

Guide de Prise en Charge de la Dyspepsie Fonctionnelle en Afrique

K.A. ATTIA (Côte d'Ivoire), F. Fall (Sénégal), O. Njoya (Cameroun)

Réviseur : A.S. DOFFOU (Côte d'Ivoire)

Remerciements

L'aide à la rédaction du guide a été réalisée par Lexic Vivactis Group (Barcelone, Espagne) et a été financé par Ferrer Internacional SA (Barcelone, Espagne).

Sommaire

3	Résumé - Abstract Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique <i>K.A. Attia, F. Fall, O. Njoya</i> <i>Réviseur : A.S. Doffou</i>
4 - 5	Chapitre 1 - Introduction
6 - 8	Chapitre 2 - Guide méthodologique <ul style="list-style-type: none">• Sélection des travaux• Evaluation des preuves et estimation de la force des recommandations
9 - 16	Chapitre 3 - Épidémiologie <ul style="list-style-type: none">• Coexistence de la dyspepsie fonctionnelle avec d'autres maladies du tractus gastro-intestinal supérieur : reflux gastro-œsophagien et syndrome de l'intestin irritable• Facteurs de risque• Qualité de vie et impact économique
17 - 21	Chapitre 4 - Physiopathologie <ul style="list-style-type: none">• Facteurs psychosociaux• Premiers stades de la vie• Physiopathologie• Qualité de vie et impact économique
22 - 30	Chapitre 5 - Diagnostic <ul style="list-style-type: none">• Diagnostic clinique• Diagnostic de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>• Rapport coût/efficacité• Fonctionnement gastrique
31 - 36	Chapitre 6 - Régime alimentaire et mesures générales <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Apport calorique et habitudes alimentaires• Fibres et hydrates de carbone dans le régime alimentaire• Consommation de graisses et de protéines• Hypersensibilité aux acides• Aliments épicés• Probiotiques• Alcool, tabac et caféine• Mode de vie et facteurs psychosociaux• Allergies alimentaires

S o m m a i r e

(suite)

37 - 39	Chapitre 7 - Antiacides <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Essais cliniques comparatifs
41 - 43	Chapitre 8 - Antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 ou antihistaminiques H₂ <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Essais cliniques comparatifs
44 - 47	Chapitre 9 - Inhibiteurs de la pompe à protons <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Essais cliniques comparatifs
48 - 52	Chapitre 10 - Prokinétiques <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Essais cliniques comparatifs
53 - 57	Chapitre 11 - Antidépresseurs et anxiolytiques <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Efficacité des psychotropes sur la dyspepsie fonctionnelle• Essais cliniques
58 - 62	Chapitre 12 - Traitement d'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> <ul style="list-style-type: none">• Introduction• L'infection par <i>Helicobacter pylori</i> et la dyspepsie fonctionnelle• Eradication de <i>Helicobacter pylori</i> et résistance antibiotique• Recommandations thérapeutiques pour l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i>
63 - 66	Chapitre 13 - Antispasmodiques <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Résultats cliniques dans le cadre des troubles gastro-intestinaux. Examens systématiques• Résultats cliniques dans le cadre de la dyspepsie fonctionnelle
67 - 69	Chapitre 14 - Relaxants fundiques <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Médicaments relaxants fundiques
70 - 74	Chapitre 15 - Préparations à base de plantes <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Préparations à base de plantes
75 - 77	Chapitre 16 - Traitements futurs
79 - 83	Chapitre 17 - Algorithmes de traitement
84	Chapitre 18 - Note africaine

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

K.A. ATTIA¹, F. FALL², O. NJOYA³

Réviseur : A.S. DOFFOU⁴

Résumé

Parmi les troubles gastro-intestinaux, la Dyspepsie Fonctionnelle (DF) occupe une place prédominante en raison de sa haute prévalence (5 à 40% selon les régions et les populations). Cette maladie se caractérise par la manifestation chez les patients de l'un ou plusieurs de ces symptômes : plénitude postprandiale, satiété précoce, douleur ou brûlures épigastriques.

Cependant, les causes de cette maladie ne sont pas complètement élucidées et on considère plusieurs mécanismes comme étant à l'origine de cette affection. Par conséquent, ce guide de bonnes pratiques cliniques prétend uniformiser les pratiques de prise en charge de la DF dans les pays africains. Pour ce faire, nous avons réalisé une revue de la littérature sur cette maladie, notamment sur ses aspects cliniques et physiopathologiques, sur les différentes interventions disponibles (y compris les différents traitements pharmacologiques) et les études cliniques publiées ou en cours. Parmi les 197 articles analysés, après avoir éliminé les doublons et ceux qui étaient dans des langues autres que le français, l'anglais ou l'espagnol, nous avons constaté que 14 (7%) publications provenaient de pays africains. L'analyse de ces articles sur la DF a été divisée en 18 chapitres comprenant son épidémiologie, sa physiopathologie, son diagnostic, l'effet du régime alimentaire et tous les traitements pharmacologiques disponibles classés par famille. Enfin, nous avons tiré des conclusions sous forme de recommandations et algorithmes de traitement, en espérant que l'uniformisation des pratiques de ce guide puisse aider les spécialistes de la santé des pays africains dans la prise en charge de la DF.

