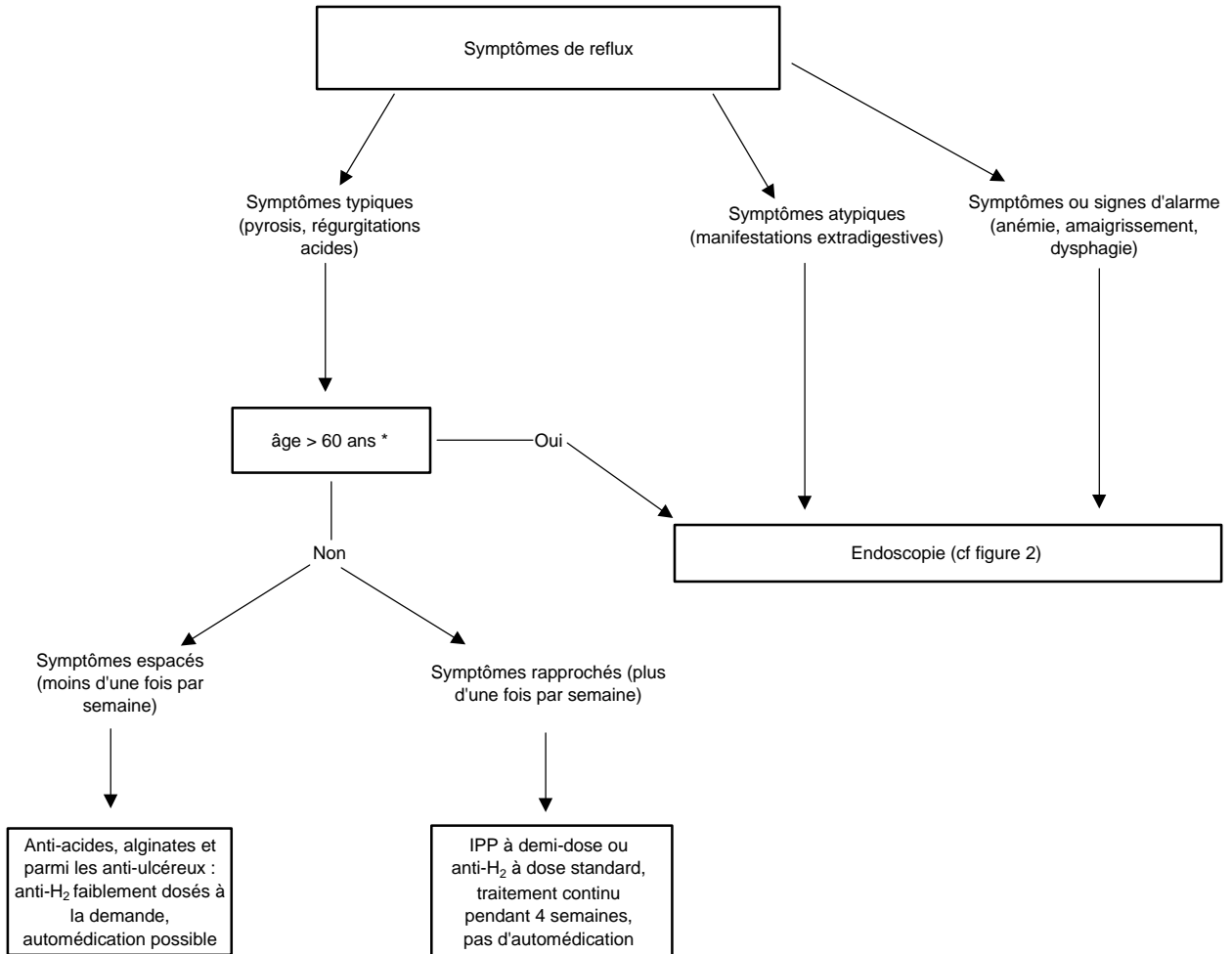
Si les symptômes sont typiques et rapprochés (une fois par semaine ou plus), un traitement continu doit être administré pendant environ 4 semaines. Un IPP à demi-dose, un anti-H₂ en dose standard sont recommandés. Le cisapride (non concerné par ces recommandations) peut-être une alternative aux antisécrétoires. En cas de disparition des symptômes, le traitement doit être arrêté. En cas d'inefficacité ou de récurrence précoce, une endoscopie digestive doit être réalisée.

5.4.3.1.2 Traitement après l'endoscopie (figure 2)

En l'absence d'oesophagite ou en présence d'une oesophagite non sévère (perte de substance muqueuse isolée ou multiple, mais non circonférentielle), un traitement de 4 semaines par antisécrétoire, de préférence les IPP (demi-dose ou dose standard), doit être proposé. Si l'endoscopie avait été justifiée par un échec du traitement initial, un IPP à dose standard doit être prescrit. En cas d'amélioration des symptômes, une endoscopie de contrôle n'est pas nécessaire.

figure 1

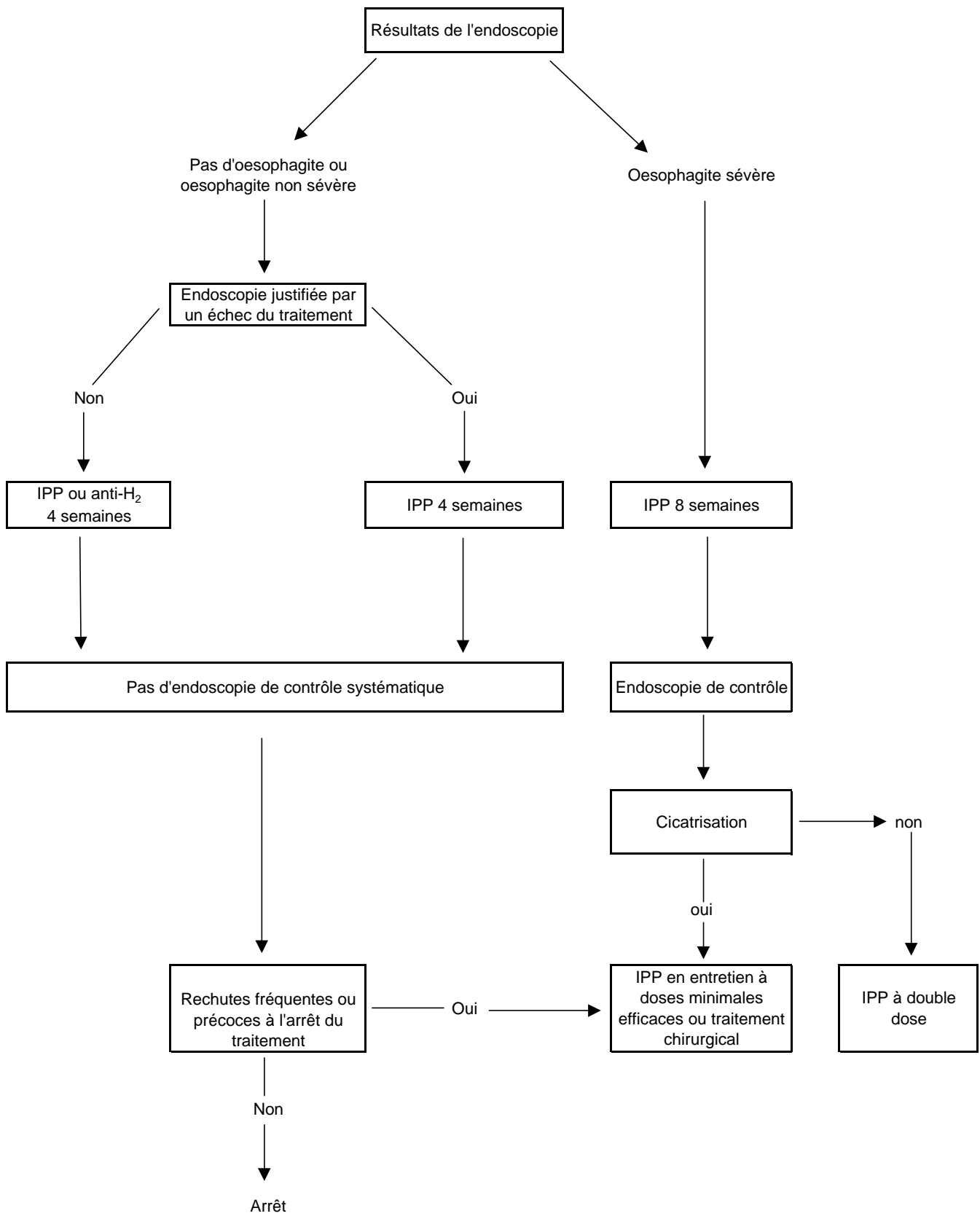
Utilisation des anti-ulcéreux dans le reflux gastro-oesophagien
Décision selon la symptomatologie



* Age > 50 ans pour le consensus français sur le RGO

figure 2

Utilisation des anti-ulcéreux dans le reflux gastro-oesophagien, décision selon les résultats de l'endoscopie (quand l'endoscopie a été nécessaire)



Les IPP sont recommandés en première intention dans les oesophagites sévères à dose standard pendant 8 semaines (grade A). Une endoscopie de contrôle peut être utile à la fin du traitement de la poussée, dans le but de vérifier l'évolution des lésions anatomiques. En cas de non cicatrisation, une augmentation de la posologie doit être proposée (accord professionnel).

5.4.3.1.3 Cas particuliers des manifestations atypiques extra-digestives

Dans ces cas, il est recommandé d'utiliser un traitement par IPP à dose standard pendant 4 à 8 semaines. Un traitement à posologie double de la dose standard peut être proposé en seconde intention si le diagnostic de RGO est certain et si les symptômes ne sont pas améliorés par la dose standard.

L'oméprazole à fortes doses, administré pendant une période brève de 7 à 14 jours, a été proposé récemment comme test diagnostique (162-165). Ce test simple non invasif pourrait être utile pour le diagnostic de RGO chez des malades présentant des manifestations atypiques de RGO et constituer une alternative à la pH-métrie des 24 heures. Cependant ce test n'étant pas validé, il ne peut être recommandé actuellement dans une stratégie diagnostique. En France, aucun antisécrétoire n'a d'AMM dans cette indication.

5.4.3.2 Stratégie à long terme

5.4.3.2.1 Stratégie à long terme en dehors des complications

En cas d'oesophagite sévère, en raison de la récurrence quasi constante des symptômes et des lésions oesophagiennes à l'arrêt des anti-ulcéreux, il faut discuter un choix alternatif entre les IPP d'entretien, aux doses minimales efficaces (à demi-dose si possible) et le traitement chirurgical du RGO.

Dans les autres cas (absence d'oesophagite ou oesophagite non sévère), le traitement initial doit être arrêté après 4 semaines si les symptômes ont disparu.

Dans les cas fréquents de récurrences avec des symptômes très espacés (sans oesophagite ou avec une oesophagite non sévère), le malade peut être traité de façon intermittente et selon des modalités identiques à celles ayant permis la rémission initiale.

Des rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement, retentissant sur la qualité de vie, imposent un traitement d'entretien par IPP en utilisant la dose minimale efficace sur les symptômes. En cas de nécessité de traitement médical d'entretien continu, la chirurgie peut être envisagée comme une thérapeutique alternative.

5.4.3.2.2 Stratégie à long terme en cas de complications

La sténose peptique doit être traitée en continu par IPP à dose standard. En cas de non cicatrisation de l'oesophagite, la posologie doit être augmentée. En cas de dysphagie, une dilatation endoscopique doit être associée au traitement médical.

L'endobrachyoesophage symptomatique ou associé à une oesophagite doit être traité par IPP. Les formes non symptomatiques et sans oesophagite ne nécessitent pas de traitement. Les antisécrétoires au long cours et la chirurgie ne permettent pas de faire régresser la métaplasie intestinale, ni de prévenir l'apparition d'une dysplasie ou d'un cancer. Ces traitements ne modifient donc pas les indications et les modalités de la surveillance endoscopique et histologique.

