

# Helicobacter pylori et maladie ulcéreuse : cause absolue ou co-facteur physiopathologique majeur ?

Michel Mignon

**D**epuis le développement de la médecine moderne, et grâce au formidable impact des concepts révolutionnaires des découvreurs européens tels, en France, Xavier Bichat [1] et Claude Bernard, les médecins ont essayé d'aborder les maladies humaines selon trois lignes de raisonnement : l'histoire naturelle, la physiopathologie et, mieux encore, l'étiologie. Malheureusement, lorsqu'il s'agit de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale, le manque de connaissances définitives à propos de chacune de ces approches est évident [2] : (1) Concernant l'histoire naturelle de la maladie, tout ce qui est rétrospectif souffre d'insuffisances méthodologiques et techniques (pas de fibroscopie, suivi souvent incomplet et traitements partiellement efficaces et/ou non contrôlés), et tout ce qui est postérieur aux années 80 date des premiers grands essais contrôlés, souffre d'un recul encore insuffisant (au maximum un peu plus de dix ans) pour une maladie qui affecte, peut-être, les sujets atteints pour toute leur vie. (2) L'étiologie de la maladie ulcéreuse reste mystérieuse et est probablement toujours multifactorielle. La formidable explosion des recherches tant fondamentales que cliniques dans le domaine d'*Helicobacter pylori* (HP) tend à faire considérer aujourd'hui la maladie ulcéreuse

duodénale comme une maladie infectieuse ; c'est une hypothèse intéressante à de nombreux titres, en grande faveur auprès de nombreux gastroentérologues et donnant lieu à des recommandations thérapeutiques (conférence de consensus du NIH [3]). Cependant, toute conclusion définitive sur ce point est, à nos yeux, encore prématurée. En ce qui concerne la physiopathologie, à bien distinguer de l'étiologie, le schéma classique basé sur la rupture d'équilibre entre des facteurs d'agression, notamment acide, et des facteurs de défense de la muqueuse (*Tableau I*) reste probablement de mise. En effet, quel qu'en soit le *primum movens* - facteur « nerveux » vagal ou infestation par l'HP-, l'agression localisée de la muqueuse est considérée comme l'un des facteurs majeurs (*figure 1*) pour l'ulcère duodénal, le plus fréquent, au sein de la maladie ulcéreuse, avec 60 000 à 80 000 nouveaux cas par an en France. HP intervient ensuite pour fragiliser cette muqueuse devenue le siège d'une métaplasie pylorique. Le mécanisme de l'ulcérogénèse gastrique (15 000 à 20 000 nouveaux cas par an en France) est l'objet d'une moindre curiosité, mais on peut penser que les mécanismes physiopathologiques proposés pour la perte de substance duodénale sont, en partie, valables aussi pour l'ulcère gastrique, notamment en ce qui concerne les facteurs d'affaiblissement

des défenses de la paroi avec, surajouté dans l'ulcère gastrique, le rôle néfaste et fréquemment retrouvé de l'ingestion chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne le caractère focalisé de la lésion ulcéreuse (qui est rarement multifocal : *kissing* ulcère duodénal, ulcère gastrique associé à un ulcère duodénal), le mystère reste encore entier : ulcère situé au site d'éjection du flux acide (pylore, duodénum) ou à un point de « tension » entre muqueuse et système musculaire gastrique (ulcère de l'angle de la petite courbure gastrique) ? [4].

Faute de place, et compte tenu des possibles altérations que l'éradication d'HP pourrait induire à son endroit, l'histoire naturelle de la maladie ulcéreuse duodénale ne sera pas traitée ici ; nous renverrons le lecteur intéressé au *Working Team Report* en cours de publication [2].

Nous essayerons d'analyser de façon critique les données actuelles concernant l'étiologie et la physiopathologie de la maladie ulcéreuse duodénale et les conséquences thérapeutiques qui en découlent.

## L'étiologie de la maladie ulcéreuse humaine

Le *Tableau II* résume de façon schématique les arguments pour et

contre l'étiologie infectieuse de cette maladie humaine fréquente (approximativement 8 % de la population adulte masculine).

