

**TRAITEMENT D'UNE DYSPEPSIE**

**Philippe DUCROTTÉ**

**TABLE DES MATIERES****Introduction****Explorer avant de traiter ?**

Place de l'endoscopie

Place des explorations fonctionnelles

*Helicobacter pylori* : faut-il le rechercher et le traiter ?

Y-a-t-il une place pour les recommandations diététiques ?

**Les options thérapeutiques classiques (antisécrétoires et prokinétiques) :  
qu'en attendre ?**

Antisécrétoires

Prokinétiques

**Autres options**

Médicaments agissant sur l'estomac proximal

Antidépresseurs

Divers

**Les nouveaux médicaments agissant sur les récepteurs de la sérotonine**

Antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub>

Tégaserod, agoniste partiel 5HT<sub>4</sub>

**Les alternatives non médicamenteuses**

**En pratique**

*RÉFÉRENCES*

## Introduction

La prise en charge d'une dyspepsie fonctionnelle (DF) est un problème clinique courant qui compte parmi les situations thérapeutiques difficiles et frustrantes auxquelles l'hépatogastroentérologue est confronté. La DF se définit, selon les critères internationaux actuellement en vigueur (1), comme un inconfort ou une douleur, médiane, de la partie haute de l'abdomen sans évidence biologique ou morphologique (endoscopique et/ou radiologique) pour une pathologie organique sous-jacente. 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). Une des caractéristiques de cette symptomatologie est d'être habituellement déclenchée ou aggravée par la prise alimentaire. 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-oesophagien (3).

Les difficultés de prise en charge découlent à la fois de l'hétérogénéité de la présentation clinique et de la physiopathologie de la DF et de l'absence de traitement d'efficacité incontestable.

## Explorer avant de traiter ?

### Place de l'endoscopie

La première question qui se pose devant un malade dyspeptique vu pour la première fois est de savoir s'il existe ou non des arguments pour proposer la réalisation d'une endoscopie haute. Cette question, très importante en pratique, ne sera pas abordée dans cette revue générale puisque notre propos se situe en aval de cette attitude initiale qui a été discutée lors du précédent séminaire de la SNFGE par Raymond Jian (4). Il a souligné que la quasi-absence d'études stratégiques dans le modèle du système de santé français rend la réponse à cette question difficile. La prise en charge d'un patient non exploré repose sur une analyse clinique. La réalisation d'une endoscopie digestive haute d'emblée s'impose chez tout patient présentant des signes d'alarme incluant un âge supérieur à 50 ans. Autrement, l'endoscopie se discute lorsque les symptômes persistent malgré un traitement d'épreuve. La recherche et l'éradication éventuelle d'*Helicobacter pylori* sont l'alternative à l'endoscopie (stratégie « test and treat »). En cas de statut *Helicobacter pylori* négatif ou en cas de symptômes réfractaires à un traitement d'éradication, l'endoscopie sera réalisée dans la majorité des cas.

### Place des explorations fonctionnelles ?

La seconde question est de savoir si le traitement peut être orienté ou non par le résultat d'explorations fonctionnelles digestives. En effet, plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été identifiés comme substratum possible aux symptômes, les principaux étant un trouble de la sensibilité gastrique et un estomac assurant soit trop, soit mal sa fonction de réservoir.

Un ralentissement de la vidange gastrique, concernant essentiellement la phase solide des repas, a été la première anomalie fonctionnelle décrite au cours de la DF. Sur la base de la méta-analyse de 17 études, ce ralentissement s'observerait chez 40 % des dyspeptiques (5). Selon les cas, le ralentissement paraît être la conséquence d'une hypo-motricité antrale (6), d'une mauvaise coordination des contractions antro-pyloro-duodénales (6) ou d'anomalies motrices duodénales exerçant un rôle de frein (7). La concordance entre symptômes dyspeptiques et vidange gastrique ralentie est globalement médiocre (2). Cependant, une plénitude post-prandiale prolongée et des vomissements alimentaires post-prandiaux pourraient avoir la meilleure valeur d'orientation, surtout chez la femme (8). L'autre anomalie motrice gastrique concerne l'estomac proximal qui dans les conditions normales se relaxe de façon plus ou moins importante en fonction du volume du repas. Cette relaxation permet d'éviter une élévation brutale de la pression intra-gastrique lors de l'arrivée du bol alimentaire. Les travaux menés principalement par le groupe de Leeuwen ont mis en évidence chez environ 40 % des malades dyspeptiques une relaxation absente ou insuffisante de l'estomac proximal (9). Une corrélation a même été décrite entre l'importance de la réduction de l'amplitude de la relaxation post-prandiale et la quantité de calories pouvant être ingérées lors d'un repas. Le symptôme principalement associé à ce défaut de relaxation est la satiété précoce (9). Mais il est difficile de savoir si les symptômes sont liés à l'hyperpression fundique per-et

post-prandiale ou à l'absence de stockage satisfaisant des aliments dans la partie haute de l'estomac et à la migration prématurée et brutale du bol alimentaire vers la zone peu distensible qu'est l'antrum gastrique (10).

