

Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle

Objectifs pédagogiques :

- Connaître la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle
- Connaître le bilan optimal à envisager devant une dyspepsie fonctionnelle
- Connaître les différentes options thérapeutiques

Introduction

L'état ou la plainte dyspeptique est un syndrome fréquent mais difficile à caractériser de façon rigoureuse au quotidien. Les critères de Rome, s'ils définissent précisément l'entité, semblent peu utilisés en pratique courante, et leur utilisation est limitée à des contextes de recherche. En pratique clinique, le syndrome de dyspepsie fonctionnelle a une définition plus large regroupant tous les états d'inconfort et de gêne épigastrique et des chevauchements importants avec le syndrome de l'intestin irritable et le reflux gastro-œsophagien dans ses présentations atypiques, les patients avec pyrosis prédominant sont exclus du champ du syndrome dyspeptique.

En règle générale, le malade dyspeptique vu en gastroentérologie est adressé par son médecin référent pour un avis et bien souvent pour une exploration endoscopique haute, ou haute et basse, devant des symptômes digestifs étiquetés « fonctionnels », n'ayant pas été améliorés par un ou plusieurs traitements symptomatiques

à base de prokinétiques et/ou d'anti-sécrétoires.

Devant un patient de ce type, la contribution du gastroentérologue peut schématiquement se segmenter en 3 étapes principales : 1) caractériser les symptômes, 2) avoir une approche physiopathologique, et 3) définir une stratégie diagnostique et thérapeutique.

1. Les symptômes de la DF. Apport des nouvelles classifications

En pratique, le syndrome dyspeptique est évoqué devant des manifestations d'inconfort épigastrique, telles que sensation de plénitude, ballonnement, douleurs, nausées, éructations, douleurs ou brûlures épigastriques. Le lien temporel entre l'apparition de ces symptômes et l'ingestion d'un repas est un élément important dans la caractérisation du syndrome, avec en particulier la recherche d'une sensation de satiété précoce.

Selon la définition des critères de Rome III (dans cette dernière classification le nombre de symptômes de la dyspepsie fonctionnelle a été réduit à 4) (1), la dyspepsie fonctionnelle est caractérisée par des douleurs (ou un inconfort) abdominales centrées 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 (tableau 1). La différence importante avec les critères de Rome II est la prise en compte

Stanislas Bruley des Varannes

Tableau I. Dyspepsie fonctionnelle - Critère de Rome III

<p>1. Au moins un des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - plénitude postprandiale gênante - satiété précoce - douleur épigastrique - brûlure épigastrique <p style="text-align: center;">ET</p> <p>2. Absence de maladie organique expliquant les symptômes</p> <p>Critères présents sur les 3 derniers mois ET ancienneté des symptômes de plus de 6 mois</p>
<p>Syndrome de dyspepsie postprandiale (<i>postprandial distress</i>)</p> <p>1. Plénitude postprandiale gênante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - après des repas normaux - plusieurs fois par semaine <p>2. Satiété précoce</p> <ul style="list-style-type: none"> - empêchant de terminer un repas - plusieurs fois par semaine <p>Critères en faveur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ballonnement épigastrique, nausées postprandiales, éructations - syndrome douloureux épigastrique peut être présent
<p>Syndrome douloureux épigastrique (<i>epigastric pain</i>)</p> <p>Comprend tous les symptômes et caractéristiques suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Douleurs ou brûlures épigastriques – au moins modérées – et au moins une fois par semaine 2. Douleur intermittente 3. Non diffuse ou localisée à d'autres régions abdominales ou thoraciques 4. Non soulagée par la défécation ou les émissions de gaz 5. Sans caractère clinique biliaire <p>Critères en faveur :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La douleur peut être à type de brûlure, mais pas rétrosternale 2. Fréquemment induite ou soulagée par les repas, mais peut survenir à jeun 3. Syndrome de dyspepsie postprandiale peut coexister

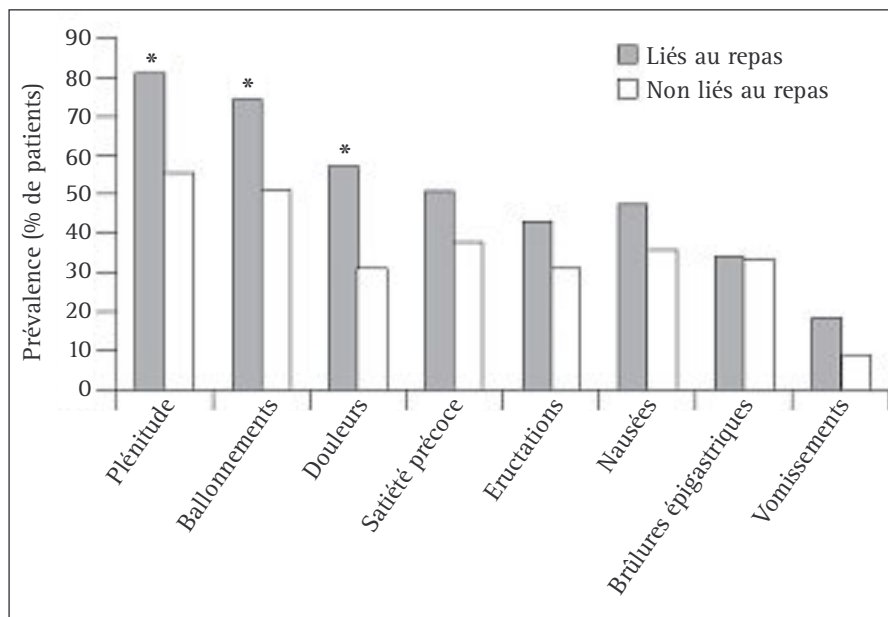


Figure 1. Comparaison de la prévalence des principaux symptômes de la dyspepsie entre les malades considérant leurs symptômes liés au repas (n = 173) et les malades dont les symptômes n'étaient pas liés au repas (n = 45). Les patients avec des symptômes liés au repas avaient significativement plus fréquemment une sensation de plénitude, de ballonnements et des douleurs épigastriques que les malades de l'autre groupe (d'après 7)

