

Helicobacter pylori doit-il être éradiqué avant de prescrire un traitement à long terme par un inhibiteur de pompe à protons pour une œsophagite par reflux ?

E. DE KOSTER, C.L. JONAS, M. FERHAT, P. DENIS, M. BUSET, M. DELTENRE

*Department of Gastro-enterology, Brugmann University Hospital,
Place van Gehuchten 4, 1020 BRUSSELS*

Should *Helicobacter pylori* be eradicated before starting a long term proton pump inhibitor treatment for reflux oesophagitis ?

RÉSUMÉ

Helicobacter pylori (HP) a été retrouvé au niveau de l'œsophage, uniquement sur un épithélium de type gastrique dans l'œsophage de Barrett, et presque exclusivement chez des patients porteurs d'une contamination gastrique par HP. L'infection de l'œsophage de Barrett par HP n'a aucune influence sur sa sévérité, ses complications ou son histoire naturelle. La contamination gastrique par HP n'est pas un facteur de risque de reflux gastro-œsophagien et au contraire la présence de HP au niveau gastrique, l'inflammation de la partie fundique et la gastrite atrophique pourraient jouer un rôle protecteur contre l'œsophagite par reflux. L'éradication de HP chez les patients porteurs d'un ulcère duodénal expose ceux-ci à un risque de développement d'œsophagite par reflux. HP influence l'efficacité du traitement antisécrétoire : les inhibiteurs de pompe à protons et la ranitidine procurent une réduction de l'acidité gastrique supérieure chez les sujets contaminés par HP par rapport aux sujets HP négatifs. Au cours d'un traitement par inhibiteur de pompe à protons, on constate un déplacement de HP de l'antrum vers le fundus. Les traitements prolongés par inhibiteur de pompe à protons provoquent une gastrite atrophique chez les sujets positifs pour *Helicobacter pylori*, ce qui constitue un argument majeur en faveur de l'éradication de HP chez les patients soumis à une inhibition sécrétoire acide de longue durée.

SUMMARY

*HP may be found in the oesophagus only on gastric type epithelium in Barrett's oesophagus, and almost only in patients with gastric HP infection. There is no indication that HP infection of Barrett's oesophagus has any influence on its severity, complications, or natural history. HP infection of the stomach is not a risk factor for reflux oesophagitis, and the consequence of the presence of HP in the stomach, body inflammation and atrophic gastritis, may protect against reflux oesophagitis. There is a risk for developing reflux oesophagitis after HP eradication in duodenal ulcer patients. HP influences the efficacy of acid-lowering treatment : proton pump inhibitors and ranitidine produce a greater decrease in gastric acidity in subjects with *H. pylori* infection than those *H. pylori* negative. During proton pump inhibitor treatment, there is a shift of HP from antrum to body mucosa. Long term proton pump inhibitor treatment induces atrophic gastritis in *Helicobacter pylori* positive patients, which is the strongest argument in favour of eradicating HP in patients receiving long term potent acid inhibition.*

INTRODUCTION

Récemment, l'œsophage et l'estomac semblaient séparés du point de vue physiologique et d'un point de vue conceptuel par des structures pariétales différentes, ce qui avait séparé de façon nette les chercheurs centrés sur « l'œsophage » et ceux qui s'occupent de « l'estomac ». L'absence apparente de relation entre *Helicobacter pylori* (HP) et le reflux gastro-œsophagien (RGO) n'a pu que renforcer cette vision séparatiste. A la question posée par le titre de cet article « *Helicobacter pylori* doit-il être éradiqué avant de prescrire un traitement à long terme par un

inhibiteur de pompe à protons pour une œsophagite par reflux ? », nous aurions bien sûr répondu par la négative à l'exception des patients porteurs d'une pathologie peptique ulcéreuse.

Cette façon de voir a été influencée de façon radicale par de nouvelles données disponibles. Celles-ci ont conduit à une vision plus sophistiquée de la relation entre reflux gastro-œsophagien et HP et ont pris en considération les facteurs suivants : non seulement l'influence de HP sur l'histologie gastrique mais également le développement d'un RGO après éradication de HP ; l'influence de l'infection à HP sur l'efficacité des médicaments inhibiteurs de la sécrétion

Tirés à part : Dr Erik De Koster, Department of Gastro-enterology, Brugmann University Hospital, Place van Gehuchten 4, 1020 BRUSSELS.

Mots clés : *Helicobacter pylori*, éradication, gastrite atrophique, Lansoprazole, œsophagite par reflux, œsophage de Barrett, reflux gastro-œsophagien, traitement par inhibiteur de pompe à protons, Ranitidine.

Key-words : atrophic gastritis, Barrett's oesophagus, eradication, gastro-oesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, lansoprazole, omeprazole, proton pump inhibitor treatment, Ranitidine, reflux oesophagitis.

acide ; l'influence des inhibiteurs de pompe à protons sur la distribution intragastrique de HP, avec pour conséquence l'influence de HP sur le développement d'une gastrite atrophique chez les patients soumis à traitement prolongé par les inhibiteurs de pompe à protons.

Nous allons discuter en premier lieu l'influence de HP sur l'œsophagite, ensuite l'effet de HP sur l'efficacité des médicaments antisécrétoires, et finalement l'influence des inhibiteurs de sécrétion acide sur HP et dès lors sur le devenir à long terme de l'estomac. L'ensemble des données analysées devrait nous permettre de formuler une réponse raisonnable à la question posée dans le titre de notre article.

EFFET DE HP SUR L'ŒSOPHAGE

Existe-t-il une action directe de HP sur l'œsophage ?

Si HP revêt une importance au niveau œsophagien, la question est de savoir s'il s'agit d'une action directe revêtant quelque importance du point de vue de la pathologie de l'œsophage.

Dans la littérature ancienne, la question de la présence de HP dans l'œsophage était sujet à controverse.

Walker *et al.* [1] ont obtenu des cultures positives sur biopsies œsophagiennes chez 8/30 patients (27 %) mais au même niveau la bactérie n'avait pas été identifiée par microscopie optique ou électronique.

D'autre part, Cheng *et al.* [2], dans une série de 62 patients, n'ont pas trouvé de HP sur biopsies œsophagiennes soumise à l'examen, histologique et au test à l'uréase. Des problèmes méthodologiques pourraient être en cause et ceci a été bien démontré par Agnholt *et al.* [3], qui ont utilisé deux méthodes différentes pour obtenir des biopsies de l'œsophage et de l'estomac : chez 46 patients, les échantillons biopsiques ont d'abord été prélevés au niveau estomac et ensuite œsophagien, et ils ont trouvé dans l'œsophage une incidence de HP de 26 %. Chez 133 patients le procédé a été inversé : les prélèvements ont été effectués d'abord dans l'œsophage ensuite dans l'estomac ; HP n'a été trouvé dans l'œsophage que chez 4,5 % des patients, suggérant que l'isolement de HP dans l'œsophage résulte principalement du RGO per endoscopique ou est dû à une contamination du canal biopsique de l'endoscope. Ces auteurs n'ont pas trouvé de différence significative de HP entre patients porteurs ou non d'une œsophagite, et tous les patients porteurs d'une culture œsophagienne positive pour HP présentaient également des cultures positives sur échantillons gastriques.

Cooper *et al.* [4] ont montré que la présence de HP dans l'œsophage concerne uniquement un épithélium de type gastrique à l'exclusion de l'épithélium épidermoïde ou de l'épithélium cylindrique de type spécialisé. O'Connor *et al.* [5] ont mis en évidence HP sur des prélèvements histologiques de muqueuse de hernie hiatale chez 28/64 patients (44 %), parmi les 28 patients 27 (96 %) présentaient également une

contamination par HP au niveau de la muqueuse antrale. En revanche parmi 36 patients porteurs d'une hernie hiatale HP négative, seuls 6 patients (17 %) présentaient HP au niveau antral ($P < 0,001$). Chez 8 patients porteurs d'un endobranchyœsophage, HP a été observé une fois au niveau de l'épithélium cylindrique.