Comme dans d'autres pathologies fonctionnelles digestives (syndrome de l'intestin irritable, oesophage hypersensible), l'estomac peut être anormalement sensible, notamment à la distension. Les travaux basés sur l'utilisation du barostat ont révélé que certains malades dyspeptiques perçoivent de façon pénible des contractions phasiques isovolumétriques de l'estomac proximal (11). Une association préférentielle entre douleur épigastrique postprandiale, éructations, perte de poids et hypersensibilité gastrique a été suggérée (11). À côté d'une hypersensibilité mécanique de l'estomac proximal, certains dyspeptiques pourraient souffrir d'une hypersensibilité duodénale à des stimuli chimiques tels que les lipides et l'acide chlorhydrique (12). L'infusion intra-duodénale d'acide chlorhydrique provoque des nausées chez certains malades. Cette hypersensibilité à l'acide pourrait être favorisée ou aggravée par une clairance acide duodénale prolongée (13). Dans ce sous-groupe de malades, la sévérité des symptômes pourrait être plus grande que chez ceux ayant une exposition acide duodénale normale. Pour rendre encore la situation plus complexe, la perfusion acide duodénale peut favoriser l'apparition d'une sensibilité gastrique à la distension (14).

Dans les troubles fonctionnels digestifs, certains auteurs défendent l'option d'une prise en charge ciblée, fonction du mécanisme physiopathologique sous-jacent et recommandent la réalisation d'explorations fonctionnelles digestives (15). Ceci est notamment vrai pour la DF au cours de laquelle les symptômes ont une mauvaise valeur d'orientation pour le mécanisme sous-jacent. Deux arguments s'opposent à l'attitude qu'ils proposent : a) beaucoup d'essais thérapeutiques ont démontré l'absence de parallélisme entre la correction du trouble physiopathologique et l'amélioration symptomatique ; ceci étant tout particulièrement vrai entre l'accélération d'une vidange gastrique ralentie et l'amélioration de symptômes évocateurs de dyspepsie motrice ; b) les explorations digestives hautes fonctionnelles (vidange gastrique scintigraphique ou à l'acide octanoïque marqué au  $C^{13}$ , technique du barostat pour étudier la relaxation fundique ou la réponse sensitive gastrique à un algorithme de distension gastrique) ou radiologiques (monitoring échographique de la vidange gastrique et/ou de la distension antrale) peuvent être mal acceptées des malades car invasives et surtout ne sont disponibles que dans des centres spécialisés. Les techniques peu invasives envisagées pour les remplacer sont, selon les cas, soit encore plus spécialisées (exemple : le PET gastrique pour l'étude de la relaxation fundique), soit contestées (exemple : le « drink test » pour apprécier le rôle de réservoir de l'estomac proximal et éviter une exploration par barostat). Les explorations fonctionnelles sont donc, pour l'instant, réservées aux malades très symptomatiques résistant aux traitements.

### ***Helicobacter pylori* : faut-il le rechercher et le traiter ?**

La recherche et l'éradication de la bactérie peuvent se discuter à un stade très précoce de la prise en charge chez les sujets ayant des symptômes dyspeptiques récents pour réduire les indications de l'endoscopie (stratégie « test and treat ») et les coûts induits par la pathologie. R.Jian a souligné que cette attitude n'est probablement efficace en France (4). L'éradication peut se discuter également pour des malades chez qui le diagnostic de DF est fait après une endoscopie haute normale et chez qui la recherche d'*Helicobacter pylori* est positive. La question qui se pose alors est de savoir si une éradication effective de la bactérie peut contribuer à améliorer la symptomatologie dyspeptique. Cette question a été à l'origine de nombreux travaux (16-24). Deux méta-analyses récentes soulignent les résultats contradictoires des nombreux essais et aboutissent à des conclusions générales divergentes (21,23). Globalement, l'effet de l'éradication d'*Helicobacter pylori* semble marginal, amenant selon les cas un gain ou un effet négatif de l'ordre de 5 % par rapport au placebo. Cependant, le suivi des malades sur plus d'un an a permis de souligner qu'en cas d'amélioration symptomatique après éradication, le bénéfice se maintient sur le long terme (16, 20, 22). Une étude danoise d'intervention en population générale sur 20 000 sujets (prévalence de l'infection : 17.5 %) a démontré une réduction faible mais significative de la prévalence de la dyspepsie un an après l'éradication par rapport au groupe non traité chez qui la prévalence de la dyspepsie avait un peu augmenté (- 4.8 % vs +0.8 %)(24). Si le débat n'est pas clos, il est possible de conclure, sur les données actuelles, qu'il n'est pas raisonnable de proposer de façon systématique la recherche et l'éradication d'*Helicobacter.pylori* au cours de la DF mais que certains malades peuvent bénéficier de