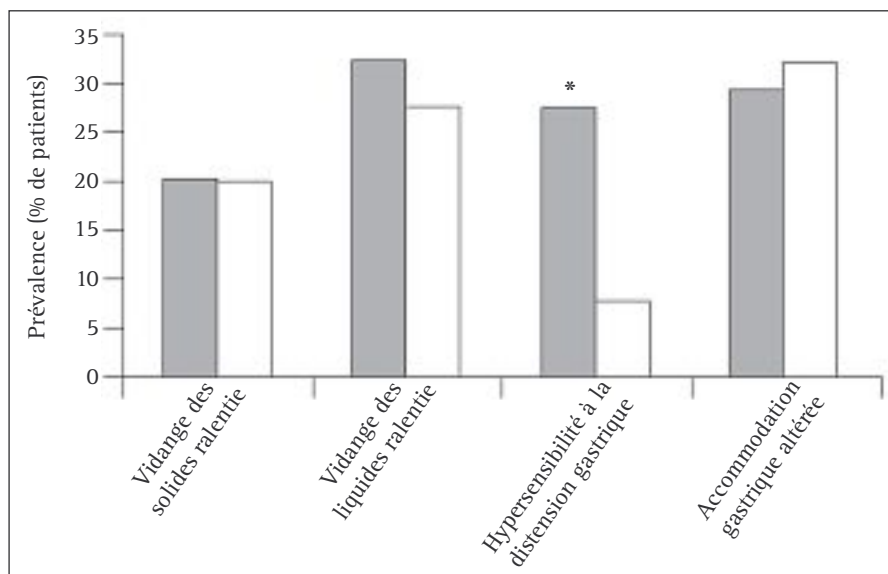


Figure 2. Comparaison des caractéristiques physiopathologiques entre les malades considérant leurs symptômes liés au repas (n = 173) et les malades dont les symptômes n'étaient pas liés au repas (n = 45). Les patients avec des symptômes liés au repas avaient significativement plus fréquemment une hypersensibilité à la distension gastrique (d'après 7)

du caractère lié ou non au repas pour désormais distinguer deux sous-groupes de dyspepsie fonctionnelle : le syndrome dyspeptique postprandial (SDPP) et le syndrome dyspeptique douloureux épigastrique (SDDE)

(tableau 1). Les enquêtes épidémiologiques récentes tendent à valider ces découpages (2).

Les symptômes de dyspepsie fonctionnelle sont rarement isolés. La coexistence avec des symptômes du

Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) est fréquente, concernant près de la moitié des patients. De même, au cours de l'évolution, les transitions entre les 2 syndromes sont fréquentes, confirmant la proximité des cadres nosologiques que certains voudraient voir réunis (3-6).

Les symptômes dyspeptiques ne sont pas spécifiques, et ils ne permettent pas d'identifier de façon fiable un mécanisme physiopathologique (voir plus loin). De plus au cours de la dyspepsie plusieurs symptômes sont généralement rapportés. Il peut être utile d'essayer d'identifier le symptôme prédominant pour tenter de mieux « classer » le type de dyspepsie. Chez les dyspeptiques, après la prise d'un repas, la sensation de plénitude épigastrique postprandiale est le symptôme le plus contributif en terme d'intensité des symptômes (figures 1 et 2) dans le sous groupe SDPP, alors que dans le SDDE la douleur épigastrique et les éructations sont aussi contributives que la plénitude épigastrique dans l'intensité de la gêne (7). En pratique, il peut être utile pour bien caractériser ces symptômes de faire remplir, sur plusieurs semaines, un agenda quotidien des symptômes qui permet d'évaluer plus rigoureusement la fréquence de survenue, les circonstances associées. L'historique d'installation des symptômes doit être documenté. Une installation brutale et bien identifiée des symptômes *a fortiori* dans un contexte d'allure infectieuse (réaction fébrile, syndrome pseudo-grippal, notion épidémique...) fera évoquer un syndrome dyspeptique postinfectieux. Dans ce cas, le tableau clinique de la dyspepsie peut être cliniquement plus marqué avec notamment au début une perte de poids. De plus, certains symptômes comme les nausées et la satiété précoce, apparaissent significativement plus fréquents dans ces conditions que pour une dyspepsie à début mal identifié (8).

2. Approche physiopathologique de la dyspepsie fonctionnelle

L'analyse même attentive de la symptomatologie ne permet pas d'identifier précisément un mécanisme physiopathologique en cause. Plusieurs mécanismes ou dysfonctions ont été identifiés au cours de la dyspepsie fonctionnelle ; cependant d'une part l'absence de corrélation entre ces dysfonctions et la présentation clinique, et d'autre part l'absence de conséquences claires sur la prise en charge thérapeutique fait limiter en pratique la démarche physiopathologique aux patients les plus sévères.

Si les anomalies, inconstantes et complexes, de la motricité gastro-pyloro-duodénale et de la vidange gastrique ont été décrites il y a plusieurs années, les avancées les plus marquantes de ces dernières années ont été réalisées dans le champ des anomalies de la sensibilité viscérale et de la motricité de l'estomac proximal.