Une littérature abondante s'est faite le champion de l'étiologie infectieuse de l'ulcère gastro-duodénal, tant dans la littérature anglo-saxonne résumée par Tytgat *et al.* [5], pour ne citer que les auteurs les plus enthousiastes, que dans la littérature française, récemment mise à jour dans un supplément de la *Lettre de l'Infectiologue* [6]. Une littérature plus rare essaye de concilier les points de vue des « pyloristes » (tenants de l'étiologie infectieuse) et des « schwarziens » (tenants du rôle prédominant de l'acide, en référence à l'adage classique de Schwarz au début de ce siècle « pas d'acide, pas d'ulcère ») [2, 7-9]. Des épidémiologistes de l'université de Yale [10] ont appliqué à la relation infestation par HP/ulcère duodénal les principes dits de Sir Bradford Hill examinant : (1) la force de l'association ; (2) le gradient biologique, c'est-à-dire la relation unissant intensité de l'infestation à la fréquence de l'effet ; (3) la relation chronologique, c'est-à-dire la précession de l'infestation par HP par rapport à l'apparition de l'ulcère duodénal ; (4) enfin, les données expérimentales étudiant si la suppression de l'agent causal présumé prévient ou non l'apparition ou la réapparition de l'ulcère. Ces principes ont été testés par la méta-analyse des huit travaux cliniques qui, en 1991, comportaient au moins vingt-cinq malades chacun. Les conclusions de Rabe-neck et Ransohoff étaient négatives [10] ; pour eux, comme pour W.L. Peterson [8], l'association étroite entre HP et ulcère duodénal ne pouvait être considérée comme démontrant de façon formelle une relation de causalité. On peut, en revanche, admettre comme bien établi le fait que HP est responsable d'une gastrite aiguë puis chronique, plus ou moins diffuse, chez l'homme comme chez l'animal.

Une méta-analyse plus récente et plus complète de 44 travaux publiés dans la littérature anglo-saxonne a reconsidéré les quatre principes évoqués ci-dessus (*Tableau II*), plus celui de la spécificité (discuté plus loin) [11]. De cet article canadien, quelque peu abscons, où tableaux et

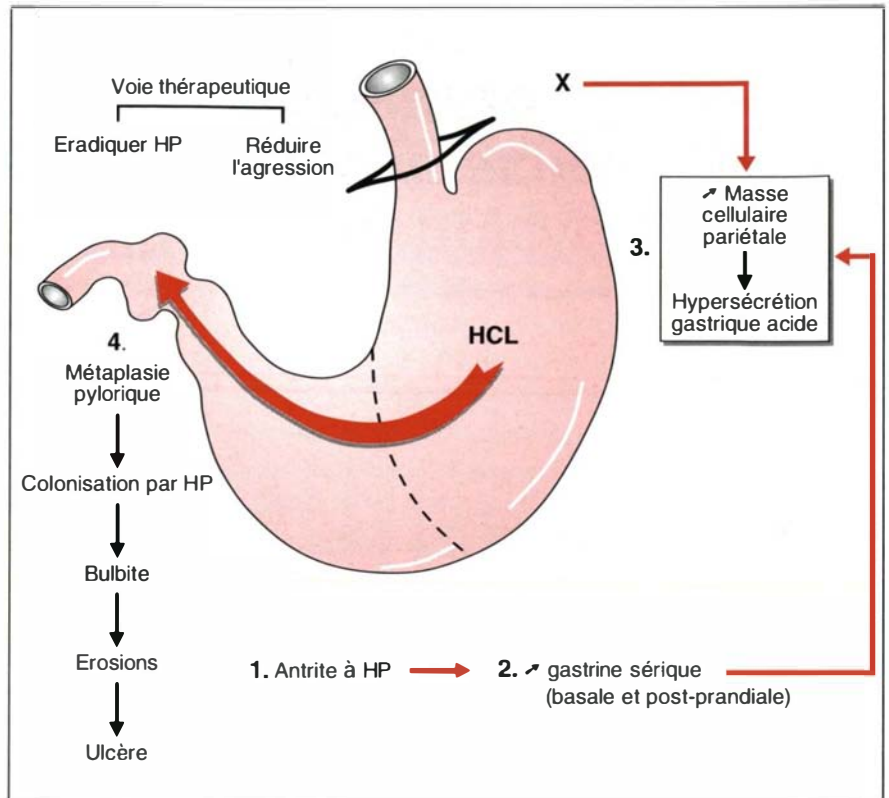


Figure 1. Schéma physiopathologique actuel pour l'ulcère duodénal. La première étape serait l'infestation gastrique, notamment antrale, par une bactérie, l'*Helicobacter pylori* (HP). X : nerf pneumogastrique.