cette éradication. Un autre élément est à prendre en compte dans ce débat : le rôle carcinogène gastrique potentiel de la bactérie (25). Si la réponse à cette question est définitivement positive pour l'adénocarcinome gastrique chez les malades européens, elle amènera à traiter les malades non pas pour leur DF mais pour supprimer un agent carcinogène, en espérant parallèlement, pour certains d'entre eux, un effet bénéfique sur les manifestations dyspeptiques.

## **Y-a-t-il une place pour des recommandations diététiques ?**

Des recommandations hygiéno-diététiques pourraient s'envisager du fait du rôle aggravant habituel de l'alimentation sur les symptômes. L'effet délétère des lipides est notamment mis en avant. Ainsi, chez des patients dyspeptiques, l'infusion intraduodénale d'une solution riche en lipides déclenche un inconfort épigastrique, un ballonnement, une sensation de satiété précoce et des nausées plus importantes qu'une solution moins enrichie en lipides (12). Cet effet délétère pourrait résulter à la fois d'une hypersensibilité intestinale aux lipides, de la mise en jeu de boucles sensitivo-motrices intestino-gastriques affectant notamment la vidange gastrique et de la libération d'hormones (cholécystokinine, glucagon-like 1 peptide ou GLP1, peptide YY) par les lipides ou leurs produits de digestion (12). D'autre part, les malades souffrant d'une pathologie digestive fonctionnelle décrivent 4 fois plus souvent que ceux atteints d'une pathologie organique des manifestations d'intolérance digestive (26). Cependant, aucune n'étude n'a permis d'établir le bien fondé d'une restriction de la fraction lipidique de la ration alimentaire ni l'existence d'une réelle intolérance alimentaire. De ce fait, aucune recommandation systématique n'est légitime. La fragmentation de l'alimentation avec la prise de petits repas paraît cependant logique, notamment si la vidange gastrique est ralentie (2).

## **Les options thérapeutiques classiques (anti-sécrétoires et prokinétiques) : qu'en attendre ?**

### **Les anti-sécrétoires**

La prescription d'anti-sécrétoires, antiH2 ou inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est une première option (27).

Leur efficacité a été évaluée dans une méta-analyse regroupant 7 essais contrôlés, randomisés, contre placebo (28). La conclusion fut que les IPP sont supérieurs au placebo, avec pour l'oméprazole, l'IPP le plus évalué, un gain thérapeutique par rapport au placebo estimé entre 10 et 15 % et un nombre de malades à traiter de 7 (28). Cependant l'analyse souligne l'hétérogénéité des études. D'autre part, si une clairance acide duodénale prolongée, une hypersensibilité duodénale à l'acide, le caractère pseudo ulcéreux des épigastralgies sont autant d'arguments pour légitimer l'emploi d'un IPP, la lecture des essais ne permet pas d'être d'exclure que l'efficacité symptomatique des IPP s'explique essentiellement par l'inclusion dans les essais de malades souffrant davantage d'un RGO (« reflux-like » dyspepsia) que d'une dyspepsie (3). Paul Moayyedi, dans sa méta-analyse la plus récente, a repris les résultats de 8 essais contrôlés contre placebo qui ont concerné un total de 3293 malades. Il a calculé que le risque relatif de demeurer dyspeptique sous IPP était inférieur à celui calculé sous placebo (RR : 0.86) et qu'il fallait traiter 9 malades pour en améliorer un (29). Les malades bénéficiant le plus du traitement anti-sécrétoire sont ceux qui souffrent d'une dyspepsie d'allure ulcéreuse et ceux ayant un RGO associé alors que le gain thérapeutique est nul par rapport au placebo en cas de dyspepsie d'allure motrice (28,29). Les deux grands essais BOND et OPERA qui ont regroupé 1262 malades randomisés pour recevoir pendant 4 semaines oméprazole 20 mg, oméprazole 10 mg ou placebo, sont donc intéressants car ils se sont efforcés d'éviter d'inclure des malades souffrant d'abord d'un RGO (30). En poolant les résultats des 2 essais, l'oméprazole a obtenu un gain de 10 % par rapport au résultat du placebo (30). Mais l'essai BOND est positif alors que les conclusions de l'essai OPERA sont négatives. Les résultats divergent également avec des IPP autres que l'oméprazole : Le lansoprazole a ainsi été plus efficace que le placebo dans un essai mené aux USA (31) mais non supérieur au placebo dans un essai chinois (32). L'essai OPERA a fait apparaître un résultat intéressant pour le long terme : les malades asymptomatiques à la fin de la période thérapeutique de 4 semaines le sont restés sur le suivi à long terme (30). Ceci demande confirmation. Faut-il utiliser une pleine dose ou une demi-dose ? Il est difficile de répondre définitive à cette question mais sur 4 des 8 essais repris par Moayyedi et al., une dose standard d'IPP a été comparée chez un total