2.1 L'hypersensibilité viscérale a été documentée en particulier en réponse à une distension gastrique ou dans des conditions de stimulation chimique digestive (acide, acides gras...). Le rôle de l'hypersensibilité duodénale a aussi été documenté ainsi que le rôle possible d'une charge acide duodénale accrue malgré une sécrétion acide gastrique le plus souvent normale chez le dyspeptique (9). **L'insuffisance de la relaxation de l'estomac proximal** en réponse à une prise alimentaire a été documentée par plusieurs études à l'aide du barostat (10, 11) (Figure 3). Si ces anomalies sont observées chez le dyspeptique (mais parfois aussi chez le malade ayant un SII), elles sont inconstantes (environ 40 % d'entre eux) (11), et leur stabilité dans le temps n'est pas réellement documentée. Leur mise en évidence rigoureuse demeure difficile et lourde, ce qui empêche d'envisager ces tests en routine. Actuellement le test indirect de charge liquide (drink test) est plus souvent utilisé que la méthode invasive du barostat, mais pas dans un contexte

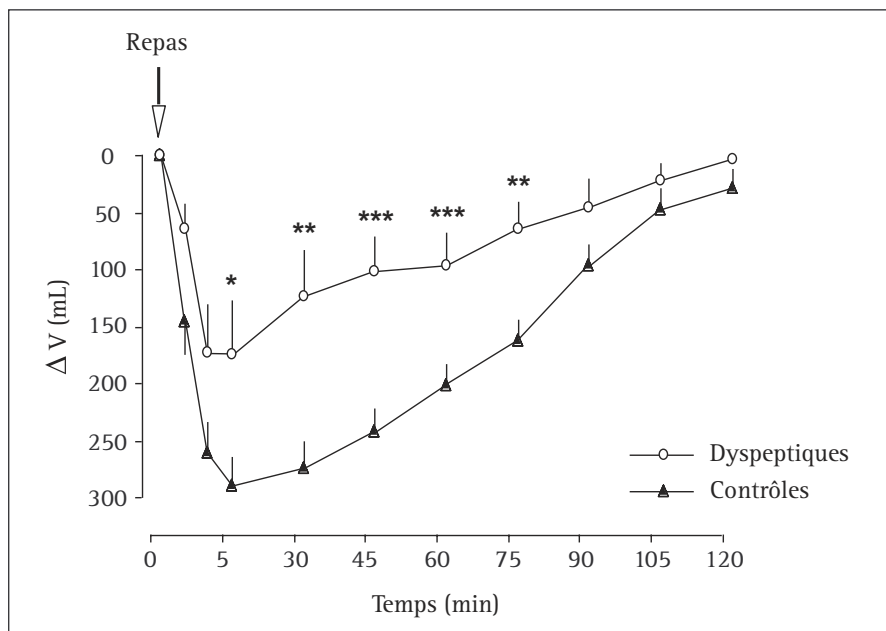


Figure 3. Moyenne des volumes de relaxation de l'estomac proximal mesuré par barostat après ingestion d'un repas calorique liquide de 400 kCal chez des dyspeptiques et des volontaires sains. On remarque que la relaxation gastrique s'installe très rapidement après l'ingestion du repas mais que les volumes atteints sont significativement plus faibles chez les dyspeptiques (d'après 10)

de pratique clinique habituelle. Chez le dyspeptique les volumes ingérés lors du test sont inférieurs à ceux ingérés par des sujets sains. Des caractérisations isotopiques pariétales gastriques répétées (SPECT) ont montré que, chez ces malades, l'estomac distal se laissait mal remplir lors du test. En revanche, les symptômes de ballonnements, douleurs et plénitude épigastrique semblent principalement liés à l'augmentation insuffisante de volume de l'estomac proximal (12).

2.2 Parmi les anomalies hormonales digestives associées aux dysfonctions sensitivo-motrices au cours de la dyspepsie, il faut surtout noter le rôle important de la cholécystokinine (CCK). La CCK semble accroître les symptômes de dyspepsie, et il a été noté que les taux, à la fois à jeun et en postprandial, étaient plus élevés chez les dyspeptiques que chez des sujets asymptomatiques. Outre les actions motrices de la CCK, son rôle sur la sensibilité muqueuse digestive est suggéré. Les symptômes dyspeptiques induits par la CCK (ou par les situations qui induisent sa libération)

sont diminués par certains antagonistes des récepteurs de la CCK et l'atropine. Des interactions avec le centre de la satiété et les récepteurs mécaniques gastriques seraient en cause dans l'apparition de la satiété précoce et de la sensation de plénitude gastrique (13). De même le rôle de plusieurs peptides digestifs libérés en postprandial pourrait être impliqué dans la dyspepsie avec soit une hypersensibilité, soit une hypersécrétion de ces peptides. En particulier, les rôles du GLP-1 et du PYY sont évoqués mais ils restent pour le moment encore insuffisamment documentés pour être retenus.

Le rôle de la ghréline et de la motiline n'est pas établi dans la dyspepsie, et des résultats discordants ont été rapportés jusqu'à maintenant. Cependant certains agonistes de la ghréline ont une action sur la vidange gastrique et pourraient permettre de contrôler les symptômes dyspeptiques (14).

2.3 Les éructations sont une plainte fréquemment rapportée par les malades ayant un syndrome dyspeptique et sont habituellement rattachées

à la dysfonction motrice. Récemment grâce à des enregistrements en pH-impédancemétrie il a été montré que les patients avec une dyspepsie déglutissaient plus souvent en période diurne. De plus, les déglutitions d'air étaient significativement plus nombreuses chez les patients alors que les déglutitions humides n'étaient pas différentes. Si le nombre global de reflux détectés en impédance n'était pas différent entre les 2 groupes, la proportion de reflux non acides ainsi que le nombre de reflux gazeux atteignant l'œsophage proximal étaient significativement plus élevés chez les malades que chez les sujets contrôles (15) (figure 4). Ces reflux de gaz sont à distinguer des éructations dites supragastriques (ou fausses éructations) qui correspondent à un reflux d'air suivant immédiatement une déglutition. Ces éructations supragastriques peuvent aussi être mises en évidence par l'impédancemétrie œsophagienne (figure 5) ; ces dernières sont considérées comme des « tics » comportementaux et leur prise en charge semble relever de la rééducation notamment orthophonique (16).