Abbas *et al.* [6] ont trouvé HP au niveau de l'endobranchyœsophage chez 11/29 patients (38 %). La comparaison de l'infection de la muqueuse antrale d'une part chez les patients porteurs d'un endobranchyœsophage, d'autre part chez les patients souffrant d'œsophagite par reflux non compliquée, ajustée selon l'âge et le sexe, n'a montré aucune différence significative.

De même aucune différence n'a été observée du point de vue sévérité des modifications inflammatoires et dysplasiques entre patients porteurs d'endobranchyœsophage HP positif et HP négatif.

Ces données montrent que HP peut s'observer au niveau de l'œsophage, mais uniquement sur une muqueuse de type gastrique dans l'endobranchyœsophage et de façon quasi exclusive chez des patients présentant une infection gastrique par HP. On ignore s'il existe des patients présentant exclusivement l'infection par HP au niveau de l'endobranchyœsophage et non point de l'estomac ou s'il s'agit de patients présentant des biopsies gastriques faussement négatives. Il semble que l'infection par HP au niveau de l'épithélium œsophagien cylindrique n'a aucune influence sur la sévérité, les complications ou l'histoire naturelle de l'endobranchyœsophage. Dès lors on peut maintenir l'ancien adage selon lequel HP n'a pas d'influence directe au niveau de l'œsophage.

La présence de HP au niveau gastrique constitue-t-elle un facteur de risque dans le reflux gastro-œsophagien ?

Dans leur étude initiale en 1986, Jones *et al.* [7] n'ont pas démontré de différence de séroprévalence de HP (environ 50 %) entre patients porteurs de muqueuse normale à l'endoscopie, d'ulcère duodénal, de duodénite ou d'œsophagite.

Boixeda *et al.* [8] ont montré une infection gastrique par HP chez 74,5 % d'une série de 55 patients souffrant d'œsophagite par reflux, taux comparable aux 76,4 % d'une série de 55 sujets contrôles.

De même nous n'avons pas trouvé [9] de différence de prévalence de HP entre patients dyspeptiques souffrant ou non de pyrosis, avec ou sans lésion endoscopique d'œsophagite.

Lee *et al.* [10] n'ont pas observé de différence significative de la prévalence gastrique de HP entre des patients souffrant de différents grades d'œsophagite. Le tabagisme et la consommation d'alcool constituent des facteurs de risque d'œsophagite, en particulier chez les sujets masculins, mais indépendamment du status HP.

Chez les sujets âgés, Liston *et al.* [11] n'ont pas observé d'association entre la présence de HP et

l'œsophagite par reflux chez 37 patients reflueurs comparés à 33 sujets contrôles.

Chez l'enfant, Rosioru *et al.* [12] ont montré que l'incidence de l'œsophagite démontrée par biopsie était comparable dans les groupes dont la muqueuse antrale était HP positive (15/56) ou négative (94/401 ; $p = \text{NS}$). L'amélioration clinique après deux mois de traitement antisécrétoire par les inhibiteurs des récepteurs H2 d'histamine était indépendante du statut HP (11/15 vs 68/94 répondeurs ; $p = \text{NS}$).

Chez des jeunes adultes dyspeptiques, Peitz *et al.* [13] ont montré le même taux de prévalence d'HP gastrique chez les patients présentant une œsophagite par reflux (6/17, 35 %) que dans le groupe total des patients (38/83, 46 %, $p = 0,42 \text{ ns}$).

Certaines études ont montré une incidence plus faible de HP chez les patients souffrant d'œsophagite par reflux. Loffeld *et al.* [14] a observé une contamination gastrique par HP chez 27 % des patients souffrant d'œsophagite, 23 % des porteurs d'un endobrachyœsophage, 32 % des porteurs d'une hernie hiatale, 28 % des cas d'œsophagite sans hernie hiatale, 25 % des cas d'œsophagite avec hernie hiatale, et 51 % chez les sujets contrôles : la prévalence de HP était significativement inférieure dans tous les groupes reflueurs par rapport aux sujets contrôles ($p < 0,001$).

Mihara *et al.* [15] ont montré que HP était présent chez 37 % des patients avec œsophagite par reflux et 67 % des sujets contrôles ($p < 0,01$).

Ces résultats suggèrent nettement que l'infection gastrique par HP ne constitue pas un facteur de risque d'œsophagite par reflux et les deux études mentionnées en dernier lieu laissent sous-entendre la perspective séduisante selon laquelle HP pourrait protéger contre l'œsophagite par reflux, ce que nous allons développer dans le chapitre suivant.

La présence de HP au niveau gastrique protège-t-elle contre l'œsophagite par reflux ?

Le fondement de cette hypothèse est relativement simple. L'importance de la quantité d'acide détermine la sévérité (le grade) de l'œsophagite par reflux ; l'acide provient de l'estomac et HP influence la sécrétion gastrique acide. Est-il par conséquent possible que la présence de HP réduise la production d'acide et protège de l'œsophagite les patients présentant une déficience des mécanismes anti-reflux ? Dans ce cas, pourquoi la plupart des études ont-elles échoué dans la démonstration d'une relation entre HP et œsophagite par reflux ? La raison en est la complexité des mécanismes par lesquels HP influence la sécrétion gastrique et on peut actuellement trouver dans la littérature que HP augmente, diminue, ou n'influence pas les mécanismes sécrétoires. La sécrétion acide (ou du moins la capacité sécrétoire acide) est augmentée chez les patients porteurs d'ulcère duodéal [16-17], est diminuée en cas de gastrite atrophique et est intermédiaire chez les patients HP positifs souffrant de dyspepsie non ulcéreuse [18].

Dès lors, la simple recherche de la présence de HP donne peu d'information sur la capacité sécrétoire acide gastrique alors que l'histologie de l'estomac, spécialement l'inhibition de la capacité gastrique consécutive à l'inflammation fundique et l'atrophie, semble beaucoup plus intéressante.

Ceci a précisément été l'objet de 3 études qui ont investigué la relation entre HP, l'histologie de la muqueuse fundique et l'œsophagite par reflux. Dans notre étude [9], nous avons observé que les patients souffrant de pyrosis mais sans œsophagite avaient plus souvent une gastrite fundique que les patients souffrant de pyrosis avec œsophagite. Ceci suggère que l'activité de la gastrite fundique préserve les patients de l'œsophagite. Nous avons avancé l'hypothèse selon laquelle les patients souffrant de RGO avec gastrite fundique active étaient susceptibles de présenter une inhibition de la sécrétion gastrique acide (ce qui fut également suggéré par d'autres auteurs [19]) ce qui aurait pour effet de réduire la charge acide au niveau de l'œsophage et préserverait des lésions d'œsophagite. L'absence de relation directe entre présence de HP et œsophagite pourrait s'expliquer par le fait que la présence de HP n'entraîne pas inmanquablement une gastrite fundique active (GFA) : une GFA a été observée chez 6/78 patients HP négatifs et chez 31/82 patients HP positifs ($p < 0,001$). HP ne suffit pas nécessairement pour développer une gastrite fundique active.

Ces données ont été confirmées par deux études japonaises.

Mihara *et al.* [15] ont trouvé chez des patients souffrant d'œsophagite par reflux des scores de gastrite et d'atrophie inférieurs à ceux observés chez les sujets contrôles.