de plus de 2000 malades à une demi-dose. L'efficacité thérapeutique n'a pas été différente entre les 2 schémas de traitement (29). De même, il n'a pas été possible de démontrer que poursuivre le traitement 4 ou 8 semaines permettait d'obtenir un gain thérapeutique significatif par rapport à 2 semaines (29).

Les méta-analyses sont également concordantes pour rapporter une tendance en faveur de la supériorité symptomatique des IPP sur les anti-H2. Mais cette différence n'atteint pas la signification statistique dans l'analyse de Moayyedi et al (28). Les données disponibles avec les anti-H2 soulignent leur intérêt potentiel avec un gain thérapeutique de 22 % par rapport au placebo et un NNT de 8. Cette conclusion doit être pondérée par le caractère médiocre des essais (faible nombre de malades, critères de définition de la DF imprécis, inclusion de malades souffrant d'un RGO...) (33).

### **Les Prokinétiques**

Ils représentent l'autre grande option thérapeutique (27, 33, 34). Elle est logique notamment en cas de symptômes (plénitude post-prandiale prolongée, vomissements...) évoquant une vidange gastrique ralentie (35). Dans cette classe, depuis le retrait définitif du cisapride en raison de ses risques cardiovasculaires, les deux principales options en France sont le métopropramide et la dompéridone.

Une méta-analyse concernant la dompéridone conclut à sa supériorité par rapport au placebo et une équivalence thérapeutique par rapport au cisapride (36). Cette efficacité peut s'expliquer par ses effets moteurs antro-pyloro-duodénaux et l'accélération de la vidange gastrique. Mais la qualité méthodologique des essais est contestable et sur le moyen terme (50 jours), la dompéridone n'a pas amélioré significativement la vidange gastrique. La mise à disposition d'un lyophilisat oral de dompéridone (Motilyo®), peut être considérée comme un progrès améliorant la biodisponibilité du produit actif en cas de vidange gastrique ralentie.

Le métopropramide apporte également un bénéfice thérapeutique par rapport à un placebo. Mais la fréquence des effets secondaires (20 %) induits par cet antagoniste dopaminergique à action à la fois centrale et périphérique en limite l'utilisation surtout dans l'optique d'un traitement au long cours (37).

L'érythromycine est un prokinétique possible via son effet agoniste de celui de la motiline sur le muscle gastrique et l'innervation intrinsèque de l'estomac. L'intérêt de son utilisation pour accélérer la vidange gastrique a été démontré dans des circonstances aussi diverses que la gastroparésie diabétique, l'intolérance alimentaire au cours de la nutrition entérale ou la préparation gastrique avant endoscopie au cours des hémorragies digestives (38,39). Dans la DF, les résultats sont décevants sans doute en raison de la mauvaise corrélation entre symptômes et vitesse d'évacuation de l'estomac. Ainsi, une étude belge, publiée très récemment, démontre que lors d'une administration en bolus (200 mg IV), l'érythromycine a accéléré la vidange gastrique sans améliorer la plupart des symptômes provoqués par un repas de 250 kcal. chez 26 dyspeptiques avec vidange gastrique lente (40). Les résultats de l'ABT-229, macrolide dépourvu d'effet antibiotique (41) ont été également décevants, bloquant le développement du produit. Dans un essai clinique à grande échelle, les résultats symptomatiques de cette molécule n'ont pas été supérieurs à ceux du placebo chez des dyspeptiques à vidange gastrique lente (42). Le problème posé par cette classe thérapeutique est un phénomène de tachyphylaxie avec une désensibilisation progressive des récepteurs de la motiline à ces agonistes de synthèse. Ce phénomène de tachyphylaxie a été mis en avant pour expliquer les résultats décevants de l'ABT-229.