2.4 Un contexte postinfectieux ou inflammatoire peut être évoqué sur l'historique de la maladie. La notion de dyspepsie postinfectieuse est moins solidement établie que dans le SII. Plusieurs études récentes font état d'une prévalence de l'ordre de 20 à 30 % de SII postinfectieux (17). Au cours de la dyspepsie fonctionnelle, plusieurs études montrent que l'apparition de la symptomatologie a été précédée par un tableau gastro-entérique dans une proportion importante de cas (18, 19). Chez ces malades la persistance à long terme d'agrégats de lymphocytes T associés à une présence accrue de macrophage et à une baisse des CD4 dans les biopsies duodénales peut faire évoquer une réponse immunitaire incomplète à une agression infectieuse (20). Cette persistance de cellules mononuclées est d'ailleurs également observée dans les biopsies gastriques après éradication d'*H pylori*

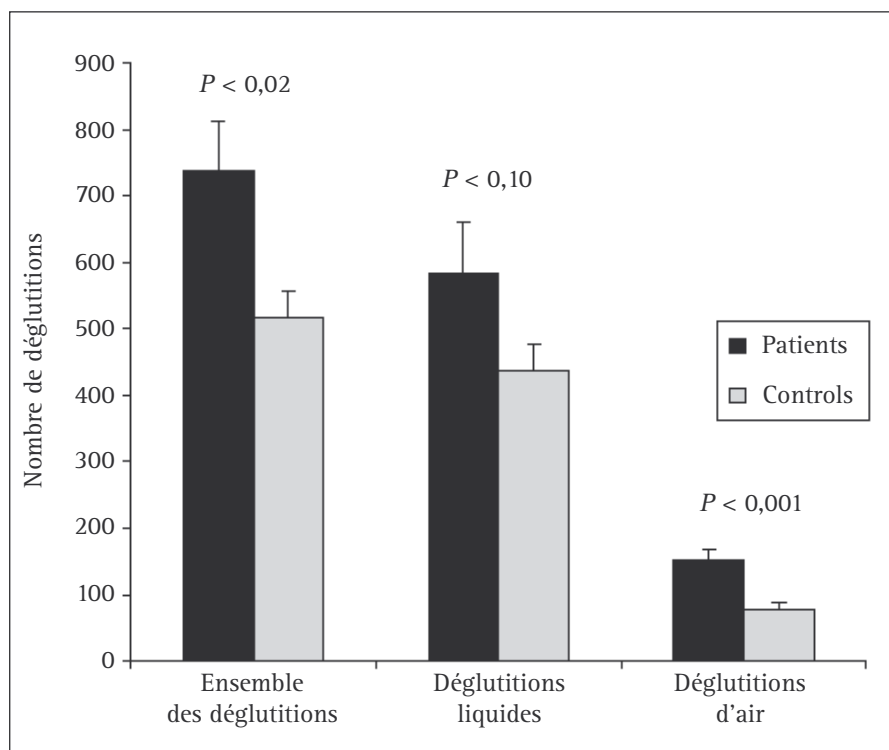


Figure 4. Nombre total ($m \pm esm$) de déglutitions, de déglutitions liquides et de déglutitions d'air chez patients ayant une dyspepsie et des sujets sains, déterminé par impédancemétrie œsophagienne sur 24 h (d'après 15)

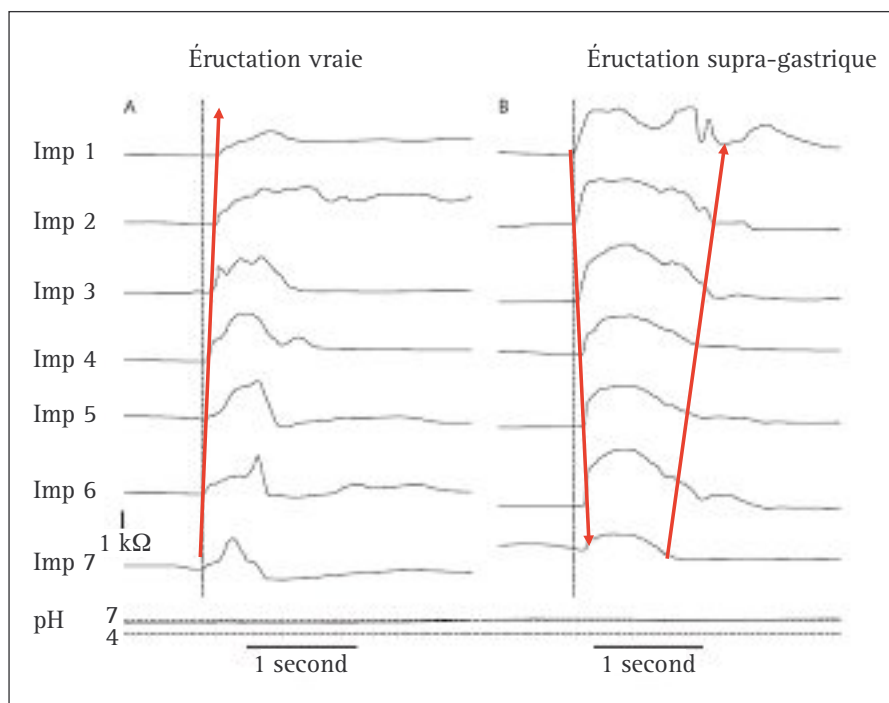


Figure 5. Profil d'élévation rétrograde de l'impédance œsophagienne au cours d'une éructation vraie (à gauche) et d'une éructation supra gastrique (à droite). Dans le cas de l'éructation supra gastrique on remarque une déglutition d'air (élévation antérograde de l'impédance) qui précède la remontée rétrograde de l'air dans l'œsophage

