

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

**FES**



**PREVALENCE DE L'HELICOBACTER PYLORI ET INTERET DE SON  
ERADICATION AU COURS DE LA DYSPEPSIE FONCTIONNELLE**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
**Docteur SEDREDDINE LAILA**  
**née le 19 AOUT 1984 à Méknès**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**  
**OPTION : Hépatogastroentérologie**

**Sous la direction de :**  
**Professeur DAFR ALLAH BENAHAH**

**Mai 2014**

# Plan

---

Résumé .....	3
Abstract .....	4
Etude.....	
1. Introduction .....	6
2. Matériels et méthodes.....	10
3. Résultats .....	18
4. Discussion .....	28
5. Conclusion.....	34
Limites de l'étude et perspectives .....	35
Lexique.....	37
Référence.....	38

## Résumé

La dyspepsie fonctionnelle constitue par sa fréquence, son retentissement sur la qualité de vie et l'impact socio-économique, un réel problème de santé publique (40% de la population adulte dans le monde occidental). La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* (HP) chez les patients ayant une dyspepsie fonctionnelle est d'environ 40-70%. L'objectif de notre travail est de déterminer la prévalence de l'HP au cours de la dyspepsie fonctionnelle et l'intérêt de son éradication. **Matériels et Méthodes** : Il s'agit d'une étude prospective, étalée sur une période de 56 mois (Mai 2009 - janvier 2014). Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 15 ans, présentant une dyspepsie fonctionnelle définie selon les critères de Rome III, le diagnostic de l'HP a été fait par l'histologie et par PCR. Les patients infectés par l'HP ont été traités en simple aveugle : trithérapie standard pendant 7 jours ou traitement séquentiel pendant 10 jours. Tous nos patients ont été revus après 10 jours du traitement à fin d'évaluer l'observance et la tolérance médicamenteuse. Le contrôle de l'éradication a été fait à 3 mois, 6 mois et un an du traitement. **Résultats** : Durant cette période d'étude, 1030 patients ont été inclus dont 202 patients (19,61%) présentaient une dyspepsie fonctionnelle selon les critères de Rome III. L'âge moyen chez les malades présentant une dyspepsie fonctionnelle était de 49 ans [16- 80], le sexe ratio H/F était de 0,6 (N=77 /125). 59% des patients étaient âgés de plus de 45 ans (N=119). Le tabagisme chronique était retrouvé chez 21% des malades (N=43). Cent trente quatre patients (68,31%) présentaient une infection à HP (N=138), diagnostiquée par l'histologie dans 86,23% des cas (N=119) et par PCR dans 13,76% des cas (N=19). Cent trente quatre patients ont reçu la cure de l'*Helicobacter pylori* (97,10%), 4 patients ont été perdus de vue (2,9%). L'éradication de l'Hp était obtenue dans 98,41% sous traitement séquentiel versus 88,73% sous trithérapie standard ( $p = 0,026$ ). Tous nos patients ont été revus à 3 mois et à 6 mois, 88% ont été revus à 12 mois (N=122). Le syndrome dyspepsique a disparu chez 39,13% de nos patients (N=54), par contre il a persisté dans 25,36% des cas (N=35). **Conclusion** : Dans notre étude la prévalence de l'infection à l'*Helicobacter pylori* chez les patients présentant une dyspepsie fonctionnelle est élevée : 66,33%. Le traitement séquentiel est supérieur à la trithérapie standard dans l'éradication de l'HP chez les patients présentant une dyspepsie non ulcéreuse, ce qui améliore leur symptomatologie dans plus de 50% des cas.

## Abstract

Functional dyspepsia is by its frequency, impact on quality of life and socio-economically a real public health problem (40 % of the adult population in the Western world). The prevalence of infection with *Helicobacter pylori* (HP) in patients with functional dyspepsia is about 40-70 %. The aim of our study is to observe the improvement of functional dyspepsia (FD) after *Helicobacter pylori* (HP) eradication in FD patients. **Methods:** This is a prospective study over a period of 56 months (May 2009 - January 2014). Were included all patients aged over 15 years, with functional dyspepsia defined by the Rome III criteria. The diagnosis of HP was made by histology and PCR. Patients infected with HP were treated single-blind: standard triple therapy for 7 days or sequential treatment for 10 days. All patients were reviewed after 10 days of treatment in order to evaluate compliance and drug tolerance. Control eradication was made 3 months, 6 months and one year of treatment. **Results:** During the study period, 1030 patients were included of which 202 patients (19.61%) were in functional dyspepsia according to the Rome III criteria. The average age in patients with functional dyspepsia was 49 years [16-80], sex ratio M / F was 0.6 (N = 77 /125). 59% of patients were older than 45 years (N = 119). Chronic smoking was found in 21% of patients (N = 43). One hundred and thirty eight patients (68.31 %) had HP infection (N = 138), diagnosed by histology in 86.23 % of cases (N = 119) and by PCR in 13.76% of cases (N = 19). One hundred and thirty for patients received the treatment of *Helicobacter pylori* (97.10 %), 4 patients were lost to follow (2.9 %). The eradication of Hp was obtained in 98.41 % in sequential treatment versus 88.73 % with standard triple therapy (p = 0.026). All patients have been reviewed at 3 months and 6 months, 88% were reviewed at 12 months (N = 122). Dyspeptic syndrome disappeared in 39.13 % of our patients (N = 54). It persisted in 25.36 % of cases (N = 35). **Conclusion:** In our study the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with functional dyspepsia is high: 66.33%. Sequential therapy is better than the standard combination therapy in the eradication of HP in patients with non-ulcer dyspepsia, which improves their symptoms in more than 50 % of cases.

# **INTRODUCTION**

## **Introduction et but du travail**

La dyspepsie fonctionnelle (DF) se définit, selon les critères de Rome III, comme un inconfort ou une douleur abdominale centrée sur l'épigastre, ces symptômes ayant débuté depuis plus de 6 mois, et étant présents au moment du diagnostic pendant les 3 mois précédents, avec une endoscopie haute considérée normale ou non explicative [1]

Selon les malades, le syndrome dyspeptique s'exprime plus particulièrement par une douleur épigastrique d'allure souvent ulcéreuse, une plénitude épigastrique post-prandiale, une sensation de digestion prolongée, des nausées, des vomissements, une sensation de satiété précoce, un ballonnement épigastrique post-prandial, des éructations. [2]

Cliniquement, la DF doit être distinguée d'un syndrome de l'intestin irritable au cours duquel les symptômes ont une relation nette avec le transit intestinal et surtout d'une présentation atypique d'un reflux gastro-œsophagien. [3]