Ohara *et al.* [20] ont également observé des signes endoscopiques et sérologiques (rapport pepsinogène I/II) de gastrite atrophique moins prononcés que ceux des sujets contrôles.

Ces données indiquent que ce n'est pas la présence de HP dans l'estomac mais au contraire ses conséquences, l'inflammation fundique et la gastrite atrophique, qui constituent les facteurs protecteurs contre l'œsophagite par reflux.

L'éradication de HP peut-elle induire une œsophagite par reflux ?

Dans la mesure où HP protège contre l'œsophagite par l'intermédiaire de l'inflammation fundique et de la gastrite atrophique (comme la suggère le chapitre précédent), et si de même l'éradication de HP normalise les lésions histologiques, ce qui est devenu un truisme en Hélicobactériologie [21], il devient concevable que l'éradication de HP rétablit la sécrétion gastrique acide et, chez les patients présentant une déficience des mécanismes anti-reflux, cette éradication par voie de conséquence pourrait induire une œsophagite par reflux.

Cette hypothèse a été confirmée par 3 études.

Hirschl *et al.* [22] ont suivi 18 patients porteurs d'ulcère duodéal pendant 43 mois après l'éradication de HP et ont observé l'apparition d'une œsophagite chez 10/16 patients (62 %) en l'absence de réinfection.

Labenz *et al.* [23-24] ont suivi en endoscopie, pendant un à cinq ans, 203 patients traités initialement pour ulcère duodéal récidivant et exempts de lésions d'œsophagite par reflux au moment de l'éradication. Vingt patients (9,9 %) présentaient en endoscopie une œsophagite par reflux indiscutable, modérée (grade I ou II) chez 19 patients et sévère chez une femme qui présentait une sténose du bulbe duodéal.

Chez 24/169 patients (14 %) traités pour ulcère duodéal, Sacca *et al.* [25] ont observé le développement d'une œsophagite modérée (degré I) au cours des 6 mois qui suivirent l'éradication de HP.

Ces études sont unanimes : il existe un risque net de développer une œsophagite par reflux après éradication de HP. Les études de Labenz *et al.* et de Sacca *et al.* montrent que celle-ci survient précocement après l'éradication. Dans l'étude de Labenz, l'incidence de l'œsophagite par reflux évolue en plateau au cours de la première année d'observation après éradication de HP, ce qui suggère qu'il ne s'agit pas de l'influence de l'histoire naturelle de l'ulcère duodéal, mais plutôt d'un événement temporaire ayant un lien direct avec l'éradication de HP. Bien que les résultats de ces études soient concordants, elles n'expliquent pas pour autant le mode d'intervention de l'éradication de HP.

Bien que l'hypothèse selon laquelle l'éradication de HP accroît la sécrétion d'acide gastrique chez les patients exposés au risque de reflux paraisse séduisante, elle ne constitue pas la seule possibilité. Il faut souligner que les effets de l'éradication de HP sur la sécrétion acide, mesurée par pH métrique de 24 heures, ne sont pas démonstratifs. Le pH gastrique moyen peut augmenter, diminuer, demeurer inchangé ; dans l'ensemble le pH basal n'est pas modifié après éradication de HP [26]. Il est dès lors possible que l'œsophagite par reflux puisse survenir dans un sous-groupe bien déterminé de patients souffrant d'ulcères duodénaux après éradication de HP, en particulier ceux souffrant d'une déficience des mécanismes anti-reflux et qui augmentent leur sécrétion acide après éradication.

Une influence de HP ou de l'inflammation de la muqueuse fundique ou du cardia sur le mécanisme anti-reflux lui-même n'est pas exclue bien que l'on ne dispose jusqu'à présent d'aucune donnée précise à ce sujet. Une autre possibilité fait intervenir un mécanisme lié à la gastrine : la gastrinémie postprandiale est supérieure chez les patients HP positifs par rapport aux sujets HP négatifs et la gastrine augmente la pression à la base du sphincter œsophagien inférieur [27]. L'éradication de HP diminue l'hypergastrinémie postprandiale et pourrait dès lors diminuer la pression postprandiale du sphincter œsophagien inférieur favorisant ainsi le RGO.

Les 3 études précitées concernent des patients souffrant d'ulcère duodéal ; on ignore si l'éradica-

tion de HP chez les patients dépourvus d'ulcère constitue également un risque d'œsophagite par reflux. La question n'est pas sans importance puisque les patients souffrant d'ulcère duodéal ont une capacité sécrétoire acide supérieure. Si en l'absence d'ulcère duodéal les patients contaminés par HP présentent un risque accru de développer une œsophagite par reflux, ce risque (et le coût du traitement du RGO) devrait être évalué par rapport au bénéfice potentiel avant de pouvoir préconiser sur une large échelle et sans discernement l'éradication de HP dont l'intérêt demeure principalement la prévention de l'ulcère et du cancer gastrique.

HP ET EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ANTISÉCRÉTOIRE

L'influence de HP sur l'efficacité du traitement antisécrétoire est une découverte récente importante.

Verdu *et al.* [28] ont montré que l'oméprazole provoque une inhibition plus prononcée de la sécrétion gastrique chez les sujets porteurs de l'infection par HP par rapport aux sujets négatifs.

Ceci est confirmé par Labenz *et al.* [29] qui ont montré que chez 17 patients porteurs d'ulcère duodéal l'éradication de HP entraînait une réduction significative de l'effet de l'oméprazole sur l'élévation du pH (pH gastrique médian de 24 h : 5,5 vs 3,0 ; $P < 0,002$) effet plus prononcé durant la période nocturne (pH médian 6,4 vs 2,1 ; $P = 0,01$). Le pH intragastrique basal est demeuré inchangé après éradication (pH gastrique médian 1,0 vs 1,1 ; $P = 0,5$).

Ces auteurs ont montré que cet effet persiste au moins un an après éradication de HP [30]. Ils ont également montré que cet effet n'est pas limité à l'oméprazole mais s'observe également sous la ranitidine – antagoniste des récepteurs H₂ d'histamine [31] : le traitement de l'infection par HP n'influence pas l'acidité diurne (pH gastrique médian 3,1 vs 1,2) et postprandiale (pH gastrique médian 1,4 vs 1,2) alors qu'il existe une perte d'efficacité du médicament au cours de la période nocturne (10 h 00 du soir à 6 h 00 du matin) : pH gastrique médian 6,8 vs 5,4.

Ici encore le mécanisme en cause est inconnu.

On peut spéculer au sujet de l'effet alcalinisant de l'uréase ou au sujet du rôle des protéines de HP inhibitrices de la sécrétion acide qui sont sensées jouer un rôle important au cours de la phase de colonisation par HP mais qui pourraient aussi jouer un rôle au cours de phase plus tardive.

Dans le cadre de la prise en charge de patients souffrant d'œsophagite par reflux, le traitement de l'éradication de HP peut paraître potentiellement gênant. On ne sait pas dans quelle mesure il est approprié du point de vue clinique mais il n'est pas exclu que certains patients puissent, après éradication de HP, requérir des antisécrétoires plus puissants ou des doses plus élevées.

TRAITEMENT ANTISÉCRÉTOIRE ET EFFET DE HP AU NIVEAU GASTRIQUE

L'interaction entre HP et médicaments antisécrétoires n'est pas univoque. Dans le chapitre précédent, nous avons montré que HP influence l'efficacité des médicaments antisécrétoires ; à présent nous allons montrer que les médicaments antisécrétoires ont un effet marqué sur l'interaction entre HP et l'estomac avec des implications lointaines.