(20). Dans le cadre de cette inflammation muqueuse de bas grade, les médiateurs libérés par ces cellules activées pourraient stimuler les afférences sensitives et expliquer l'hyperalgésie viscérale. Quoi qu'il en soit, il n'est pas certain que dans le sous-groupe des malades ayant une vraisemblable origine postinfectieuse les manifestations d'hypersensibilité digestive soient nettement différentes des malades ayant une origine apparemment non infectieuse.

2.5 Le rôle de l'infection par *H pylori*, bien que régulièrement évoqué, notamment par les patients, reste vraisemblablement modeste dans la dyspepsie ; les études d'éradication montrent l'absence d'effet ou au mieux un effet modeste sur la symptomatologie. Les métaanalyses 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 (21). Cependant, chez les malades améliorés après éradication, le bénéfice se maintient à long terme, et pourrait même se renforcer à très long terme, ce qui peut justifier cette approche, même si elle ne concerne qu'un faible nombre de patients (22). Dans certains modèles cette stratégie permet également de réduire les coûts notamment en terme de recours aux soins (23). Globalement dans les zones à faible prévalence de l'infection (< 15 %), il ne paraît pas justifié de rechercher systématiquement la bactérie pour l'éradiquer. En pratique ce débat est bien souvent théorique car le statut *H pylori* devient connu à un moment dans le suivi du patient, et en cas de positivité l'éradication devient bien souvent nécessaire devant la demande du patient et la volonté de réduire le risque carcinogène. Jusqu'à maintenant le bénéfice de l'éradication secondaire à la prévention des cancers gastriques n'a pas été intégré dans les modèles économiques sur la dyspepsie.

2.6 Les troubles psychologiques, qu'ils soient cause ou conséquence, sont

fréquents chez les patients ayant des troubles fonctionnels digestifs. Parmi les troubles psychologiques associés à la dyspepsie, l'anxiété est un facteur bien documenté (24), et l'association d'un traitement anxiolytique et antidépresseur peut permettre d'améliorer les symptômes de certains patients (25). L'anxiété et le stress font libérer de nombreuses substances, et en particulier le CRF qui à son tour accroît certains troubles anxieux du comportement par la sensibilisation de certains récepteurs sérotoninergiques (26). L'implication de ces mécanismes dans la dyspepsie est régulièrement évoquée, mais la démonstration de relations directes reste complexe. Également, et comme dans les autres troubles fonctionnels digestifs, des dysfonctionnements dans le traitement central des stimuli viscéraux ont été évoqués dans la dyspepsie. Récemment le groupe de Tack (27) a montré à l'aide d'enregistrements en PET scan que les patients ayant une dyspepsie n'activaient pas certaines zones cérébrales s'activant chez les volontaires ; en revanche ils activaient certains centres de la douleur pour des volumes de distension plus faibles que les témoins, renforçant également la notion d'hypersensibilité viscérale chez ces patients. Même si leur sensibilité nociceptive, notamment cutanée, n'est pas accentuée, les scores de somatisation élevés observés chez ces patients sont en faveur d'une hypersensibilité en réponse à de nombreux stimuli corporels. Ces scores de somatisation élevés sont considérés comme étant la conséquence d'interactions entre de multiples facteurs cognitivo-affectifs (comme l'anticipation, l'hypervigilance, l'anxiété spécifique reliée à ces symptômes) et les mécanismes centraux de modulation de la douleur (28). Enfin ces modulations centrales sont également reliées à des facteurs hormonaux comme le CRF et la ghréline qui à leur tour modulent la motricité digestive.

3. Définir une stratégie diagnostique et thérapeutique

3.1 La démarche initiale

À la phase initiale de la prise en charge d'un patient ayant un syndrome dyspeptique en gastroentérologie, il importe de retracer soigneusement son historique, et notamment les modalités d'installation du syndrome, ainsi que son évolution, les facteurs associés à une accentuation ou à une amélioration des symptômes, les différents traitements entrepris et leurs résultats. La recherche des prises médicamenteuses doit être particulièrement soignée, un grand nombre d'entre eux pouvant induire un syndrome dyspeptique (Tableau 2) (29). Il est bien sûr nécessaire de s'assurer de l'absence d'une pathologie organique, systémique ou métabolique. Ainsi il est habituellement recommandé de compléter l'interrogatoire et l'examen clinique par une échographie abdominale et un bilan biologique initial qui s'assure en particulier de l'absence d'endocrinopathie, de diabète ou de maladie générale de système.

Le premier niveau de décision dans la démarche reste fondé sur l'âge et/ou la présence de symptômes d'alarme. Compte tenu de l'accroissement du risque de lésion néoplasique digestive haute à partir de 50 ans, la plupart des recommandations nationales ou internationales continuent à recommander l'endoscopie première au-delà de cet âge. De même la présence de symptômes d'alarme (perte de poids non intentionnelle, saignements digestifs, dysphagie, vomissements, anémie

Tableau 2. Médicaments susceptible d'induire un syndrome dyspeptique

AINS Inhibiteurs Cox2 Acide acetyl-salicylique Inhibiteurs de la pompe à protons* Biphosphonates Erythromycine Tétracyclines Sildénafil et tadalafil Théophylline

D'après référence 29
* effet observé dans deux essais chez des sujets sains à l'arrêt du traitement

ferriprive, masse épigastrique) fait logiquement pratiquer une endoscopie première, même si plusieurs études ont montré que la prévalence de lésions sévères dans ces conditions restait faible (30).