Abstract

Support for functional dyspepsia in Africa

Among gastrointestinal disorders, Functional Dyspepsia (FD) occupies a predominant place because of its high prevalence (5 to 40% depending on the region and population). This disease is characterized by the manifestation of one or more of these symptoms: postprandial fullness, early satiation, epigastric pain, or epigastric burning. However, the causes of this disease have not been completely elucidated and several mechanisms are considered to be at the origin of this ailment. Consequently, this guide for good clinical practice aims to standardise the practices for the management of FD in African countries. To do this, we conducted a review of the literature on this disease, particularly on its clinical and physiopathological aspects, the various interventions available (including the different pharmacological treatments), and published or ongoing clinical studies. Of the 197 articles analysed, after eliminating duplicates and those in languages other than French, English, or Spanish, we found that 14 (7%) publications came from African countries. The analysis of these articles on FD has been divided into 18 chapters including its epidemiology, pathophysiology, diagnosis, effect of diet, and all available pharmacological treatments grouped by family. Finally, we drew conclusions in the form of recommendations and treatment algorithms, hoping that the standardisation of practices in this guide could help African health specialists in the management of FD.

1. Service de médecine et d'Hépato-Gastro-Entérologie du CHU de Yopougon, U.F.R des sciences médicales, Côte d'Ivoire

2. Hépato-gastroentérologie, Hôpital Principal de Dakar, Sénégal

3. Faculté de Médecine et Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé 1, Cameroun

4. Université Felix Houphouet Boigny, CHU Yopougon, Côte d'Ivoire

Mots-clés :
Dyspepsie fonctionnelle, guide de bonnes pratiques cliniques, pays africains, recommandations

Keywords:
Functional dyspepsia, good clinical practice guidelines, African countries, recommendations

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 1 - Introduction

Les Troubles Fonctionnels Gastro-Intestinaux (TFGI) constituent un ensemble d'affections chroniques qui atteignent le tractus digestif et qui sont liés : à l'hypersensibilité viscérale, à des altérations de la motilité de la fonction de la muqueuse et du système immunitaire ou du microbiote intestinal ; ou au dérèglement du système nerveux central (1). Le terme "fonctionnel" est lié à l'absence d'altérations organiques qui puissent justifier les symptômes.

Pourtant, au vu des découvertes scientifiques les plus récentes, la nouvelle édition des critères de Rome (Rome IV) (2) propose de définir les TFGI comme suit : "Troubles de l'interaction intestin-cerveau, en tenant compte de l'implication des éléments physiopathologiques multifactoriels associés à sa genèse (1)".

Dans cette nouvelle définition des TFGI, huit catégories ont été définies :

- a. Troubles œsophagiens,
- b. Troubles gastroduodénaux,
- c. Troubles intestinaux,
- d. Troubles centraux de la douleur gastro-intestinale,
- e. Troubles de la vésicule biliaire et du sphincter d'Oddi,
- f. Troubles anorectaux,
- g. Troubles fonctionnels gastro-intestinaux de l'enfance,
- h. Troubles fonctionnels gastro-intestinaux de l'adolescence (2-4).

Les symptômes attribués à la région gastroduodénale représentent l'un des principaux sous-groupes, qui à son tour, contient quatre catégories, la Dyspepsie Fonctionnelle (DF) étant l'une des catégories les plus reconnues (5, 6).

Face à la diversité des symptômes contenus dans le concept de dyspepsie, les critères de Rome III publiés en 2006 (7) ont défini la DF comme suit : "Présence de symptômes d'origine probablement gastroduodénale, en l'absence d'une maladie organique, systémique ou métabolique qui puisse les expliquer".

Déjà, à ce moment deux catégories diagnostiques furent distinguées :

1. Symptômes dyspeptiques induits par les aliments,
2. Douleur épigastrique.

On considérait qu'un patient souffrait de dyspepsie s'il présentait un ou plusieurs des symptômes suivants : plénitude post-prandiale, satiété précoce, douleur ou brûlures épigastriques.

Par la suite, le diagnostic de la DF a été précisé comme étant la sensation de douleur ou brûlure épigastrique ; la satiété précoce ; ou la plénitude pendant ou après les repas ou la combinaison des deux symptômes, de façon chronique, qui soient survenus au cours de la semaine précédente, sur une période d'au moins 6 mois et en l'absence d'une cause organique (8). Deux

manifestations cliniques ont été prises en compte : le Syndrome de Détresse Post-prandiale (SDP), toujours lié à la nourriture et qui se présente comme une satiété précoce gênante ou une plénitude post-prandiale, et le Syndrome Douloureux Epigastrique (SDE), moins fréquent que le précédent, qui se manifeste par une douleur épigastrique récurrente ou des brûlures épigastriques (6). Les deux syndromes peuvent coexister (5).

Dans la dernière édition des critères de Rome (Rome IV) (2, 9), la définition et les critères diagnostiques énoncés dans l'édition précédente (Rome III) (7) sont maintenus avec quelques précisions (10).

La définition, le diagnostic et la prise en charge de la DF ont évolué dans le temps, au vu des nouvelles preuves physio-pathogéniques dont on dispose actuellement. Celles-ci se retrouvent décrites dans la 4ème édition des critères de Rome, parue en 2016, qui met à jour la précédente édition, 10 ans après sa publication. Dans cette nouvelle édition, quelques modifications soulignent l'évolution des connaissances sur le sujet, en plus de nouveaux chapitres abordant des aspects qui se sont avérés importants dans la prise en charge clinique de la DF, comme par exemple, les implications culturelles dues à des différences raciales et géographiques ou des aspects comme l'âge, le sexe, la santé chez la femme

et l'importance du micro-environnement intestinal (1).