Le traitement antisécrétoire modifie la distribution de HP dans l'estomac

Logan *et al.* [32] ont montré, au cours du traitement par oméprazole, un renversement de la localisation de HP de l'antra vers le fundus. Après 4 semaines de traitement par oméprazole, la densité de HP aux niveaux antral et corporel diminue à l'examen histologique alors qu'elle est accrue au niveau du fundus. La migration de HP de l'antra vers le fundus est associée avec une régression correspondante de l'activité de la gastrite antrale. Ces données ont été confirmées par Kuipers *et al.* [33] qui ont montré après 8 semaines de traitement par oméprazole 40 mg/jour, que les patients HP négatifs n'avaient aucun signe de gastrite active avant et après traitement. En revanche les patients HP positifs présentaient avant traitement une colonisation prédominante associée à une inflammation au niveau antral, mais après traitement, l'infection prédominait au niveau corporel. L'inflammation et la colonisation bactérienne au niveau de l'antra diminuaient de façon significative conduisant à un taux de cultures antrales négatives de 61 % (20 sur 33 patients). En revanche, l'inflammation de la muqueuse corporelle augmente significativement malgré des comptages bactériens stables.

Cet effet n'est pas limité à l'oméprazole. Berstad *et al.* [34] ont montré une augmentation comparable des scores de gastrite fundique au cours d'un traitement prolongé par lansoprazole chez des patients HP positifs, alors qu'il n'y avait aucune modification de l'activité de la gastrite chez les patients HP négatifs.

Un effet semblable n'a pas été mentionné après traitement par les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine.

Le traitement antisécrétoire de longue durée provoque une gastrite atrophique chez les patients HP positifs

Comme la gastrite fundique superficielle tend à évoluer vers la gastrite atrophique [35] l'augmentation de l'inflammation fundique chez les patients HP positifs observée au cours du traitement par oméprazole pourrait également conduire à une gastrite atrophique. Kuipers *et al.* [36] ont suivi des patients de deux cohortes distinctes pris en charge pour œsophagite par reflux ; 72 patients furent traités par fundoplicature en Suède et 105 traités par oméprazole (20 à 40 mg/j) aux Pays-Bas. Dans les deux cohortes, les patients ont été suivis pendant 3 à 8 ans. L'infection par HP n'a pas été traitée. Après fundoplicature,

les patients n'ont pas reçu de traitement antisécrétoire. Parmi les patients traités par fundoplicature, aucune gastrite atrophique ne s'est développée chez 31 patients parmi ceux qui étaient infectés par HP au départ et 41 chez ceux qui n'étaient pas infectés ; un patient infecté par HP avait une gastrite atrophique avant traitement qui a persisté après celui-ci. Parmi les patients traités par oméprazole, aucun n'avait de gastrite atrophique au départ, celle-ci s'est développée chez 18/59 patients infectés par HP ($p < 0,01$) et chez 2/46 patients qui n'étaient pas infectés ($p = 0,62$). Les auteurs concluent que les patients souffrant d'œsophagite par reflux associée à une infection par HP présentent, lorsqu'ils sont traités par oméprazole, un risque accru de gastrite atrophique.

Quoiqu'il s'agisse d'une étude unique, non randomisée, sans intervention, les résultats sont plausibles. Dans 4 études cohortes [37-40] comportant des sujets sans affection spécifique et non traitée, l'accroissement annuel de la prévalence de la gastrite atrophique varie de 1,2 (dans un pays à faible incidence de cancer gastrique) à 3,3 % (dans un pays à haute incidence de cancer gastrique) [36]. Une de ces études [37] a stratifié les résultats du status HP : la prévalence de la gastrite atrophique augmente annuellement de 0,3 % chez les patients HP négatifs et de 1,08 % chez les sujets HP positifs. Dans 4 études portant sur la surveillance des patients après intervention sur la sécrétion acide, soit par vagotomie, soit sous oméprazole comme traitement de maintenance [41-44], l'accroissement annuel de la prévalence de la gastrite atrophique varie de 3,8 % (dans un pays à faible incidence de cancer gastrique) à 8,7 % (dans un pays à haute incidence de cancer gastrique) ; aucune de ces études n'a stratifié la présence de HP.

La gastrite atrophique constitue une lésion préneoplasique [45]. Pour cette raison, Kuipers *et al.* affirment que le traitement prolongé par oméprazole (de même que probablement les autres traitements par antisécrétoires puissants) augmente le risque de développer un cancer gastrique chez les sujets HP positifs.

Ceci constitue un argument majeur en faveur de l'éradication de HP chez les patients qui reçoivent une inhibition sécrétoire puissante et prolongée.

Cette affirmation reste un point de vue.

La preuve définitive devrait être fournie par des études randomisées d'éradication de HP comparées à l'absence d'intervention chez les patients HP positifs, au cours de traitement antisécrétoire de longue durée, avec comme point final le développement du cancer gastrique. Par analogie avec le risque de cancer gastrique après chirurgie gastrique, lequel est multiplié par deux à quatre 15 ans après intervention [46], une pareille étude devrait pour être complète s'étendre sur une durée de 15 à 20 ans.

Une preuve tout aussi valable pourrait être fournie par une étude contrôlée randomisée d'éradication de HP vs une absence d'intervention chez des patients HP positifs soumis à un traitement antisécrétoire puissant et prolongé avec comme point final le déve-

loppement d'une gastrite atrophique. Ceci devrait sans doute montrer que le risque d'évolution vers la gastrite atrophique chez les patients après éradication de HP devrait être équivalent au risque intrinsèque des patients HP négatifs, ce qui jusqu'à présent n'est pas démontré de façon formelle. Il manquerait de toute façon la preuve que la gastrite atrophique induite par un traitement antisécrétoire puissant expose au même risque de cancer gastrique que la gastrite atrophique spontanée, ce qui reste plausible mais n'est nullement démontré.

La preuve finale de la nécessité d'éradiquer HP avant de commencer un traitement antisécrétoire puissant prolongé ne peut être fournie mais les circonstances plaident en faveur de l'éradication.

**HELICOBACTER PYLORI
DOIT-IL ÊTRE ÉRADIQUÉ AVANT
DE PRESCRIRE UN TRAITEMENT
À LONG TERME PAR UN INHIBITEUR
DE POMPE À PROTONS
POUR UNE ŒSOPHAGITE PAR REFLUX ?**

Nous allons tenter, sur base des données disponibles, de répondre à la question posée par le titre.

HP n'est pas la cause de l'œsophagite par reflux et sa présence n'aggrave pas le pronostic de l'endobrachyœsophage.

Au contraire, bien que HP puisse être responsable d'une inflammation et d'une atrophie de la muqueuse fundique, il peut potentiellement protéger le patient contre l'œsophagite et l'éradication de HP peut provoquer une œsophagite par reflux dans un petit sous-groupe de porteurs d'ulcères duodénaux qui n'avaient pas d'œsophagite avant l'éradication de HP.

De plus, l'éradication de HP diminue l'efficacité des médicaments antisécrétoires et elle est susceptible pour cette raison de rendre le traitement plus difficile et plus coûteux.

Néanmoins, le développement accéléré de la gastrite atrophique chez des patients HP positifs mis sous traitement antisécrétoire puissant et le risque potentiel de cancer gastrique suggèrent fortement le bénéfice de l'éradication chez ce type de patient, ceci en l'absence de preuve indiscutable. Ce choix reste encore un acte de foi, mais il n'est pas certain que la preuve finale du caractère adéquat de cette attitude puisse jamais être fournie. Pour cette raison, notre attitude personnelle conduit à recommander comme d'autres le suggèrent [36, 30, 47] l'éradication de HP en cas de traitement de longue durée d'une œsophagite par reflux au moyen d'inhibiteur de pompe à protons.