Dans les autres situations les stratégies restent discutées, et il y a véritablement une difficulté persistante à dégager clairement une approche plutôt qu'une autre. Plusieurs essais randomisés et contrôlés ont évalué et comparé les stratégies dites de « test and scope », « test and treat » ou « traitement antisécrétoire empirique ». Ces stratégies fondées sur le « test » initiale, signifient qu'on propose une endoscopie « scope » ou un traitement « treat » seulement si il existe une infection par *H pylori*. Malgré de gros efforts méthodologiques, ces essais restent difficiles à conduire et à interpréter. En France la stratégie initiale par le « test and treat » est peu utilisée, et ne semble pas à recommander en général compte tenu du faible niveau habituel d'infection par *H pylori* dans la population. La stratégie la plus utilisée en pratique habituelle est celle du « treat and scope » ; elle est de fait largement utilisée en France, le gastroentérologue étant d'emblée placé en situation de recours. Cette attitude se trouve plutôt renforcée par les résultats de l'étude de terrain DIAMOND (31). Dans cette importante étude de qualité, menée en Hollande en médecine générale sur 664 patients, deux stratégies progressives ont été comparées : la stratégie croissante en partant des anti-acides pour ensuite donner des anti-H2 puis des IPP selon la réponse, et la stratégie décroissante partant des IPP et essayant de trouver la classe thérapeutique minimale assurant le maintien du contrôle symptomatique. Un avantage majeur de cette étude est d'avoir utilisé des critères d'inclusion assez larges pour des patients ayant des symptômes de survenue récente, se rapprochant donc des conditions réelles d'exercice. La stratégie progressivement croissante depuis les anti-

acides était modérément plus coûteuse que la stratégie descendante utilisant un IPP d'emblée. Cette stratégie progressivement croissante semble donc à encourager même si les différences sont modestes avec la stratégie IPP d'emblée. Ce choix initial minimaliste se trouve aussi renforcé par 1) l'intérêt d'utiliser l'effet placebo toujours important chez le dyspeptique (jusqu'à 50 % des patients), et 2) le souhait de limiter les traitements par IPP peu ou non justifiés afin de réduire la possibilité d'observer l'éventuel effet rebond à l'arrêt des IPP (32, 33).

Compte tenu du rôle du contexte psychologique dans cette affection, la stratégie quelle qu'elle soit doit être assortie de réassurance, et de règles notamment hygiéno-diététiques avec la pratique ou le renforcement d'activités physiques régulières et suffisamment intenses, voire même d'une prise en compte spécifique de l'anxiété si elle paraît au premier plan. Lorsque la symptomatologie postprandiale est sévère on peut comme dans la gastroparésie fragmenter les prises alimentaires. Même si le niveau de preuve reste insuffisant pour établir leur efficacité, les thérapies comportementales et l'hypnose s'accompagnent des bénéfices réels chez certains patients (34).

3.2 La démarche de seconde ligne

Chez les malades non améliorés, la suite de la prise en charge doit rester très progressive en retardant les explorations spécialisées. En revanche, lorsque l'endoscopie n'a pas été réalisée initialement, elle fera partie de cette seconde ligne avec la recherche d'une infection à *H Pylori*. En cas d'endoscopie normale et de présence d'*H pylori*, il est désormais habituel d'en réaliser l'éradication. De même à ce stade, il peut être utile de s'assurer que le patient n'est pas porteur d'un RGO dans une présentation atypique, et au besoin de faire réaliser une pH-(impédance)métrie. Lorsque le diagnostic de dyspepsie fonctionnelle est

confirmée par la normalité du bilan précédent, on peut essayer de distinguer les 2 sous-types de la dyspepsie fonctionnelle : la **dyspepsie postprandiale** et le **syndrome douloureux épigastrique** (tableau 1) sachant que le chevauchement et la coexistence de ces deux sous-syndromes sont présents chez au moins 50 % des patients. Cette approche contribue à une démarche plus explicative pour le patient et peut aider à faire des choix thérapeutiques.

Indépendamment de l'endoscopie et de l'éventuelle éradication d'*H pylori*, le traitement fait toujours appel aux agents neutralisant et inhibant la sécrétion acide. Leur intérêt, modeste et souvent considéré lié à la présence de patients avec reflux, a été établi dans les métaanalyses successives (35). Sur les bases de l'importante étude de terrain récente on peut plutôt encourager l'approche progressivement croissante avec au départ les anti-acides (31). L'association ou la prescription initiale de prokinétiques « classiques », essentiellement les antagonistes des récepteurs de la dopamine (dompéridone et métoclopramide), reste toujours logique avec des résultats inconstants. Leur prise doit précéder le repas pour espérer un effet clinique. Le nombre de patients à traiter pour observer une amélioration franche avec les prokinétiques est de 6, alors qu'il a été calculé entre 7 et 10 pour les antisécrétoires (35).