Tableau I	
CONCEPT DE BASE DE L'ULCÉROGÈNESE GASTRO-DUODÉNALE : L'ULCÈRE EST LE RÉSULTAT, EN UN POINT DONNÉ DE LA MUQUEUSE, D'UNE RUPTURE D'ÉQUILIBRE ENTRE FACTEURS D'AGRESSION ET FACTEURS DE DÉFENSE	
Facteurs d'agression	Facteurs de défense**
Acide chlorhydrique Ferments protéolytiques Sels biliaires AINS - Acide acétylsalicylique <i>Helicobacter pylori</i> * Monoxydes d'azote (à fortes concentrations)	Cellules à mucus Gel glycoprotéinique de surface Bicarbonates d'origine muqueuse*** et intraluminaux Microvascularisation muqueuse Oxygénation muqueuse

\* *Helicobacter pylori* participerait aux facteurs d'agression de deux façons : directe, en fragilisant la muqueuse, indirecte, en augmentant la sécrétion gastrique acide.  
 \*\* La plupart des éléments de la défense muqueuse dépendraient en partie de la production locale de prostaglandines et constitueraient la barrière muqueuse de Hollander et Davenport.  
 \*\*\* Ceux-ci seraient diminués en cas d'infection par l'*Helicobacter pylori*.

texte ne sont pas toujours concordants, il ressort, toutefois, des conclusions très proches de celles de Rabe-neck et Ransohoff (quatre principes sur cinq sont en effet contre une relation de causalité entre HP et UD) : seule la force de l'association HP/UD apparaît aux auteurs être très en faveur d'une réelle relation.

Il reste de toute façon difficile, sans faire appel à d'autres facteurs (conditions socio-économiques, régimes alimentaires, facteurs génétiques, facteurs propres à l'HP), d'expliquer pourquoi l'infection par HP aboutit aussi bien à une gastrite profonde atrophique de l'antrum et une gastrite superficielle du fundus chez les sujets qui développent un ulcère duodénal, qu'à une gastrite atrophique diffuse chez ceux qui développent un ulcère, voire un cancer gastrique : adénocarcinome ou lymphome (*m/s n° 12, vol. 9, p. 1422*). Ainsi n'est pas validé le cinquième principe de Sir Bradford Hill également important : celui de la spécificité.

Reste l'argument avancé par beaucoup comme étant le plus fort en faveur d'une relation causale HP/ulcère duodénal, c'est-à-dire la réduction de fréquence des rechutes ulcéreuses

après éradication de HP ; c'est certainement un argument important, mais qui ne peut être réservé au seul agent infectieux puisque la suppression chirurgicale par vagotomie de la sécrétion acide et/ou sa réduction au-dessous du seuil où on n'observe pas d'ulcère duodénal [12] s'accompagnent, elles aussi, d'un taux extrêmement faible de récurrence ulcéreuse (moins de 2 % par an) [13]. Cet argument vaut pour ces deux approches thérapeutiques conduisant à penser que l'ulcère duodénal peut aussi bien être d'origine nerveuse qu'infectieuse.

Nous concluons que, pour l'instant, aucune étiologie précise de l'ulcère duodénal n'est encore sûre, HP pouvant être aussi bien en cause que l'«hypertonie vagale», à moins que les deux conjointement ne soient le plus souvent impliqués, hypothèse de loin la plus raisonnable dans l'état actuel de nos connaissances. Restent paradoxales la prévalence croissante avec le vieillissement de l'infestation par HP (1 % par année d'âge), la survenue usuelle à un âge plus précoce de l'ulcère duodénal (40 à 50 ans en moyenne) et la tendance, depuis plusieurs décennies, à la réduction de

l'incidence de l'ulcère duodénal [14]. Reste également difficile à expliquer l'extrême rareté des ulcères conjugués alors que 68 % des femmes de sujets HP+ sont elles aussi infestées selon Malaty *et al.* [15].