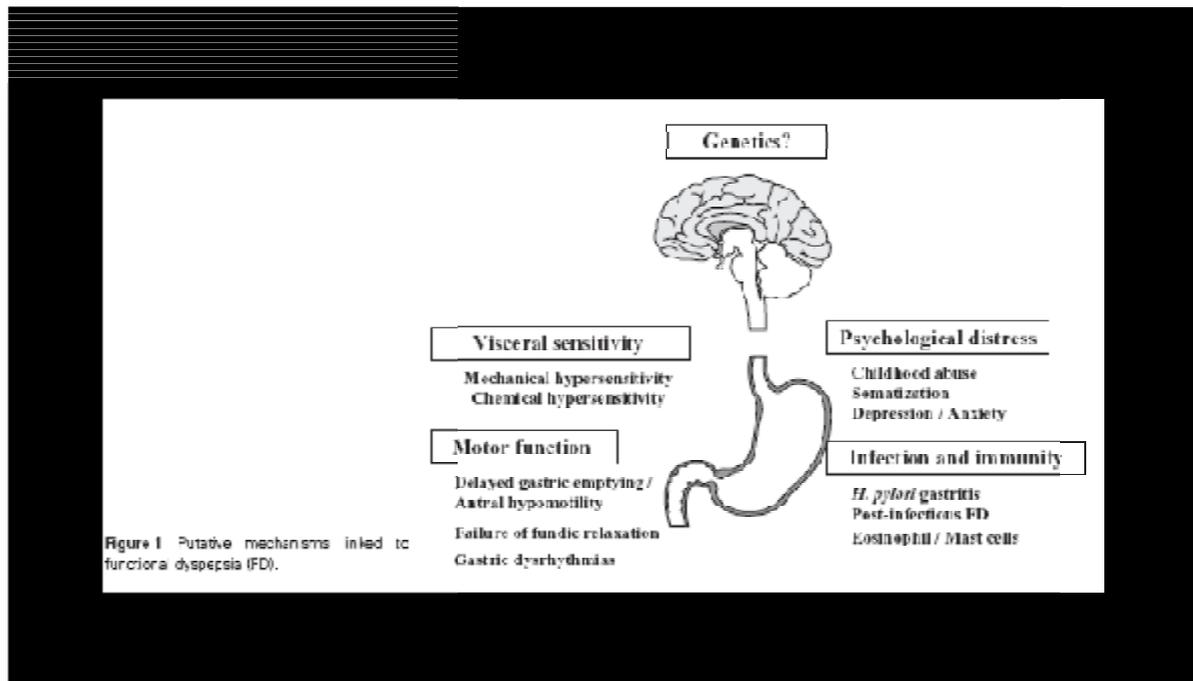
La dyspepsie un motif fréquent de consultation médicale, sa prévalence est à peu près de 30% en population générale [4].

La dyspepsie non ulcéreuse (DNU) est la cause la plus fréquente de dyspepsie [5]. Les autres causes de dyspepsie sont : un ulcère gastroduodénale, le cancer gastrique, la maladie biliaire certains médicaments, certains aliments, les maladies psychiatriques. La dyspepsie non ulcéreuse est retenue lorsque toute pathologie organique sous-jacente a été écartée par une enquête appropriée comprenant une endoscopie digestive haute. [6]

La dyspepsie non ulcéreuse résulte de plusieurs mécanismes comme l'hypersensibilité viscérale, dysfonction hormonale digestive principalement liée à la cholécystokinine (CCK), anomalies de la motricité de l'estomac, des troubles psychologiques essentiellement l'anxiété qui est un facteur bien documenté, une prédisposition génétique et l'infection à *Helicobacter pylori* [7]

### **Figure 1**

**Fig 1 :** Mécanismes physiopathologiques incriminés dans l'apparition d'une DF



La prévalence de la dyspepsie fonctionnelle varie considérablement entre les différentes populations (figure 2). Bien que celles-ci peuvent représenter de véritables différences épidémiologiques, il est également évident que les diverses définitions utilisées dans les différentes études de populations peuvent contribuer aux écarts retrouvés [8], ainsi la plus faible prévalence de la DF est de 7% à 8% retrouvé à Singapour, en Asie du Sud-Est [9], des taux légèrement plus élevés sont observés chez les Scandinaves (14,5% [10], des taux de 23 à 25,8% de prévalence sont rapportés aux États-Unis [11,12]. Par ailleurs les taux les plus élevés sont retrouvés en Inde (30,4%) [13] et la Nouvelle-Zélande (34,2%) [14]. Au Maroc nous ne disposons pas d'études épidémiologiques évaluant la prévalence de cette pathologie dans notre population.

La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* (HP) chez les patients ayant une dyspepsie fonctionnelle varie entre 39% et 87% [15].

Devant la forte prévalence de l'HP dans les pays en voie de développement, notamment au Maroc, où elle atteint 69% [16] il semble important de

déterminer cette prévalence chez les patients ayant une dyspepsie non ulcéreuse et d'évaluer l'évolution de cette dernière après éradication de l'HP.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la prévalence de l'HP chez les patients présentant une dyspepsie non ulcéreuse dans une population localisée au MAROC.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'intérêt de l'éradication de l'HP chez ces patients à court et moyen terme.



**Fig 2:** Global prevalence of uninvestigated dyspepsia and functional dyspepsia  
World J Gastroenterol.2006 May 7

# **MATERIELS ET METHODES**

## Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective randomisée, en simple aveugle, colligée au service d'hépatogastroentérologie au CHU Hassan II de Fès entre le 01/05/2009 et le 30/01/2014 (56 mois), comparant l'efficacité et la tolérance du traitement séquentiel aux trithérapies standards. Cette étude s'est faite en collaboration avec : Le laboratoire de microbiologie de la faculté des sciences D.E.M de Fès. Le laboratoire de microbiologie et de biologie moléculaire et le laboratoire de biologie des cancers de la faculté de Médecine et de pharmacie de Fès. Le Service de bactériologie, d'anatomie pathologique et le service d'épidémiologie et de recherche clinique du CHU Hassan II, Fès.

De cette étude nous avons étudiés de façon rétrospective un sous groupe de patients présentant une dyspepsie non ulcéreuse, définit selon **les critères de Rome III** (1).

- Au moins un des symptômes suivants :
  - plénitude postprandiale gênante
  - satiété précoce
  - douleur épigastrique
  - brûlure épigastrique

### ET

- Absence de maladie organique expliquant les symptômes (Gastroscopie normale ou aspect de gastrite)
- ces symptômes ayant débuté depuis plus de 6 mois, et étant présents au moment du diagnostic pendant les 3 mois précédents.

### **A. Les critères d'inclusion :**

- Des patients adultes des deux sexes, présentant une dyspepsie non ulcéreuse définit selon les critères de Rome III, ayant un statut H.Pylori positif déterminé par l'examen anatomopathologique, naïfs au traitement.

## **B. Les critères d'exclusion :**

- Symptômes d'alarme : hémorragie digestive, amaigrissement
- lésions endoscopiques autres que gastrite, duodénite ou hernie hiatale.
- Perturbation du bilan biologique
- Antécédent d'ulcère peptique, de chirurgie gastro-intestinale ou vésiculaire
- Les patients ayant reçu un traitement antibiotique ou anti sécrétoire 4 à 6 semaines avant l'inclusion.
- Les patients présentant une allergie aux betalactamines, aux macrolides, aux métronidazoles et à l'omeprazole.
- Les patients porteurs d'une maladie invalidante.
- Les insuffisants rénaux graves (Créatinine > 200  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ).
- Les insuffisants cardiaques décompensés.
- Les insuffisants hépatiques (TP < 50%).
- Grossesse et allaitement. Et enfin les patients indisciplinés et peu coopérants.