### **Autres options thérapeutiques**

Les médicaments agissant sur l'estomac proximal

La démonstration d'un lien entre certains symptômes dyspeptiques (satiété précoce, inconfort épigastrique post-prandial précoce) et l'insuffisance de relaxation de l'estomac proximal ont suscité des recherches pour identifier des drogues susceptibles d'induire ou d'amplifier cette relaxation. Des épreuves pharmacologiques, avec une administration aiguë, ont démontré que les dérivés nitrés, le sildenafil, la paroxétine, la clonidine, le sumatriptan ou la buspirone ont cette propriété (2). Les données les plus convaincantes ont été obtenues avec les agonistes des récepteurs de type 1 de la sérotonine, le sumatriptan et la buspirone. Mais le sumatriptan, traitement des accès migraineux, ne peut être envisagé comme traitement de fond de symptômes dyspeptiques chroniques (43). Quant à la buspirone, son efficacité sur le long terme chez des malades dyspeptiques demande à être confirmée (44).

## Les antidépresseurs

Le recours aux antidépresseurs est une alternative thérapeutique qui se justifie pour agir non seulement sur d'éventuelles perturbations thymiques mais aussi sur la sensibilité viscérale. Les antidépresseurs tricycliques, à faible dose, sont déjà employés dans d'autres douleurs telles que la migraine, les douleurs thoraciques non angineuses, les douleurs neuropathiques ou les douleurs cancéreuses. Leur mécanisme d'action demeure hypothétique mais combine probablement un effet au niveau des nerfs périphériques et une action centrale. Une action sur l'humeur n'est pas nécessaire pour rendre ces molécules efficaces puisque des doses faibles, inférieures à celles préconisées dans la dépression, obtiennent un bénéfice thérapeutique qui s'installe dans les deux premières semaines mais qui n'apparaît parfois qu'après le premier mois de traitement (45).

Dans les troubles fonctionnels digestifs, la compilation des données de la littérature démontre l'efficacité de cette approche thérapeutique avec une probabilité d'amélioration 3 à 4 fois supérieure à celle calculée sous placebo, et avec un nombre de malades à traiter de 3 (45). Cette conclusion favorable doit être pondérée par l'hétérogénéité des essais et leur qualité souvent médiocre, un nombre de perdus de vue souvent important, un critère principal de jugement souvent peu précis, l'absence d'analyse en intention de traiter. D'autre part, l'extrapolation des données globales d'efficacité des anti-dépresseurs dans les troubles digestifs au sens large à la seule DF doit être très prudente puisque dans la littérature seulement 3 essais concernent la DF.

Mertz et al ont comparé les effets de l'amitryptiline par rapport au placebo sur les seuils de perception gastrique à la distension et les symptômes dyspeptiques. Ils ont mis en évidence une amélioration des symptômes digestifs avec l'amitryptiline, indépendants de variations des seuils de perception à la distension, suggérant donc un autre mécanisme.

L'utilisation d'antidépresseurs agissant par inhibition sélective du transporteur assurant la recapture de la sérotonine (IRS) est une seconde option séduisante pour trois raisons : i) les effets neuromodulateurs de la sérotonine sur le tube digestif (cf infra), ii) l'efficacité de ces inhibiteurs dans le traitement des séquelles de traumatismes psychologiques graves, situation vécue par certains malades, iii) la moindre fréquence des effets secondaires avec les IRS qu'avec les tricycliques (47). L'accumulation de sérotonine à la fois dans le tube digestif et le cerveau peut avoir des effets moteurs et sensitifs. Pratiquement aucune donnée n'est disponible dans la DF. Leur effet sur la viscérosensibilité semble très modeste. Dans une étude randomisée contre placebo où ils testaient l'effet des distensions gastriques par un barostat, Ladabaum et al. ont été incapables de démontrer une effet supérieur des IRS donnés pendant 2 semaines par rapport au placebo sur les seuils de nausées, douleur et plénitude gastrique (48). Tack et al. n'ont mis en évidence aucun effet bénéfique de la paroxétine (20 mg) par rapport au placebo, sur les seuils d'inconfort à la distension chez des volontaires sains. Parallèlement, l'amélioration de l'accommodation gastrique avec la paroxétine a été suffisamment modeste pour être considérée comme sans pertinence clinique (49).

## Divers

Le sucralfate, le misoprostol, les anti-acides n'ont pas obtenu des résultats supérieurs au placebo dans les quelques essais disponibles (33). Une équipe allemande a pu montrer que la siméthicone pouvait être une option thérapeutique du fait d'une efficacité équivalente à celle du cisapride (50). L'octréotide, du fait des contraintes et du coût du traitement, ne peut être envisagé que dans des formes symptomatiques sévères avec retentissement nutritionnel notable (51). Enfin le piment rouge (52) ou les préparations phytothérapeutiques contenant en particulier de la menthe forte et des herbes chinoises (53-55) ne sont pas facilement disponibles en France alors que des essais cliniques ont suggéré leur efficacité potentielle.