Au vu de tout ceci et étant conscients de la nécessité d'harmoniser les pratiques pour améliorer les résultats dans la pratique clinique, ce groupe d'experts s'est attaché à l'examen des preuves les plus récentes et à leur récapitulation dans ce Guide de Bonnes Pratiques Cliniques (GBPC), adapté aux caractéristiques de l'environnement géographique et au système de santé des pays africains.

Ce Guide de Prise en charge de la Dyspepsie Fonctionnelle en Afrique (GPDFA) se compose de deux parties : la première comprend l'analyse de l'épidémiologie, la physiopathologie et les méthodes de diagnostic de la DF, alors que la seconde porte sur les différents aspects du traitement, en essayant de rendre accessible dans la mesure du possible, les traitements disponibles dans les systèmes de santé des pays africains.

L'objectif final du développement de ce GPDFA est d'élaborer un document capable d'étayer la prise de décisions en santé par tous les professionnels impliqués (médecins de famille, gastroentérologues, internes spécialistes, etc.) dans les soins intégraux apportés aux patients souffrant de DF.

Références

- 1. SCHMULSON MJ, DROSSMAN DA.** What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Apr 30;23(2):151-163.
- 2. DROSSMAN DA, HASLER WL.** Rome IV functional gastrointestinal disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 150 (6)
- 3. DROSSMAN DA.** Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016 Feb 19. pii: S0016-5085(16)00223-7.
- 4. SEBASTIÁN DOMINGO JJ.** The new Rome criteria (IV) of functional digestive disorders in clinical practice. *Med Clin (Barc).* 2017 May 23; 148(10):464-468.
- 5. STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al.** Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2016 May;150(6):1380-92.
- 6. TALLEY NJ.** Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver.* 2017 May 15;11(3):349-357.
- 7. TACK J, TALLEY NJ, CAMILLERI M, HOLTMANN G, HU P, MALAGELADA JR et al.** Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1466-1479.
- 8. TALLEY NJ, FORD AC.** Functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1853-1863.
- 9. CORSETTI M, FOX M.** The management of functional dyspepsia in clinical practice: what lessons can be learnt from recent literature? F1000 Res. 2017 Sep 28;6:1778.
- 10. SUZUKI H.** The application of the Rome IV criteria to functional esophago-gastroduodenal disorders in Asia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Jul 30;23(3):325-333.

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 2 - Guide méthodologique

Les Guides de Bonnes Pratiques Cliniques (GBPC) sont des recommandations basées sur l'examen systématique des preuves médicales. Ils sont élaborés afin d'étayer les décisions des professionnels de la santé et éventuellement informer les patients dans le cadre de la pratique clinique dans le but d'optimiser l'efficacité des interventions et la qualité des soins de santé (1, 2). L'élaboration de ce GBPC s'est inspirée du manuel méthodologique du programme de qualité du système national de santé espagnol (mis à jour en juillet 2016) (1).

Dans un premier temps, nous avons constitué un groupe d'experts sur le sujet qui sont tous des praticiens chevronnés et qui ont conçu la stratégie à suivre pour l'élaboration du document. Dans une première phase, les questions à aborder dans le guide ont été formulées et pour cela un format structuré a été adopté en fonction du schéma PICO (provenant de l'anglais *Patient, Intervention, Comparison and Outcome*). En l'occurrence, les questions ont porté sur la Dyspepsie Fonctionnelle (DF), notamment les aspects cliniques et physiopathologiques, les différentes interventions disponibles dans la recherche, les études cliniques publiées ou en cours et les résultats disponibles. Nous avons alors établi des protocoles de recherche de preuves au moyen de stratégies validées et publiées (3, 4), en réalisant une recherche bibliographique systématique et exhaustive pour répondre aux questions énoncées au cours de l'étape précédente. Dans le cadre de cette recherche, nous avons utilisé des sources d'information spécifiques pour identifier un GBPC, des revues systématiques et des études primaires (PubMed®, MEDLINE®, EMBASE® et The Cochrane Library®).

Les termes MeSH (Medical Subject Headings) employés dans les recherches furent les suivants : "dyspepsie non-explorée", "dyspepsie fonctionnelle", "dyspepsie non-ulcéreuse" et "dyspepsie liée à un ulcère" ; nous avons aussi inclus les termes spécifiques pour chacun des groupes thérapeutiques analysés (régime, antiacides, antihistaminiques H₂, inhibiteurs de la pompe à protons, agents prokinétiques, antidépresseurs, *Helicobacter pylori*, antispasmodiques, préparations à base de plantes, relaxants fundiques) et chacun des médicaments à examiner. Nous avons utilisé les termes anglais, espagnols (castillan) et français en fonction des bases de données correspondantes. Les recherches se sont limitées de la même façon pour toutes les bases de données, quand celles-ci le permettaient, aux termes suivants : "études sur des humains adultes", "guides de bonnes pratiques cliniques", "méta-analyse", "essais randomisés", "études observationnelles" et "conférences pour le développement d'un consensus".