## **C. La randomisation :**

Les malades répondant aux critères d'inclusion ont été repartis de façon randomisée en simple aveugle en trois groupes thérapeutiques :

- **Le groupe AM :** (IPP 20mg+ Amoxicilline 1 g+ métronidazole 500 mg) en deux prises par jours pendant 7 jours.
- **Le groupe AC:** (IPP 20mg + Amoxicilline 1 g+ clarithromycine 500mg) en deux prises par jours pendant 7 jours.
- **Le groupe SQ:** (IPP 20mg +Amoxicilline 1 g en deux prises par jours pendant 5 jours puis IPP 20mg +Metronidazole 500 mg +Clarithromycine 500 mg en deux prises par jours pendant les 5 jours consécutifs).

**D. Le déroulement de l'étude** : l'étude s'est déroulée sur trois visites :

1. **La visite d'inclusion (J0)**: Cette visite comprenait:
  - a- Recueil des données cliniques et endoscopiques des patients (Fig.1 ; Fig.2)
  - b- Le traitement d'éradication selon la liste de randomisation (Fig.3)
  - c- Éducation des patients : L'intérêt de l'arrêt du tabac, l'observance stricte des médicaments prescrits (en ce qui concerne la posologie, le moment de prise des médicaments, la durée du traitement et le respect des médicaments prescrits par le pharmacien).
2. **La visite de fin de traitement (J10)**: Elle avait comme objectif d'évaluer l'observance thérapeutique, le sevrage tabagique, la tolérance médicamenteuse et la recherche d'éventuels effets secondaires digestifs ou extra digestifs.
3. **La visite de contrôle d'éradication d'H. Pylori (à 3 mois)** : Le contrôle d'éradication d'H.Pylori s'est basé sur le test respiratoire à l'urée marquée. En cas d'échec d'éradication les malades bénéficiaient d'une deuxième FOGD avec antibiogramme à la recherche de résistance aux antibiotiques. Les malades recevaient un traitement d'éradication de deuxième ligne selon les résultats de l'antibiogramme. En cas d'échec de l'antibiogramme, les patients ont été traités en changeant la Métronidazole par la Clarithromycine si c'est le protocole AM qui était utilisé, et la Clarithromycine par la Métronidazole si c'est le protocole AC qui a été utilisé, et en administrant la Lévofloxacine ou la Rifabutine en association avec l'Amoxicilline et l'IPP si c'est le protocole SQ qui a été utilisé avec un test respiratoire à trois mois du début traitement du deuxième ligne pour contrôler l'éradication d'H.Pylori.
  - Cette consultation permettait également une première évaluation des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle.

4. **L'évolution : les consultations à 6 mois et à 12 mois** du traitement avaient comme objectif l'évaluation des symptômes, le contrôle du maintien de l'éradication et le diagnostic d'une possible ré infestation, ceci par un test respiratoire à l'urée marquée.

5. **L'évaluation des symptômes :**

- a. La persistance des symptômes : définit par la non amélioration des signes fonctionnels de la dyspepsie, à 3mois, 6 mois et 12 mois de la cure d'HP, malgré une éradication maintenue.
- b. L'amélioration partielle des symptômes : amélioration de plus de 50% des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle à 12mois de l'éradication de l'HP.
- c. Amélioration complète : disparition de la globalité des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle à 12 mois de l'éradication de l'HP.

**E. L'analyse statistique**

Le recrutement des sujets s'est fait de façon exhaustive (tous les sujets inclus dans la première étude présentant une infection par l'Hélicobacter Pylori et une dyspepsie fonctionnelle). Toutes les variables étaient résumées par l'utilisation de statistiques descriptives. Les variables qualitatives étaient décrites en termes de proportions et les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyenne, valeurs extrêmes et écart-type. Le test de  $\chi^2$ , le test exact de Fisher et le test t de Student ont été utilisés, seul une différence avec un  $p < 0,05$  a été considérée comme significative. Le traitement des résultats s'est fait par le logiciel SPSS version 20.

<p><b>1- Identité</b></p> <p>NE : N° confidentialité :</p> <p>Nom &amp; Prénom:</p> <p>Sexe Masculin Féminin</p> <p>Date et lieu de naissance:</p> <p>Poids : Taille</p> <p>Adresse : Région :</p> <p>Milieu Rural Urbain</p> <p>Téléphones GSM : Fixe:</p>	<p><b>2- Niveau socio-économique</b></p> <p>Niveau d'études : Analphabète Primaire Secondaire Universitaire</p> <p>Profession :</p> <p>Niveau socio-économique: Favorable Moyen Défavorable</p> <p>Etat familiale : Célibataire Marié Divorcé Veuf/ve</p> <p>Nombre de personne vivant sous le même toit: Fratrie Nombre de chambres</p> <p>Présence de WC dans le logement Oui Non</p> <p>Présence d'animaux domestiques (chats- chiens) dans le logement Oui Non Préciser : ..</p>
<p><b>3- Habitudes toxiques :</b></p> <p>Alcool Non Oui Tabagisme Non Ex fumeur</p> <p><b>4- Mode alimentaire :</b></p> <p>Fréquence de consommation des viandes : .. / semaine.</p> <p>Fréquence de consommation de Khlia : /semaine</p> <p>Fréquence de consommation des légumes : . / semaine.</p> <p>Fréquence de consommation des fruits : . / semaine.</p> <p>Fréquence de consommation des conserves : .. / semaine.</p> <p>Fréquence de consommation des repas à l'extérieur .. / semaine</p> <p>Fréquence de consommation des crudités : /semaine</p> <p>Fréquence de consommation du thé : verre/ jour.</p> <p>Fréquence de consommation du café : verre / jour.</p> <p>Consommation de l'eau : Puit Robinet</p> <p>Consommation de produits laitiers Fermier Pasteurisé</p> <p><b>5- Antécédents médicaux</b></p> <p>Antécédents gastro-entéro Non Oui</p> <p>Ulcère gastrique, Ulcère duodénal, Dyspepsie, Reflux, Gastrite, Autres</p>	<p><b>6 - Antécédents familiaux :</b></p> <p>Cancers gastriques Oui Non Lien de parenté . ..</p> <p>Ulcère gastro duodénal Oui Non Lien de parenté .. .</p> <p><b>7 – Médications dans les trois derniers mois:</b></p> <p>Amoxicilline : Oui Non Date .. Durée</p> <p>Clarithromycine : Oui Non Date .. Durée</p> <p>IPP : Oui Non Date .. Durée</p> <p>Metronidazole : Oui Non Date .. Durée</p> <p>Rifampicine : Oui Non Date .. Durée</p> <p>Quinolones : Oui Non Date .. Durée</p> <p>AINS : Oui Non Date .. Durée</p> <p>Anti H2 : Oui Non Date .. Durée</p> <p>Autres : Oui Non Date .. Durée</p> <p><b>8- Motifs d'exploration</b></p> <p>Douleurs épigastriques Hémorragie digestive (Moelena, hémétémèse)</p> <p>Vomissement Amegrissement Anémie Autres.</p>
<p><b>9 –Diagnostic établi par le gastro-entérologue (Voir fiche annexe)</b></p> <p><b>10- Résultats</b></p> <p>A -Test rapide à l'uréase : Résultat à une H Résultat à deux H</p> <p>B- Examen histologique</p> <p>C- Examen direct : Positif Négatif</p> <p>D- Culture : Positive Négative</p> <p>E- Identification/ Api :</p> <p>F- Antibiogramme Amoxicilline Clarithromycine Métronidazole</p> <p>G- Résultats de la sérologie : Positive Négative Titre :</p> <p>H- Résultats de la PCR (Ure C) : Positive Négative</p> <p>Type de Vac A Cag A : Positive Négative</p>	<p><b>12- Résultats du contrôle</b></p> <p>A - Test respiratoire: Positif Négatif</p> <p>B - Examen histologique : ..</p> <p>C - Examen direct : Positif Négatif</p> <p>D - Culture: Positive Négative</p> <p>E - Identification/ Api :</p> <p>F - Antibiogramme</p> <p>Amoxicilline Clarithromycine Métronidazole Ampicilline</p>