## Les nouveaux médicaments agissant sur les récepteurs de la sérotonine

La sérotonine est un important neuro-transmetteur ainsi qu'une molécule à effet paracrine au niveau digestif (56). Après sa libération par les cellules entérochromaffines, la sérotonine a des effets périphériques péristaltiques, sécrétoires, vasculaires et nociceptifs. Les communications bidirectionnelles système nerveux entérique-SNC comportent également des communications sérotoninergiques. Nous

avons vu précédemment l'intérêt, au moins théorique, d'employer des agonistes des récepteurs de type 1 pour améliorer la relaxation de l'estomac proximal. Des médicaments agissant sur les récepteurs 5HT3 et 5HT4 ont été développés pour le traitement du syndrome de l'intestin irritable, notamment pour obtenir un effet anti-nociceptif viscéral (56). Leur emploi commence à se discuter dans la DF.

### **Les antagonistes des récepteurs 5-HT3 [5-HT3 (-)]**

Ils bloquent la transmission du message sensitif et ralentissent le transit. Ils sont donc particulièrement indiqués au cours des SII avec diarrhée. Dans la DF, chez le volontaire sain, à la dose thérapeutique d'1 mg matin et soir, l'alosétron semble dépourvu d'effet sensitif gastrique en réponse à une distension (57). Mais une étude menée chez 320 malades traités 12 semaines a cependant suggéré l'utilité possible de cette classe thérapeutique dans la DF pour obtenir un bénéfice thérapeutique significatif par rapport au placebo, surtout chez les femmes (58). Malheureusement, le développement de l'alosétron dans cette indication paraît définitivement compromis non pas par la constipation qu'il induit, mais par les cas de colite ischémique qui lui sont imputables (59). Aucune donnée n'est, à ma connaissance, disponible dans la DF concernant l'autre 5HT3 (-) en développement, le cilansétron.

### **Le tégaserod, agoniste partiel des récepteurs 5 HT4 [5-HT4 (+)]**

La deuxième grande classe médicamenteuse agissant sur les récepteurs de la sérotonine sont les nouveaux agonistes des récepteurs 5 HT4 [5-HT4 (+)], essentiellement représentée actuellement par le tégaserod qui est un agoniste partiel. Ce 5HT4 (+) stimule le péristaltisme avec un effet parallèle sur la sensibilité viscérale en élevant le seuil douloureux à la distension (60). Il a une indication élective dans le SII avec constipation. Dans la DF, son emploi se justifierait d'abord par son effet prokinétique : à la dose de 6 mg matin et soir, le tégaserod accélère la vidange gastrique alors qu'il est dénué d'effet sur le tonus fundique, évitant de contrebalancer un effet prokinétique favorable par un effet fundique délétère sur les symptômes (61).

La fréquence des effets secondaires, dominés par les céphalées, a été faible dans ces différents essais et leur gravité mineure. Alors que le cisapride, autre 5-HT4 (+) a été retiré du marché en raison de l'induction de troubles du rythme ventriculaire, la revue des données électrocardiographiques chez 2516 malades traités par le tégaserod dans 3 essais contrôlés n'a montré aucun trouble du rythme pharmacologiquement induit (62).

## **Les alternatives non médicamenteuses**

Comme dans le syndrome de l'intestin irritable, les facteurs psychologiques influencent la sévérité des symptômes et leur vécu (63, 64). La méta-analyse des essais cliniques sur les prises en charge psychologiques, non médicamenteuses, révèle qu'un bénéfice peut être apporté par une telle prise en charge (65). Il est cependant difficile de dire, à la lecture des essais, si le bénéfice découle de la prise en charge psychologique elle-même ou d'un temps plus important passé par le médecin ou l'infirmière pour dialoguer ou écouter son malade. Cet aspect a été pris en compte dans un essai contrôlé récent impliquant 95 malades consécutifs souffrant de DF après échec des alternatives médicamenteuses usuelles. A la fin des semaines de prise en charge les malades allaient mieux. Un an après la fin du traitement, le bénéfice thérapeutique se maintenait, en excluant les malades signalant une gêne liée d'abord à un pyrosis (66). L'hypnose paraît être également une alternative thérapeutique possible, comme au cours du syndrome de l'intestin irritable. L'équipe de Manchester a obtenu avec cette technique un bénéfice thérapeutique significatif (67). Plusieurs problèmes demeurent : identifier les malades potentiellement bons répondants pour ces alternatives non médicamenteuses, convaincre les malades d'y adhérer et organiser en pratique ces modalités de prise en charge.