RÉFÉRENCES

1. WALKER S.J., BIRCH P.J., STEWART M., STODDARD C.J., HART C.A., DAY D.W. — Patterns of colonisation of *Helicobacter pylori* in the oesophagus, stomach and duodenum. *Gut*. 1989, 30, 1334-1338.
2. CHENG E.H., BERMANSKI P., SILVERSMITH M., VALENSTEIN P., KAWANISHI H. — Prevalence of *Helicobacter pylori* in esophagitis, gastritis, and duodenal disease. *Arch. Intern. Med.* 1989, 149, 1373-1375.
3. AGNHOLT J., FALLINGBORG J., MOLLER-PETERSEN J., LOMBORG S., CHRISTENSEN L.A., SONDERGAARD G., TEGLBJAERG P.S., RASMUSSEN S.N. — The occurrence of *Helicobacter pylori* in the oesophagus. *Eur. J. Gastroenterol.-Hepatol.* 1991, 3, 685-688.
4. COOPER B.T., GEARTY J.C. — *Helicobacter pylori* in Barrett's oesophagus. *Gullet*. 1991, 1, 173-176.
5. O'CONNOR H.J., CUNNANE K. — *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease a prospective study. *Ir. J. Med. Sci.* 1994, 163, 369-373.
6. ABBAS Z., HUSSAINY A.S., IBRAHIM F., JAFRI S.M.W., SHAIKH H., KHAN A.H. — Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori*. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995, 10, 331-333.
7. JONES D.M., ELDRIDGE J., FOX A.J. *et al.* — Antibody to the gastric campylobacter-like organism ('*Campylobacter pyloridis*') : Clinical correlations and distribution in the normal population. *J. Med. Microbiol.* 1986, 22, 57-62.
8. BOIXEDA D., GISBERT J.P., CANTON R., ALVAREZ-BALERIOLA I., GIL-GRANDE L.A., MARTIN-DE-ARGILA C. — Existe alguna relacion entre la infeccion por *Helicobacter pylori* y la esofagitis peptica ? [Is there any association between *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease ?] *Medicina Clinica*, 1995, 105, 774-777.
9. DE KOSTER E., FERHAT M., DEPRez C., DELTENRE M. — *Helicobacter pylori*, gastric histology and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*, 1995, 37 Suppl 1, A36.
10. LEE J., BRESLIN N., O'MORAIN C. — *Helicobacter pylori* (HP) infection, cigarette smoking and alcohol consumption in reflux oesophagitis. *Gut*, 1996, 39 Suppl 2, A29.
11. LISTON R., PITT M.A., BANERJEE A.K. — Reflux oesophagitis and *Helicobacter pylori* infection in elderly patients. *Postgraduate Medical Journal*, 1996, 72, 221-223.
12. ROSIORU C., GLASSMAN M.S., HALATA M.S., SCHWARZ S.M. — Esophagitis and *Helicobacter pylori* in children : Incidence and therapeutic implications. *Am. J. Gastroenterol.* 1993, 88, 510-513.
13. PEITZ U., AYGEN S., HENNEMANN O., TILLENBURG B., BORSCH G., GORDUNA C., STOLTE M., LABENZ J. — *Helicobacter pylori* infection in young dyspeptic patients referred for upper gastrointestinal endoscopy. *Gut*, 1995, 37 (Suppl 1), A25.
14. LOFFELD R.J.L.F., WERDMULLER B.F.M. — *Helicobacter pylori* and reflux oesophagitis. *Gut*, 1996, 39 (Suppl 2), A89.
15. MIHARA M., HARUMA K., KAMADA T. *et al.* — Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis. *Gut*, 1996, 39 (Suppl 2), A94.
16. EL-OMAR E., PENMAN I., DORRIAN C.A., ARDILL J.E., MCCOLL K.E. — Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut*, 1993, 34, 060-5.
17. EL-OMAR E., PENMAN I., ARDILL J.E., CHITTAJALLU R.S., HOWIE C., MCCOLL K.E. — *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology*, 1995, 109, 681-691.

18. EL-OMAR E., PENMAN I., ARDILL J.E.S., MCCOLL K.E.L. A. — Substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut*, 1995, 36, 534-538.
19. YASUNAGA Y., SHINIMURA Y., KANAYAMA S., YABU M., NAKANISHI T., MIYAZAKA Y., MURAYAMA Y., BONILLA-PALACIOS J.J., MATSUZAWA Y. — Improved fold width and increased acid secretion after eradication of the organism in *Helicobacter pylori* associated enlarged fold gastritis. *Gut*, 1994, 35, 1571-1574
20. OHARA S., SEKINE H., IJIMA K. *et al.* — Gastric mucosal atrophy and prevalence of *Helicobacter pylori* in reflux esophagitis of the elderly. *Japanese Journal of Gastroenterology*, 1996, 93, 235-239.
21. SOLCIA E., FIOCCA R., VILLANI L., CARLSSON J., RUDBACK A., ZEIJLON L. — Effects of permanent eradication or transient clearance of *Helicobacter pylori* on histology of gastric mucosa using omeprazole with or without antibiotics. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996, 31 Suppl 215, 105-110.
22. HIRSCHL A.M., SCHUTZE K., HENTSCHEL E., DRAGOSICS B. — Serological, microbiological and clinical results of a 43 months follow-up after successful eradication of *H. pylori* in duodenal ulcer patients. *Am. J. Gastroenterol.* 1994, 89, 1374.
23. LABENZ J., TILLENBURG B., PEITZ U., BORSCH G. — Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication: Clinical aspects. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1996, 31 Supplement 215, 111-115.
24. LABENZ J., TILLENBURG B., PEITZ U., SOLLBOHMER M., STOLTE M., BORSCH G. — Long-term clinical course of ulcer disease and incidence of reflux esophagitis in a large cohort of duodenal ulcer patients followed after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut*, 1995, 37 Suppl 1, A6.
25. SACCA N., DE MEDICI A., RODINO S., DE SIENA M., GIGLIO A. — Reflux esophagitis: a complication of *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Gut*, 1996, 39 Suppl 2, A91.
26. LABENZ J., MONTBRIAND J.R., APPLEMAN H.D., COTNER E.K., NOSTRAND T.T., ELTA GH. *et al.* — Treatment of *Campylobacter pylori* does not alter gastric acid secretion. *Am. J. Gastroenterol.*, 1989, 84, 1513-1516.
27. ALLESCHER H.D., STOSCHUS B., WUNSCH E., SCHUSDZIARRA V., CLASSEN M. — Effect of human gastrin-17 with and without acid suppression on human esophageal motility. *Z Gastroenterol.* 1995, 33, 385-391.
28. VERDU E.F., ARMSTRONG D., FRASER R., VIANI F., IDSTROM J., CEDERBERG C., BLUM A.L. — Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut*, 1995, 36, 539-543.
29. LABENZ J., TILLENBURG B., PEITZ U., IDSTROM J.-P., VERDU E.F., STOLTE M., BORSCH G., BLUM A.L. — *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 1996, 110, 725-732.
30. LABENZ J., TILLENBURG B., PEITZ U., IDSTROM J.-P., VERDU E., STOLTE M., BORSCH G., BLUM A.L. — Efficacy of omeprazole one year after cure of *H. pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Gut*, 1996, 39 Suppl 2, A98.
31. TILLENBURG B., BLUM A.L., PEITZ U., VERDU E., BORSCH G., STOLTE M., LABENZ J. — Cure of *H. Pylori* infection decreases the antisecretory effect of ranitidine in duodenal ulcer patients. *Gut*, 1996, 39 Suppl 2, A98.
32. LOGAN R.P.H., WALKER M.M., MISIEWICZ J.J., GUMMETT P.A., KARIM Q.N., BARON J.H. — Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut*, 1995, 36, 12-16.
33. KUIPERS E.J., UYTERLINDE A.M., PENA A.S., HAZENBERG H.J.A., BLOEMENA E., LINDEMAN J., KLINKENBERG-KNOL E.C., MEUWISSEN S.G.M. — Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: Implications for long-term safety. *American Journal of Gastroenterology*, 1995, 90, 1401-1406.
34. BERSTAD A.E., HATLEBAKK J.G., MAARTMANN-MOE H., BERSTAD A., BRANDTZAEG P. — *Helicobacter pylori*-infected patients show increased inflammation in gastric body mucosa during long-term treatment with lansoprazole. *Gut*, 1996, 39 Suppl 2, A104.
35. MAAROOS H.I., KEKKI M., VOROBOVA T., SALUPERE V., SIPPONEN P. — Risk of recurrence of gastric ulcer, chronic gastritis, and grade of *Helicobacter pylori* colonization. A long term follow-up study of 25 patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 1994, 29, 532-536.
36. KUIPERS E.J., LUNDELL L., KLINKENBERG-KNOL E.C., HAVU N., FESTEN H.P.M., LIEDMAN B., LAMERS CBHW, JANSEN J.B.M.J., DALENBACK J., SNEL P., NELIS G.F., MEUWISSEN S.G.M. — Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *New England Journal of Medicine* 1996, 334, 1018-1022.
37. KUIPERS E.J., UYTERLINDE A.M., PENA A.S. *et al.* — Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995, 345, 1525-1528.
38. IHAMAKI T., SAUKKONEN M., SIURALA M. — Long-term observation of subjects with normal gastric mucosa and with superficial gastritis: results of 23-27 years follow-up examinations. *Scand. J. Gastroenterol.* 1978, 13, 771-775.
39. CORREA P., HAENSZEL W., CUELLO C. *et al.* — Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res.* 1990, 50, 4737-4740.
40. VILLAKO K., KEKKI M., MAAROOS H.I. *et al.* — Chronic gastritis: progression of inflammation and atrophy in a six year endoscopic follow-up of a random sample of 142 Estonian urban subjects. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1991, 186, 135-141.
41. MAAROOS H.I., SALUPERE V., UIBO R., KEKKI M., SIPPONEN P. — Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 1985, 20, 198-204.
42. JONSSON L.A., STROM M., BODEMAR G., NORRBY K. — Histologic changes in the gastroduodenal mucosa after long-term medical treatment with cimetidine or parietal cell vagotomy in patients with juxtapyloric ulcer disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1988, 23, 433-441.
43. LAMBERTS R., CREUTZFELDT W., STRUBER H.G., BRUNNER G., SOLCIA E. — Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. *Gastroenterology*, 1993, 104, 1356-1370.
44. SOLCIA R., 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.
45. E. DE KOSTER, M. BUSET, E. FERNANDES, M. DELTENRE. — *Helicobacter pylori* and cancer prone lesions of the stomach. *Acta Endoscopica*, 1995, 25, 33-44.
46. STALNIKOWICZ R., BENBASSAT J. — Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch. Int. Med.* 1990, 150, 2022-2026.
47. VOUILLAMOZ D., BLUM A.L. — Esophagite peptique. *Médecine et Hygiène*, 1996, 54, 169-70+172.