L'intérêt des antidépresseurs dans la dyspepsie est admis et leur usage peut sans doute être encouragé chez ces patients ; ils sont assez largement utilisés outre-Atlantique dans les troubles fonctionnels digestifs, et sans doute plus qu'en France. Les justificatifs de leur utilisation sont triples avec 1) un effet sur la sévérité des manifestations psychologiques, notamment anxio-dépressives, 2) un effet analgésique central, avec notamment une amélioration de la qualité du sommeil, et enfin 3) une action pharmacologique digestive directe, et notamment sur la sensibilité viscérale. Les faibles

doses des antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline et l'imipramine sont efficaces dans les troubles fonctionnels digestifs en général, même si ils ont été plus largement étudiés dans le syndrome de l'intestin irritable (36). Les essais sont de petites tailles mais montrent tout de même des résultats intéressants et convaincants après 4 semaines de traitement par une dose vespérale de 50 mg d'amitriptyline (37). Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine à dose standard sont vraisemblablement également intéressants chez certains patients, mais ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans une récente étude randomisée sur 8 semaines avec la venlafaxine (38). Une importante étude comparant amitriptyline 50 mg, escitalopram 10 mg et placebo, soutenue par le NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases), est en cours et devrait préciser les choses.

3.3 Les autres approches pharmacothérapeutiques.

Un objectif pharmacodynamique logique dans la dyspepsie est d'essayer d'améliorer la relaxation gastrique postprandiale. Les donneurs de NO, et principalement les dérivés nitrés, ont une efficacité trop limitée dans le temps et surtout une médiocre tolérance pour pouvoir être utilisée facilement dans cette indication. Les composés agissant sur les récepteurs sérotoninergiques ont été testés dans ce but, avec notamment les inhibiteurs de recapture de sérotonine, des agonistes des récepteurs 5-HT₃ et 5HT₄, des agents agissant sur les récepteurs du sous-type 5-HT_{1a} (buspirone, R-137696) ou 5-HT_{1b/d} (sumatriptan) (39,40). Une approche pharmacologique, encore non évaluée en thérapeutique serait aussi d'activer les récepteurs présynaptiques inhibiteurs α₂ qui peuvent accroître l'accommodation gastrique. Des données intéressantes ont aussi été obtenues, sur la relaxation gastrique et également sur les symptômes de la dyspepsie, avec un agent composé de

plusieurs végétaux, le STW5 (Iberogast®) qui agirait également sur l'inflammation et l'hypersensibilité muqueuse (41). Globalement et malgré des résultats intéressants chez les sujets sains ou sur de courtes séries, avec en particulier bien souvent la démonstration d'une amélioration de la relaxation gastrique, les essais cliniques avec ces agents relaxant l'estomac proximal sont encore insuffisants pour permettre leur prescription large chez ces malades.

D'une manière générale on peut considérer que les prokinétiques et les agents plus récemment proposés peinent encore à démontrer une franche efficacité et/ou une sécurité d'emploi suffisante dans la dyspepsie. D'autres antagonistes des récepteurs de la dopamine (alizapride, bromopride, clebopride, levosulpiride...) sont disponibles dans certains pays, mais les évaluations dans la dyspepsie ne semblent pas mettre en évidence d'avantages importants par rapport à ceux disponibles en France. L'itopride est un agent à la fois antidopaminergique et inhibiteur de la cholinestérase. Les effets préliminaires intéressants rapportés avec ce médicament seraient dus principalement à un effet sur le reflux, en particulier par une réduction des relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage (40). Cette action pharmacodynamique prédominante en fait un acteur d'intérêt modeste dans la dyspepsie comme l'ont confirmé deux essais randomisés récents (42).

Parmi les agonistes des récepteurs 5-HT₄, et après le retrait du cisapride, le tégaserod, avec des résultats cliniques parfois contradictoires, a été retiré à son tour en raison d'un risque accru d'accidents ischémiques myocardiques. Le renzapride et le mosapride sont en cours d'évaluation, avec actuellement des résultats encore insuffisamment convaincants dans la dyspepsie. Le prucalopride a un effet prokinétique bien documenté sur les principaux étages digestifs mais son

évaluation clinique a surtout été réalisée dans la constipation. De nouveaux composés, proches du cisapride mais n'ayant pas ses effets d'allongement de l'espace QT, sont en cours d'évaluation.

Plusieurs agonistes des récepteurs de la motiline dépourvus d'activité antibiotique (groupe des motilides) ont été développés, surtout dans la gastroparésie ; dans le contexte de la dyspepsie, les résultats cliniques sont décevants en particulier en raison de leur effet inhibiteur de la relaxation de l'estomac proximal. De même, des analogues non peptidiques de la ghréline sont en cours de développement mais leur intérêt thérapeutique dans la dyspepsie n'a pas encore été établi.

L'acotiamide (Z-338) est un composé en développement qui accroît la libération d'acétylcholine par une action sur les récepteurs muscariniques M1/M2. Ce composé améliore la vidange gastrique dans un contexte de stress chez l'animal. Surtout un effet positif significatif sur les symptômes de dyspepsie vient d'être montré dans un large essai randomisé contrôlé et en double aveugle, avec un effet surtout marqué dans le groupe des malades ayant un syndrome dyspeptique postprandial (43).

Conclusion

La dyspepsie fonctionnelle reste un défi clinique et thérapeutique ; les progrès restent modestes notamment en raison de la difficulté à réaliser des essais thérapeutiques pertinents. Les nouvelles classifications symptomatiques peuvent contribuer à mieux orienter vers des mécanismes physiopathologiques. Cependant les médiocres correspondances entre le résultat des explorations fonctionnelles et les tableaux cliniques et les réponses thérapeutiques rendent l'approche mécanistique peu réaliste en pratique. Ces explorations lourdes, et parfois peu disponibles et invasives, doivent être réservées aux patients les

plus difficiles à soulager malgré des approches thérapeutiques successives. Lorsque le contexte est évocateur de troubles moteurs francs, la caractérisation de la vidange gastrique et une pH-impédancemétrie pour caractériser un reflux atypique ou des reflux gazeux importants peuvent aider à progresser. La démarche thérapeutique reste empirique avec des mesures hygiéno-diététiques et un soutien psychologique au besoin aidé par des antidépresseurs à faible dose. Elle fait encore proposer les agents antiacides et antisécrétoires puis les prokinétiques. De nouveaux agents actifs sur la viscéroperception, la relaxation gastrique, et de nouveaux prokinétiques devraient permettre de mieux contrôler les symptômes dans les prochaines années.