### Physiopathologie de l'ulcère duodénal

Elle est esquissée schématiquement sur la *figure 1* et concernerait la majorité des ulcères duodénaux.

L'élément essentiel de cette cascade physiopathologique est une élévation de la sécrétion gastrique acide (30 % à 35 % d'ulcéreux duodénaux ont une sécrétion acide, basale et stimulée, au-dessus des limites supérieures de la normale, et 35 % à 40 % occupent la moitié supérieure de la zone normale [12]). Même les plus ardents des «pyloristes» font maintenant de cette hypersécrétion gastrique acide l'élément clef de l'ulcérogenèse duodénale, dans la mesure où c'est elle qui créerait la métaplasie pylorique du duodénum [15], peut-être comme mécanisme de protection contre le flux gastrique acide y faisant irruption ; ce dernier apparaît augmenté, surtout dans les

Tableau II

#### RELATION DE CAUSALITÉ ENTRE ULCÈRE DUODÉNAL ET *HELICOBACTER PYLORI* (HP)

Arguments pour	Arguments contre
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Association étroite entre ulcère duodénal et infestation gastrique par HP</li> <li>• Association étroite entre ulcère duodénal et antrite et gastrite fundique superficielle</li> <li>• Association étroite entre ulcère duodénal et métaplasie pylorique duodénale</li> <li>• HP n'infecte que la muqueuse duodénale métaplasique</li> <li>• Antibiothérapie seule cicatrise l'ulcère duodénal dans la même proportion que la cimétidine</li> <li>• Antibiothérapie associée à des antisécrétoires accélère la cicatrisation de l'ulcère duodénal</li> <li>• Éradication de HP réduit de façon majeure la fréquence des rechutes endoscopiques d'ulcère duodénal [22]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Très grande prévalence de l'infestation par HP chez les sujets sans ulcère duodénal</li> <li>• Absence de parallélisme entre prévalence de l'infestation gastrique par HP et prévalence de l'ulcère duodénal</li> <li>• Métaplasie pylorique observée chez sujets normaux</li> <li>• Infestation gastrique par HP conduirait aussi bien à un ulcère gastrique, un cancer, un lymphome, un ulcère duodénal</li> <li>• Relations controversées entre densité de l'infestation antrale par HP, sévérité de l'inflammation et risque relatif d'ulcère duodénal</li> <li>• Médications non antibiotiques, non antisécrétoires, cicatrisent aussi ulcère duodénal, voire le placebo seul (jusqu'à 78%) [21]</li> <li>• La relation éradication de HP/absence de rechute ulcéreuse ne peut suffire à affirmer la causalité : la rechute après vagotomie est inférieure à 2 % par an</li> <li>• Absence de modèle animal ou humain d'ulcérogenèse liée à l'infestation par HP</li> </ul>

Tableau III

## VOIES THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES POUR LA PRÉVENTION DES RECHUTES DE L'ULCÈRE DUODÉNAL

Voies thérapeutiques	Efficacité (rechute endoscopique à un an*)	Handicaps	Indications
- Réduction sécrétoire chronique (traitement dit d'entretien)	- 13 % à 17 %** [22] - Pas d'effets secondaires	- Adhésion du malade difficile à long terme - Coût pour la société (en France 1 524 F/an)	Ulcère duodéal à risque de rechute fréquente (plus de 2 par an), ou grave [23]. Ulcère duodéal HP- ou après échec de l'éradication
- Éradication d'HP	- 0 % à 22 % ; médiane : 7-10 % - Rapport bénéfice/coût idéal quand éradication réussie et définitive [22]	- Effets secondaires de prévalence et de gravité variables selon le schéma thérapeutique	Pour les uns : systématique Pour les autres : - en cas d'ulcère HP+, à risque de rechute fréquente, ou résistant au traitement d'entretien - avant chirurgie
- Chirurgie de dénervation sélective du fundus gastrique (VSS***)	- 1,5 % à 2 % selon les auteurs [13] - Mortalité infime (0,2%) - Peu de morbidité	- Oblige à un acte anesthésique et chirurgical - Coût élevé au départ, supérieur à celui du traitement d'entretien pendant 10 à 15 ans	- Échec des deux alternatives thérapeutiques précédentes - Première intention éventuelle (sujet refusant un traitement médical ou incapable de le suivre)

\* La plupart des essais ne prennent en compte que les rechutes endoscopiques et pas les phénomènes douloureux.