Sélection des travaux

Dans le cadre de la recherche, nous avons classé les articles dans les catégories suivantes : GBPC, revues, essais cliniques, antiacides, antidépresseurs, antihistaminiques H₂, éradication de *Helicobacter pylori*, généralités, inhibiteurs de la pompe à protons, motilité gastro-intestinale, nouveaux

traitements, acupuncture, plantes et relaxants fundiques, dyspepsie non-ulcéruse et dyspepsie non explorée. Nous avons trouvé 337 articles, desquels 99 apparaissant comme des doublons ont été éliminés. Des 238 restants, 41 (17%) étaient rédigés dans des langues autres que l'anglais, le français ou l'espagnol (castillan) (provenant principalement de pays du Moyen-Orient), et ont par conséquent été également éliminés de l'analyse, nous laissant 197 (83%) articles utilisables. Parmi ces derniers, 14 (7%) publications provenaient de pays africains.

Evaluation des preuves et estimation de la force des recommandations

La qualité des recherches publiées a été évaluée d'après les critères GRADE (tableau 1) (5). La qualification a été réalisé par deux rapporteurs indépendants et leurs principales divergences en matière d'évaluation ont été discutées et résolues. Un troisième rapporteur, expert en méthodologie, a validé les évaluations obtenues.

Une fois la qualité des études évaluée pour

chaque variable de résultat, nous avons pris en compte les variables clés de résultat pour évaluer globalement la qualité. Nous avons effectué une synthèse de toutes les preuves disponibles et la gradation des preuves pour rassembler les recommandations au moyen des mêmes critères GRADE (tableau 2) (6, 7).

Pour établir la force des recommandations, nous avons pris en compte, outre la qualité des preuves disponibles, d'autres facteurs tels que l'évaluation clinique de l'ampleur des effets, la prise en compte des valeurs et des préférences de la population cible, la disponibilité et l'inclusion de l'analyse de rentabilité et du rapport risques-bénéfices (tableau 3) (8). Nous avons ainsi établi deux degrés de recommandation : élevé (niveau 1) et faible (niveau 2), pouvant se poser comme favorable ou défavorable à l'intervention. Nous avons aussi admis des recommandations en dehors de la gradation pour les cas avec un niveau de preuve faible, mais pour lesquels le bénéfice pour la santé est évident selon l'avis des experts qui ont développé ce GBPC (fondé sur un consensus) (5, 8, 9).

Tableau 1 : Critères GRADE pour évaluer la qualité des résultats

Qualité des preuves	Conception de l'étude	Diminuer si*	Augmenter si*
Elevée	Essai clinique randomisé	Important (-1) ou très important (-2) Qualité de l'étude limitée	Association : évidence d'une forte association $RR > 2$ ou $< 0,5$ d'après des études observationnelles sans facteur de confusion (+1). Evidence d'une très forte association $RR > 5$ ou $< 0,2$ d'après une évidence sans biais possible (+2)
Modérée		Incohérence importante (-1)	
Faible	Etude observationnelle	Certaine (-1) ou grande (-2) incertitude sur le caractère direct de la preuve scientifique	
Très faible	Toute autre preuve	Données rares ou imprécises (-1) Forte probabilité de biais de notification (-1)	Gradient posologie (+1) Tous les possibles facteurs confondants pourraient avoir réduit l'effet observé (+1)

• Guide méthodologique •

Tableau 2 : Système GRADE et qualité des recommandations

Elevée	Il est très peu probable que les nouvelles recherches changent la fiabilité des évaluations de l'effet
Modérée	Il est probable que les nouvelles preuves aient un impact sur la fiabilité des évaluations de l'effet et l'évaluation peut se voir modifiée
Faible	Les recherches postérieures généreront probablement un impact important sur la fiabilité de l'évaluation de l'effet et il est très probable que l'évaluation se voit modifiée
Très faible	Toute évaluation de l'effet comporte une incertitude significative

Tableau 3 : Critères GRADE - Evaluation de la force de recommandation

Degré	Conditions requises	Implications
Fort (niveau 1)	Les effets favorables dépassent les préjuges ou vice versa	La majorité des spécialistes bien informés choisiraient cette option. La recommandation doit être suivie
Faible (niveau 2)	Les effets favorables dépassent probablement les préjuges ou vice versa	Beaucoup de spécialistes bien informés la choisiraient mais pas une minorité substantielle

Références

- 1. ALONSO COELLO P, ARGUIS MOLINA S, ATIENZA MERINO G, BELTRÁN CALVO C, BERNABEU WITTEL M, BLAS DÍEZ MP et al.** Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual metodológico. [Internet]. Madrid: ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad; 2016. Disponible sur: http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/Capitulos/completo.pdf
- 2. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; GRAHAM R, MANCHER M, MILLER WOLMAN D, GREENFIELD S, STEINBERG E, editors.** *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- 3. WILCZYNSKI NL, MCKIBBON KA, HAYNES RB.** Enhancing retrieval of best evidence for health care from bibliographic databases: calibration of the hand search of the literature. *Medinfo*. 2001;10:390-393.
- 4. MONTORI VM, WILCZYNSKI NL, MORGAN D, HAYNES RB, Hedges Team.** Initial search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2005;330(7482):68.
- 5. SCHUNEMANN HJ, OXMAN AD, BROZEK J, GLASZIUS P, JAESCHKE R, VIST GE et al.** Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008; 336 (7653): 1106-1110.
- 6. ATKINS D, BEST D, BRISS PA, ECCLES M, FALCK-YTTER Y, FLOTTORP S et al.** Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490-1494.
- 7. ATKINS D, ECCLES M, FLOTTORP S, GUYATT GH, HENRY D, HILL S et al.** Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations. Critical appraisal of existing approaches. *BMC Health Serv Res*. 2004 (1)
- 8. GUYATT GH, OXMAN AD, KUNZ R, JAESCHKE R, HELFAND M, LIBERATI A, et al.** Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008; 336:1170-1173.
- 9. JAESCHKE R, GUYATT GH, DELLINGER P, SCHÜNEMANN H, LEVY MM, KUNZ R et al.** Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*. 2008; 337:744-749.