**Fig.1 : CRF H.Pylori.**



BBA CBC ACA BAC CBC BAB CBC ACB BAB ABA CBA BBC CAA BAB  
AAB ACA CAC BCCACC BBC ACA BAC CAA ACB BAA BCA CAB BAC  
ABA BAC CBB BBA BCC CCA ACC ACBBBC CAC CBA BBC ACB BBA  
BBA ACA CCBAAB AAA CCB ACC AAA ABB ACB BCA ABAABB CCC  
ABC BAC CAA AAA BAA BBC CAB AAA ACC BBC CAB AAA CAB CAC  
BCB CBCCCA AAC CBC ACA BCA AAA CAB ACB AAB AAB BAB ACB  
CAC CBA ABA BAA CBA AAC BBA CCB CAA ACC BBB CAA ACA AAC  
CBB AAA CAB CCC ABB ACB AAA AAC ABA BACCBB BBC BAB AAC  
ABB CBC CCC BAC ACA BBB ABA BBB BAC ABA CBA CBB BCC  
CCBCA ABA ABA BBB CAC BAA AAB CBA CBC BCC BBC ABA CAB  
BCC BCB AAC CBB ABB CBC CBA ABB CAC BCC BBC BCC BBC ABA  
CAB BCC BCB AAC CBB ABB CBC CBA ABB CAC BCC BBC ACC BCA  
CAA CBB BCA BAC AAA BCB ACA AAB ABB AAB ACC CCA CBBCCC  
BBB BAA ABA CBB BAA AAA ABA CBC CBB ABB CBB ABC ACB CBA  
BAC CCC CAC CCB ABC CCB CBC ABC CBA BAC BCA CBA ABC BCA  
BCC CAB CBB ABB BCA ABA CAB AAA ABB CBB CBB ABC CAC CCB  
BBB AAB AAA CBB ABC ABB BCC BAC BBA ABB CCA CCA BCB CCB  
CCC BCB ABC CBA ACA AAB BCB ACC CCB BAA BBC CCB BCC BBB  
CCA ACB BBC BAC ABC ABC CAC BCA BCB CCA ACC BCC CCA CCB  
BBB ACB ABB CAC ACA ABC AAC BBB BCC CAA BCB AAA CCB ABC  
CBA CCC ABC AAA BAB CBA CAA AAB ABA CAA ACB CBB ABA BAB  
ABA CCA BCA BAA AAA AAC AAC CCC CAC CAC ACA CCB AAC  
BAA AAC ACA CBB ACC BBC BCB BBA ACB CCC BCA CCB CAB ACA  
CCA CAA ACCCB B AAC CBB BAB BAB BAC ABC.

**Fig 5 : liste de randomisation**

# **RESULTATS**

## Résultats de l'étude

### Déroulement de l'étude

Durant cette période d'étude, 1030 patients ont été inclus dont 202 patients (19,61%) présentaient une dyspepsie fonctionnelle selon les critères de Rome III.

Le diagnostic de l'HP a été fait par l'histologie et par PCR. 68,31% de nos patients (N=138) étaient infectés par l'HP quand à 31,68% ne l'étaient pas (N=64). Au final 134 patients étaient randomisés et traités, quatre patients étaient perdus de vue.

Les patients infectés par l'HP ont été traités en simple aveugle : trithérapie standard pendant 7jours ou traitement séquentiel pendant 10jours. Le groupe AM, AC et SQ comprenait respectivement 34, 38 et 62 patients.

Tous nos patients ont été revus après 10 jours du traitement à fin d'évaluer l'observance et la tolérance médicamenteuse. Le contrôle de l'éradication a été fait à 3mois, 6mois et un an du traitement. L'évaluation des symptômes de la dyspepsie s'est faite à chaque consultation de contrôle avec une évaluation globale des symptômes après 12 mois. Le schéma global de l'étude est représenté par la **figure 4**.

### Les caractéristiques épidémiologiques des patients

L'âge moyen des malades présentant une dyspepsie fonctionnelle était de 49 ans [16- 80], le sexe ratio H/F était de 0,6 (N=76 /126). 59% des patients étaient âgés de plus de 45 ans (N=119). Le tabagisme chronique était retrouvé chez 33% des malades (N=67). Une consommation d'alcool était retrouvée chez 8,41% de nos patients (N=17). Cent trente huit patients (68,31%) présentaient une infection à HP (N=138), diagnostiquée par l'histologie dans 86% des cas (N=119) et par PCR dans 14% des cas (N=19), leur âge moyen était de 45 ans [17-70], le tabagisme était associé à l'infection par l'HP chez 33,33% des patients (N=46) alors que chez 7,2% des patients (N=10) une consommation

d'alcool était associée à l'infection par l'HP. En analyse uni variée et en comparant les deux groupes de patients dyspeptiques HP positive et négative, seule la prise d'AINS est significativement supérieure dans le groupe HP négative ( $p=0,021$ ).

Une endoscopie digestive haute était faite chez tous nos malades, elle était normale dans 6% des cas ( $N=12$ ) et a retrouvée un aspect de gastrite dans 94% des cas ( $N=190$ ). Les principales données cliniques et endoscopiques sont représentés sur **les tableaux I et II**.

### **L'éradication de l'HP et son impact sur l'évolution des symptômes de la dyspepsie**

Cent trente huit patients avaient l'helicobacter pylori sur les données de l'histologie et/ou de la PCR, dont 134 patients ont reçue la cure de l'helicobacter pylori (97%), 4 patients ont été perdus de vue (3%). Parmi les patients traités, 47% ont reçue le traitement séquentiel ( $N=63$ ) avec un taux d'éradication de 98,4% ( $N=62$ ) versus 53% ( $N=71$ ) ont reçue la trithérapie standard avec une éradication dans 88,7% ( $N=63$ )  $p=0,026$ . **Tableau III**. Le taux d'éradication obtenu avec le traitement séquentiel était donc statistiquement supérieur à celui obtenu avec la trithérapie standard ( $p=0,026$ ), Parailleurs, en analyse uni variée, l'éradication de l'HP n'était pas liée à l'évolution des symptômes de la DF ( $p=0,28$ ), **Tableau VI**, aussi, il n'y avait pas de différence significative entre les deux cures en termes d'impact sur les symptômes de la dyspepsie fonctionnelle (0,59). **Tableau VII**.

### **L'observance thérapeutique et les effets secondaires**

L'observance était de 96,8% dans le groupe SQ ( $N=61$ ) et de 95,8% dans le groupe AM et AC ( $N=68$ )  $p=1$ . **Tableau IV**

Des effets secondaires ont été noté dans 39,5% des cas (N=53), ils étaient plus fréquents avec la trithérapie standard, retrouvés dans 52% des cas (N=37), versus 25,4% sous traitement séquentiel (N=16).  $P < 0,05$ .