Le jury de la conférence de consensus sur le RGO a recommandé de ne pas prendre en compte l'infection par *Helicobacter pylori* dans la prise en charge thérapeutique du RGO. Il a considéré qu'il n'y avait pas de niveau de preuve suffisant pour recommander la recherche systématique et l'éradication de ce germe en cas de traitement antisécrétoire prolongé pour prévenir un éventuel développement d'une gastrite atrophique du corps gastrique.

VI QUELLE EST LA PLACE DES ANTI-ULCÉREUX DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES ULCÉRATIONS ET DES HÉMORRAGIES DIGESTIVES DANS LES SITUATIONS DE STRESS ?

6.1 INTRODUCTION

Les ulcérations gastro-duodénales s'observent avec une fréquence importante dans certaines situations de réanimation médicale ou chirurgicale affectant 5 à 20 % des malades hospitalisés en unités de soins intensifs. Dans certains cas, ces lésions se compliquent d'hémorragies digestives macroscopiques ou de perforations qui peuvent être responsables du décès des malades. Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés : intubation de plus de quarante-huit heures, coagulopathie, choc cardiogénique, hypovolémique ou septique, coma neurologique, sepsis abdominal, insuffisance rénale aiguë, antécédent certain d'ulcère gastro-duodéal, usage des corticoïdes ou d'AINS (166-168). Le risque le plus important est constaté lors d'intubation de plus de 48 heures ; le risque relatif est de 15,6 (167). L'addition de plusieurs de ces facteurs accroît fortement ce risque. La fréquence des complications digestives hautes dans les situations de stress a diminué durant les deux dernières décennies grâce à l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients : correction rapide des désordres métaboliques, sédation, recours précoce à une alimentation entérale. Il n'est pas établi que les mesures prophylactiques médicamenteuses et en particulier l'utilisation d'anti-ulcéreux soit à l'origine de cette réduction de la fréquence de ces complications.

6.2 BASES PHYSIOLOGIQUES DU TRAITEMENT

La physiopathologie des lésions digestives aiguës gastro-duodénales et de leurs complications dans les situations de stress est multifactorielle. L'un des facteurs incriminés est l'agression chlorhydropeptique d'une muqueuse fragilisée. La neutralisation des ions H⁺ intraluminaux par les anti-acides, l'inhibition de la sécrétion acide par les antisécrétoires et la protection de la muqueuse à un stade précoce des lésions par le sucralfate, sont les trois principales voies thérapeutiques qui ont été évaluées pour réduire la fréquence des lésions gastro-duodénales de stress.

6.3 TRAITEMENTS DISPONIBLES

Aucun essai n'a permis de conclure de manière définitive à l'efficacité des anti-ulcéreux pour réduire la fréquence des hémorragies macroscopiques, les pneumopathies et la mortalité. Deux méta-analyses publiées la même année par deux groupes différents ont donné des résultats divergents (169, 170). Une nouvelle méta-analyse impliquant les deux groupes et prenant en compte les résultats d'essais publiés postérieurement a été réalisée (171).

Les essais inclus dans cette nouvelle méta-analyse avaient pour principaux critères de jugement : la survenue d'hémorragies gastro-intestinales significatives, de pneumopathies ou la mortalité (Tableau IX).

Les résultats de l'analyse mettent en évidence une prévention des hémorragies gastro-intestinales significativement meilleure sur le plan statistique avec les anti-H₂ par rapport au placebo [OR : 0,44 (IC 95 % : 0,22 - 0,88)]. Cette méta-analyse n'a cependant pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative en terme de prévention des hémorragies gastro-intestinales entre le sucralfate, les anti-acides et les anti-H₂.

Tableau IX : Odds ratio entre les différents traitements préventifs des hémorragies gastro-duodénales des pneumonies et de la mortalité selon la méta-analyse de Cook (171), (63 essais et 7218 patients).

Comparaison anti-acide sous placebo	Nombre d'essais	Odds ratio (Intervalle de confiance à 95 %)
Anti-acides versus placebo / contrôle		
Hémorragies cliniquement importantes*	3	0,35 (0,09-1,41)
Mortalité	4	1,42 (0,82-2,47)
Anti-H₂ versus placebo / contrôle		
Hémorragies cliniquement importantes*	10	0,44 (0,22-0,88)
Pneumonie	8	1,25 (0,78-2,00)
Mortalité	15	1,15 (0,86-1,53)
Anti-H₂ versus anti-acides		
Hémorragies cliniquement importantes*	10	0,86 (0,46-1,59)
Pneumonie	3	1,01 (0,65-1,57)
Mortalité	14	0,89 (0,66-1,21)
Sucralfate versus placebo / contrôle		
Hémorragies cliniquement importantes*	1	1,26 (0,12-12,87)
Pneumonie	2	2,11 (0,82-5,44)
Mortalité	4	1,06 (0,67-1,67)
Sucralfate versus anti-acides		
Hémorragies cliniquement importantes*	5	1,49 (0,42-5,27)
Pneumonie	6	0,80 (0,56-1,15)
Mortalité	11	0,73 (0,54-0,97)
Sucralfate versus anti-H₂		
Hémorragies cliniquement importantes*	4	1,28 (0,27-6,11)
Pneumonie	11	0,78 (0,60-1,01)
Mortalité	11	0,83 (0,62-1,09)

* Hémorragies cliniquement importantes : saignement important (hématémèse, liquide d'aspiration gastrique sanguinolent, maelena accompagné d'une chute de la pression artérielle de 20 mm Hg ou chute de la pression artérielle de 10 mm d'Hg associée à une augmentation de la fréquence cardiaque de 20 battements par minute ou de la nécessité de transfusions).

Afin de préciser les avantages respectifs du sucralfate et de la ranitidine, un essai prospectif a testé l'efficacité de ces médicaments sur la prévention de la survenue des pneumonies, des hémorragies cliniquement significatives et de la mortalité. L'essai randomisé en double aveugle a comparé le sucralfate (1 g toutes les 6 heures) par voie nasogastrique à la ranitidine (50 mg toutes les 8 heures) par voie intraveineuse chez 1 200 patients en réanimation, requérant une ventilation assistée. Le taux de saignements gastro-duodénaux cliniquement significatifs était moins élevé sous ranitidine que sous sucralfate [RR 0,44 (IC 95 % : 0,21 - 0,92)]. Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne le risque de survenue de pneumopathies [RR sous ranitidine : 1,18 (IC 95 % : 0,92 - 1,51)] et le taux de mortalité [RR sous ranitidine 1,03 (IC 95 % : 0,84 - 1,26)] (171). Il n'y a pas de différence en ce qui concerne la durée d'hospitalisation ou la mortalité. Il n'y a pas eu d'évaluation des volumes de sang transfusés.

Des études comparant les anti-H₂ et les IPP sur l'incidence des hémorragies digestives, des pneumopathies et sur la mortalité sont nécessaires. Les IPP pourraient théoriquement être efficaces car l'effet préventif des hémorragies est d'autant plus efficace que le pH gastrique est maintenu à un taux supérieur à 4.

Le traitement préventif des complications gastro-duodénales ne s'adresse qu'aux patients ayant plusieurs facteurs de risque, dont le principal est une ventilation assistée prolongée plus de 48 heures (167).

Aucun médicament n'a d'AMM dans l'indication "traitement préventif des lésions gastro-duodénales dans l'ulcère de stress". Toutefois, le travail de Cook portant sur un nombre important de malades, conforte la pratique professionnelle couramment utilisée dans les services de réanimation et conduit à recommander chez les malades ayant plusieurs facteurs de risque un traitement par antisécrétoire (accord professionnel). Il n'y a pas de données pour préciser si l'antisécrétoire doit être un IPP ou un anti-H₂.

VII QUELLE EST LA PLACE DES ANTI-ULCÉREUX DANS LE TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES D'ORIGINE ULCÉREUSE ?

Les anti-ulcéreux, et en particulier les antisécrétoires, ont été proposés pour le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse et surtout pour la prévention des récives précoces après une hémostase spontanée ou provoquée par un traitement local endoscopique.

Les motifs physio-pathologiques théoriques de ce traitement sont :

- d'inhiber l'activation protéolytique du suc gastrique (cet objectif ne peut être atteint qu'en maintenant le pH intra-gastrique au-dessus de 5) ;
- de favoriser l'hémostase en protégeant les activités plaquettaires qui sont altérées à pH acide.

Ces bases physio-pathologiques théoriques ont été à l'origine d'essais avec des antisécrétoires à posologies souvent élevées. Ces études réalisées antérieurement n'avaient pas montré d'efficacité des antisécrétoires sur la mortalité, ni sur les récives (61, 173, 174) ; plusieurs études avaient révélé une réduction du nombre des transfusions. Deux études contrôlées, récentes, comparant oméprazole à fortes doses au placebo (175, 176) sont en faveur d'une efficacité de l'oméprazole administré par voie parentérale (80 mg en bolus initial puis 8 mg/h durant 72 heures suivi d'un traitement par oméprazole 20 mg/j par voie orale) par rapport au placebo. Dans ces études le traitement a permis de réduire le nombre de gestes chirurgicaux d'hémostase, la durée et l'intensité des saignements et le nombre de transfusions sanguines. Cependant, la mortalité sous oméprazole a été soit comparable (176) soit supérieure (175) à celle du groupe placebo.

Le traitement par anti-ulcéreux à la posologie habituelle doit être commencé dès le résultat de l'endoscopie, si celle-ci a mis en évidence une origine ulcéreuse de l'hémorragie. Les données disponibles actuellement ne permettent pas de recommander l'utilisation de fortes doses d'antisécrétoires dans le traitement des hémorragies hautes d'origine ulcéreuse.

Comme dans l'ulcère non compliqué d'hémorragie digestive haute, une infection par *Helicobacter pylori* doit être recherchée et éradiquée car l'éradication diminue fortement le risque de récurrence hémorragique à distance de l'accident aigu (177).

VIII QUELLE EST LA PLACE DES ANTI-ULCÉREUX DANS LE TRAITEMENT DE LA DYSPEPSIE ?

Le terme de dyspepsie fonctionnelle regroupe un ensemble de symptômes situés dans la partie haute de l'abdomen, liés à la prise alimentaire, persistant ou récidivant depuis plus de 3 mois. Si ces symptômes sont associés à des signes d'alarme tels que dysphagie, vomissements, amaigrissement, douleur nocturne, signes d'anémie ou facteurs de risque (antécédent d'ulcère ou utilisation d'AINS), une endoscopie doit être pratiquée.

La classification de la dyspepsie en sous-groupes selon les symptômes (pseudo-ulcéreuse, motrice, et non spécifique) ne permet pas actuellement de guider le clinicien dans ses choix thérapeutiques, (178-180). De plus, la plupart des malades dyspeptiques ont des symptômes appartenant à plusieurs sous-groupes (179).

La dyspepsie doit être distinguée de la gastrite chronique qui est définie uniquement sur la base de données anatomopathologiques. Il n'existe pas de preuve que la gastrite chronique soit symptomatique. Il en résulte que la découverte d'une gastrite chronique sur des biopsies ne permet pas de tenir cette affection pour responsable des symptômes. Il n'y a aucune étude permettant de préciser la conduite thérapeutique dans la gastrite chronique.

La prévalence annuelle des douleurs abdominales hautes ou des sensations d'inconfort est d'environ 25 % (19% à 41%) dans la population générale aux Etats-Unis et dans les pays occidentaux (180,181).

L'attitude thérapeutique, face à un malade souffrant de dyspepsie reste controversée. Il n'y a pas actuellement d'arguments suffisants pour valider l'efficacité des anti-ulcéreux dans la dyspepsie (182-185).

Aucun anti-ulcéreux n'a l'AMM dans cette indication.

Bien que certains symptômes de type ulcère soient plus fréquemment associés à une infection à *Helicobacter pylori*, aucun profil particulier n'est pathognomonique de dyspepsie avec présence de *Helicobacter pylori* (180).