INTRODUCTION

Until recently, the oesophagus and the stomach seemed to be separated physiologically by an often failing sphincter, and conceptually by a concrete wall, 'oesophagus' researchers being usually different from 'stomach' researchers, and 'oesophagus' research being very different from 'stomach' research. The seeming lack of relationship between *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease only reinforced that separatist view. The answer to the title question 'Should *Helicobacter Pylori* be eradicated before starting a long term proton pump inhibitor treatment for reflux oesophagitis?' would have been 'Of course not, unless the patient also has peptic ulcer disease'.

This view has however radically changed recently, as new data have become available. These include a more sophisticated view of the relationship between gastro-oesophageal reflux disease and HP, considering the influence of HP on gastric histology as well as data on gastro-oesophageal reflux disease appearing after HP eradication; the influence of HP infection on the efficacy of acid-lowering drugs; and the influence of proton pump inhibitors on the intragastric distribution of HP, and its consequence, the influence of HP on the development of atrophic gastritis in patients taking long-term proton pump inhibitors.

We will first discuss the influence of HP on the oesophagitis, then the effect of HP on the efficacy of acid-lowering drugs, and finally the influence of acid-lowering drugs on HP and its consequences for the long-term fate of the stomach. Based on this evidence we will try to formulate a reasonable answer to the title question.

EFFECT OF HP ON THE OESOPHAGUS

Is there a direct effect of HP on the oesophagus?

If HP has any importance for the oesophagus, the first question is whether HP has any direct influence on the oesophagus, and whether it may directly influence the natural history of oesophageal disease.

The first problem to address is to know whether HP can be found in the oesophagus, and there was some controversy in previous work.

Walker et al. [1] obtained positive HP cultures from the oesophagus in 8/30 (27%) patients, but bacteria could not be identified at this site by light microscopy or electron microscopy.

Cheng et al. on the other hand [2] found no HP on oesophageal biopsies studied by urease test and histology from 62 patients. Methodological differences could be suspected, and this was nicely confirmed by Agnholt et al. [3], who used two different methods for obtaining oesophageal and stomach biopsies: in 46 patients, biopsy specimens were initially obtained from the stomach and subsequently from the oesophagus; they found a HP incidence in the oesophagus of 26%. In 133 patients, this process was reversed: biopsy specimens were initially obtained from the

oesophagus and subsequently from the stomach; HP was found in the oesophagus in only 4.5%, suggesting that the isolation of HP from the oesophagus was mainly caused by gastro-oesophageal reflux during endoscopy or due to contamination of the biopsy channel of the endoscope. These authors found no significant difference in HP incidence between patients with and without oesophagitis, and all patients with *H. pylori* positive oesophageal cultures had an *H. pylori* positive culture from their gastric specimens.

Cooper et al. showed [4] that HP was seen in the oesophagus only on gastric-type epithelium and not on squamous or specialised columnar epithelium. O'Connor et al. [5] found histological evidence of HP in hernia mucosa in 28/64 (44%) patients with a hiatal hernia, 27/28 (96%) of these patients had associated *H. pylori* in the gastric antrum. Of the 36 patients whose hiatal hernia was *H. pylori*-negative, only 6 (17%) had antral *H. pylori* ($P < 0.001$). In 8 patients with Barrett's oesophagus, HP was found in 1/8 on the Barrett's mucosa.

Abbas et al. [6] found HP in Barrett's oesophagus in 11/29 (38%) patients. There was no difference in antral HP infection between patients with Barrett's oesophagus as compared with patients matched for age and sex with uncomplicated reflux oesophagitis. No difference was found in the severity of inflammatory and dysplastic changes of *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative Barrett's oesophagus.

The data indicate that HP may be found in the oesophagus, but only on gastric type epithelium in Barrett's oesophagus, and almost only in patients with gastric HP infection. It is unknown whether there are indeed patients with HP infection only of Barrett's epithelium and not of the stomach, or whether these are patients with false negative stomach biopsies. There is no indication that HP infection of Barrett's oesophagus has any influence on the severity, complications, or natural history of Barrett's. Therefore, the old adagium that HP does not directly influence the oesophagus still holds.

Is the presence of HP in the stomach a risk factor for GERD?

In an early study from 1986, Jones et al. [7] found no difference in HP seroprevalence (about 50%) between patients with normal endoscopic appearances, duodenal ulcer, duodenitis or oesophagitis.

