

Gastroparésie et dyspepsie fonctionnelle sans cisapride : quel procinétique pour quel patient ?

Management of gastroparesis and functional dyspepsia after cisapride withdrawal

H. Louis

Service de Gastroentérologie, d'Hépatopancréatologie et d'Oncologie Digestive, Hôpital Erasme

RESUME

La dyspepsie est un motif fréquent de consultation en médecine générale. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, basé sur des symptômes récurrents, douloureux ou non, trouvant leur origine a priori dans la région gastroduodénale, liés ou non aux repas. Le terme gastroparésie est utilisé en cas de ralentissement sévère persistant de la vidange gastrique, en l'absence d'obstruction mécanique. L'infection à Helicobacter pylori constitue une indication d'éradication dans le cas d'une dyspepsie. Seront prescrits par ailleurs en fonction du type de symptômes, des inhibiteurs de la pompe à protons, ou des procinétiques. Suite au retrait du marché du cisapride en raison du risque de survenue d'arythmies cardiaques, c'est essentiellement la dompéridone, plus sûre d'utilisation que le cisapride, qui est prescrite comme procinétique. Dans les cas réfractaires, des antidépresseurs à petites doses peuvent soulager la douleur et d'autres symptômes associés à ce trouble fonctionnel. Il existe des difficultés dans le développement de nouveaux traitements de la dyspepsie fonctionnelle en raison du caractère hétérogène de sa physiopathologie, et d'un effet placebo important. Certaines nouvelles molécules comme l'acotiamide ont prouvé leur efficacité dans des études cliniques mais ne sont pas encore disponibles en Europe.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 425-9

ABSTRACT

Dyspepsia is a common symptom frequently encountered in general practice. Functional dyspepsia is an exclusion diagnosis after an organic cause has been ruled out, and is a defined entity which can be subdivided in two different subtypes based on the cluster of symptoms, namely epigastric pain and postprandial distress syndromes. The term gastroparesis is used when persistently and severely delayed gastric emptying is found in the absence of mechanical obstruction. Helicobacter pylori infection should be treated, although symptomatic benefit is small. Proton pump inhibitors offer a clinical benefit in epigastric pain syndrome, whereas prokinetics are probably useful in postprandial distress syndrome. Cisapride has been withdrawn last year due to the risk of potential severe cardiac arrhythmies. Domperidone is safer, although caution has to be paid in long-term use because of potential ventricular arrhythmies. Dietary advice and psychological therapies might be a useful adjunct. There are difficulties with new treatment development for functional dyspepsia, due to pathophysiological heterogeneity, lack of well-accepted endpoints, a huge placebo effect, and unconfirmed results in large clinical studies after early positive results for promising drugs. Acotiamide, a new cholinesterase inhibitor improving dyspeptic symptoms is not yet available in Europe.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 425-9

Key words : functional dyspepsia, gastroparesis, proton pump inhibitor, prokinetic, therapy

INTRODUCTION

Le cisapride a été largement utilisé pendant des années comme procinétique pour le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de la gastroparésie. L'interaction de cette molécule avec les canaux potassiques ERG peut entraîner des arythmies cardiaques par allongement du QT, en particulier en cas de prescription avec d'autres médicaments métabolisés par le cytochrome P450. Pour cette raison, la molécule, qui n'était plus disponible en Belgique que dans le cadre d'un usage compassionnel sur prescription d'un gastroentérologue, a été retirée l'année dernière comme en France et au Portugal (les deux seuls autres pays européens où il existait encore une autorisation de mise sur le marché).

GASTROPARESIE, DYSPEPSIE FONCTIONNELLE : DEFINITIONS

La dyspepsie, du grec ancien pour "mauvaise digestion", correspond à un ensemble de manifestations provenant du tube digestif haut et qui peut comprendre n'importe lequel des symptômes suivants : brûlures épigastriques, éructations excessives, ballonnements abdominaux accrus, nausées, sensations de digestion anormale ou lente, satiété précoce. Il s'agit un motif fréquent de consultation en médecine générale, puisque touchant 15 à 30 % de la population, même si beaucoup de patients ne chercheront pas à consulter¹. Si les plaintes dyspeptiques ponctuelles ne nécessitent en général aucune investigation, devant un patient présentant des plaintes dyspeptiques chroniques ou récurrentes, il convient bien sûr avant tout d'exclure une organicité, en particulier chez des patients âgés de plus de 50 ans, et *a fortiori* si un facteur d'alarme est présent (tableau 1). Une endoscopie avec prise de biopsies gastriques et duodénales devra alors être réalisée, parfois complétée par des analyses sanguines, une imagerie abdominale ou une scintigraphie de vidange gastrique qui démontrera un retard de vidange chez à peu près un tiers des patients présentant une dyspepsie fonctionnelle. Dans les deux tiers des cas, l'endoscopie se révélera négative.