Dans une méta-analyse regroupant 19 études, 2 743 cas et 1 083 témoins, la prévalence de *Helicobacter pylori* était plus élevée de 23 % chez les malades atteints de dyspepsie que chez les témoins (186). Cependant, la variabilité de la prévalence entre les études était très importante. La prévalence de *Helicobacter pylori* varie également considérablement en fonction de l'âge, du niveau socio-économique et de l'ethnie des patients ; ainsi la différence de prévalence rapportée entre les études peut être, en partie, attribuable à une sélection inappropriée des témoins (186). D'après ces études aux résultats disparates, la fréquence de *Helicobacter pylori* est plus élevée chez les malades souffrant de dyspepsie. Des études

thérapeutiques portant sur de courtes périodes (1 à 2 mois) méthodologiquement critiquables n'ont pas permis de démontrer l'efficacité d'éradication de *Helicobacter pylori* sur la symptomatologie dyspeptique (187-203).

Cinq essais évaluant l'évolution des symptômes un an après un traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*, ont été publiés (204-208). Quatre essais randomisés en double aveugle, dont deux sont publiés sous forme de résumés, comparent le traitement d'éradication à l'antisécrétoire seul (204-207). Le cinquième essai compare le traitement d'éradication au placebo (208). Seules deux de ces études, réalisées en Ecosse et en Irlande montrent une efficacité supérieure sur les symptômes, du traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* (207, 208). Les trois autres études, multicentriques internationales, sont négatives (204-206). Les raisons à l'origine de ces résultats divergents sont probablement multiples (critères de sélection et d'évaluation des résultats différents, populations recrutées d'origine variable...). Dans trois études méthodologiquement comparables (204, 205, 207) le taux de sujets répondeurs après traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* (succès dans 79 à 87 % des cas) semble voisin (21 à 27%), mais le taux de réponse symptomatique dans le bras oméprazole est significativement moindre que dans le bras oméprazole associé aux antibiotiques (7 % au lieu de 21 %) dans un essai et non différent dans les deux autres. Dans une des études, la dyspepsie fonctionnelle était significativement améliorée en cas de guérison de la gastrite après éradication de *Helicobacter pylori* (204). La réponse symptomatique pourrait également dépendre du type fonctionnel de la dyspepsie, une amélioration significative ayant été rapportée en cas de dyspepsie de type ulcère ou reflux (204, 209). D'autres travaux sont nécessaires pour identifier les sous-groupes de la dyspepsie fonctionnelle pouvant bénéficier de l'éradication de *Helicobacter pylori*.

Dans une étude réalisée en France chez des malades souffrant de dyspepsie, la trithérapie (oméprazole, clarithromycine et amoxicilline) entraîne un taux d'éradication de *Helicobacter pylori* de 60 à 75 %, résultat inférieur à celui obtenu dans les pays anglo-saxons (210). Ces résultats sont corroborés par ceux de la méta-analyse française publiée uniquement sous forme de résumé (211).

Au total, à ce jour il n'y a pas de preuve de l'efficacité de l'éradication de *Helicobacter pylori* sur les symptômes de la dyspepsie fonctionnelle. Il n'est pas possible d'exclure qu'un faible pourcentage de malades (moins de 20 %) puisse être amélioré, mais aucun élément prédictif ne permet de définir cette population. Enfin, le taux d'éradication de *Helicobacter pylori* observé en France, dans cette indication, est moindre que celui constaté lors des premiers essais d'éradication réalisés dans le traitement de l'ulcère duodénal.

Compte tenu de ces données, les recommandations de la Conférence de Consensus française de 1995 sur *Helicobacter pylori* concernant le traitement de la dyspepsie fonctionnelle, restent toujours valables : il n'y a pas d'arguments suffisants pour proposer systématiquement l'éradication de *Helicobacter pylori* chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle (1). Cette recommandation est identique à celle de la conférence de consensus américaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Conférence de consensus française.
Maladie ulcéreuse et gastrite à l'heure de *Helicobacter pylori*.
Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : S155-S162
2. Peura DA.
The report of the digestive health initiative international update conférence on *Helicobacter pylori*.
Gastroenterology 1997 ; 113 : S4-S8
3. Conférence de consensus.
Reflux gastro-oesophagien de l'adulte "Diagnostic et traitement".
Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : 56-71
4. ANDEM (Colin R, Chassany O, Groupe de travail de l'ANDEM).
Anti-ulcéreux - Recommandations et références médicales.
Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : 991-1008
5. Agence du Médicament.
Traitement médicamenteux de l'ulcère gastrique et de l'ulcère duodénal.
In : Fiches de transparence. Le bon usage du médicament 1997 ; 17-19
6. Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA.
Proton pump inhibitors. Pharmacology and rationale for use in gastro-intestinal disorders.
Drugs 1998 ; 56 : 307-335
7. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH.
Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers ? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression.
Gastroenterology 1990 ; 99 : 345-351
8. Howden CW.
Appropriate acid suppression in the treatment of acid-related conditions.
Pharmacol Ther 1994 ; 63 : 123-134
9. Savarino V, Sandro Mela G, Zentilin P, Cutela P, Mele MR, Vigneri S, Celle G.
Variability in individual response to various doses of omeprazole. Implications for antiulcer therapy.
Dig Dis Sci 1994 ; 39 : 161-168
10. Jones DB, Howden CW, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH.
Acid suppression in duodenal ulcer : a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs.
Gut 1987 ; 28 : 1120-1127
11. Kuipers EJ, Lee A, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM.
Review article : the development of atrophic gastritis - *Helicobacter pylori* and the effects of acid suppressive therapy.
Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 : 331-340
12. Markham A, Mc Tavish D.
Clarithromycin and omeprazole as *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with H.pylori-associated gastric disorders.
Drug 1996 ; 51 : 161-178

13. Mac Carthy DM.

Sucralfate.

N Engl J Med 1991 ; 325 : 1017-1025

14. Walt RP.

Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and anti-inflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration.

N Engl J Med 1992 ; 327 : 1575-1580

15. Jansen JBMJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM, de Bruijne JW, Festen HPM, Snel P, Luckers AEG, Biemond I, Lamers CBHW.

Effect of long-term treatment with omeprazole on serum gastrin and serum group A and C pepsinogens in patients with reflux esophagitis.

Gastroenterology 1990 ; 99 : 621-628

16. Lamberts R, Creutzfeldt W, Strüber HG, Brunner G, Solcia E.

Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease : gastrin, endocrine cell growth, and gastritis.

Gastroenterology 1993 ; 104 : 1356-1370

17. Solcia E, Fiocca R, Havu N, Dalvag A, Carlsson R.

Gastric endocrine cells and gastritis in patients receiving long-term omeprazole treatment.

Digestion 1992 ; 51(suppl 1) : 82-92

18. Freston JR.

Omeprazole, hypergastrinemia, and gastric carcinoid tumors.

Ann Intern Med 1994 ; 121 : 232-233

19. Conférence de consensus : texte des experts. Vincent P.

Epidémiologie de *Helicobacter pylori* : disparité dans la distribution de l'infection.

Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : S27-S33

20. Forbes GM.

Review : *Helicobacter pylori*. Current issues and new directions.

J Gastroenterol Hepatol 1997 ; 12 : 419-424

21. Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ.

Campylobacter pyloridis associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment.

Gastroenterology 1988 ; 94 : 33-40

22. Conférence de consensus : texte des experts. Lamouliatte H.

Prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse duodénale en dehors de l'urgence : éradication de *Helicobacter pylori*.

Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : S58-S63

23. Conférence de consensus : texte du groupe de travail bibliographique. Cayla R.

Comment éradiquer *Helicobacter Pylori* ?

Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : S119-S130

24. Hackelsberger A, Malfertheiner P.

A risk-benefit assessment of drugs used in the eradication of *Helicobacter pylori* infection.

Drug Safety 1996 , 15 : 30-52

25. Unge P.

What other regimens are under investigation to treat *Helicobacter Pylori* infection ?
Gastroenterology 1997 ; 113 : S131-S148

26. Penston JG, McColl KEL.

Eradication of *Helicobacter pylori* : an objective assessment of current therapies.
Br J Clin Pharmacol 1997 ; 43 : 223-243

27. Wermeille J, Zelger G, Cunningham M.

The eradication of *Helicobacter pylori*.
Pharm World Sci 1998 ; 20 : 1-17

28. Goh K-L, Navaratnam P, Peh S-C, Wong N-W, Chuah S-Y, Rahman NA, Lo Y-L.

Helicobacter pylori eradication with short-term therapy leads to duodenal ulcer healing without the need for continued acid suppression therapy.
Eur J Gastroenterol Hepatol 1996 ; 8 : 421-423

29. Labenz J, Idström JP, Tillenburg B, Peitz U, Adamek RJ, Börsch G.

One-week low-dose triple therapy for *Helicobacter pylori* is sufficient for relief from symptoms and healing of duodenal ulcers.
Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 89-93

30. Dupas JL, Coralio J, Helbert T, Zaïm M.

Cicatrisation de l'ulcère duodéal évolutif : la poursuite du traitement antisécrétoire par ranitidine après trithérapie d'éradication de *Helicobacter pylori* est-elle nécessaire ?
Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : A 74

31. Wurzer H, Rodrigo L, Stamler D, Archambault A, Rokkas T, Skandalis N, Fedorak R, Bazzoli F, Hentschel E, Mora P, Archimandritis A, Megraud F, the act-10 Study Group.

Short-course therapy with amoxicillin - clarithromycin triple therapy for 10 days (ACT-10) eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer.
Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 943-952

32. Axon ATR, Moayyedi P.

Eradication of *Helicobacter pylori* : Omeprazole in Combination with Antibiotics.
Scand J Gastroenterol 1996 ; 31 : 82-89

33. Bell GD, Bate CM, Axon ATR, Tildesley G, Martin JL, Taylor MD, Richardson PDI.

Symptomatic and endoscopic duodenal ulcer relapse rates 12 months following *Helicobacter pylori* eradication treatment with omeprazole and amoxicillin with and without metronidazole.
Aliment Pharmacol Ther 1996 ; 10 : 637-644

34. Chiba N.

Omeprazole and clarithromycin with and without metronidazole for the eradication of *Helicobacter pylori*.
Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 2139-2143

35. Malaty H, El-Zimaity HMT, Genta RM, Cole RA, Graham DY

High-dose proton pump inhibitor plus amoxicillin for the treatment or retreatment of *Helicobacter pylori* infection.
Aliment Pharmacol Ther 1996 ; 10 : 1001-1004

36. Thijs JC, Van Zwet AA, Moolenaar W, Wolfhagen MJHM, Ten Bokkel Huinink J.
Triple therapy versus amoxicillin plus omeprazole for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a multicenter prospective, randomized, controlled study of efficacy and side effects.
Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 93-97
37. Van Der Hulst RWM, Weel JFL, Verheul SB, Keller JJ, Ten Kate FJW, Van Der Ende A, Rauws EAJ, Dankert J, Tytgat GNJ.
Treatment of *Helicobacter pylori* infection with low or high dose omeprazole combined with amoxycillin and the effect of early retreatment.
Aliment Pharmacol Ther 1996 ; 10 : 165-171
38. Cotrill MRB, McKinnon C, Mason I, Chesters SA, Slatcher G, Copeman MB, Turbitt ML.
Two omeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication regimens for the treatment of duodenal ulcer disease in general practice.
Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 919-927
39. Annibale B, D'Ambra G, Luzzi I, Marcheggiano A, Iannoni C, Paoletti M, Anania MC, Marignani M, Delle Fave G.
Does pretreatment with omeprazole decrease the chance of eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients ?
Am J Gastroenterol, 1997 ; 92 : 790-794
40. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Alpert LC, Genta RM.
Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy.
Gastroenterology 1992 ; 102 : 493-496
41. Midolo PD, Lambert JR, Turnidge J.
Metronidazole resistance : a predictor of failure of *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy.
J Gastroenterol Hepatol 1996 ; 11 : 290-292
42. Buckley MJM, Xia H-X, Hydes DM, Keane CT, O'Morain CA.
Metronidazole resistance reduces efficacy of triple therapy and leads to secondary clarithromycin resistance.
Dig Dis Sci 1997 ; 42 : 2111-2115
43. Vakil N, Hahn B, McSorley D.
Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in the United States.
Am J Gastroenterol 1998 ; 93 : 1432-1435
44. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, Levi S, O'Morain C, Cooper BT, Kerr GD, Dixon MF, Langworthy H, Piper D, the Lansoprazole Helicobacter Study Group
One week triple therapy for *Helicobacter pylori* : a multicentre comparative study.
Gut 1997 ; 41 : 735-739
45. Dalla Libera M, Pazzi P, Carli G, Gamberini S, Scagliarini R, Merighi A, Gullini S.
High effectiveness and safety of one-week antibiotic regimen in *Helicobacter pylori* eradication.
Aliment Pharmacol Ther 1996 ; 10 : 203-206
46. Jaup H, Norrby A.
Comparison of two low-dose one-week triple therapy regimens with and without metronidazole for cure of *Helicobacter pylori* infection.
Aliment Pharmacol Ther 1996 ; 10 : 275-277