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 3 - Epidémiologie

La dyspepsie fonctionnelle (DF) est la forme prédominante de dyspepsie dans le monde. D'après différentes publications, sa prévalence est très variable (de 5 à 40%) selon les régions et les populations des pays occidentaux (d'Amérique du Nord et d'Europe) et asiatiques. Cette différence de prévalence peut être en partie liée aux variations sociodémographiques, aux différents styles de vie (régime alimentaire et autres), à la prévalence de l'obésité et de l'infection à *Helicobacter pylori* (1). Un autre facteur qui expliquerait cette différence serait que la plupart des études portent sur la dyspepsie non explorée, au détriment de la DF, à cause de l'abondance des explorations nécessaires pour exclure les causes organiques ou des critères utilisés pour son diagnostic (2-4). Les critères de Rome (III et récemment IV) essaient d'uniformiser ces critères diagnostiques, bien que ceux-ci s'appliquent largement à l'évaluation des patients souffrant de dyspepsie, comme nous l'avons observé au Nigeria (4). Cependant, toutes ces études ne sont pas toujours comparables d'un point de vue méthodologique puisque dans certains cas il s'agit de descriptions cliniques tandis que dans d'autres cas des explorations morphologiques ont été réalisées. D'autre part, des publications relatives aux populations occidentales et orientales indiquent séparément l'existence éventuelle de différences dans l'épidémiologie et les présentations cliniques de la DF, ce qui aurait des répercussions sur la prise en charge clinique et la stratégie locale en matière de santé (1).

Le diagnostic de la DF pose, entre autres, le problème de la confusion avec d'autres maladies ou syndromes gastro-intestinaux, en raison de la similitude des symptômes ou parce qu'ils sont fréquemment co-existants. C'est le cas de la gastroparésie ou vidange lente qui survient chez 25% des patients souffrant de DF sans qu'il n'y ait un ensemble évident de symptômes associés (5). Jusqu'à 40% des patients souffrant de DF souffrent aussi d'une altération du confort gastrique, ce qui peut expliquer la coexistence de la DF avec le reflux gastro-œsophagien (RGO) (7). C'est la raison pour laquelle il est important de respecter, dans la mesure du possible, les critères harmonisés qui évitent de tels biais et permettent d'uniformiser le diagnostic.

Dans la méta-analyse de la dyspepsie non-explorée réalisée par FORD et al. (6), 106 références ont été examinées contenant des informations sur un peu plus de 300.000 personnes. La prévalence globale était de 20,8 % (intervalle de confiance de 95% [IC 95%] : 17,8%-23,9%), oscillant entre 1,8% et 57% selon les pays et les critères utilisés pour définir la dyspepsie. La plupart des études analysées avait été réalisée au nord de l'Europe ou dans le Sud-Est asiatique, aucune au sud de l'Asie, une en Amérique centrale et deux en Afrique (tableau 1) (D'après FORD et al (6)).

La prévalence la plus faible de dyspepsie est observée dans l'étude effectuée en Amérique centrale (7,0%) et la plus élevée en Amérique du sud (37,7%). Dans toutes ces analyses, une hétérogé-

• Epidémiologie •

Tableau 1 : Caractéristiques des études sur la dyspepsie non explorée évaluées par FORD et al. (6)

	Nombre d'études	Nombre de patients	Prévalence groupée (%)	Intervalle de confiance 95%	I^2	Valeur P pour I^2
Toutes les études	100	312 415	20,8	217,8-23,9	99,8%	< 0,001
Etudes en Europe du Nord	41	135 966	21,7	18,4-25,3	99,7%	< 0,001
Etude dans le Sud-Est asiatique	21	80 913	14,6	8,1-22,6	99,9%	< 0,001
Etude en Amérique du Nord	9	28 817	22,1	7,0-42,5	99,9%	< 0,001
Etudes en Australie	9	15 998	20,6	13,5-28,8	99,1%	< 0,001
Etudes en Europe du Sud	9	15 812	24,3	16,6-33,0	99,3%	< 0,001
Etudes au Moyen-Orient	7	26 531	15,2	8,3-23,8	99,5%	< 0,001
Etudes en Amérique du Sud	5	6 427	37,7	28,5-47,3	97,8%	< 0,001
Etudes en Afrique	2	1 451	35,7	19,2-54,2	S/O*	S/O*
Etudes en Amérique centrale	1	500	7,0	5,0-10,0	S/O*	S/O*

*S/O : sans objet dans quelques études pour évaluer l'hétérogénéité

néité significative sur le plan statistique a été observée entre les études.