Boixeda et al. [8] found gastric HP infection in 74.5% of 55 patients with reflux oesophagitis, not different from 76.4% of 55 controls.

We also found [9] no difference in HP prevalence between dyspeptic patients with or without heartburn, and with or without endoscopic oesophagitis.

Lee et al. [10] found no significant difference in gastric HP prevalence between different grades of oesophagitis. Cigarette smoking and alcohol consumption were risk factors for oesophagitis, particularly in male patients, but independent of HP status.

In elderly patients, Liston et al. [11] found no evidence of an association between the presence of *H. pylori* and reflux oesophagitis in 37 refluxers and 33 control non-refluxers.

In children, Rosioru et al. [12] found that the incidence of biopsy-proven esophagitis was similar in antral *H. pylori*-positive (15/56) and -negative (94/401; $p = NS$) groups. Clinical improvement, after 2 months of antisecretory therapy with H₂-receptor antagonists, was independent of *H. pylori* status (11/15 vs. 68/94 responders; $p = NS$).

In young dyspeptic adults, Peitz et al. [13] found the same gastric HP prevalence in patients with reflux oesophagitis (6/17, 35 %) as in the whole patient group (38/83, 46 %, $p = 0.42 ns$).

Some studies actually found a lower HP incidence in patients with reflux oesophagitis. Loffeld et al. [14] found gastric HP in 27 % of oesophagitis patients, in 23 % of Barrett's oesophagus, in 32 % of hiatal hernia, in 28 % of oesophagitis with hiatal hernia and 25 % of oesophagitis without hiatal hernia, and in 51 % of controls: prevalence of HP was significantly lower in all reflux groups compared with controls ($p < 0.001$).

Mihara et al. [15] found that HP was present in 37 % of patients with reflux oesophagitis, and in 67 % of controls ($p < 0.01$).

These results strongly suggest that HP infection of the stomach is not a risk factor for reflux oesophagitis, and the two last-mentioned studies already hint at the fascinating possibility that HP may actually protect against reflux oesophagitis, as we shall develop in the next chapter.

Is the presence of HP in the stomach protective against GERD ?

The background to this hypothesis is quite simple. The esophageal acid load determines the severity (grading) of reflux esophagitis; acid in the oesophagus comes from the stomach – *Helicobacter pylori* influences gastric acid secretion. Is it therefore possible that when HP causes the stomach to produce less acid, patients with failing anti-reflux mechanisms may be protected from reflux oesophagitis ?

If that is true, then why do most studies fail to find a relationship between HP and reflux oesophagitis ? The trick is of course that the influence of HP on gastric acid secretion is complex, and one can actually find in the literature that HP increases, decreases, or does not change acid secretion. Acid secretion (or at least acid secreting capacity) is increased in patients with duodenal ulcer disease [16, 17], it is decreased in patients with atrophic gastritis, and it is intermediate in HP infected patients with non ulcer dyspepsia [18]. Therefore, just looking for the presence of HP gives little information on the acid secreting capacity of the stomach, whereas gastric histology, and especially impairment of gastric secreting capacity through gastric body inflammation and atrophy, may be more interesting.

This is exactly what was done in three studies that investigate the relationship between HP, gastric corpus histology, and reflux oesophagitis. In our study [9], we found that patients with heartburn but without esophagitis more often had active corpus gastritis than patients with heartburn with esophagitis. This suggests that active corpus gastritis protected patients against oesophagitis. We hypothesized that GERD patients with active corpus gastritis may have an impairment of gastric acid secretion (as was also suggested by others [19], and may therefore decrease their esophageal acid load, avoiding esophagitis lesions. The absence of any direct correlation between HP and oesophagitis could be explained by HP's not invariably causing active corpus gastritis: active corpus gastritis was found in 6/78 HP negative patients and in 31/82 HP positive patients ($p < 0.0001$), HP being a necessary but not sufficient cause for active corpus gastritis.

These data were confirmed by two Japanese groups.

Mihara et al. [15] found lower gastritis score and a lower atrophy score in patients with reflux oesophagitis than in controls.

Ohara et al. [20] likewise found less endoscopic and serological (pepsinogen I/II ratio) evidence of atrophic gastritis in patients with reflux oesophagitis than in controls.

These data indicate that not the presence of HP in the stomach itself, but its consequence, body inflammation and atrophic gastritis, may protect against reflux oesophagitis.

HP eradication may induce GERD

If HP may protect against oesophagitis, through body inflammation and atrophic gastritis (as suggested in the previous chapter), and if HP eradication normalizes gastric histology (which is one of the strongest truisms in *Helicobacteriology* [21]), then HP eradication may restore gastric acid secretion, and in patients with failing anti-reflux mechanisms, HP eradication may induce reflux oesophagitis.

This hypothesis is confirmed in three studies.

Hirschl et al. [22] found that in 18 duodenal ulcer patients followed up for 43 months after HP eradication, reflux oesophagitis had developed in 10 of 16 (62 %) patients without reinfection.

Labenz et al. [23,24] followed 203 patients with endoscopically proven relapsing duodenal ulcer disease and without endoscopic signs of reflux oesophagitis at the time of *H. pylori* eradication for 1 to 5 years. Twenty patients (9,9 %) developed an endoscopically proven reflux esophagitis, which was mild (grade I or II) in 19 patients and severe in one female patient with stenosis of the duodenal bulb.

Sacca et al. [25] found that 24/169 (14 %) patients with peptic ulcer disease had developed mild (stage I) reflux oesophagitis 6 months after HP eradication.

These studies are unanimous: there is a clear risk for developing reflux oesophagitis after HP eradication.

The studies from Labenz et al. and of Sacca et al. show that this is an early event after HP eradication. In Labenz's study, the incidence of reflux oesophagitis plateaued after the first year observation after HP eradication, suggesting this is not the natural history of duodenal ulcer disease but rather an event temporarily and causally linked to the HP eradication. Although these studies agree on the result of HP eradication, they do not explain the mechanism involved. Although the proposed hypothesis, HP eradication increasing gastric acid secretion in patients with failing anti-reflux mechanisms, is appealing, it is not the only possibility. It should be noted that the effect of HP eradication on gastric acid secretion, as measured by 24 hour gastric pH metry, is inconsistent. The mean gastric pH may increase, decrease, or remain unchanged; overall, the baseline pH does not change after HP eradication [26]. It is therefore possible that reflux oesophagitis appears in a very specific subgroup of duodenal ulcer patients after HP eradication, namely those with a failing anti-reflux mechanism who increase their gastric acid secretion after eradication.

An influence of HP or body or cardia inflammation on the anti-reflux mechanism itself cannot be excluded as an alternative explanation, although there are no data on this subject. Another possibility is a gastrin-mediated mechanism: since meal-stimulated gastrinemia is higher in HP positive than HP negative patients, and since gastrin has been shown to increase the pressure of the lower esophageal sphincter [27], eradicating HP diminishes the postprandial hypergastrinemia, and may therefore diminish the postprandial lower esophageal sphincter pressure, favouring gastro-oesophageal reflux.

These three studies report on patients with duodenal ulcer disease; it is unknown whether HP eradication in patients without duodenal ulcer also are at risk for developing reflux oesophagitis. This question is not trivial since duodenal ulcer disease patients have a higher acid secretory capacity than others. If HP infected patients without duodenal ulcer disease do indeed have an increased risk of developing reflux oesophagitis, than this risk (and the cost GERD therapy) should be weighed against the potential benefit of eradicating HP, which is essentially avoiding peptic ulcer and gastric cancer, before a large scale indiscriminate HP eradication can be advocated.

HP AND EFFICACY OF ACID-LOWERING TREATMENT

An important aspect which has been uncovered recently is that HP influences the efficacy of acid-lowering treatment.