47. Lind T, Veldhuyzen Van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C, Bardhan KD, Bradette M, Chiba N, Wrangstadh M, Cederberg C, Idström JP.
Eradication de *Helicobacter pylori* par des trithérapies d'une semaine associant l'oméprazole et deux antibiotiques : l'étude MACH I.
Helicobacter 1996 ; 1 : 138-144
48. Yousfi MM, El-Zimaity HMT, Cole RA, Genta RM, Graham DY.
Metronidazole, ranitidine and clarithromycin combination for the treatment of *Helicobacter pylori* infection (modified Bazzoli's triple therapy).
Aliment Pharmacol Ther 1996 ; 10 : 119-122
49. Caselli M, Trevisani L, Tursi A, Sartori S, Ruina M, Luzzi I, Gaudenzi P, Alvisi V, Gasbarrini G.
Short-term low-dose triple therapy with azithromycin, metronidazole and lansoprazole appears highly effective for the eradication of *Helicobacter pylori*.
Eur J Gastroenterol Hepatol 1997 ; 9 : 45-48
50. Zullo A, Rinaldi V, Pugliano F, Diana F, Attili A.F
Omeprazole plus clarithromycin and either tinidazole or tetracycline for *Helicobacter pylori* infection : a randomized prospective study.
Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 2029-2031
51. Ruszniewski P, Lamouliatte H, Fiejou JF, Megraud F, Slama A.
Evaluation of short-term ranitidine versus omeprazole triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients.
Gut 1997 ; 41 : B45
52. Mulder CJJ, Schipper DL.
Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing. Analysis of comparative clinical trials.
Scand J Gastroenterol 1990 ; 25 : 62-66
53. Bamberg P, Caswell CM, Frame MH, Lam SK, Wong ECK.
A meta-analysis comparing the efficacy of omeprazole with H₂-receptor antagonists for acute treatment of duodenal ulcer in Asian patients.
J Gastroenterol Hepatol 1992 ; 7 : 577-585
54. Eriksson S, Langström G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J.
Omeprazole and H₂-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis : a meta-analysis.
Eur J Gastroenterol Hepatol 1995 ; 7 : 467-475
55. Poynard T, Lemaire M, Agostini H.
Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer.
Eur J Gastroenterol Hepatol 1995 ; 7 : 661-665
56. Morgan DG, Burget DW, Howden CW, Jacobson K, Wong D, Hewak J, Wilkinson J, Hunt RH.
Rates of duodenal ulcer healing by drug classes : a meta-analysis.
Gastroenterology ; 1993 ; 104 : A150
57. McTavish D, Buckley MMT, Heel RC.
Omeprazole. An update review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders.
Drugs 1991 ; 42 : 138-170

58. Misra SC, Dasarathy S, Sharma MP.
Omeprazole versus famotidine in the healing and relapse of duodenal ulcer.
Aliment Pharmacol Ther 1993 ; 7 : 443-449
59. Judmaier G, Koelz HR, Pantoprazole-duodenal ulcer-study group.
Comparison of pantoprazole and ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer.
Aliment Pharmacol Ther 1994 ; 8 : 81-86
60. Spencer CM, Faulds D.
Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders.
Drugs 1994 ; 48 : 404-430
61. Wilde MI, McTavish D.
Omeprazole. An update of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders.
Drugs 1994 ; 48 : 91- 132
62. Battaglia G, Di Mario F, Vigneri S, Dal Santo P, Pilotto A, Mazzacca G.
Peptic ulcer in the elderly. A double blind, short term study comparing nizatidine 300 mg with ranitidine 300 mg.
Aliment. Pharmacol. Ther 1993 ; 7 : 643-648
63. Rehner M, Rohner HG, Schepp W.
Comparison of pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute duodenal ulceration - a multicentre study.
Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 : 411-416
64. Cloud ML, Enas N, Humphries TJ, Bassion S, the Rabeprazole Study Group.
Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases. Results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease.
Dig Dis Sci 1998 ; 43 : 993-1000
65. Cooperative study group.
Double blind comparative study of omeprazole and ranitidine in patients with duodenal or gastric ulcer : a multicentre trial.
Gut 1990 ; 31 : 653-656
- 66 Okada M, Yao T, Maeda K, Yamamoto T, Saigenji K, Okada Y, Sakamoto K, Tanaka K.
Predictors of duodenal ulcer healing during treatment with cimetidine.
Gut 1990 ; 31 : 758-762
67. Bader JP, Delchier JC.
Clinical efficacy of pantoprazole compared with ranitidine.
Aliment Pharmacol Ther 1994 ; 8 : 47-52
68. Reynolds JC, Schoen RE, Maislin G, Zangari GG.
Risk factors for delayed healing of duodenal ulcers treated with famotidine and ranitidine.
Am J Gastroenterol 1994 ; 89 : 571-580

69. Bergmann JF, Barbier JP, Abitbol V, Hamelin B, investigateurs OMEGA.
Facteurs pronostiques de la rapidité de cicatrisation de l'ulcère duodénal. Essai contrôlé oméprazole versus ranitidine.
Press Med 1995 ; 24 : 559-562
70. Lane MR, Lee SP
Recurrence of duodenal ulcer after medical treatment.
Lancet 1988 ; i : 1147-1149
71. Borody TJ, Cole P, Noonan S, Morgan A, Lenne J, Hyland L, Brandl S, Borody EG, George LL
Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter Pylori* infection after eradication.
Med J Aust 1989 ; 151 : 431-435
72. Graham DY, Colon-Pagan J, Morse RS, Johnson TL, Walsh JH, McCullough AJ, Marks JW, Sklar M, Stone RC, Cagliola AJ, Walton-Bowen KL, Humphries TJ, and the omeprazole duodenal ulcer study group
Ulcer recurrence following duodenal ulcer healing with omeprazole, ranitidine or placebo : a double-blind, multicenter 6-month study
Gastroenterology 1992 ; 102 : 1289-1294
73. Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemec H, Schütze K, Taufer M, Wurzer H.
Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer.
N Engl J Med 1993 ; 328 : 308-312
74. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA.
Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence : a review.
Gastroenterology 1996 ; 110 : 1244-1252
75. Van Der Hulst RWM, Rauws EA, Köycü B, Keller JJ, Bruno MJ, Tijssen JGP, Tytgat GNJ.
Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori* : a prospective long-term follow-up study.
Gastroenterology 1997 ; 113 : 1082-1086
76. Conférence de consensus : texte des experts. Mégraud F.
Comment rechercher *Helicobacter pylori* ?
Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : S38-S43
77. Auroux J, Lamarque D, Tankovic J, Benamouzig R, Mahé S, Chaumette MT, Delchier JC.
Comparaison de la quantification de l'infection gastrique à *Helicobacter pylori* par culture, histologie, et test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C.
Gastroenterol Clin Biol 1998 ; 22 : 407-412
- 78 Mignon M, Ruszniewski P, Pappo M, Alberola B, Georges D, groupe d'étude de la maladie ulcéreuse duodénale (GEMUD).
Traitement des poussées ou traitement préventif des récurrences dans la maladie ulcéreuse duodénale ? Etude contrôlée en double aveugle d'une prise quotidienne de ranitidine 150 mg pendant un an. Groupe d'étude de la maladie ulcéreuse duodénale (GEMUD)
Gastroenterol Clin Biol 1990 ; 14 : 732-738

79. Palmer RH, Frank WO, Karlstadt R.
Maintenance therapy of duodenal ulcer with H2 antagonists. A meta-analysis.
Aliment Pharmacol Ther 1990 ; 4 : 283-294
80. Lauritsen K, Andersen BN, Laursen LS, Hansen J, Havelund T, Eriksen J, Rehfeld JF, Kjaergaard J, Rask-Madsen J.
Omeprazole 20 mg three days a week and 10 mg daily in prevention of duodenal ulcer relapse. Double-blind comparative trial.
Gastroenterology 1991 ; 100 : 663-669
81. Bianchi-Porro G, Corinaldesi R, Lazzaroni M, Barbara L, Capurso L, Paoluzi P, Mangiameli A, Sabbatini F, Franceschi M, Bolling E.
Long term treatment with omeprazole 20 mg three days a week or 10 mg daily in the prevention of duodenal ulcer relapse.
Aliment Pharmacol Ther 1994 ; 8 : 541-548
82. Dobrilla G, Vallaperta P, Amplatz S.
Influence of ulcer healing agents on ulcer relapse after discontinuation of acute treatment : a pooled estimate of controlled clinical trials.
Gut 1988 ; 29 : 181-187
83. Ruzniewski P.
Prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse duodénale en dehors de l'urgence : traitement antisécrétoire.
Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : S53-S57
84. Silvis SE and 53 other investigators.
Final report on the United States multicenter trial comparing ranitidine to cimetidine as maintenance therapy following healing of duodenal ulcer.
J Clin Gastroenterol 1985 ; 7 : 482-487
85. Kurata JH, Koch GG, Nogawa AN.
Comparison of ranitidine and cimetidine ulcer maintenance therapy.
J Clin Gastroenterol 1987 ; 9 : 644-650
86. Fendrick AM, McCort JT, Chernew ME, Hirth RA, Patel C, Bloom BS.
Immediate eradication of *Helicobacter pylori* in patients with previously documented peptic ulcer disease : clinical and economic effects.
Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 2017-2024
87. Conférence de consensus : texte des experts, Bretagne JF.
Traitement médical de la maladie ulcéreuse gastrique en dehors de l'urgence.
Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : S73-S80
88. Bate CM, Wilkinson SP, Bradby GVH, Bateson MC, Hislop WS, Crowe J.P, Willoughby CP, Peers E.M, Richardson PDI.
Randomised, double blind comparison of omeprazole and cimetidine in the treatment of symptomatic gastric ulcer.
Gut 1989 ; 30 : 1323-1328