\*\* Un certain nombre d'ulcères peuvent être indolents (notamment sous traitement d'entretien) ; à l'inverse, des poussées douloureuses brèves et intermittentes ne sont pas toujours accompagnées de lésion ulcéreuse.

\*\*\* Vagotomie supra-sélective, ultérieurement, probablement par cœlio-chirurgie.

périodes interdigestives, se déverse souvent rapidement à travers le pyllore et sa production apparaît mal freinée.

Au niveau duodéal, HP coloniserait, grâce à son équipement enzymatique et/ou ses toxines, les zones métaplasiques au niveau des cellules à mucus intruses et mettrait ainsi en route la séquence pathologique suivante : bulbite, érosions bulbaires, ulcère. Quelques travaux, en nombre encore insuffisant cependant, apportent des arguments en faveur de cette cascade. Le véritable problème est, en fait, de connaître la cause de l'hypersecretion gastrique acide et de son substratum pathologique : l'augmentation de la masse cellulaire pariétale, probablement aussi peptique car la protéolyse peptique participe aussi à l'ulcérogenèse [12].

Les deux éléments physiologiques de contrôle de la sécrétion gastrique acide, les vagues (X) et la gastrine, sont

candidats à ce rôle physiopathologique car ils exercent chacun un effet trophique sur la masse cellulaire pariétale [17, 18]. Les vagues pourraient exercer leur rôle trophique sur la muqueuse gastrique fundique directement ou indirectement par le biais d'une libération vagale de gastrine [19]. Chez l'ulcéreux duodéal, il semble que l'infestation de l'antra gastrique par HP entraîne une augmentation de la concentration de gastrine à l'état basal et en réponse au repas ou au GRP (*gastrin releasing peptide*) [6]. Cet accroissement, lié, semble-t-il, à une réduction du contrôle exercé par les cellules antrales à somatostatine, disparaît après éradication d'HP avec, comme corollaire, la réduction de la réponse sécrétoire acide au repas.

On ne dispose cependant pas d'arguments formels en faveur ou contre le rôle que cette hypergastrinémie, modérée mais chronique, pourrait avoir

sur l'augmentation de la masse cellulaire pariétale chez l'homme. Quelques études longitudinales existent, ne montrant pas de réduction de cette masse après éradication de HP (peut-être sont-elles encore trop brèves !). Une étude britannique toute récente, à confirmer car ne concernant encore qu'un faible effectif de patients ulcéreux duodénaux ou pas, montrerait qu'HP réduirait plutôt qu'il n'accroîtrait la réponse acide maximale de l'estomac [20].

### Traitements visant à la prévention des rechutes de la maladie ulcéreuse duodénale

C'est là tout le problème avec tout un cortège émotionnel (choc des idées et, peut-être plus insidieusement, considérations socio-économiques).

La cicatrisation de la lésion ulcéreuse duodénale et gastrique est aujourd'hui presque toujours obtenue plus ou moins rapidement, selon le siège de l'ulcère et l'importance de la réduction sécrétoire obtenue et ne pose donc plus de problème. Il n'en est pas de même, en effet, de la prévention des rechutes et des complications, événements classiques caractéristiques de l'histoire naturelle de l'UD et de l'UG [2].

Le *Tableau III* résume les options actuelles pour prévenir à long terme rechutes et complications (effet démontré dans l'ulcère duodénal pour le traitement médical d'entretien et le traitement chirurgical). On voit que le choix existe, mais qu'il est encore terriblement difficile à faire en l'absence d'évaluation comparative suffisante ; il reste encore une affaire de conviction et d'expérience personnelles, mais devrait dépendre aussi du malade dûment informé des possibilités de choix de traitement et de leurs performances.

En conclusion, il est impossible aujourd'hui de ne pas reconnaître l'importance qu'*Helicobacter pylori* semble prendre dans la physiopathologie et peut-être la pathogénie de certaines maladies gastro-duodénales, dont la maladie ulcéreuse. Cette place est encore difficile à préciser et il est probablement prématuré, d'un point de vue scientifique, de faire de la maladie ulcéreuse, notamment duodénale, une maladie infectieuse.