Les différents effets secondaires retrouvés au cours des deux schémas d'éradication (traitement séquentiel versus trithérapie standard) sont reportés sur **le tableau V**.

### **Evaluation des symptômes**

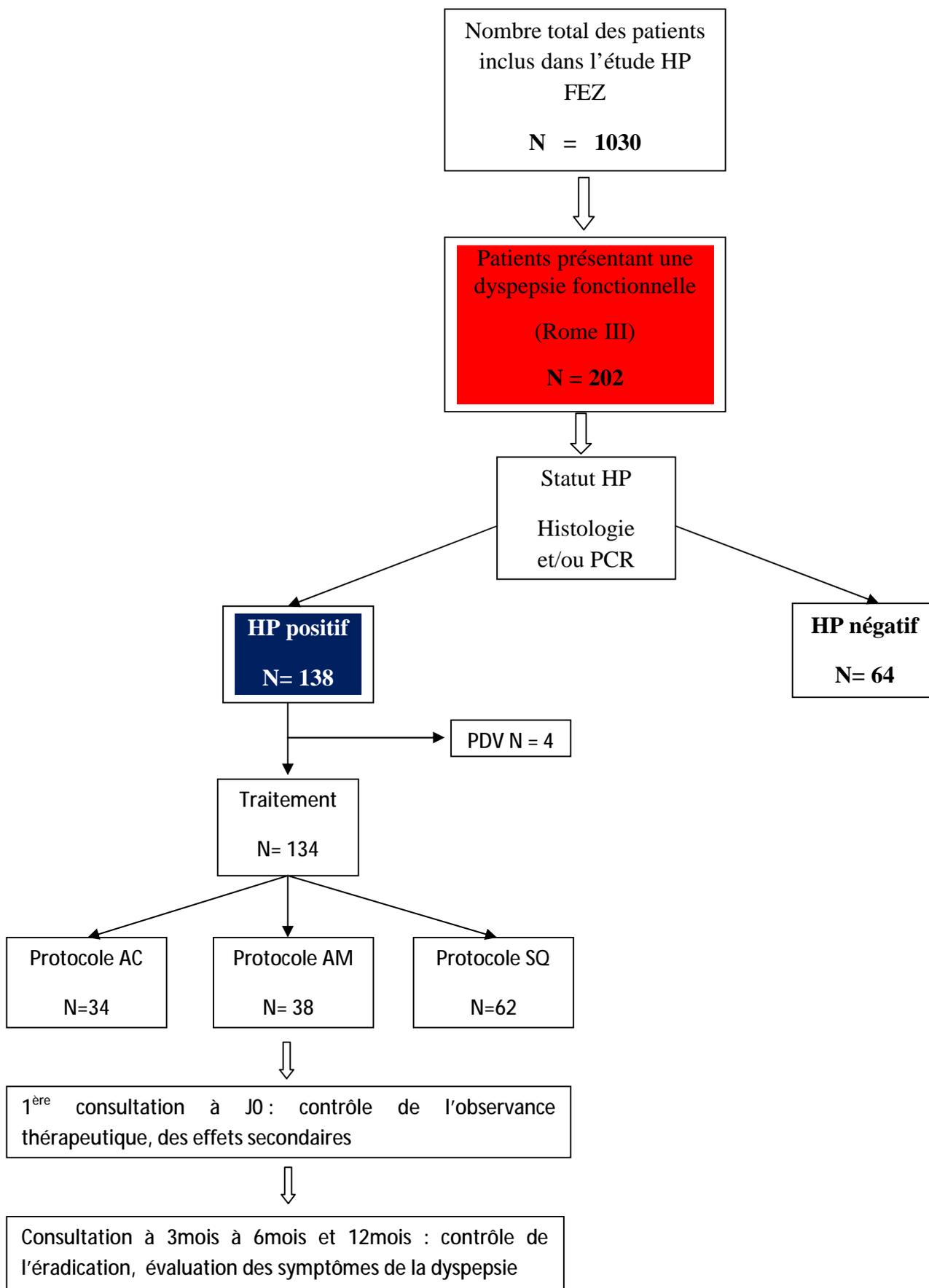
Tous nos patients ont été revus en consultation à 3 mois, et à 6 mois, 88% ont été revus à 12 mois (N=122). Le syndrome dyspepsique a disparu chez 39,13% de nos patients (N=54), on a noté une amélioration partielle chez 35,5% de nos patients (N=49) par contre chez 35 patients (25,36%), l'éradication de l'helicobacter Pylori n'a eu aucun impact sur les symptômes ( $p=0,28$ ) ainsi que la cure utilisée ( $p=0,59$ ).

Par ailleurs, aucun de nos patients n'a rapporté une aggravation des symptômes.

**Le graphique 1**, illustre l'évolution des symptômes dyspeptiques selon l'éradication de l'HP.

### **Facteurs prédictifs de la persistance des symptômes de dyspepsie fonctionnelle**

En analyse univariée ni l'âge ( $p=0,24$ ), ni le sexe ( $p=0,21$ ), ni le tabagisme ( $p=0,22$ ), ni l'alcoolisme ( $p=0,48$ ), ni le poids ( $p=0,97$ ), ni le traitement utilisé ( $p=0,27$ ) et ni l'éradication de l'helicobacter pylori ( $p=0,28$ ) n'ont été liés à la persistance des symptômes de la dyspepsie. Tous les facteurs étudiés sont représentés sur le **tableau VIII**.



**Figure 6 : Schéma global de l'étude**

**Tableau I : les principales caractéristiques épidémiologique des patients**

Caractéristiques cliniques des patients	Totalité de l'échantillon N=202	HP Positif N=138	HP négatif N=64	P
Age (moyenne +/-ET)	49± 14	45±15	47±114,7	-
Extrêmes d'âge	16-80	17-70	16-67	-
Sexe ratio H/F	0,6 (76/126)	0,56 (50/88)	0,68 (26/38)	0,06
Poids	62 ,76	62,47	63,39	0,08
Prise d'AINS	34,65% (N=70)	18,84% (N=26)	68,75% (N=44)	<b>0,021</b>
Alcool	8,41% (N=17)	7,2% (N=10)	11% (N=7)	-
Tabac	33% (N=67)	33,33% (N=46)	32,81% (N=21)	-

**Tableau II : Les données de la gastroscopie**

Aspect endoscopique	HP Positif N=138	HP négatif N=64
FOGD normale	0	3,2% (N=2)
Gastrite	100% (N=138)	96,8% (N=62)

**Tableau III : Eradication de l'HP**

<b>Eradication</b>	<b>Trithérapie N=71/134 53%</b>	<b>Traitement séquentiel N=63/134 47%</b>	<b>P</b>
<b>93,28% N=125</b>	<b>88,73% N=63</b>	<b>98,41% N=62</b>	<b>0,026</b>

**Tableau IV : Observance thérapeutique selon la cure d'HP**

<b>Observance thérapeutique</b>	<b>Trithérapie standard</b>	<b>Traitement séquentiel</b>	<b>P</b>
<b>Bonne observance</b>	<b>95,77% N=68/71</b>	<b>96,82 N=61/63</b>	<b>0,83</b>
<b>Mauvaise observance</b>	<b>4,22% N=4</b>	<b>3,17% N=2</b>	<b>0,97</b>