Verdu et al. [28] showed that omeprazole produces a greater decrease in gastric acidity in subjects with H pylori infection than in those H pylori negative.

This was confirmed by Labenz et al. [29], who showed that in 17 duodenal ulcer patients, H. pylori eradication resulted in a marked decrease of the pH-increa-

sing effect of omeprazole (24-hour median gastric pH, 5.5 vs. 3.0; $P < 0.002$) that was most pronounced during nighttime (median gastric pH, 6.4 vs. 2.1; $P = 0.001$). Baseline intragastric pH remained unchanged after eradication (median gastric pH, 1.0 vs. 1.1; $P = 0.5$). These authors showed that this effect persisted for at least one year after HP eradication [30].

They also showed that this effect is not limited to omeprazole, but can also be seen with the H₂ receptor antagonist ranitidine [31]: cure of the HP infection did not affect the acidity during daytime (median gastric pH: 1.3 vs 1.2) and after meals (median gastric pH: 1.4 vs 1.2), while it was associated with a decreased efficacy of the drug during night-time (10:00 p.m. to 6:00 a.m.): median gastric pH 6.8 vs 5.4.

Once again, the mechanism involved is unknown. One may speculate about the alkalinizing effect of urease, or about the role of HP's acid secretion inhibiting proteins, which are reputed to be important during the colonization phase of the infection, but which may also play a role later during the infection.

In the setting of patients with reflux oesophagitis, HP eradication may therefore potentially hamper treatment. It is unknown to what extent this is clinically relevant, but it cannot be excluded that some patients may need more potent or higher doses of acid-lowering medication after HP eradication.

ACID-LOWERING TREATMENT AND THE EFFECT OF HP ON THE STOMACH

The interaction between HP and acid-lowering drugs is not a one way street. In the previous chapter we showed that HP influences the efficacy of acid-lowering drugs; here we will show that acid lowering drugs have a profound effect on the interaction of HP with the stomach with far reaching implications.

Acid-lowering treatment changes the distribution of HP in the stomach

Logan et al. [32] showed that during omeprazole treatment, there was a shift of HP from antrum to body mucosa. After four weeks of omeprazole treatment, the histological density of H pylori in the antrum and corpus was reduced, while that in the fundus was increased. The migration of H pylori from the antrum to the fundus was associated with a corresponding decrease in the activity of antral gastritis.

These data were confirmed by Kuipers et al. [33], who showed that after 8 weeks of omeprazole 40 mg/d, H. pylori-negative patients had no histological signs of active gastritis, before or after therapy. H. pylori positive patients showed predominant colonization and associated inflammation in the antrum before therapy, but after therapy, the infection predominantly affected the corpus. The inflammation and bacterial colonization in the antrum significantly decreased, leading to negative antral cultures in 61 % (20 of 33 patients). In contrast, the inflammation of the corpus mucosa significantly increased despite stable bacterial counts.

This effect is not limited to omeprazole. Berstad et al. [34] showed a similar increase in body gastritis score during long term treatment with lansoprazole in HP positive patients, whereas there was no change in the gastritis activity in HP negative patients.

A similar effect of H₂-receptor antagonists has not been mentioned.

Long term acid-lowering treatment induces atrophic gastritis in hp positive patients

Since superficial corpus gastritis has a tendency to lead to atrophic gastritis [35], the increased body inflammation in HP positive patients observed during omeprazole therapy may lead to atrophic gastritis. Kuipers et al. [36] studied patients from two separate cohorts who were being treated for reflux esophagitis; 72 patients treated with fundoplication in Sweden and 105 treated with omeprazole (20 to 40 mg once daily) in the Netherlands. In both cohorts, the patients were followed for 3 to 8 years. *H. pylori* infection was not treated. After fundoplication, the patients did not receive acid-suppressive therapy. Among the patients treated with fundoplication, atrophic gastritis did not develop in any of 31 who were infected with *H. pylori* at base line or in 41 who were not infected; 1 patient infected with *H. pylori* had atrophic gastritis before treatment that persisted after treatment. Among the patients treated with omeprazole, none of whom had atrophic gastritis at base line, atrophic gastritis developed in 18 of 59 infected with *H. pylori* ($P < 0.001$) and 2 of 46 who were not infected ($P = 0.62$). They concluded that patients with reflux esophagitis and *H. pylori* infection who are treated with omeprazole are at increased risk of atrophic gastritis. Although this is only one study, not randomized, without intervention, the results are plausible. In four [37-40] cohort studies of people without specific disease or treatment, the annual increase in the prevalence of atrophic gastritis ranged from 1.2 (in a low gastric cancer incidence country) to 3.3 percent (in a high gastric cancer incidence country) [36]. One of these studies [37] stratified the results for HP status: the prevalence of atrophic gastritis increased annually by 0.3 % in HP negative and by 1.8 % in HP positive subjects. In four studies that report on the follow-up of patients after intervention on acid secretion through vagotomy or omeprazole maintenance therapy [41-44], the annual increase in the prevalence of atrophic gastritis ranged from 3.8 (in a low gastric cancer incidence country) to 8.7 % (in a high gastric cancer incidence country); none of these studies stratified for the presence of HP.

Atrophic gastritis is a preneoplastic lesion [45]; what Kuipers et al. are therefore saying is that long-term use of omeprazole (and most probably all potent acid secretion inhibiting treatments) in HP infected patients could increase the risk of developing gastric cancer.

This is the strongest argument in favour of eradicating HP in patients receiving long term potent acid inhibition.

The evidence is circumstantial.

The definitive proof would be a randomized controlled trial of HP eradication versus no intervention on HP in patients with long-term potent acid inhibition, with gastric cancer as endpoint. By analogy with the gastric cancer risk after gastric surgery which is increased two- to fourfold after 15 years after surgery [46], this study may take 15 to 20 years to complete.

An almost as good proof would be a randomized controlled trial of HP eradication versus no intervention on HP in patients with long-term potent acid inhibition, with atrophic gastritis as endpoint. This would show without doubt that the risk of an evolution towards atrophic gastritis in patients after HP eradication would be the same as in genuine HP negative patients; this is not formally proven today. It would lack the definitive proof that atrophic gastritis precipitated by potent anti-acid medication carries the same risk for gastric cancer as 'spontaneous' atrophic gastritis, which is plausible but likewise unproven.

The final proof that HP should be eradicated before starting long-term potent acid inhibition therefore has not been made, but circumstantial evidence is strongly in favour of eradication.

SHOULD *HELICOBACTER PYLORI* BE ERADICATED BEFORE STARTING A LONG TERM PROTON PUMP INHIBITOR TREATMENT FOR REFLUX OESOPHAGITIS?

Let us then try to answer the title question based upon the presented evidence.

HP is not the cause of reflux oesophagitis, and it does not worsen the prognosis of Barrett's oesophagus.

On the contrary, HP (through HP induced gastric corpus inflammation and atrophy) may potentially protect the patient against oesophagitis, and HP eradication may induce reflux oesophagitis in a minority of duodenal ulcer disease patients who did not have oesophagitis before HP eradication.

Moreover, HP eradication decreases the efficacy of acid secretion-lowering drugs, and it may therefore potentially make the treatment more difficult or more expensive.

Nevertheless, the accelerated development of atrophic gastritis in HP positive patients under potent acid inhibition, and the potential risk of gastric cancer, even though that is totally unproven, strongly suggest that HP eradication may be beneficial in these patients. This still is a leap of faith, and it is not sure that the final proof of the correctness of this attitude will ever be given. Therefore, our personal attitude and recommendation, as well as other's [36, 30, 47], is to eradicate HP in patients needing long term proton pump inhibitor treatment for reflux oesophagitis.