Dans un travail qui date de 2017, TALLEY et al. (7) font référence à 100 études menées auprès de populations incluant plus de 300.000 patients, dans lesquelles la prévalence combinée de dyspepsie non explorée était de 21%. Plus de 75% des patients souffrant de dyspepsie après l'exploration, incluant une Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD), ne présenteraient pas de cause organique évidente et seraient donc considérés comme atteints de DF. Plus récemment, un travail incluant plus de 6 000 personnes interrogées aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et au Canada, a été publié (8). Selon les critères de Rome IV, la prévalence de DF était de 12% aux États-Unis, 8% au Canada et 8% au Royaume-Uni. La distribution entre les sous-types de DF était de 61% pour le Syndrome Post-prandiale (SDP), 8% pour le Syndrome Douloureux Epigastrique (SDE) et 21% pour la coexistence des deux sous-types.

A nouveau, il faut tenir compte des différences

méthodologiques observées dans ces études lors de leur comparaison.

Puisque ce guide se concentre sur la population africaine, nous avons accordé une attention particulière aux études réalisées dans ce continent. Dans une étude transversale menée dans le nord de l'Ethiopie (9), des patients qui avaient consulté à l'hôpital pour des troubles gastro-intestinaux ont été évalués. Parmi les 318 patients inclus, 48,4% répondaient aux critères de dyspepsie non explorée selon Rome III (42,1% de douleur épigastrique, 26,1% de plénitude postprandiale et 22,6 % de satiété précoce). En outre, parmi les patients, 54,4% étaient des femmes, l'âge moyen était de $37,84 \pm 12,41$ ans et la plupart d'entre eux (46,9%) se situaient dans la tranche des 30-49 ans. Au Nigeria, OLOKOBA et al. (10) ont étudié 441 patients référés à l'hôpital pour une étude endoscopique du Tractus Gastro-Intestinal Supérieur (TGIS). Parmi eux, 299 souffraient de dyspepsie (62,2% de femmes) et leurs âges se situaient entre 18 et 97 ans ($47,6 \pm 9,4$ ans de moyenne). Aucune anomie

• Epidémiologie •

lie endoscopique n'a été observée chez 18 patients (6%) qui souffraient de DF.

A Ibadan (Nigeria), JEMILOHUN et al. (11) ont étudié des patients adultes souffrant de dyspepsie et ayant bénéficié d'une endoscopie du TGIS. L'étude avait inclus 39 hommes (45,3%) et 47 femmes (54,7%) âgés de 23 à 85 ans ($49,19 \pm 13,75$ ans en moyenne). Chez 18 patients (20,9%), aucune anomalie endoscopique n'a été observée, bien que 13 d'entre eux aient présenté un résultat positif à la recherche de l'infection à *Helicobacter pylori*. De même, au Nigeria, BOJUWOYE et al. (12) ont étudié 148 patients souffrant de dyspepsie et ayant bénéficié d'une endoscopie. L'âge moyen était de $49,5 \pm 15,1$ ans et 54% étaient des femmes. Parmi eux, 20 (13,5%) avaient une endoscopie normale, bien que 7 aient présenté un résultat positif au dépistage de *Helicobacter pylori*. Une autre étude transversale menée au Nigeria par NWOKEDIUKO et al. (4), essayait de déterminer la prévalence, les sous-types et les facteurs de risque associés à la DF. Parmi les 428 patients présentant des symptômes du TGIS adressés à l'hôpital pour

une gastroscopie, 296 (69,1%) répondaient aux critères de Rome III relatifs à la dyspepsie ; parmi eux, 192 (64,9%) ne présentaient pas de cause organique. Les âges variaient de 31 à 67 ans ($51,51 \pm 8,86$ ans en moyenne). Par rapport aux sous-types de DF, 152 patients (79,2%) présentaient un SDP et 120 (62,5%) un SDE, alors que 96 patients (50%) présentaient les deux manifestations.

En général, les études s'accordent sur l'incidence plus importante parmi les femmes et à un âge moyen d'environ 50 ans. De plus, de grandes différences de prévalence de la DF ont été observées, y compris dans le même pays. La prévalence la plus importante de l'une ou l'autre manifestation de la DF est variable aussi selon les études, ainsi que le pourcentage de patients qui présente une coexistence des deux (tableau 2). Comme indiqué précédemment, divers facteurs peuvent avoir une influence sur ces différences, comme les critères de sélection des patients étudiés, les caractéristiques démographiques, environnementales ou du mode de vie ou encore les méthodes diagnostiques employées, entre autres (9, 13).