89. Walan A, Bader JP, Classen M, Lamers CBHW, Piper DW, Rutgersson K, Eriksson S.
Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer.
N Engl J Med 1989 ; 320 : 69-75
90. Bardhan KD, Ahlberg J, Hislop WS, Lindholmer C, Long RG, Morgan AG, Sjostedt S, Smith PM, Stig R, Wormsley G, Langworthy H, Moules IK.
Rapid healing of gastric ulcers with lansoprazole.
Aliment Pharmacol Ther 1994 ; 8 : 215-220
91. Michel P, Lemaire M, Colin R, Bommelaer G, Rambaud JC, Dupas JL.
Short report : treatment of gastric ulcer with lansoprazole or ranitidine : a multicentre clinical trial.
Aliment Pharmacol Ther 1994 ; 8 : 119-122
92. Hotz J, Plein K, Schönekeas H, Rose K.
Pantoprazole is superior to ranitidine in the treatment of acute gastric ulcer.
Scand J Gastroenterol 1995 ; 30 : 111-115
93. Di Mario F, Battaglia G, Leandro G, Grasso G, Vianello F, Vigneri S.
Short-term treatment of gastric ulcer. A meta-analytical evaluation of blind trials.
Dig Dis Sci 1996 ; 41 : 1108-1131
94. Witzel L, Gütz H, Hüttemann W, Schepp W.
Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers.
Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 : 19-24
95. Bayerdörffer E, Miehlke S, Lehn N, Mannes GA, Höchter W, Weingart J, Klann H, Sommer A, Helwein W, Hatz R, Simon T, Bolle KH, Bästlein E, Meining A, Ruckdeschel G, Stolte M.
Cure of gastric ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection - German gastric ulcer study.
Eur J Gastroenterol Hepatol 1996 ; 8 : 343-349
96. Blum AI, Bethge H, Bode JCh, Domschke W, Feurle G, Hackenberg K, Hammer B, Hüttemann W, Jung M, Kachel G, Kaess H, Manegold B.C, Peter P, Pfeleiderer T, Rohner H.G, Rasenack U, Sanwald R, Stalder GA, Vallotton JJ.
Sucralfate in the treatment and prevention of gastric ulcer : multicentre double blind placebo controlled study.
Gut 1990 ; 31 : 825-830
97. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Muller-Lissner SA.
Three year follow-up of patients with gastro-oesophageal reflux disease.
Gut 1992 ; 33 : 1016-1019
98. Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, Pujol A, Bordas JM, Grande L, Pera C.
Predictive factors of the long term outcome in gastro-oesophageal reflux disease : six year follow-up of 107 patients.
Gut 1994 ; 35 : 8-14
99. Conférence de consensus : texte des experts. Bommelaer G.
Reflux gastro-oesophagien de l'adulte. Définition, épidémiologie, histoire naturelle.
Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : S3-S9
100. Zhu H, Sangaletti O, Bianchi Porro G.
Features of symptomatic gastroesophageal reflux in elderly.
Scand J Gastroenterol 1993 ; 28 : 235-238

101. Collen MJ, Abdulian JD, Chen YK.
Gastroesophageal reflux disease in the elderly : more severe disease that requires aggressive therapy.
Am J Gastroenterol 1995 ; 90 : 1053-1057
102. Triadafilopoulos G, Sharma R.
Features of symptomatic gastroesophageal reflux disease in elderly patients.
Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 2007-2011
103. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, Vallot T, Le Guludec D, Mignon M.
Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis.
Gut 1997 ; 40 : 167-174
104. Bell NJV, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH.
Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease.
Digestion 1992 ; 51 : 59-67
105. Colin-Jones DG.
The role and limitations of H₂-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease.
Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 (suppl 1) : 9-14
106. Hunt RH.
The relationship between the control of pH and healing and symptom relief in gastro-oesophageal reflux disease.
Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 (suppl 1) : 3-7
107. Bardhan KD.
The role of proton pump inhibitors in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease.
Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 (suppl 1) : 15-25
108. Sontag SJ.
Rolling review : gastro-oesophageal reflux disease.
Aliment Pharmacol Ther 1993 ; 7 : 293-312
109. de Boer WA, Tytgat GNJ.
Review article : drug therapy for reflux oesophagitis.
Aliment Pharmacol Ther 1994 ; 8 : 147-157
110. Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Meuwissen SGM.
Pharmacological management of gastro-oesophageal reflux disease.
Drugs 1995 ; 49 : 695-710
111. Tytgat GNJ, Nicholai JJ, Reman FC.
Efficacy of different doses of cimetidine in the treatment of reflux esophagitis. A review of three large, double-blind, controlled trials.
Gastroenterology 1990 ; 99 : 629-634
112. Halvolsern L, Lee FI, Wesdorp ICE, Johnson NJ, Mills JG, Wood JR.
Acute treatment of reflux esophagitis : a multicentre study to compare 150 mg ranitidine twice daily with 300 mg ranitidine at bedtime.
Aliment Pharmacol Ther 1989 ; 3 : 171-181

113. Bauerfeind P, Cilluffo T, Emde C, Fimmel C, Kohler W, Gasser T, Blum AL.
Reduction of gastric acidity with ranitidine or famotidine : early evening dosage is more effective than late evening dosage.
Digestion 1987 ; 37 : 217-222
114. Johnson NJ, Boyd EJS, Mills JG, Wood JR.
Acute treatment of reflux oesophagitis : a multicentre trial to compare 150 mg ranitidine b.d. with 300 mg ranitidine q.d.s.
Aliment Pharmacol Ther 1989 ; 3 : 259-266
115. Roufail W, Belsito A, Robinson M, Barish C, Rubin A, the Glaxo Erosive Esophagitis Study Group.
Ranitidine for erosive oesophagitis : a double-blind, placebo-controlled study.
Aliment Pharmacol Ther 1992 ; 6 : 597-607
116. Euler AR, Murdock RH, Wilson TH, Silver MT, Parker SE, Powers L.
Ranitidine is effective therapy for erosive esophagitis.
Am J Gastroenterol 1993 ; 88 : 520-524
117. Wesdorp ICE (GERD).
Famotidine in gastro-oesophageal reflux disease.
Hepato-gastroenterol 1992 ; 39 (suppl 1) : 24-26
118. Robinson M, Decktor DL, Stone RC, Pevelery M, Barden P, Moyer R, Holt S, Root J, Hufnagel K, Humphries TJ, Berlin RD, the famotidine / GERD.
Famotidine (20 mg) b.d. relieves gastro-oesophageal reflux symptoms in patients without erosive oesophagitis.
Aliment Pharmacol Ther 1991 ; 5 : 631-643
119. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, Bradstreet DC, Walton-Bowen KL, Zaidi S, the USA Merk Gastroesophageal Reflux Disease Study Group.
Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study.
Arch Intern Med 1991 ; 151 : 2394-2400
120. Simon TJ, Berlin RG, Tipping R, Gilde L, the Famotidine Erosive Esophagitis Study Group.
Efficacy of twice daily doses of 40 or 20 milligrams famotidine or 150 milligrams ranitidine for treatment of patients with moderate to severe erosive esophagitis.
Scand J Gastroenterol 1993 ; 28 : 375-380
121. Quick RFP, Cooper MJ, Gleeson M, Hentschel E, Schuetze K, Kingston RD, Mitchell M.
A comparison of two doses of nizatidine versus placebo in the treatment of reflux oesophagitis.
Aliment Pharmacol Ther 1990 ; 4 : 201-211
122. Cloud ML, Walter W, Offen WW, the Nizatidine Gastroesophageal Reflux Disease Study Group.
Nizatidine versus placebo in gastroesophageal reflux disease. A six week, multicenter, randomized, double-blind comparison.
Dig Dis Sci 1992 ; 37 : 865-874
123. Hetzel DJ, Dent J., Reed WD, Narielvala FM, MacKinnon M, McCarthy JH, Mitchell B, Beveridge BR, Laurence BH, Gibson GG, Grant AK, Shearman DJG, Whitehead R, Buckle PJ.
Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole.
Gastroenterology 1988 ; 95 : 903-912

124. Blum AL.

Treatment of acid-related disorders with gastric acid inhibitors : the state of the art.

Digestion 1990 ; 47 (suppl 1) : 3-10

125. Robinson M, Sahba B, Avner D, Jhalas N, Greski-Rose PA, Jennings DE.

A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive oesophagitis.

Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 : 25-31

126. Koop H, Schepp W, Dammann HG, Schneider A, Lühmann R, Classen M.

Comparative trial of pantoprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis.

Results of a German multicenter study.

J Clin Gastroenterol 1995 ; 20 : 192-195

127. Mössner J, Hölscher AH, Herz R, Schneider A.

A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis : a multicentre trial.

Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 : 321-326

128. Bate CM, Green JRB, Axon ATR, Murray FE, Tildesley G, Emmas CE, Taylor MD.

Omeprazole is more effective than cimetidine for the relief of all grades of gastro-oesophageal reflux disease-associated heartburn, irrespective of the presence or absence of endoscopic oesophagitis.

Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 755-763

129. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML.

Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice.

Scand J Gastroenterol 1997 ; 32 : 965-973

130. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH.

Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastro-oesophageal disease : a meta-analysis.

Gastroenterology 1997 ; 112 : 1798-1818

131. Sontag SJ, Hirschowitz BI, Holt S, Robinson MG, Behar J, Berenson MM, McCullough A, Ippoliti AF, Richter JE, Ahtaridis G, McCallum RW, Pambianco DJ, Vlahcevic RZ, Johnson DA, Collen MJ, Lyon DT, Humphries TJ, Cagliola A, Berman RS.

Two doses of omeprazole versus placebo in symptomatic erosive esophagitis : the U.S. multicenter study.

Gastroenterology 1992 ; 102 : 109-118

132. Bate CM, Booth SN, Crowe JP, Hepworth-Jones B, Taylor MD, Richardson PDI..

Does 40 mg omeprazole daily offer additional benefit over 20 mg daily in patients requiring more than 4 weeks of treatment for symptomatic reflux oesophagitis ?

Aliment Pharmacol Ther 1993 ; 7 : 501-507

133. Bardhan KD, Hawey CJ, Long RG, Morgan AG, Wormsley KG, Moules ID, Brocklebank D, the UK Lansoprazole Clinical Research Group.

Lansoprazole versus ranitidine for the treatment of reflux esophagitis.

Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 91 : 145-151

134. Hatlebakk JG, Berstad A, Carling L, Svedberg LE, Unge P, Ekstrom P.
Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux esophagitis. Results of a Scandinavian multicentre trial.
Scand J Gastroenterol 1993 ; 28 : 224-228
135. Corinaldesi R, Valentini M, Belaïche J, Colin R, Geldof H, Maier C, and the European Pantoprazole Study Group.
Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis : a European multicentre study.
Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 : 667-671
136. Petite JP et groupe multicentrique.
Efficacité comparée du lansoprazole et l'oméprazole dans le traitement de l'oesophagite peptique.
Med Chir Dig 1995 ; 24 : 291-294
137. Castell DO, Richter JE, Robinson M, Sontag SJ, Haber MM, the Lansoprazole Group.
Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis..
Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 1749-1757
138. Mee AS, Rowley JL and the lansoprazole clinical research group.
Rapid symptom relief in reflux esophagitis : a comparison of lansoprazole and omeprazole.
Aliment Pharmacol Ther 1996 ; 10 : 757-763
139. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, Junghard O, Lauritsen K, Lundell L, Pedersen SA, Stubberöd A.
Heartburn without oesophagitis : efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response.
Scand J Gastroenterol 1997 ; 32 : 974-979
140. Dupas JL, Houcke P, Giret-d'Orsay G, Samoyeau R, the CREGG Study Group.
Pantoprazole versus lansoprazole in patients with reflux esophagitis meta analysis of two French study.
Digestion 1998 ; 59 (suppl 3) : 604 (abstract)
141. Vicari F, Belin J, Marek L and the CREGG study group.
Pantoprazole 40 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of reflux esophagitis : results of a French multicentric double blind comparative trial.
Digestion 1998 ; 59 (suppl 3) : 608 (abstract)
142. Bardhan KD, Morris P, Thompson M, Dhande DS, Hinchliffe RFC, Jones RB, Daly MJ, Carroll NJH.
Omeprazole in the treatment of erosive oesophagitis refractory to high dose cimetidine and ranitidine.
Gut 1990 ; 31 : 745-749
143. Robinson M, Campbell DR, Sontag S, Sabesin SM.
Treatment of erosive reflux esophagitis resistant to H₂-receptor antagonist therapy. Lanzoprazole, a new proton pump inhibitor.
Dig Dis Sci 1995 ; 40 : 590-597
144. Earnest DL, Dorsch E, Jones J, Jennings DE, Greski-Rose PA.
A placebo-controlled dose-ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis.
Am J Gastroenterol 1998 ; 93 : 238-243

145. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B.
Treating the symptoms of gastro-esophageal reflux disease : a double-blind comparison of omeprazole and cisapride.
Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 765-773
146. Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Janssen JBMJ., Lamers CBHW, Nelis F, Snel P, Lückers A, Dekkers CPM, Havu N, Meuwissen SGM.
Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis : efficacy and safety.
Ann Intern Med 1994 ; 121 : 161-167
147. Hetzel DJ.
Controlled clinical trials of omeprazole in the long-term management of reflux disease.
Digestion 1992 ; 51 (suppl 1) : 35-42
148. Hatlebakk JG, Berstad A.
Lansoprazole 15 and 30 mg daily in maintaining healing and symptom relief in patients with reflux oesophagitis.
Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 365-372
149. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Copeman MB, Turbitt ML.
Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux disease. A placebo-controlled evaluation of 10 milligrams omeprazole once daily in general practice.
Scand J Gastroenterol 1997 ; 32 : 627-632
150. Bate CM, Booth SN, Crowe JP, Mountfort RA, Keeling PWN, Hepworth-Jones B, Taylor MD, Richardson PDI, the Solo Investigator Group.
Omeprazole 10 mg or 20 mg once daily in the prevention of recurrence or reflux oesophagitis.
Gut 1995 ; 36 : 492-498
151. Hallerbäck B, Unge P, Carling L, Edwin B, Glise H, Havu N, Lyrenas E, Lundberg K, the Scandinavian Clinics For United Research Group.
Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis.
Gastroenterology 1994 ; 107 : 1305-1311
152. Bardhan KD, Cherian P, Vaishnavi A, Jones RB, Thompson M, Morris P, Brooks A, D'Silva J, Gillon KRW, Wason C, Patterson J, Polak J, Bishop A.
Erosive oesophagitis : outcome of repeated long term maintenance treatment with low dose omeprazole 10 mg or placebo.
Gut 1998 ; 43 : 458-464
153. Carlsson R, Galmiche JP, Dent J, Lundell L, Frison L.
Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs : a meta-analysis of long-term omeprazole trials.
Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 473-482
154. Zeitoun P, Barbier P, Cayphas JP, Isal JP, Carlsson R.
Comparison of two dosage regimens of omeprazole -10 mg once daily and 20 mg weekends- as prophylaxis against recurrence of reflux esophagitis.
Hepato-gastroenterol 1989 ; 36 : 279-280

155. Dent J, Yeomans ND, Mackinnon M, Reed W, Narielvala FM, Hetzel DJ, Solcia E, Shearman DJC. Omeprazole versus ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis. A controlled double-blind trial of their efficacy and safety.
Gut 1994 ; 35 : 590-598
156. Lundell L.
Acid suppression in the long-term treatment of peptic stricture and Barrett 's oesophagus.
Digestion 1992 ; 51 (suppl 1) : 49-58
157. Koelz HR, Birchler R, Bretholz A, Bron B, Capitaine Y, Delmore G, Fehr HF, Fumagalli I, Gehrig J, Gonvers JJ, Halter F, Hammer B, Kayasseh L, Kobler E, Miller G, Müntz G, Pelloni S, Realini S, Schmid P, Voirol M, Blum AL.
Healing and relapse of reflux esophagitis during treatment with ranitidine.
Gastroenterology 1986 ; 91 : 1198-1205
158. Simon TJ, Roberts WG, Berlin RG, Hayden LJ, Berman RS, Reagen JE.
Acid suppression by famotidine 20 mg twice daily or 40 mg twice daily in preventing relapse of endoscopic recurrence of erosive esophagitis.
Clin Ther 1995 ; 17 : 1147-1156
159. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, Di Mario F, Battaglia G, Mela GS, Pilotto A, Plebani M, Davi G.
A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis.
N Engl J Med 1995 ; 333 : 1106-1110
160. Hurlimann S, Abbhül B, Inauen W, Halter F.
Comparison of acid inhibition by either oral high-dose ranitidine or omeprazole.
Aliment Pharmacol Ther 1994 ; 8 : 193-201
161. Conférence de consensus : texte des experts. Boyer J.
Traitement des formes compliquées du reflux gastro-oesophagien.
Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : S194-S201
162. Schenk BE, Kuipers EJ, Klindenberg-Knol EC, Festen HPM, Jansen EH, Tuynman HARE, Schrijver M, Dieleman LA, Meuvissen SGM.
Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease.
Am J Med 1997 ; 92 : 1997-2000
163. Schindlbeck NC, Klauser AG, Voderholzer WA, Müller-Lissner SA.
Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease.
Arch Intern Med 1995 ; 155 : 1808-1812
164. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliver RE.
The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with non-cardiac chest pain.
Gastroenterology 1998 ; 115 : 42-49
165. Johnsson F, Weywadt L, Solhang JH, Hernquist H, Bengtsson L.
One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease.
Scand J Gastroenterol 1998 ; 33 : 15-20

166. Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence.
Prévention des hémorragies gastro-duodénales de stress.
Réan Soins Intens Med Urg 1988 ; 4 : 241-245
167. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, Winton TL, Rutledge F, Todd TJR, Roy P, Lacroix J, Griffith L, Willan A, the Canadian Critical Care Trials Group.
Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients.
N Engl J Med. 1994 ; 330 : 377-381
168. Smythe MA, Zarowitz BJ.
Changing perspectives of stress gastritis prophylaxis.
Ann Pharmacol Ther 1994 ; 28 : 1073-1085
169. Tryba M.
Sucralfate versus antacids or H₂-antagonists for stress ulcer prophylaxis. A meta-analysis on efficacy and pneumonia rate.
Crit Care Med 1991 ; 19 : 942-949
170. Cook DJ, Witt LG, Cook RJ, Guyatt GH.
Stress ulcer prophylaxis in the critically ill : a meta-analysis .
Am J Med 1991 ; 91 : 519-527
171. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M.
Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses.
JAMA 1996 ; 275 : 308-314
172. Cook D, Guyatt G, Marshall D, Leasa D, Fuller H, Hall R, Peters S, Rutledge F, Griffith L, McLellan A, Wood G, Kirby A, the The Canadian Critical Care Trials Group.
A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation.
N Engl J Med 1998 ; 338 : 791-797
173. Feldman M, Burton ME.
Histamine 2-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases.
N Eng J Med 1990 ; 323 : 1749-1755
174. Nash J, Lambert L, Deakin M.
Histamine H₂-receptor antagonists in peptic ulcer disease. Evidence for a prophylactic use.
Drugs 1994 ; 47 : 862-871
175. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A, Hyltander A, Söderlund C, Eriksson S, Fernström P.
Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding.
Scand J Gastroenterology 1997 ; 32 : 328-333
176. Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, Boesby S, Snel P, Vreeburg EM, Ericksson S, Femström P, Hasselgren G.
Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers.
Scand J Gastroenterol 1997 ; 32 : 320-327

177. Macri G, Milani S, Surrenti E, Passaleva MT, Salvadori G, Surrenti G.
Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding : a long-term follow-up study.
Am J Gastroenterol 1998 ; 93 : 925-927
178. Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G, Crean G, Freston J, Gugler R, Malagelada J, Nyren O, Petersen H, Piper D.
Management of dyspepsia : report of working party
Lancet 1988 ; i : 576-579
179. Holtmann G, Goebell H, Talley NJ.
Dyspepsia in consulters and non-consulters : prevalence, health-care seeking behaviour and risk factors
Eur J Gastroenterol Hepatol 1994 ; 6 : 917-924
180. Talley NJ, Silverstein MD, Agréus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G.
AGA technical review : evaluation of dyspepsia.
Gastroenterology 1998 ; 114 : 582-595
181. Knill-Jones RP.
Geographical differences in the prevalence of dyspepsia.
Scan J Gastroenterol 1991 ; 26 (suppl 182) : 17-24
182. Bytzer P.
Diagnosing dyspepsia : any controverses left ?
Gastroenterology 1996 ; 110 : 302-306
183. Veldhuyzen Van Zanten SJO, Cleary C, Talley NJ, Peterson TC, Nyren O, Bradley LA, Verlinden M, Tytgat GNJ.
Drug treatment of functional dyspepsia : a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials.
Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 660-673
184. Whitaker MJ, Brun J, Carelli F, the International Gastro Primary Care Group.
Controversy and consensus in the management of upper gastrointestinal disease in primary care.
Int J Clin Pract 1997 ; 51 : 239-243
185. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P, Duckworth M, Räisänen P, Pap A, Kordecku H, Schmid V.
Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia : double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies).
Aliment Pharmacol Ther 1998 ; 12 : 1055-1065
186. Armstrong D.
Helicobacter pylori infection and dyspepsia
Scan J Gastroenterol 1996 ; 31 (suppl 215) : 38-47
187. McNulty CMA, Gearty JC, Crump B, Davis M, Donovan IA, Melikian V, Lister DM, Wise R.
Campylobacter pyloridis and associated gastritis : investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate.
BMJ 1986 ; 293 : 645-649

188. The Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and the Johns Hopkins Universities, Morgan D., Kraft W., Bender M., Pearson A.
Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*.
Gastroenterology 1988 ; 95 : 1178-1184
- 189 Glupczynski Y, Burette A, Labbe M, Deprez C, de Reuck M, Deltenre M.
Campylobacter pylori-associated gastritis : a double-blind placebo-controlled trial with amoxicillin
Am J Gastroenterol 1988 ; 83 : 365-372
190. Rokkas T, Pursey C, Uzoehina E, Dorrington L, Simmons NA, Filipe MI, Sladen GE.
Non-ulcer dyspepsia and short term De-Nol therapy : a placebo controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pylori*.
Gut 1988 ; 29 : 1386-1391
191. Lambert JR, Dunn K, Borromeo M, Korman MG, Hansky J.
Campylobacter pylori - a role in non-ulcer dyspepsia ?
Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (suppl 160) : 7-13
192. Loffeld RJLF, Potters HVJP, Stobberingh E, Flendrig JA, Van Spreuwel JP, Arends JW.
Campylobacter associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia a double-blind placebo controlled trial with colloidal bismuth subcitrate.
Gut 1989 ; 30 : 1206-1212
193. Kang JY, Tay HH, Wee A, Guan R, Math MV, Yap I.
Effect of colloidal bismuth subcitrate on symptoms and gastric histology in non-ulcer dyspepsia. A double blind placebo controlled study.
Gut 1990 ; 31 : 476-480
194. Kazi JI, Jafarey NA, Alam SM, Zuberi SJ, Kazi AM, Qureshi H, Ahmed W.
A placebo controlled trial of bismuth salicylate in *Helicobacter pylori* associated gastritis.
JAMA 1990 ; 40 : 154-156
195. Goh KL, Parasakthi N, Peh SC, Wong NW, Lo YL, Puthucheary SD.
Helicobacter pylori infection and non-ulcer dyspepsia : the effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate.
Scand J Gastroenterol 1991 ; 26 : 1123-1131
196. Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C.
Eradicating *Helicobacter pylori* and symptoms of non-ulcer dyspepsia.
BMJ 1991 ; 303 : 1238-1240
197. Holcombe C, Thom C, Kaluba J, Lucas SB.
Helicobacter pylori clearance in the treatment of non-ulcer dyspepsia
Aliment Pharmacol Ther 1992 ; 6 : 119-123
198. Nafeeza MI, Shahimi MM, Kudva MV, Ahmad H, Isa MR, Sood IM, Mazlam AZ, Jamal F, Suboh Y.
Evaluation of therapies in the treatment of *Helicobacter pylori* associated non-ulcer dyspepsia.
Singapore Med J 1992 ; 33 : 570-574