### **Stimulation électrique gastrique**

Il est impossible de dire à l'heure actuelle si elle aura une place dans la stratégie thérapeutique. La technique obtient des résultats intéressants dans les gastroparésies réfractaires à tous les traitements médicamenteux par un mécanisme d'action qui demeure mal compris (68). Cette incertitude sur son mode d'action, son coût et le fait qu'elle est pour l'instant réservée à des centres hyperspécialisés expliquent

que cette technique ne peut s'envisager, pour l'instant, qu'en dernier recours chez des malades particulièrement gênés par des symptômes invalidants.

## En pratique

La prise en charge efficace d'un syndrome dyspeptique demeure un challenge pour le clinicien. Antisécrétoires pour une douleur pseudo-ulcéreuse et prokinétiques pour des manifestations évoquant un trouble moteur gastro-intestinal sont les options thérapeutiques de première intention. L'éradication d'*Helicobacter pylori* peut légitimement se discuter. En cas d'échec de ce traitement de première ligne, le recours aux antidépresseurs est ensuite l'option la plus simple. En cas de symptômes réfractaires, les explorations fonctionnelles paraissent indiquées pour essayer de proposer au malade un essai de traitement ciblé sur un mécanisme physiopathologique, comme un traitement par buspirone pour une relaxation insuffisante de l'estomac proximal ou par octréotide pour une douleur rebelle. Deux éléments pourraient venir modifier cette proposition de prise en charge : le développement des alternatives non médicamenteuses et la confirmation de l'efficacité symptomatiques des nouveaux médicaments agissant sur les récepteurs de la sérotonine.

## RÉFÉRENCES

1. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE. Rome II : a multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999, 45 (suppl II) : 1 – 81.
2. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. 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. Jian R. Comment explorer et traiter un malade dyspeptique ? 14eme Séminaire en Hépatogastroentérologie de la SNFGE .*Gastroentérol Clin Biol* 2005 (sous presse).
5. Waldron B, Cullen PT, Kumar R, Smith D, Jankowskik J, Hopwood D et al. Evidence for hypomotility in non-ulcer dyspepsia : a prospective multifactorial study. *Gut* 1991;32:246-51.
6. Wilmer A, Van Cutsem E, Andrioli A, Tack J, Coremans G, Janssens J. Ambulatory gastro-jejunal manometry in severe motility-like dyspepsia : lack of correlation between dysmotility, symptoms and gastric emptying. *Gut* 1998;42:235-42.
7. Michoux N, Lalaude O, Maheu B, Ducrot F, Denis P, Ducrotté P. Postprandial duodenojejunal motility in health and idiopathic severe gastroparesis : from conventional analysis to nonlinear dynamics analysis. *Neurogastroenterol Mot* 2000;12:75-85.
8. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;110:1036-42.
9. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-52.
10. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003;124:1220-9.
11. Lemann M, Dederding JP, Flourie B, Franchisseur C, Rambaud JC, Jian R. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome. *Dig Dis Sci* 1991;36:52-8.
12. Feinle-Bisset C, Vozzo R, Horowitz M, Talley NJ. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004;99:170-81
13. Samson M, Verhagen MATM, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJPM. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999;116:515-20.
14. 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.
15. Camilleri M, Talley NJ. Pathophysiology as a basis for understanding symptom complexes and therapeutic targets. *Neurogastroenterol Mot* 2004; 16 : 135 – 42

16. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-74.
17. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1875-81.
18. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *Br Med J* 1999;318:833-7.
19. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, 2nd, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341 : 1106-11.
20. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Systematic review and economical evaluation in *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia review group. *Br Med J* 2000;321:659-64.
21. Laine L, Schonfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomised, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;134:361-9
22. Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: new evidence for symptomatic benefit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(Suppl 2):S9-11.
23. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia : resolving the discrepancy between systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2621-6.
24. Wilder-Christensen M, Moller Hansen J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Rates of dyspepsia one year after *Helicobacter pylori* screening and eradication in a danish population. *Gastroenterology* 2003;125:372-9.
25. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992;102:41-6.
26. Bhat K, Harper A, Gorard D. Perceived food and drug allergies in functional and organic gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:969-73.
27. Talley NJ. Update on the role of drug therapy in non-ulcer dyspepsia. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:25-30
28. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non ulcer-dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 4 : CD001960.
29. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The efficacy of proton pump inhibitor in nonulcer dyspepsia : a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004;127:1329-37.
30. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia : double blind, randomised, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-65.
31. Peura DA, Kovacs TO, Metz D. Low dose lansoprazole : effective for non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 2000;118:A439.
32. Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto MI et al. Double-blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51:502-6.
33. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Harris A, Innes M, Delaney B. Systematic review : antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1215-27.
34. Bytzer P. H<sub>2</sub> receptor antagonists and prokinetics functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut* 2002;50(Suppl 4):iv36-41.
35. Jian R, Ducrot F, Piedeloup C, Mary JY, Najean Y, Bernier JJ. Measurement of gastric emptying in dyspeptic patients: effect of a new gastrokinetic agent (cisapride). *Gut* 1985;26:352-8.
36. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional(nonulcer) dyspepsia : a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:689-96

37. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G. Prokinetics in patients with gastroparesis : a systematic analysis. *Digestion* 1999;60:422-7.
38. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993;88:203-7.
39. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, De Roo M et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med* 1990;332:1028-31.
40. Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, Tack J. Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying. *Gut* 2005;54:455-60.
41. Verhagen MA, Samson M, Maes B, Geypens BJ, Ghoois YF, Smout AJPM. Effects of a new motilide, ABT-229, on gastric emptying and postprandial antroduodenal motility in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1077-88.
42. Talley NJ, Verlinden M, Snape W, Beker JA, Ducrotté P, Dettmer A, et al. Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1653-61.
43. Tack J, Coulie B, Wilmer A, andrioli A, Janssens J. Effect of sumatriptan on gastric fundus tone and on the perception of gastric distension in man. *Gut* 2000;46:468-73.
44. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Fischler B, De Gucht V, Janssens J. A placebo-controlled trial of buspirone, a fundus-relaxing drug in functional dyspepsia : effect on symptoms and gastric sensory and motor function. *Gastroenterology* 1999;116:A325
45. Jakson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications : a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108 : 65-72
46. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, a nd visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998;93:160-5.
47. Asnis GM, Kohn SR, Henderson M, Brown NL. SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder. An update with recommendations. *Drugs* 2004; 64 : 383-404.
48. Ladabaum U, Glidden D. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on gastric sensitivity and compliance in healthy humans. *Neurogastroenterol Mot* 2002;14:395-402.
49. Tack J, Broeckaert D, Coulie B, Fischler B, Janssens J. Influence of the selective re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:603-8.
50. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1641-8.
51. Ducrotté P, Maillot C, Leroi AM, Lalaude O, Colin R, Denis P. Octreotide in refractory epigastric pain with nutritional impairment - an open study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:969-75.
52. Bortolotti M, Coccia G, Grossi G. The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1075-82.
53. Madisch A, Holtmann G, Mayr G, Vinson B, Hotz J. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Digestion* 2004;69:45-52.
54. Holtmann G, Adam B, Haag S, Collet W, Grunewald E, Windeck T. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia : a six-week placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1099-1105
55. Melzer J, Rosch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis : phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1279-87.
56. Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001;358:2061-8.
57. Zerbib F, Bruley des Varannes S, Oriola RC, McDonald J, Isal JP, Galmiche JP. Alosetron does not affect the visceral perception if gastric distension in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:403-7.
58. Talley NJ, Van Zanten SV, Saez LR, Dukes G, Perschy T, Heath M et al. A dose-ranging, placebo-controlled, randomized trial of alosetron in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 : 525-37.

59. Andresen V, Hollerbach S. Reassessing the benefits and risks of alosetron : what it is in the treatment of irritable bowel syndrome. *Drug Saf* 2004; 27:283 – 92.
60. Degen L, Matzinger D, Merz M, Appel-Dingemanse S, Orbone S, Lüchinger S et al. Tegaserod, a 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 15:1745-51.
61. Tack J, Vos R, Janssens J, Salter J, Jauffret S, Vandeplassche G. Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1031-7.
62. Morganroth J, Ruegg PC, Dunger-Baldauf C, Appel-Dingemanse S, Bliesath H, Lefkowitz M. Tegaserod, a 5-hydroxytryptamine type 4 receptor partial agonist, is devoid of electrocardiographic effects. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2321-7.
63. Talley NJ, Phillips SF, Bruce B, Twomey CK, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Relation among personality and symptoms in nonulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;99:327-33.
64. Jones MP, Sharp LK, Crowell MD. Psychosocial correlates of symptom in functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:521-8.
65. Lackner JM, Morley S, Dowzer C, Mesmer C, Hamilton S. Psychological treatments for irritable bowel syndrome : a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2004; 6 : 1100-13.
66. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, Thompson D, Tomenson B, Bennett R et al. A randomised controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2000;119:661-9.
67. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Whorwell P. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002;123:1778-85.
68. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, Leblanc I, et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003;125:421-8.