**Tableau V : Les effets secondaires selon la cure d'HP**

Effets secondaires	Trithérapie	Traitement séquentiel	P
diarrhée	14	8	0,041
Douleurs abdominales	11	5	0,037
céphalées	6	2	-
Gout métallique	5	1	0,034
Eruption cutanée	1	0	-
Total	37	16	0,036

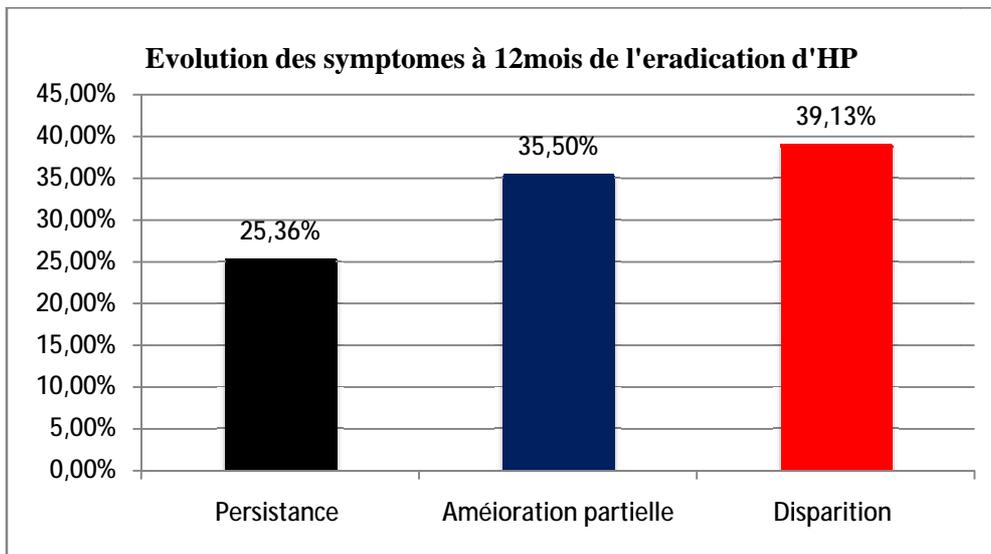
**Tableau VI : L'impact de l'éradication de l'HP sur l'évolution des symptômes de la DF**

Eradication de l'HP	Persistance des symptômes	Amélioration des symptômes	p
Oui	N=33	N=92	0,28
Non	N=1	N=8	

**Tableau VII : Relation entre la cure d'HP prescrite et l'amélioration des symptômes de la DF**

Cure HP	Persistance des symptômes	Amélioration des symptômes	Disparition des symptômes	Total	p
Trithérapie standard	18	20	25	63/134	<b>0,59</b>
Traitement séquentiel	16	28	27	71/134	

### Graphique 1 : L'évolution des symptômes



**Tableau VIII : les facteurs prédictifs de la persistance des symptomes dyspeptiques**

<b>Facteurs prédictifs de la persistance des symptomes de la DF</b>	<b>p</b>
Age	0,24
Sexe	0,21
poids	0,97
Tabac	0,22
alcool	0,48
Cure d'HP	0,27

# **DISCUSSION**

## Discussion

Plusieurs études récentes se sont intéressées au sujet de la dyspepsie fonctionnelle, qui constitue un réel problème clinique du fait de sa physiopathologie complexe et jusqu'à aujourd'hui incomplètement élucidée, de l'hétérogénéité de la présentation clinique et d'une prise en charge difficile [17]. Compte tenu de la prévalence élevée de l'*Helicobacter pylori* (HP) dans notre pays, où elle avoisine les 69% [16], et du lien évoqué entre cette bactérie et la DF [7] il semble doublement important d'étudier l'intérêt de l'éradiquer chez les patients dyspeptiques afin d'éviter une prescription médicamenteuse assez coûteuse et peut être inutile.

L'*Helicobacter pylori* (HP) est un agent pathogène commun qui infecte environ la moitié de la population mondiale [18], c'est une bactérie gram-négative, décrite en 1982 par Warren et Marshall, reconnue pour être liée à plusieurs pathologies digestives et extra digestives. L'HP est actuellement considéré comme le facteur étiologique majeur dans l'apparition de la gastrite, l'ulcère gastroduodéal (UGD), cancer gastrique et le lymphome des tissus lymphoïdes associé aux muqueuses (MALT) [19]. Cependant, le rôle de l'infection par l'HP dans l'apparition de la dyspepsie fonctionnelle (DF) reste controversé [18]. L'un des principaux arguments derrière le rôle possible de cette bactérie (HP) dans l'apparition d'une dyspepsie non ulcéreuse est dérivé de l'expérience clinique, par une évaluation systématique montrant l'impact positif de l'éradication de HP sur les symptômes de la DF [20].

La prévalence de l'HP est d'environ 30% dans les pays développés [21] et 80-90% dans les pays en voie de développement [22]. Par ailleurs il est rapporté dans la littérature que chez les patients présentant une dyspepsie fonctionnelle (DF), une infection par l'HP était retrouvée dans 30 à 70% des cas. [18] [23].

Dans notre étude, la prévalence de l'HP chez les patients présentant une DF selon les critères de Rome III était de 68,31%, une prévalence forte élevée mais rejoignant les données de la littérature, ainsi dans une série chinoise de 664 patients présentant une DF, l'helicobacter pylori était retrouvée dans 67,7% des cas [18]. **Tableau IX.**

Dans la littérature, nous retrouvons une prédominance féminine objective chez les patients ayant une DF [24]. En effet Plusieurs études, ont confirmé ce constat, [25, 26,27]. Dans une étude taïwanaise, Le sexe féminin a été trouvé à comme facteur de risque indépendant de la DF [28]. Ce qui est notamment confirmé par notre étude ou le sexe ratio H/F est de 0,6.

En comparant les caractéristiques épidémiologiques de nos patients présentant une DF avec HP positive et ceux qui ne sont pas infectés par l'HP, nous retrouvons que seul la prise d'AINS est significativement plus élevée chez le groupe HP négative ( $p=0,021$ ), ce qui pourrait expliquer les symptômes dyspeptiques chez ce groupe de malades, en effet le lien de causalité entre la prise de certains médicaments notamment les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'apparition de symptômes dyspeptiques est clairement établie [17], à cet effet, chez les patients présentant une dyspepsie avec notion de prise chronique d'AINS, une gastroscopie s'impose à la recherche de lésions ulcéreuses gastro duodénales induites pas ces AINS.

Concernant le tabagisme et la consommation d'alcool, les résultats des études scientifiques sont controverses, leur lien avec l'apparition des symptômes dyspeptiques est mal élucidé, ainsi, dans une large série chinoise, incluant 1049 patients présentant une DF selon les critères de Rome III, en analyse univariée, l'alcool est ressortit comme facteur lié à la DF ( $p=0,024$ ), résultat qui se perd en analyse de régression linéaire multiple [29]. Dans notre population étudiée, ni le tabagisme chronique, ni la consommation d'alcool n'étaient significativement liées aux symptômes dyspeptiques.