Depuis que Cruveilhier, en France, et Abercrombie, en Grande-Bretagne, ont, au début du XIX<sup>e</sup> siècle, décrit cette maladie, beaucoup d'hypothèses ont été avancées pour expliquer cette diathèse si ubiquitaire et d'une telle prévalence, hypothèses allant de la génétique à la psychosomatique. La théorie infectieuse sera-t-elle la bonne ? Il est probable néanmoins qu'on en soit encore dans quelques années à parler de maladie pluri-factorielle !

Du point de vue thérapeutique, il nous semble prématuré, sauf à prendre en compte des considérations qui sont plus de l'ordre de la stratégie que de la science, de considérer qu'il faille éradiquer de façon systématique *Helicobacter pylori* chez tout ulcéreux duodénal dès sa première poussée.

L'arsenal thérapeutique élaboré de-

puis l'avènement des puissants antisécrétoires actuels (anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons) utilisés depuis maintenant plus de quinze ans pour les premiers et de dix ans pour les seconds sur un immense échantillon de populations, a acquis une solide renommée d'efficacité et de bonne tolérance dans le traitement d'attaque puis d'entretien de la maladie ulcéreuse duodénale.

Avant qu'une comparaison valable n'ait été effectuée entre les deux attitudes médicales rivales (*Tableau III*), nous pensons à l'instar de Mark Feldman [24] qu'il ne faut pas changer cette stratégie thérapeutique éprouvée même si elle a des limitations (problème d'adhésion et de coût). Cette évaluation, pour être valable, devra s'appuyer sur des méta-analyses d'essais double-insu, nombreux, à effectifs suffisants, comparables dans leurs critères d'inclusion et d'exclusion, prolongés sur une longue durée (cinq ans au minimum) et analysés en intention de traiter.

Cette évaluation devra prendre en compte l'efficacité clinique (douleurs et rechutes endoscopiques), le coût socio-économique et la qualité de vie. Cette comparaison devra être confrontée, à son tour, au traitement chirurgical de dénervation gastrique hypersélective sans doute par voie coelioscopique après que celui-ci aura été évalué ■

#### Michel Mignon

Professeur des universités, service d'hépatogastroentérologie, CHU Bichat - Claude Bernard, 46, rue Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France.

#### Remerciements

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements aux Professeurs Claude Matuchansky et Miguel J.M. Lewin pour leurs conseils.

#### RÉFÉRENCES

1. Foucault M. *Naissance de la clinique*. Presses Universitaires de France. Galien, 1963.
2. Mignon M, Penston JG, Deltenre M, Ruzniewski Ph, Dobrilla G. Natural history of duodenal ulcer disease; are we at a turning point ? *Gastroenterol Int* 1994 ; 7 : 95-113.
3. Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH. *JAMA* 1994 ; 272 : 6-69.
4. Bernier JJ. Point de vue et hypothèses: ulcère, lésion localisée. In : Bernier JJ, ed. *Gastroentérologie*, 2<sup>e</sup> éd Paris : Flammarion, 1986 : 296-302.
5. Tytgat GNJ, Lee A, Graham DY, Dixon MF, Rokkas T. The role of infectious agents in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Int* 1993 ; 6 : 76-89.
6. *Helicobacter pylori* : actualités 1994. *Lettre de l'Infectiologue* 1994 ; 9 (suppl 4): 1-42.
7. McKinlay AW, Upadhyay R, Gemmel CG, Russel RI. *Helicobacter pylori*: bridging the credibility gaps. *Gut* 1990 ; 31 : 940-5.
8. Peterson WL. Current concepts: *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1043-8.
9. Fauchère J, Rosenau A. *Campylobacter* et *Helicobacter* en pathologie digestive humaine. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 138-52.
10. Rabeneck L, Ransohoff DF. Is *Helicobacter pylori* a cause of duodenal ulcer ? A methodologic critique of current evidence. *Am J Med* 1991 ; 91 : 666-72.
11. Veldhuyzen van Zanten SJO, Sherman PM. *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and non ulcer dyspepsia : a systematic overview. *Can Med Assoc J* 1994 ; 150 : 177-85.
12. Lewin MJM, Mignon M. *La muqueuse gastrique et ses sécrétions*. Malesherbes, France : Éditions Maury SA, 1986.
13. Raab M, Said S, Hilgers RD, Pichlmayer H. Long-term results of highly selective vagotomy for the treatment of duodenal ulcer. *Hepatogastroenterology* 1989 ; 36 : 357-62.
14. Sonnenberg A. Peptic ulcer. In : Everhart JE, ed. *Digestive disease in the United States : epidemiology and impact*. Washington DC USA : US Government Printing Office, 1994 ; 359-408.
15. Malaty HM, Graham DY, Klein PD, Evans DG, Adam E, Evans DJ. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in families of healthy individuals. *Scand J Gastroenterol* 1991 ; 26 : 927-32.
16. Noach LA, Rolf TM, Bosma NB, Schwartz MP, Oosting J, Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1993 ; 34 : 1510-4.
17. Håkanson R, Vallgren S, Ekelund M, Rehfeld JF, Sundler F. The vagus exerts tro-