Références

- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90.
- Piessevaux H, De Winter B, Louis E, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:378-88.
- Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Irritable bowel syndrome : a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2007;103:1229-39.
- Halder SL, Locke III GR, Schleck CD, et al. Natural History of Functional Gastrointestinal Disorders: A 12-year Longitudinal Population-Based Study. *Gastroenterology* 2007;133:799-807.
- Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, et al. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992;136:165-77.
- Quigley EMM, Keohane J. Dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:692-7.
- Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, et al. Relationships between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut* 2008;57:1495-1503.
- Tack J, Demedts I, Dehondt G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738-47.
- Lee KJ, Vos R, Janssens J, Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Am J Physiol* 2004;286:G278-84.
- Zerbib F, Bruley des Varannes S, Ropert A, et al. Proximal gastric tone in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:511-5.
- Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-52.
- Van den Elzen BD, Bennink RJ, Holman R, et al. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: intragastric distribution and distal stomach volume. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:968-76.
- Pilichiewicz AN, Feltrin KL, Horowitz M, et al. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but no carbohydrates, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2613-23.
- Khoo J, Rayner CK, Feinle-Bisset C, et al. Gastrointestinal hormones dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:1270-8.
- Conchillo JM, Selimah M, Brede-noord AJ, et al. Air swallowing, belching, acid and non-acid reflux in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:965-71.
- Hemmink GJ, Ten Cate L, Brede-noord AJ, et al. Speech therapy in patients with excessive supragastric belching-a pilot study. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:24-8.
- Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:1979-88.
- Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a salmonella gastroenteritis outbreak: one year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:98-104.
- Dizdar V, Gilja OH, Hausken T. Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT3-antagonist ondansetron. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:977-82.
- Kindt S, Tertychnyy A, de Hertogh G, et al. Intestinal immune activation in presumed postinfectious functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:832-e56.
- Longstreth GF. Functional dyspepsia - managing the conundrum. *N Engl J Med* 2006;354:791-3.
- Harvey RF, Lane JA, Nair P, 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.
- Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. A community screening program for Helicobacter pylori saves money: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;129:1910-7.
- 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.
- 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.
- Magalhaes AC, Holmes KD, Dale LB, et al. CRF receptor 1 regulates anxiety behavior *via* sensitization of 5-HT2 receptor signalling. *Nat Neurosci* 2010;13:622-9.
- Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, et al. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007;132:1684-93.

28. Van Oudenhove L, Dupont P, Geeraerts B, et al. Regional brain activity in functional dyspepsia: A H2 150-PET study on the role of gastric sensitivity and abuse history. *Gastroenterology* 2010;139:36-47.
29. Bytzer P. Dyspepsia as an adverse effect of drugs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:109-20.
30. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, et al. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy :systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;131:390-401.
31. Von Marrewijk CJ, Mujakovic S, Franssen GA, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2 receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:215-25.
32. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7.
33. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1531-7.
34. Soo S, Moayyedi P, Deeks JJ, et al. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2) :CD002301.
35. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4):CD001960.
36. Ford AC, Talley N, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-78.
37. Mertz H, Fass R, Kodner A, et al. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998;93:160-5.
38. Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:746-52.
39. Tack J, Van Den Elzen B, Tytgat G et al. A placebo-controlled trial of the 5-HT1A agonist R-137696 on symptoms, visceral hypersensitivity and on impaired accommodation in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:619-26.
40. Tack J. Prokinetic and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:690-6.
41. Braden B, Caspary W, Börner N, et al. Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:632-8.
42. Talley N, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia : results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008;57:740-6.
43. Tack J, Stanghellini V, Holtmann G, et al. Therapeutic study of acotiamide (Z-338) in european patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2011;140:(Abstract in press).

Les 5 points forts

Au cours de la dyspepsie :

- ❶ Les critères de Rome III distinguent la dyspepsie postprandiale du syndrome douloureux épigastrique.
- ❷ La relaxation gastrique de l'estomac proximal est altérée chez près d'un malade sur 2.
- ❸ Le rôle de l'infection par *Helicobacter pylori* est modeste.
- ❹ L'effet placebo est observé chez près de 50 % des patients.
- ❺ Les antidépresseurs à faible dose ont un intérêt dans la prise en charge thérapeutique.

Question à choix unique

Question 1

Parmi ces symptômes caractérisant le syndrome douloureux épigastrique dans la nouvelle classification de ROME III de la dyspepsie, indiquer celles qui n'appartiennent pas au syndrome :

- A. Douleurs ou brûlures épigastriques – au moins modérées – et au moins 1 fois par semaine
- B. Douleur intermittente
- C. Douleur non diffuse ou localisée à d'autres régions abdominales ou thoraciques
- D. Douleurs soulagées par la défécation ou les émissions de gaz
- E. Douleurs sans caractères cliniques biliaires

Question 2

Chez les malades ayant une origine postinfectieuse de leur syndrome dyspeptique les manifestations d'hypersensibilité viscérale digestive sont nettement plus marquées :

- A. Vrai
- B. Faux

Question 3

Chez les malades qui n'ont pas répondu à un traitement antérieur, on considère sur les données des métaanalyses récentes qu'il faut en moyenne éradiquer *H pylori* chez :

- A. 5 patients infectés pour en améliorer un
- B. 10 patients infectés pour en améliorer un
- C. 15 patients infectés pour en améliorer un
- D. 20 patients infectés pour en améliorer un