Tableau 1 : Causes organiques de dyspepsie.

Œsophagite de reflux
Gastropathie érosive, ulcère gastrique ou duodéal
Gastrite à *Helicobacter pylori*
Gastroparésie diabétique
Tumeur digestive (estomac, pancréas)
Dyspepsie induite par les médicaments : AINS, antibiotiques, drogues ralentissant la vidange gastrique (cf. tableau 2)

Le terme gastroparésie est utilisé lorsqu'il existe un retard significatif de la vidange gastrique. Le plus souvent aucune cause n'est retrouvée pouvant expliquer un retard de vidange gastrique et l'on parlera de gastroparésie idiopathique (30 à 50 % des patients atteints de gastroparésie). La gastroparésie est classiquement décrite comme complication du diabète (25 %) ou comme complication d'une chirurgie thoracique ou abdominale par lésion du nerf vague

(20 %). Enfin, des causes moins fréquentes, comme une hypothyroïdie par exemple, doivent être recherchées (tableau 2).

Tableau 2 : Etiologies de la gastroparésie.

Neurologiques

- Atteinte centrale : sclérose en plaques, accident vasculaire ou tumeur du tronc cérébral, maladie de Parkinson
- Neuropathie (innervation extrinsèque de l'estomac ou système nerveux entérique) : diabète, amyloïdose, SIDA, Guillain-Barré, lésion du nerf vague (post-chirurgie)

Myogènes

Pathologie de la couche musculuse lisse de l'estomac : sclérodémie, polymyosite, amyloïdose, lupus, dystrophie musculaire de Duchenne, gastrite à éosinophiles, radiothérapie abdominale

Post-infectieuses

- Gastroentérite aiguë : virus Norwalk, rotavirus
- Virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus, *Trypanozoma cruzi*

Endocrines

Diabète, hypo- et hyperthyroïdie, maladie d'Addison, hypo- et hyperparathyroïdie

Iatrogènes

- Médicamenteuse : phénothiazines, antidépresseurs tricycliques, morphiniques, agonistes dopaminergiques, anti-diabétiques analogues du GLP-1 (pramlintide et exenatide), anticalciques
- Chirurgicale : thoracique (transplantation cardio-pulmonaire, fundoplicature selon Nissen) ou abdominale (gastrectomie partielle)

Autoimmunes

Paranéoplasique ou idiopathique

Psychiatriques

Anorexie mentale

Patient gravement malade (soins intensifs)

En l'absence de cause organique évidente, on parlera de dyspepsie fonctionnelle, qui est un syndrome à la pathologie multifactorielle : une sensibilité à l'acide, une hypersensibilité viscérale, des troubles de la motilité (retard de vidange) ou de l'accommodation (diminution de la compliance) gastrique sont probablement impliqués, sans oublier les altérations des interactions entre le cerveau et l'intestin et des facteurs psychosociaux. Dans à peu près 20 % des cas, la dyspepsie fonctionnelle apparaît suite à une infection gastro-intestinale. Les critères définissant la dyspepsie fonctionnelle ont été définis par des groupes d'experts et sont regroupés sous la définition de Rome III (tableau 3)².

Tableau 3 : Critères de Rome III².

Présence de symptômes dyspeptiques depuis au moins 6 mois dont l'origine présumée est la région gastroduodénale, en l'absence d'une pathologie organique, systémique ou métabolique pouvant expliquer les symptômes

Sous-catégories :

- **Syndrome d'inconfort postprandial** (satiété précoce, plénitude ou lourdeur postprandiale, parfois nausées, renvois ou ballonnement)
- **Syndrome douloureux épigastrique** (type douleur ou brûlure) peu influencé par les repas.