Parmi les autres facteurs liés à la DF, les troubles psychologiques ont fait le sujet de nombreux travaux [17]-[30], particulièrement l'anxiété qui est un facteur bien documenté [31], et l'association d'un traitement anxiolytique et antidépresseur peut permettre d'améliorer les symptômes de certains patients [32]. Malheureusement nous ne pouvons pas à travers notre étude, prouver cette relation vue que le facteur psychologique n'a pas été pris en compte dans le recueil de nos données.

Tous nos patients dyspeptiques infectés par l'HP ont été traités soit par traitement séquentiel ou par trithérapie, et nous avons objectivé une supériorité d'éradication sous traitement séquentiel [98,41% versus 88,73%] ( $p=0,26$ ), contrairement à une récente étude randomisée prospective de cohorte multicentrique, menée en chine et qui ne retrouve pas de différence significative concernant le taux d'éradication de l'HP entre les deux groupes (trithérapie versus traitement séquentiel) [18].

L'observance thérapeutique était supérieure à 90% dans les deux groupes, quant aux effets secondaires, nous avons notés une prévalence significativement plus élevée chez le groupe de patients recevant la trithérapie standard ( $p=0,036$ ) ce qui renforce la supériorité du traitement séquentiel et justifie sa prescription en première intention.

Plusieurs travaux ont été menés afin de prouver l'intérêt d'éradiquer l'HP chez les patients dyspeptiques, certains d'entre eux ont rapporté un effet bénéfique [33] [34] [35], ainsi Les méta analyses les plus positives en faveur de l'éradication établissent qu'il faut traiter au moins 15 patients infectés par H Pylori pour améliorer un patient qui n'aurait pas déjà répondu au placebo [36]. Cependant, chez les malades améliorés après éradication, le bénéfice se maintient à long terme, ce qui peut justifier cette approche, même si elle ne concerne qu'un faible nombre de patients [37]. Ainsi le rôle de l'HP chez les patients présentant une dyspepsie non ulcéreuse reste encore débattu [38]

Dans notre travail, en analyse univariée, l'éradication de l'HP n'était pas liée à l'évolution des symptômes de la dyspepsie ( $p=0,28$ ).

L'éradication de l'HP chez les patients dyspeptiques, a permis selon notre étude l'amélioration des symptômes chez plus de 70% des cas, cependant nous ne disposons pas d'un groupe témoin de patients dyspeptiques, infectés par l'HP et non éradiqués, qui nous permettrait d'obtenir une comparaison statistiquement significative, et de recommander comme certaines séries publiées, d'éradiquer systématiquement cette bactérie chez ces patients.

L'étude statistique en analyse univariée des différentes données recueillies, a montré que ni l'âge ( $p=0,24$ ), ni le sexe ( $p=0,21$ ), ni le tabagisme ( $p=0,22$ ), ni l'alcoolisme ( $p=0,48$ ), ni le poids ( $p=0,97$ ), ni le traitement utilisé ( $p=0,27$ ) et ni l'éradication de l'helicobacter pylori ( $p=0,28$ ) n'étaient liés à la persistance des symptômes de la dyspepsie non ulcéreuse après éradication de l'HP, cependant des études asiatiques, notamment une étude japonaise publiée en 2013, a retrouvé en analyse univariée que l'éradication de l'HP, le sexe masculin, un IMC supérieure à la normale ainsi qu'un ATCD de psychothérapie ou de traitement anxiolytique étaient significativement liés à l'amélioration des symptômes de la DF à 3mois et 12mois [24].

Au final, la dyspepsie non ulcéreuse est une pathologie dont la physiopathologie est complexe et probablement multifactorielle. De nombreux facteurs pathogènes ont été incriminés : des facteurs génétiques, environnementaux, pathologiques et psychologiques [39]. Les facteurs psychosociaux tels que la dépression, l'anxiété et les événements stressants de la vie constituent des facteurs importants dans l'apparition d'une DF [40]. La relation entre *Helicobacter pylori* et la DF a également été rapportée [41]

Cependant il semble encore difficile d'établir un lien direct entre l'HP et les symptômes de la dyspepsie non ulcéreuse, l'intérêt d'une éradication

systematique fait encore objet de controverses. Néanmoins, vue la prévalence élevée de cette bactérie dans notre pays, et son incrimination dans plusieurs pathologies digestives, il semble logique de l'éradiquer lorsque le diagnostic est posé.

**Tableau IX : Prévalence de l'HP chez les patients présentant une DF**

<b>Etude</b>	<b>Pays</b>	<b>Nombre de patients ayant une DF</b>	<b>Prévalence de l'HP</b>
<b>Sung Eun Kim 2013</b>	Korè	N=213	56,3% (N=120)
<b>Jiao Yu, et al 2013</b>	Chine	N=943	24,4% (N=230)
<b>Hiroshi Yamawaki, et al 2014</b>	Japon	N=79	73,41% (N=58)
<b>Sanping Xu1, et al 2013</b>	Chine	N=585	67,7% (N=396)
<b>Sylvester Chuks Nwokediuko et al 2013</b>	Nigeria	N=68	50% (N=34)
<b>HPFEZ 2014</b>	Maroc	N=202	68,31% (N=202)

# **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

## Conclusion

Compte tenu de la forte prévalence de l'*Helicobacter pylori* chez les patients dyspeptiques dans notre population (68,31%), et son implication dans la physiopathologie, la détection de cette bactérie s'avère nécessaire, afin de l'éradiquer.

Le traitement séquentiel prouve encore une fois sa supériorité par rapport à la trithérapie, en termes d'efficacité dans l'éradication de l'HP (98,4% versus 88,7%) ( $p=0,026$ ).

L'éradication de l'HP a permis d'améliorer les symptômes dyspeptiques chez plus de 50% de nos patients, ce qui justifie l'attitude : tester et traiter l'HP chez les patients présentant une dyspepsie non ulcéreuse dans notre pays.

## Limites et perspectives

En confrontant nos résultats à ceux de la littérature, concernant l'effet de l'éradication de l'helicobacter pylori sur la dyspepsie fonctionnelle, il ressort un certain nombre de limites :

- Notre étude est prospective en terme de comparaison de l'efficacité de la trithérapie par rapport au traitement séquentiel dans l'éradication de l'HP, l'évaluation des patients dyspeptiques ne figurait pas parmi les objectifs primaires de cette étude. Ainsi, un questionnaire évaluant les symptômes dyspeptiques n'a pas été préétabli, contrairement aux différents travaux réalisés traitant ce même sujet. De ce fait l'analyse des résultats aurait été probablement significative si nos patients inclus avaient été divisés en sous groupe selon que le syndrome dyspeptique serait postprandial (SDPP) ou douloureux épigastrique (SDDE) [42].
- Nous avons traités tous nos patients présentant une infection à HP alors que pour évaluer l'efficacité de l'éradication de cette bactérie sur l'évolution des symptômes dyspeptiques, il aurait été préférable de comparer un groupe de patients recevant la cure d'HP à un groupe recevant un placebo. [18] [24]
- En terme d'échantillonnage, le nombre de nos patients est faible, N=138

De ces limites découlent des perspectives :

- Etablir un questionnaire comprenant les données épidémiologiques, les habitudes alimentaires, toxiques, prise médicamenteuse
- Evaluer l'indice de masse corporelle de tout patient incluse, vue l'incrimination de l'obésité dans l'apparition des symptômes dyspeptiques
- Evaluer le facteur psychologique (anxiété, stress...) et les ATCD de traumatisme psycho affectif chez les patients inclus.
- Etudier le facteur nutrition et son lien avec la dyspepsie fonctionnelle ainsi qu'avec l'éradication de l'HP chez les patients dyspeptiques.
- Séparer les patients en sous groupe selon que le syndrome dyspeptique soit à type de syndrome douloureux épigastrique ou syndrome de dyspepsie post prandiale.
- Inclure un nombre plus important de patients.
- A l'avenir réaliser des études patients/cas témoins comparant des patients recevant un traitement d'éradication de l'Hélicobacter pylori versus Placebo, ou Versus prokinétiques ou versus IPP.