Tableau 2 : Prévalence des SDP, SDE et de leur coexistence dans différentes études (13)

Pays	Nombre de patients	SDP n (%)	SDE n (%)	Coexistence, n (%)
Zagari et al.	Italie	114	77 (67,5)	55 (48,2)
Aro et al.	Suède	157	122 (77,7)	52 (33,1)
Fujiwara et al.	Japon	269	220 (81,8)	64 (23,8)
Total	540	419 (77,6)	171 (31,7)	50 (9,3)
Wang et al.	Chine	608	384 (63,2)	385 (63,3)
Hsu et al.	Taiwan	187	94 (50,3)	157 (84,0)
Manabe et al.	Japon	192	161 (83,9)	111 (57,8)
Abid et al.	Pakistan	191	73 (38,2)	165 (86,4)
Nwokediuko et al.	Nigéria	192	120 (62,5)	152 (79,2)
Vakil et al.	Europe et Canada	138	99 (71,7)	117 (84,8)
Yamawaki et al	Japon	78	65 (83,3)	46 (59,0)
Total	1 586	996 (62,8)	1 133 (71,4)	576 (36,3)

SDP :
syndrome de détresse postprandiale ;
SDE : syndrome douloureux épigastrique
 $P < 0,05$ contre pourcentage de coexistence au sein de la population générale (test U de Mann-Whitney)

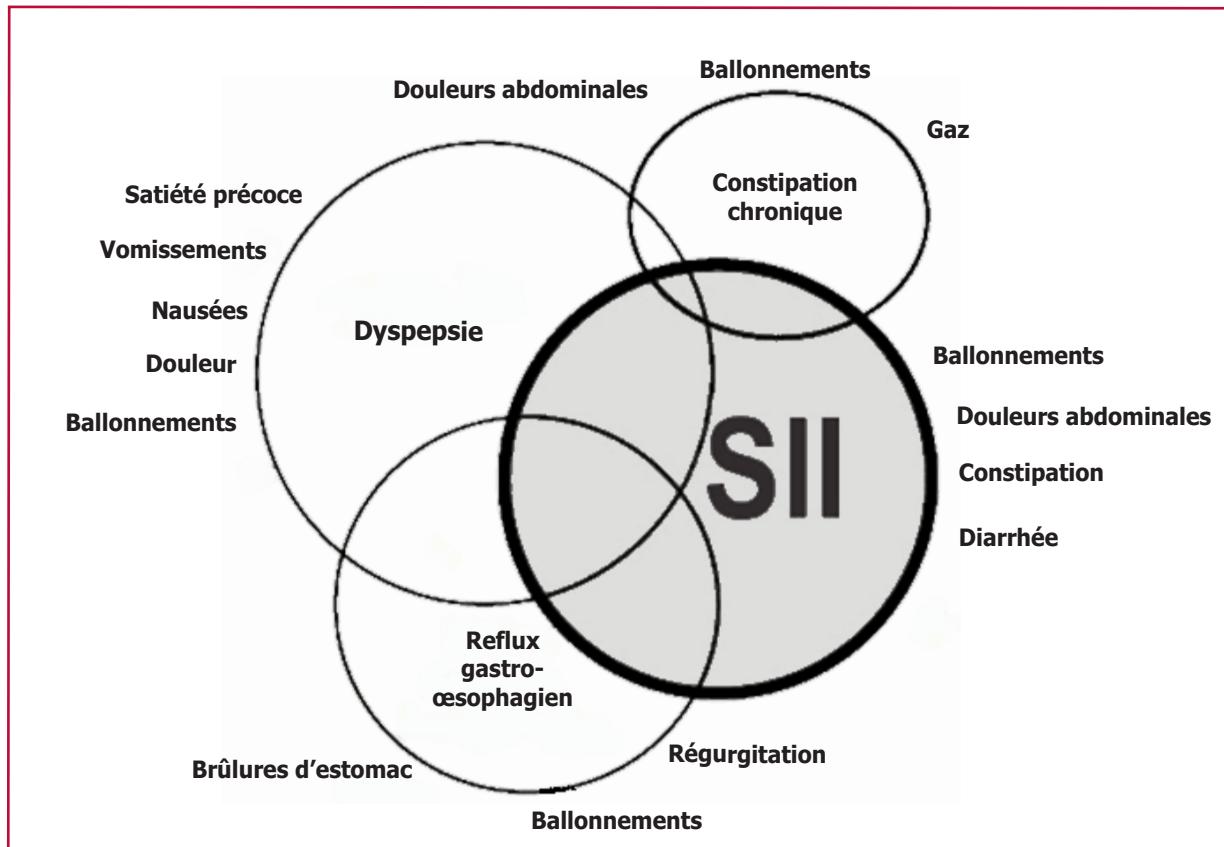
La coexistence de la dyspepsie fonctionnelle avec d'autres maladies du tractus gastro-intestinal supérieur: reflux gastro-œsophagien et syndrome de l'intestin irritable

Si l'on tient compte des facteurs physio-pathologiques fréquents de DF, comme les troubles de la motilité, l'hypersensibilité viscérale et l'axe intestin-cerveau, il n'est pas rare qu'il y ait une coexistence de deux ou plusieurs troubles (14). Certaines publications abordent ce sujet en soulignant la coexistence du RGO et du syndrome de l'intestin irritable (SII) avec la DF (13, 15) (Fig. 1).

La coexistence de la DF et du SII, dont la prévalence peut se situer entre 11 et 27 %, est associée à des symptômes plus graves que ceux de chaque affection isolée (18). Le

pourcentage des patients souffrant d'anxiété et de dépression semble plus important parmi les patients présentant des symptômes des deux maladies que parmi ceux qui ne souffrent pas de troubles co-existants (19). Par ailleurs, l'association DF et RGO est aussi plus fréquente que ce que l'on croit, bien que, à la différence de l'association de DF et SII, sa prévalence ne soit pas bien quantifiée (20). Chez les patients qui présentent une coexistence de ces deux dernières, le score à la *Somatic Symptom Checklist* (SSC), qui rassemble les symptômes et les maladies non gastro-intestinales, est supérieur à celui observé chez les patients sans symptômes associés (18). Ainsi, la coexistence de ces affections aggrave de manière significative la qualité de vie liée à la santé dans la plupart des domaines évalués (21).