Selon la caractéristique des symptômes, on peut encore distinguer deux sous-groupes. On parlera de dyspepsie à caractère douloureux (aussi appelée autrefois de type ulcéreuse en raison des douleurs épigastriques évoquant une pathologie ulcéreuse), ou d'inconfort postprandial, avec des symptômes

postprandiaux de satiété précoce, de lourdeur postprandiale. Ce dernier syndrome évoque un trouble de la motilité gastroduodénale. La distinction entre ces deux sous-groupes est sans doute importante, car elle a des implications en termes de réponse thérapeutique (voir *infra*). En cas de ralentissement démontré de la vidange gastrique à la scintigraphie, on peut parler de dyspepsie fonctionnelle avec retard de vidange gastrique ou de gastroparésie idiopathique (les deux termes sont utilisés).

TRAITEMENT

Les traitements de la dyspepsie fonctionnelle et de la gastroparésie sont souvent identiques, les deux entités ne seront donc pas différenciées ici. Les difficultés à développer de nouveaux traitements pour la dyspepsie fonctionnelle résident dans le fait qu'il existe une hétérogénéité physiopathologique de la dyspepsie fonctionnelle, comme décrit plus haut. Ainsi, des médicaments accélérant la vidange gastrique ne permettent pas toujours d'améliorer les symptômes que l'on aurait aimé imputer à un trouble de la motilité gastrique. Concernant les molécules en développement, des résultats encourageants dans des essais de phase II ne sont pas toujours confirmés par des essais de plus grande envergure (phase III). Enfin, certaines molécules ne sont pas disponibles en Europe alors qu'elles le sont par exemple en Asie ou en Amérique.

Prise en charge générale

La prise en charge initiale consiste d'abord à écouter et à rassurer le patient, et à exclure une organicité. La présence d'une gastrite à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est diagnostiquée le plus souvent par biopsies gastriques, mais peut l'être également par test respiratoire à l'urée, recherche d'antigène sur les selles ou par sérologie. L'infection à *H. pylori* constitue une indication de traitement, et même si le traitement n'apportera pas de bénéfice symptomatique pour une bonne part des patients (nombre de patients à traiter = 15 pour un patient amélioré), il existe d'autres avantages à éradiquer l'*H. pylori* comme la diminution du risque de cancer ou de lymphome gastrique³. Il faudra par ailleurs évaluer les facteurs psychosociaux pouvant interférer avec les symptômes, comme un stress secondaire ou un état anxieux. Dans une étude de suivi de 5 ans portant sur plus de 250 patients souffrant de dyspepsie fonctionnelle, même si des patients continueront à souffrir de leurs symptômes de manière chronique, avec un impact sur leur qualité de vie, la moitié des patients ont vu leurs symptômes s'améliorer ou disparaître⁴. Ceci souligne aussi l'importance de l'écoute du patient, et de l'empathie pour lui permettre de faire face à ses symptômes plutôt que de les éliminer complètement. On soulignera aussi l'importance de l'effet placebo (jusqu'à 50 %) dans la prise en charge de cette pathologie fonctionnelle⁵. Enfin, on évaluera si la dyspepsie n'est pas d'origine médicamenteuse (cf. tableau 1) et dans quelle mesure le médicament incriminé peut être arrêté.

Traitements non médicamenteux

Concernant les conseils diététiques, il est généralement admis que la limitation des aliments gras (qui ralentissent la vidange gastrique) et des fibres non digestibles qui vont induire du ballonnement est utile, de même que l'éviction des aliments déclenchant les symptômes et le fractionnement des repas, même si l'on ne dispose pas de preuve par des études cliniques. L'huile de menthe poivrée, ainsi qu'une préparation à base d'extraits d'herbes (Iberogast, non disponible en Belgique) ont montré des effets favorables dans quelques études cliniques⁶. Les thérapies psychologiques comportementales et l'hypnose peuvent aussi être utiles^{1,7}.

Traitements médicamenteux

Il faudra déterminer quels sont le ou les symptômes dominants afin de différencier le syndrome d'inconfort postprandial du syndrome douloureux épigastrique. Dans le premier cas, un prokinétique sera prescrit en première intention alors que dans le deuxième cas, un médicament antisécrétoire sera privilégié. Les méta-analyses ont montré que les médications prokinétiques ainsi que les antisécroires (IPP et anti-H₂) ont une efficacité supérieure au placebo dans la dyspepsie fonctionnelle^{1,8}.