199. Vaira D, Holton J, Ainley C, Falzon M, Osborn J, D'Anna L, Romanos A, Chandrakumaran D, McNeil I. Double blind trial of colloidal bismuth subcitrate versus placebo in *Helicobacter pylori* positive patients with non-ulcer dyspepsia.
Ital J Gastroenterol 1992 ; 24 : 400-404
200. Westblom TU, Madan E, Subik MA, Duriex DE, Midkiff BR. Double-blind randomized trial of bismuth subsalicylate and clindamycin for treatment of *Helicobacter pylori* infection.
Scand J Gastroenterol 1992 ; 27 : 249-252
201. Frazzoni M, Lonardo A, Grisendi A, Della Casa G, Pulvirenti M, Ferrari AM, Di Gregorio C, Melini L. Are routine duodenal and antral biopsies useful in the management of "functional" dyspepsia? A diagnostic and therapeutic study.
J Clin Gastroenterol 1993 ; 17 : 101-108
202. Marshall BJ, Valenzuela JE, McCallum RW, Dooley CP, Guerrant RL, Cohen H, Frierson HF, Field LG, Jerdack GR, Mitra S. Bismuth subsalicylate suppression of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia : a double-blind placebo-controlled trial.
Dig Dis Sci 1993 ; 38 : 1674-1680
203. Talley NJ. A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia.
Gastroenterology 1994 ; 106 : 1174-1183
204. Talley NJ, Janssens J, Lauristen K. Long term follow-up of patients with non-ulcer dyspepsia after *Helicobacter pylori* eradication. A randomized double-blind placebo-controlled trial.
Gastroenterology 1997 ; 114 : A305
205. Blum AL, Talley NJ, O'Morain CA, Veldhuyzen Van Zanten S, Labenz J, Stolte M, Louw JA, Stubberöd A, Theodörs A, Sundin M, Bolling-Sternevald E, Junghard O, the Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin effect one Year after treatment (OCAY) Study Group. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia.
N Engl J Med 1998 ; 339 : 1875-1881
206. Koelz HR, Arnold R, Stolte M, Blum AL, the FROSCHE Study Group. Treatment of *Helicobacter pylori* does not improve symptoms of functional dyspepsia.
Gastroenterology 1998 ; 114, A182
207. Mc Coll K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, EL-Nujumi A, Wirz A, Kelman A, Penny C, Knill-Jones R, Hilditch A. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia.
N Engl J Med 1998 ; 339 : 1869-1874
208. Gilvarry J, Buckley M, Beattie M, Hamilton H, O'Morain CA. Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia.
Scand. J. Gastroenterol. 1997 ; 32 : 535-540

209. Trespi E, Broglia F, Villani L, Frocca R, Solcia E.
Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups. Their different clinical responses to gastritis healing after *Helicobacter pylori* eradication.
Scand. J. Gastroenterol. 1994 ; 29 : 884-888.
210. Bigard MA, Delchier JC, Riachi G, Thibault P, Barthelemy P.
One-week triple therapy using omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non ulcer dyspepsia : influence of dosage of omeprazole and clarithromycin.
Aliment Pharmacol Ther 1998 ; 12 : 383-388
211. Lamouliatte H, Cayla R.
Helicobacter pylori eradication with a one week triple therapy : meta-analysis of french studies.
Gastroenterol 1998 ; 114 : A194

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE

Adamek RJ, Opferkuch W, Pfaffenbach B, Wegener M.

Cure of *Helicobacter pylori* infection : Role of duration of treatment with omeprazole and amoxicillin.

Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 98-100

Agreus L, Talley N

Challenges in managing dyspepsia in general practice.

BMJ 1997 ; 315 : 1284-1288

Agreus L, Talley NJ.

Dyspepsia - current understanding and management.

Ann Rev Med 1998 ; 49 : 475-493

Bardhan KD, Cherian P, Jones RB, Vaishnavi A, Manek S, Bishop A, Polak J, Brooks A, Morris P, Thompson M, Silva J, Parkin S, Patterson J, Gillon KRW.

Histamine H₂ receptor antagonist-refractory oesophagitis : the efficacy of long-term omeprazole maintenance treatment.

Ital J Gastroenterol Hepatol 1997 ; 29 : 515-519

Bate CM, Griffin M, Keeking PWN, Axon ATR, Dronfields MW, Chapman RWG, O'Donoghue D, Galam J, Croke J, Mountford RA, Watts DA, Taylor MD, Richardson PDI.

Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis.

Aliment Pharmacol Ther 1996 ; 10 : 547-555

Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, Pozzato P, Alampì G, Simoni P, Sottili S, Roda A, Roda E.

Short-term, low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*.

Eur J Gastroenterol Hepatol 1994 ; 6 : 773-777

Beales ILY, Davey NJ, Pusey CD, Lechler RI, Colam J.

Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis.

Lancet 1995 ; 346 : 381-382

Bell GD, Powell KU, Burridge SM, Bowden AF, Atoyebi W, Bolton GH, Jones PH, Brown C.

Rapid eradication of *Helicobacter pylori* infection.

Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 : 41-46

Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TH, Peek RM, Chyou PH, Stemmermann GN, Nomura A.
Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach.

Cancer Res 1995 ; 55 : 2111-2115

Breuer T, Kim JG, Gurer IE, Graham DP, Osato M, Genta RM, Graham DY.

Successful low-dose amoxicillin, metronidazole and omeprazole combination therapy in a population with a high frequency of metronidazole-resistant *Helicobacter pylori*.

Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 523-527

Broutet N, Tissot S, Cantet F, Tarral E, Lethuaire D, Mégraud F.

What is the magnitude of *Helicobacter pylori* infection in patients consulting gastroenterologists in France ?

Gut 1996 ; 39 : A85

Bruley des Varannes S, Galmiche JP, Bernades P, Bader JP.

Douleurs épigastriques et régurgitations : épidémiologie descriptive dans un échantillon représentatif de la population française adulte.

Gastroenterol Clin Biol 1988 ; 12 : 721-728

Carrère MO, Auquier P, Poynard T, Sambuc R.

Aspect médico-économiques du traitement de l'ulcère duodénal : du traitement antisécrétoire à l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Gastroenterol Clin Biol 1995 ; 19 : 1023-1030

Cayla R, Lamouliatte H, Megraud F, Quinton A.

Primary resistance of *Helicobacter pylori* strains to metronidazole and to clarithromycin in France in 1993.

Gastroenterology 1994 ; 106 : A61

Conférence de consensus : texte des experts. Buckley M, O'Morain C.

Quand faut-il éradiquer *Helicobacter pylori* ?

Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : S95-S102

Cook DJ, Reeve BK, Scholes LC,

Histamine 2-receptor antagonists and antacids in the critically ill population. Stress ulceration versus nosocomial pneumonia.

Infect Control Hosp Epidemiol 1994 ; 15 : 437-442

Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJS, Logan RFA, Long RG, Walt RP.

Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding : randomised double blind controlled trial.

BMJ 1992 ; 304 : 143-147

De Korwin JD,

Traitement du reflux gastro-oesophagien : faut-il prendre en compte l'infection à *Helicobacter pylori* ?

Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : S121-S129

De Korwin JD, Lozniewski A.

Le traitement de l'infection par *Helicobacter pylori*.

La Presse Médicale 1996 ; 25 : 1917-1922

De Korwin JD.

Dyspepsie non ulcéreuse et infection à *Helicobacter pylori*.

Helicobacter pylori 1997 ; 2 : 35-63

De Koster E.

Adverse events of *Helicobacter pylori* eradication : long term negative consequences of *Helicobacter pylori* eradication

Acta Gastroenterol Belg 1998 ; 61 : 350-351

Dixon MF, Genta RM, Yardley J, Correa P

Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system

Am J Surg Pathol 1996 ; 20 : 1161-1181

Dykhuisen RS, Fraser A, Mc Kenzie H, Golden M, Leifert C, Benjamin N.

Helicobacter pylori is killed by nitrite under acidic conditions

Gut 1998 ; 42 : 334-337

Frazzoni M, Lonardo A, Grisendi A, Della Casa G, Pulvirenti M, Ferrari AM Di Gregorio C, Melini L.

Are routine duodenal and antral biopsies useful in the management of "functional" dyspepsia ? A diagnostic and therapeutic study.

J Clin Gastroenterol 1993 ; 17 : 101-108

Galmiche JP, Scarpignato C.

Esophageal pH monitoring.

Front Gastrointest Res 1994 ; 22 : 71-108

Galmiche JP, Letessier E, Scarpignato C.

Fortnightly review. Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults.

BMJ 1998 ; 316 : 1720-1723

Gillen D, El-Omar EM, Wirz AA, Ardill JES, McColl KEL.

The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from *Helicobacter pylori*-infected healthy subjects.

Gastroenterology 1998 ; 114 : 50-57

Glupczynski Y, Andersen LP, Lopez Brea M, Megraud F.

Toward standardisation of antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* : Preliminary Results by a European Multicentre Study Group.

Gut 1998 ; 43 : A47

Glupczynski Y.

Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* : a global overview.

Acta Gastroenterol Belg 1998 ; 61 : 357-366

Goves J, Oldring JK, Kerr D, Dallara RG, Roffe EJ, Powell JA, Taylor MD.

First line treatment with omeprazole provides an effective and superior alternative strategy in the management of dyspepsia compared to antacid/alginate liquid : a multicentre study in general practice

Aliment Pharmacol Ther 1998 ; 12 : 147-157

Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA

Treatment to *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease.

Scand J Gastroenterol 1993 ; 28 : 939-942

Grosso C, Rossi A, Gambitta P, Bini M, Zanasi G, Pirone Z, Arcidiacono R.

Non-bleeding visible vessel treatment : perendoscopic injection therapy versus omeprazole infusion.

Scand J Gastroenterol 1995 ; 30 : 872-875

Harris AW, Gummett PA, Phull PS, Jacyna MR, Misiewicz JJ, Baron JH.

Recurrence of duodenal ulcer after *Helicobacter pylori* eradication is related to high acid output.

Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 331-334

Harris RA, Kuppermann M.

Prevention of recurrences of erosive reflux esophagitis : a cost-effectiveness analysis of maintenance proton pump inhibition.

Am J Med 1997 ; 102 : 78-88

Hatlebakk JG, Berstad A.

Prognostic factors for relapse of reflux oesophagitis and symptoms during 12 months of therapy with lansoprazole.

Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 32 : 627-632

Hazell SL, Daskalopoulous G, Mitchell HM, Massey D.

Lansoprazole and amoxicillin : observation on the treatment of *Helicobacter pylori* infection.

J Gastroenterol Hepatol 1997 ; 12 : 93-99

Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemeč H, Schütze K, Taufer M, Wurzer H.

Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer.

N Engl J Med 1993 ; 328 : 308-312

Holtmann G, Layer P, Goebell H.

Proton-pump inhibitors or H₂-receptor antagonists for *Helicobacter pylori* eradication - a meta-analysis.

Lancet 1996 ; 347 : 763-

Iskedjian M, Einarson TR.

Meta-analyses of cisapride, omeprazole and ranitidine in the treatment of GORD. Implication for treating patient subgroups.

Clin Drug Invest 1998 ; 1 : 9-18

Kahrilas PJ.

Gastro-oesophageal reflux disease.

JAMA 1996 ; 276 : 983-988

Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G.

Helicobacter pylori infection is the major risk factor for atrophic gastritis

Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 959-962

Kemmer TP, Dominguez-Munoz JE, Klingel H, Zemmler T, Kuhn K, Malfertheiner P.

The association between non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection.

Eur J Gastroenterol Hepatol 1994 ; 6 : 571-577

Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM, Sodi JS.

A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer.

N Engl J Med 1997 ; 336 : 1054-1058

Kimura K, Satoh K.

What remaining questions regarding *Helicobacter pylori* and associated diseases should be addressed by future research ?

Gastroenterology 1997, 113 : S155-S157

Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HPM, Liedman B, Lamers CBHW, Jansen JBNJ, Dalenback J, Snel P, Nelis GF, Meuwissen SGM.

Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication.

N Engl J Med 1996 ; 334 : 1018-1022

Labenz J, Leverkus F, Börsch G.

Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection

Scand J Gastroenterol 1994 ; 29 : 1070-1075

Labenz J, Peitz U, Leusing C, Tillenburg B, Blum AL, Börsch G.

Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding : a prospective randomised controlled study.

Gut 1997 ; 40 : 36-41

Labenz J, Beker JA, Dekkers CPM, Farley A, Klör HU, Jönsson A.

Doubling the omeprazole dose (40 mg b.d. vs. 20 mg b.d.) in dual therapy with amoxycillin increases the cure rate of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients.

Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 515-522

Lam SK, Ching CK, Lai KC, Wong BCY, Lai CL, Chan CK, Ong L.

Does treatment of *Helicobacter pylori* with antibiotics alone heal duodenal ulcer ? A randomised double blind placebo controlled study.

Gut 1997 ; 41 : 43-48

Lam SJ, Talley NJ

Report of the 1997 Asia Pacific consensus conference on the management of *Helicobacter pylori* infection.

J Gastroenterol Hepatol 1998 ; 13 : 1-12

Lamouliatte H.

Adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication : role of lansoprazole in clinical studies.

J Clin Gastroenterol 1995 ; 20 : S28-S31

Lamouliatte H, The Aquitaine-Gastro Association, de Mascarel A, Mégraud F, Samoyeau R.

Double-blind study comparing once daily versus twice daily dosage of PPI with amoxicillin-clarithromycin for *Helicobacter pylori* cure.

Gut 1997 ; 41 : A93

Lanas A, Artal A, Blàs JM, Arroyo MT, Lopez-Zaborras J, Sàinz R.

Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer.

J Clin Gastroenterol 1995 ; 21 : 103-106

Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO.

A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients.

J Trauma 1998 ; 44 : 527-533

Lee J, O'Morain

Consensus of confusion : a review of existing national guidelines on *Helicobacter pylori*-related disease.

Eur J Gastroenterol Hepatol 1997 ; 9 : 527-531

Lee J, O'Morain C

Who should be treated for *Helicobacter pylori* infection ? a review of consensus conferences and guidelines.
Gastroenterology 1997 ; 113 : S99-S106

Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE.

Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis.
Dig Dis Sciences 1997 ; 42 : 1255-1259

Lin HJ, Lo WC, Perng CL, Wang K, Lee F-Y.

Can optimal acid suppression prevent rebleeding in peptic ulcer patients with a non-bleeding visible vessel : a preliminary report of a randomized comparative study.
Hepato gastroenterol 1997 ; 44 : 1495-1499

Lind T.

Beneficial effects of I.V. omeprazole (ome) in patients with peptic ulcer bleeding.
Gastroenterology 1995 ; 108 : A150

Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ.

Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux : a population-based study in Olmsted county, Minnesota.
Gastroenterology 1997 ; 112 : 1448-1456

Lundell L, Havu N, Andersson A, Miettinen P, Mirvold HE, Pedersen SA.

Gastritis development and acid suppression therapy revisited. Results of a randomised clinical study with long-term follow-up.
Gastroenterology 1997 ; 112 : A28

Luzza F, Imeneo M, Maletta M, Paluccio G, Nistico S, Perticone F, Foca A, Pallone F.

Suggestion against an oral-oral route of transmission for *Helicobacter pylori* infection.
Dig Dis Sci 1998 ; 43 : 1488-1492

McCalindon ME, Taylor JSW, Ryder SD.

The long-term management of patients with bleeding duodenal ulcers.
Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 505-510

McCarthy C, Patchett S, Collins RM, Beattie S, Keane C, O'Morain C.

Long-term prospective study of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia..
Dig Dis Sci 1995 ; 40 : 114-119

Mckenna CJ, Mills JG, Goodwin C, Wood JR.

Combination of ranitidine and cisapride in the treatment of reflux esophagitis.
Eur J Gastroenterol Hepatol 1995 ; 7 : 817-822

Malaty H, El-Zimaity HMT, Genta RM, Cole RA, Graham DY.

High-dose proton pump inhibitor plus amoxicillin for the treatment or retreatment of *Helicobacter pylori* infection.
Aliment Pharmacol Ther 1996 ; 10 : 1001-1004

Marais A, Monteiro L, Lamouliatte H, Samoyeau R, Mégraud F.

Cag negative status of *Helicobacter pylori* is a risk factor for failure of PPI-based triple therapies in non-ulcer dyspepsia.

Gastroenterology 1998 ; 114 : A214

Markham A, McTavish D.

Clarithromycin and omeprazole as *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric disorders

Drugs 1996 ; 51 : 161-178

Mason I, Millar LJ, Sheikh RR, Evans WMI, Todd PL, Turbitt ML, Taylor MD.

The management of acid-related dyspepsia in general practice : a comparison of an omeprazole versus an antacid-alginate/ranitidine management strategy

Aliment Pharmacol Ther 1998 ; 12 : 263-271

Mégraud F, Doermann HP.

Clinical relevance of resistant strains of *Helicobacter pylori* : a review of current data.

Gut 1998 ; 43 : S61-S65

Mégraud F.

Le diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* plus que jamais d'actualité.

Gastroenterol Clin Biol 1998 ; 22 : 405-406

Midolo PD, Korman MG, Turnidge JD, Lambert JR.

Helicobacter pylori resistance to tetracycline.

Lancet 1996 ; 347 : 1194-1195

Moller H, Toftgaard C.

Gastric cancer occurrence in patients previously treated for peptic ulcer disease.

Eur J Gastroenterol Hepatol 1994 ; 6 : 1104-1110

Munoz N, Pisani P.

Helicobacter pylori and gastric cancer.

Eur J Gastroenterol Hepatol 1994 ; 6 : 1097-1103

Pace F, Maconi G, Molteni P, Minguzzi M, Bianchi Porro G.

Meta-analysis of the effect of placebo on the outcome of medically treated reflux esophagitis.

Scand J Gastroenterol 1995 ; 30 : 101-105

Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV.

Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists.

Gastroenterology 1992 ; 102 : 41-46

Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C.

Eradicating *Helicobacter pylori* and symptoms of non-ulcer dyspepsia.

BMJ 1991 ; 303 : 1238-1240

Patel P, Khulusi S, Mendall MA, Lloyd R, Jazrawi R, Maxwell JD, Northfield TC.

Prospective screening of dyspeptic patients by *Helicobacter pylori* serology.

Lancet 1995 ; 346 : 1315-1318

Peek RM, Blaser M.J.

Pathophysiology of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and peptic ulcer disease.

Am J Med 1997 ; 102 : 200-207

Pinilla JC, Oleniuk FH, Reed D, Malik B, Lavery WH.

Does antacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients ?

Crit Care Med 1985 ; 13 : 646-650

Pipkin GA, Williamson R, Wood JR.

Review article : one-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*.

Aliment Pharmacol Ther 1998 ; 12 : 823-837

Poynard T, Ottignon Y, Pauphilet C, Agostini H.

Evaluation par un essai randomisé de l'utilité de l'endoscopie après le traitement d'une poussée d'oesophagite non-sévère.

Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 21 : 497-502

Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chioloro R, Schaller MD, Perret C, Spinnler O, Blondel J, Siegrist H, Saghafi L, Blanc D, Francioli P.

Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial.

Ann Intern Med 1994 ; 120 : 653-662

Reed PI, Johnston BJ.

Treatment of *Helicobacter pylori* infection.

Biomed Pharmacother 1997 ; 51 : 13-21

Rokkas T., Pursey C., Uzoechina E., Dorrington L., Simmons N.A., Filipe M.I., Sladen G.E.

Non-ulcer dyspepsia and short term de-nol therapy : a placebo controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pylori*.

Gut 1988 ; 29 : 1386-1391

Russo A, Dattilo M.

Betdime administration of lansoprazole does not modify its greater efficacy versus ranitidine in the acute and long-term treatment of duodenal ulcer. Results from a multicentre, randomised, double blind clinical trial.

Ital J Gastroenterol Hepatol 1997 ; 29 : 312-319

Saltzman JR, Zawack JK.

Therapy for bleeding ulcers.

N Engl J Med 1997 ; 336 : 1091-1093

Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, Kihira K, Takimoto T, Saifuku K, Kawata H, Tokumaru K, Kojima T, Seki M, Kenichi I, Fujioka T.

Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis.

Am J Gastroenterol 1998 ; 93 : 569-573

Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR.

Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding : a reappraisal.

Ann Intern Med 1987 ; 106 : 562-567

Silverstein MD, Petterson T, Talley NJ.

Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for *Helicobacter pylori* for dyspepsia : a decision analysis.

Gastroenterology 1996 ; 110 : 72-83

Soll AH. Consensus statement

Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines.

JAMA 1996 ; 275 : 622-629

Sontag SJ, Robinson M, Roufail W, Hirschowitz BI, Sabesin SM, Wu WC, Behar J, Peterson WL, Kranz KR, Tarnawuski A, Dayal Y, Berman R, Simon TJ.

Daily omeprazole surpasses intermittent dosing in preventing relapse of oesophagitis : a US multicentre double-blind study.

Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 373-380

Stolte M, Meining A, Schmitz JM, Alexandridis T, Seifert E.

Changes in *Helicobacter pylori* induced gastritis in the antrum and corpus during 12 months of treatment with omeprazole and lansoprazole in patients with gastro-oesophageal reflux disease.

Aliment Pharmacol Ther 1998 ; 12 : 247-253

Sung JJY, Leung WK, Suen R, Leung RNV, Chan FKL, Ling TKW, Lau JYW, Lee YT, Cheng AFB, Chung S.

One-week antibiotics versus maintenance acid suppression therapy for *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer bleeding.

Dig Dis Sci 1997 ; 42 : 2524-2528

Sung JJY, Chung SCS, Ling TKW, Yung MY, Leung VKS, Enders KW, Li MKK, Cheng AF, Li Akk.

Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*.

N Engl J Med 1995 ; 332 : 139-142

Talley NJ.

Review article : functional dyspepsia.-should treatment be targeted on disturbed physiology ?

Aliment Pharmacol Ther 1995 ; 9 : 107-115

The Maastricht consensus report.

Current european concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection.

Gut 1997 ; 41 : 8-13

Thomasson MH, Paysseur ES, Hakenewerth AM, Norton HJ, Mehta B, Reeves TR, Moore-Swartz MW, Robbins PI.

Nosocomial pneumonia in ventilated trauma patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, antacid, and ranitidine.

J Trauma 1996 ; 41 : 503-508

Tryba M, Cook D.

Current guidelines on stress ulcer prophylaxis.

Drugs 1997 ; 4 : 581-596

Vaira D, Stanghellini V, Menegatti M, Palli D, Corinaldesi R, Miglioli M.

Prospective screening of dyspeptic patients by *Helicobacter pylori* serology : a safe policy ?

Endoscopy 1997 ; 29 : 595-601

Van Der Ende A, Van Der Hulst RWM, Dankert J, Tytgat GNJ.
Reinfection versus recrudescence in *Helicobacter pylori* infection.
Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 55-61

Van Der Hulst RWM, Van Der Ende A, Homan A, Roorda P, Dankert J, Tytgat GNJ.
Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication.
Gut 1998 ; 42 : 166-169

Veldhuyzen Van Zanten SJO.
The role of *Helicobacter pylori* infection in non ulcer dyspepsia.
Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 63-69

Villako K, Kekki M, Maaros H, Sipponen P, Tammur R, Tamm A Keevallik R.
A 12-year follow-up study of chronic gastritis and *Helicobacter pylori* in a population-based random sample.
Scand J Gastroenterol 1995 ; 30 : 964-967

Walker SJ, Baxter ST, Morris AL, Sutton R.
Review article : controversy in the therapy of gastro-oesophageal reflux disease - long-term proton pump
inhibition of laparoscopic anti-reflux surgery ?
Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 249-260

Walsh JH, Peterson WL.
The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease.
New J Engl Med 1995 ; 333 : 984-991

Wermeille J, Zelger G and Cunningham M.
The eradication treatments of *Helicobacter pylori*.
Pharm World Sci 1998 ; 20 : 1-17