## Lexique

- H.Pylori: *Helicobacter pylori*.
- DF : Dyspepsie fonctionnelle
- DNU : Dyspepsie non ulcéreuse
- MALT : Tissus lymphoïde associé aux muqueuses
- UGD : ulcère gastro duodéal
- CRF: Case Reporting Fiche
- FIG: Figure.
- TRU: Test rapide à l'uréase.
- FOGD : Fibroscopie œsogastroduodénale.
- AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien.
- IPP : Inhibiteurs de la pompe à proton.
- PCR : Polymérase Chain réaction.
- F : Femme.
- H : Homme.

## Références

- [1] Drossman DA et al  
The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process.  
Gastroenterology 2006;130:1377–90.
- [2] Tack J, et al.  
Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. Gastroenterology 2004;127:1239-55
- [3] Quigley EMM.  
Functional dyspepsia and non-erosive reflux disease : overlapping or discrete entities ?  
Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:695-706
- [4] Krag E.  
Non-ulcer dyspepsia. Introduction: epidemiological data. Scan J Gastroenterol 1982;17  
(Suppl 79):6-8.
- [5] Peura DA, Gudmundson J , Seipman N, et al.  
PPIs: First line Treatment for dyspepsia. Am J Gastroenterol 2001;96:S65.
- [6] Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al.  
Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999;45 (Suppl 2):II37-42.
- [7] Talley NJ, Choung RS.  
Whither dyspepsia? A historical perspective of functional dyspepsia, and concepts of  
pathogenesis and therapy in 2009. J Gastroenterol Hepatol 2009;24 (Suppl 3):S20-S28.
- [8] Sanjiv Mahadeva and Khean-Lee Goh.  
Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective World J Gastroenterol 2006 May
- [9] Ho KY, Kang JY, Seow A.  
Prevalence of gastrointestinal symptoms in a multiracial Asian population, with particular  
reference to reflux-type symptoms. Am J Gastroenterol. 1998
- [10] Agreus L, Talley NJ, et al  
Identifying dyspepsia and irritable bowel syndrome: the value of pain or discomfort, and  
bowel habit descriptors. Scand J Gastroenterol. 2000
- [11] Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ 3rd.  
Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. Gastroenterology. 1992
- [12] Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd.  
Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study.  
Gastroenterology 1994
- [13] Shah SS, Bhatia SJ, Mistry FP. Epidemiology of dyspepsia in the general population in  
Mumbai. Indian J Gastroenterol. 2001

- [14] Haque M, Wyeth JW, Stace NH, Talley NJ, Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. *N Z Med J*. 2000
- [15] McNamara D, Buckley M, Gilvarry J, et al.  
Dose Helicobacter pylori eradication affect symptom in nonulcer dyspepsia: 5-year follow-up study. *Helicobacter* 2002 ;7:317-21.
- [16] / Joutei H.A.H, A.Hilali, T.Fechtali, N.Rhallabi, H. Benomar.  
L'infection à Helicobacter pylori chez 755 patients présentant des symptômes digestifs Institut Pasteur du MAROC, 1998-2007. *EMHJ* 2010; 16 : 778-782.
- [17] Theodor Alexandru VOIOSU et al  
Functional Dyspepsia Today. Department of Gastroenterology, Colentina Clinical Hospital, Bucharest, Romania - *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine* 2013; 8(1): 68-74
- [18] Sanping Xu<sup>1</sup>, et al  
Symptom improvement after helicobacterpylori eradication in patients with functional dyspepsia-A multicenter, randomized, prospective cohort study *Int J Clin Exp Med* 2013;6(9):747-756
- [19] Sanders MK and Peura DA. Helicobacter pylori-Associated Diseases. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 448-454.
- [20] Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al.  
Eradication of Helicobacter Pylori for Non-Ulcer Dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD002096
- [21] Everhart JE.  
Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 559-578.
- [22] Lacy BE and Rosemore J.  
Helicobacter pylori: ulcers and more: the beginning of an era. *J Nutr* 2001; 131: 2789S 2793S.
- [23] Armstrong D.  
Helicobacter pylori infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 215: 38-47
- [24] Sung Eun Kim, et al  
Effect of Helicobacter pylori Eradication on Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 19 No. 2 April, 2013
- [25] Shaib Y, El-Serag HB. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2004

- [26] Kay L, Jørgensen T. Epidemiology of upper dyspepsia in a random population. Prevalence, incidence, natural history, and risk factors. *Scand J Gastroenterol*. 1994
- [27] Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2002
- [28] Lu CL, et al. Prevalence and health social impacts of functional dyspepsia in Taiwan: a study based on the Rome criteria questionnaire survey assisted by endoscopic exclusion among a physical check-up population. *Scand J Gastroenterol*. 2005
- [29] Jiao Yu, et al  
Gastrointestinal symptoms and associated factors in Chinese patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2013 August 28; 19(32): 5357-5364
- [30] Budavari AI, Olden KW –  
Psychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:477-506
- [31] Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, et al.  
Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study.  
*Gastroenterology* 2009;137:94-100.
- [32] Hashash JG, Abdul-Baki H, Azar C, et al.  
Clinical trial : a randomized controlled cross over study of flupenthixol + melitracen in functional dyspepsia.  
*Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1148-55.
- [33] Loyd RA, McClellan DA  
Update on the Evaluation and Management of Functional Dyspepsia.  
*Am Fam Physician* 2011; 83(5):547-52
- [34] Danesh J, Lawrence M, Murphy M, et al.  
Systematic Review of the Epidemiological Evidence on Helicobacter Pylori Infection and Nonulcer or Uninvestigated Dyspepsia.  
*Arch Intern Med* 2000; 160:167-80
- [35] McColl K et al.  
Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874.
- [36] Longstreth GF.  
Functional dyspepsia – managing the conundrum. *N Engl J Med* 2006;354:791-3.
- [37] Harvey RF et al.  
Clinical trial: prolonged beneficial effect of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia consultations. the Bristol Helicobacter Project. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:394-400.

[38] Thanakornjuk W et al  
Improvement of Dyspeptic Symptoms in Non-ulcer Dyspepsia after Helicobacter pylori Eradication at Srinagarind Hospital .THAI J GASTROENTEROL 2012

[39] Miwa H, et al .  
Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2011

[42] Van Oudenhove L, et al.  
Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatisation? Gut 2008

[41] Ford AC, et al  
Helicobacter pylori “test and treat” or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. Gastroenterology 2005

[42] Stanislas Bruley des Varannes  
Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle. FMC gastro, JFHOD 2009