Les antisécroires

Les antisécroires sont proposés en cas de dyspepsie de type syndrome douloureux épigastrique⁹. En cas de dyspepsie non investiguée, un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être prescrit pour une durée courte (maximum un mois, à la dose de 20 mg, éventuellement à répéter tous les 3 mois)¹⁰. En cas de non-réponse ou de récurrence rapide des symptômes à l'arrêt du traitement, une investigation s'impose. Après réalisation d'une OGD, un traitement par IPP à la dose de 20 à 40 mg peut être prescrit pour une durée de 1 à 2 mois. On proposera ensuite un traitement à la demande en cas de récurrence symptomatique, en prescrivant la plus petite dose efficace (par exemple 10 mg) et en évitant si possible les traitements continus¹⁰. Un anti-H₂ comme la ranitidine peut par ailleurs être efficace et trouve sa place dans le cadre d'un traitement ponctuel, à la demande, car il perd de son efficacité lorsqu'il est pris de manière continue.

Les prokinétiques

Les prokinétiques sont proposés en cas de gastroparésie ou dyspepsie de type inconfort postprandial. La dompéridone est un antagoniste dopaminergique de type D₂, ayant des propriétés antiémétiques et accélérant la vidange gastrique¹¹. Elle est utilisée à la dose de 10 mg 3 à 4 fois par jour (ne pas dépasser 80 mg par jour). Ne traversant pas la barrière hémato-méningée, la dompéridone a moins d'effets secondaires que le métoclopramide à qui elle lui sera préférée en cas d'usage prolongé. Elle peut

induire une hyperprolactinémie. Si elle est largement disponible hors prescription médicale, il faut rappeler que la dompéridone n'est pas enregistrée aux USA car elle est susceptible de provoquer des arythmies cardiaques suite à une augmentation de l'intervalle QT. Des études récentes évoquent un risque accru d'arythmies ventriculaires chez les patients traités par dompéridone¹². Il convient donc d'être prudent chez des patients polymédiqués, et un ECG sera réalisé chez les patients présentant un bénéfice symptomatique et chez qui un traitement au long cours par dompéridone est envisagé. Le sulpiride est un autre antagoniste dopaminergique D2 parfois utilisé chez des patients dyspeptiques. L'érythromycine et l'azithromycine sont des antibiotiques macrolides, mais aussi des agonistes du récepteur à la motiline qui peuvent induire des contractions gastriques puissantes¹³. Les deux molécules interagissent avec le cytochrome P450 et peuvent augmenter l'intervalle QT. L'érythromycine peut induire une tachyphylaxie. L'azithromycine à la dose de 250 mg semble mieux tolérée que l'érythromycine¹⁴. Il est probablement raisonnable d'utiliser ces molécules par intermittence, et non en continu. Le prucalopride, un agoniste des récepteurs 5-HT4 est un procinétique proche du cisapride, mais n'ayant pas ses effets d'allongement de l'espace QT ; il stimule la motilité du colon et est enregistré dans la constipation chronique réfractaire aux laxatifs usuels chez la femme¹⁵. Par ses propriétés procinétiques, il est tentant d'imaginer que le prucalopride pourrait avoir un effet bénéfique en cas de dyspepsie associée à une constipation chronique, mais il n'existe pas de donnée concernant l'évaluation de ce médicament dans la gastroparésie. Le mosapride, un agoniste 5-HT4, et l'itopride, un antagoniste dopaminergique D2, sont disponibles dans plusieurs pays asiatiques, bien que leur efficacité n'ait pas été confirmée dans de grandes études de phase III après que des études de phase II aient montré un effet favorable¹⁶. La clonidine, un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha-2 centraux, a également été proposée dans des cas réfractaires¹⁶. La buspirone, un agoniste des récepteurs 5-HT1A de la sérotonine, améliore la relaxation gastrique postprandiale, mais n'est plus disponible en Belgique. Il est possible que l'acotiamide, un antagoniste muscarinique M1/M2 qui inhibe l'acétylcholinestérase et accroît la libération d'acétylcholine, molécule qui a fait ses preuves dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle dans plusieurs études, et qui est commercialisé au Japon, soit un jour disponible en Belgique¹⁷. Enfin, des études non contrôlées avaient suggéré que l'injection intrapylorique de toxine botulinique était bénéfique dans le traitement de la gastroparésie, mais ceci n'a pas été confirmé dans une étude randomisée¹⁸.