phic control of the stomach in the rat. *Gastroenterology* 1984 ; 86 : 28-32.

18. Walsh JH. Gastrointestinal hormones. In : Johnson LR, ed, *Physiology of the gastrointestinal tract*. 3rd edition. New York : Raven Press, 1994 ; 1-128.

19. Lloyd KCK, Walsh JH. Regulation of acid secretion *in vivo*. In : Walsh JH, ed. *Gastrin*. New York : Raven Press, 1993 : 221-42.

20. Chandrakumaran K, Vaira D, Hobsley M. Duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*, and gastric secretion. *Gut* 1994 ; 35 : 1033-6.

21. Poynard T, Pignon JP. *Duodenal ulcer. Analysis of 293 randomized clinical trial*. Paris : John Libbey Eurotext, 1989 : 7-13.

22. Hunt RH. Does treatment with antimicrobials alter the natural history of peptic ulcer disease ? In : Proceedings of the NIH Consensus Development Conference Bethesda Med USA. *Helicobacter pylori in peptic ulcer disease* 1994 ; 49-50.

23. Mignon M. Prévention des rechutes et des complications de la maladie ulcéreuse duodénale : comment, qui, quels éléments de surveillance ? In : *Prise en charge au long cours du patient ulcéreux duodénal*. *Rev Prat* 1992 ; 6 (suppl. du 15 mars 1992) : 49-52.

24. Feldman M. The acid test. Making clinical sense of the consensus conference on *Helicobacter pylori*. *JAMA* 1994 ; 272 : 70-1.

## TIRÉS À PART

M. Mignon.

## Summary

### *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer disease. Aetiological link or major pathophysiological co-factor

Conclusive evidence for an aetiological link between *Helicobacter pylori* (HP) infection and duodenal ulcer disease (DUD) is not yet available. Recent meta-analyses have critically reviewed, indeed, the possible implication of HP in DUD development according to Bradford Hill's principles and underlined that several important arguments are still lacking : specificity, absence of animal or human experimental models, biological gradient, temporal relationship ; even the strength of the association between HP and DUD is still debatable on epidemiological grounds. The dramatic reduction of DU endoscopic relapses after HP eradication however represents an extremely important element supporting a causal relationship, but removing vagal influence on the stomach leads as well to very low recurrence rates of DU. Other factors are thus necessary for DUD development such as genetics, envi-

ronment, peptic component of gastric content. Gastric acid and pepsin remain necessary conditions for DUD development thus favouring a dual pathophysiological mechanism : peptic/HP ulcer (A. Soll). Whether HP infestation is responsible for the acid hypersecretion status which characterizes most DU patients, including secondarily pyloric-type metaplastic changes of the duodenal mucosa, is plausible but not yet established, nor is the sequence of events leading from HP infestation of the metaplastic duodenal mucosa to ulcer formation. Three main valid medical strategies are presently available to prevent DUD relapses that have to be submitted to a comparative evaluation : HP eradication, maintenance of an antisecretory treatment and surgical selective denervation of the stomach. Efficacy, handicaps and indications of these strategies are discussed.