Les antidépresseurs

Les antidépresseurs peuvent être bénéfiques en cas de douleur prédominante après échec des IPP, ou pour améliorer des symptômes fréquemment associés tels que les troubles du sommeil et les symptômes de la fibromyalgie¹. L'amitriptyline (10 à 25 mg au coucher), la mirtazapine (15-30 mg, également utile pour son

effet orexigène en cas de perte de poids), la trazodone 25-50 mg au coucher ou la paroxétine (20-40 mg) ont été étudiées dans le cadre d'essais contrôlés. La paroxétine agit par ailleurs aussi en relaxant le fundus. En cas d'effet bénéfique après quelques semaines, on conseillera de poursuivre le traitement pendant quelques mois avant de l'arrêter.

Dans la gastroparésie sévère (souvent d'origine diabétique), des anti-nauséeux administrés par voie intraveineuse de même qu'un support nutritionnel sont utiles dans les exacerbations aiguës. La stimulation électrique gastrique a été étudiée depuis des années dans cette indication, et est réalisée dans le cadre d'un usage compassionnel aux USA. Si certains patients notent parfois une amélioration de leurs symptômes, ceci n'est pas corrélé à une amélioration de la vidange gastrique et cette technique reste controversée^{19,20}.

CONCLUSION

La dyspepsie fonctionnelle est un syndrome hétérogène rendant compte entre autres d'une dysfonction sensitive ou motrice de la région gastroduodénale. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion pour lequel une cause organique doit être recherchée et une infection à *Helicobacter pylori* traitée. Les traitements par inhibiteurs de la pompe à protons et les procinétiques (essentiellement la dompéridone) seront prescrits en première intention en fonction des symptômes dominants. Les antidépresseurs seront réservés aux cas réfractaires présentant un syndrome douloureux épigastrique. Les thérapies non médicamenteuses ont une place à jouer en complément. Enfin, la place de nouvelles molécules telles que l'acotiamide ou le prucalopride, reste à déterminer dans cette indication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lacy BE, Cash BD : A 32-year-old woman with chronic abdominal pain. *JAMA* 2008 ; 299 : 555-65
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M *et al.* : Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1466-79
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA *et al.* : Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012 ; 61 : 646-64
4. Kindt S, Van Oudenhove L, Mispelon L, Caenepeel P, Arts J, Tack J : Longitudinal and cross-sectional factors associated with long-term clinical course in functional dyspepsia : a 5-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 340-8
5. Veldhuyzen van Zanten SJ, Cleary C, Talley NJ *et al.* : Drug treatment of functional dyspepsia : a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 : 660-73
6. Koretz RL, Rotblatt M : Complementary and alternative medicine in gastroenterology : the good, the bad, and the ugly. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 : 957-67
7. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ : Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1778-85

8. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF *et al.* : Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia : a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 178-85
9. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P *et al.* : Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia : double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; 12 : 1055-65
10. Inhibiteurs de la pompe à protons et statines. Utilisation et prescription. INAMI, août 2010. <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/dugs/recommendation/pdf/brochure.pdf>
11. Franzese A, Borrelli O, Corrado G *et al.* : Domperidone is more effective than cisapride in children with diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 951-7
12. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC : Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death : a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010 ; 33 : 1003-14
13. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G *et al.* : Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1028-31
14. Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, Toskes PP, Moshiree B : Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2010 ; 16 : 407-13
15. Manabe N, Wong BS, Camilleri M : New-generation 5-HT4 receptor agonists : potential for treatment of gastrointestinal motility disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2010 ; 19 : 765-75
16. Tack J : Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008 ; 8 : 690-6
17. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H : A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut* 2012 ; 61 : 821-8
18. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P *et al.* : Clinical trial : a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 1251-8
19. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G : Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 5-12
20. Kashyap P, Farrugia G : Diabetic gastroparesis : what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut* 2010 ; 59 : 1716-2

Correspondance et tirés à part :

H. LOUIS
 Hôpital Erasme
 Service de Gastroentérologie, d'Hépatopancréatologie
 et d'Oncologie Digestive
 Route de Lennik 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : hubert.louis@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 21 mai 2012 ; accepté dans sa version définitive le 25 juillet 2012.