Figure 1 : Manifestations cliniques de désordres fonctionnels du tractus gastro-intestinal (16)



• Epidémiologie •

Tableau 3 : Prévalence de l'association de la DF avec le RGO, le SII ou les deux (13)

	Sujets	Pays	Nombre total	Dyspepsie/DF, n (%)	Patients atteints de dyspepsie/DF (%)			
					PC	+ RGO	+ SII	+ RGO + SII
Papatheodoridis & Karamanolis	Population	Grèce	700	339 (48)	29,5	26,3 ^a	11,5	32,7 ^a
Lee <i>et al.</i>	Population	Corée	1 443	91 (6)	49,5	30,0 ^b	14,3	6,6 ^b
Hori <i>et al.</i>	Étudiants	Japon	186	12 (7)	25,4	9,0 ^a	49,3	16,4 ^a
Kaji <i>et al.</i>	Population	Japon	2 680	269 (10)	52,4	13,4 ^b	23,4	10,8 ^b
Aro <i>et al.</i>	Population	Suède	1 001	157 (16)	19,8	24,8 ^c	18,5	36,9 ^c
Futagami <i>et al.</i>	Patients	Japon	139	139 (100)	42,7	21,6 ^c	19,4	16,5 ^c

DF - Dyspepsie fonctionnelle ; **PC** - Pas de coexistence ; **RGO** - reflux gastro-œsophagien ; **SII** - Syndrome de l'intestin irritable

a. Diagnostic de RGO effectué en présence de brûlures d'estomac et/ou régurgitations acides à l'aide du score d'évaluation des symptômes gastro-intestinaux

b. Présence de brûlures d'estomac et/ou régurgitations acides au moins une fois par semaine

c. Présence de brûlures d'estomac et/ou régurgitations acides

En se concentrant sur la région africaine, dans le travail cité précédemment de NWOKEDIUKO et al. (4), nous avons exploré le degré de coexistence de la DF avec le SII. Dans son étude, 54,2% des patients souffrant de DF répondaient aux critères de diagnostic du SII, le sous-type souffrant de constipation étant le plus fréquent (38,5%) suivi du sous-type associé à la diarrhée (30,8%). Dans une autre étude également réalisée au Nigeria, MAIYAKI et al. (22) ont évalué 170 patients adressés à l'hôpital pour l'étude de leur dyspepsie. Un RGO a été diagnostiqué dans 24,1% des cas (26 hommes et 15 femmes), défini par la présence d'acidité et/ou de régurgitations durant au moins 6 mois. L'étude endoscopique n'a montré aucun signe de RGO chez 25 patients (61%) composés majoritairement de femmes. L'âge moyen était de $36,5 \pm 11,2$ ans (extrêmes 8 et 60 ans) avec une prédominance de la tranche 40-49 ans. Dans cette étude, la prévalence de RGO au sein de la population noire était plus importante que prévu et contrairement à ce que l'on attendait, elle n'augmentait pas avec l'âge.

Ces résultats peuvent être en contradiction avec d'autres résultats, notamment ceux publiés par KUMAR et al. (3), selon lesquels la relation entre le tabac, l'alcool et l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec la dyspepsie est variable en fonction des études et des populations.

Facteurs de risque

Divers facteurs de risque associés à la DF ont été avancés. Dans la méta-analyse de FORD et al. (5) on a observé que le sexe féminin, le tabagisme, l'utilisation d'AINS et l'infection à *Helicobacter pylori* étaient des facteurs de risque associés à la dyspepsie non-explorée. Toutefois, les auteurs de la révision ont conclu que ces associations étaient modestes et que leur importance générale dans l'étiologie des symptômes était discutable. En outre, il faut prendre en compte d'autres facteurs qui interviennent dans la pathogenèse de la dyspepsie et qui n'ont pas été élucidés dans les données des études analysées.

Il existe pourtant des différences notables

• Epidémiologie •

selon les publications et la situation géographique. GHOSHAL et al. (23) soulignent que la DF (particulièrement en cas de SII coexistant) est commune au sein de la population rurale en Inde et qu'elle est associée à des facteurs de risque comme le fait de mastiquer du tabac, la consommation de boissons gazeuses, de thé, de café, le régime végétarien, les troubles du sommeil ou l'anxiété. D'un autre côté, en Corée, KIM et al. (24) ont observé que les antécédents familiaux de cancer gastrique, un faible niveau d'éducation et le régime alimentaire à haute teneur en sel, étaient des facteurs de risque de DF. D'autres auteurs signalent qu'il peut y avoir une composante génétique associée à la DF, particulièrement en cas de SII coexistant et avec une prédominance de la diarrhée (25). Pour CHOUNG et al. (18), l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), l'insomnie et des scores SSC plus élevés étaient significativement associés à la DF avec un RGO coexistant, alors qu'ils n'observèrent aucune association à l'âge, ni au sexe, ni à l'utilisation de médicaments (sauf les IPP). En plus des facteurs déjà signalés, divers auteurs ont souligné d'autres facteurs de risque associés à la coexistence de DF et SII, notamment la perte de poids, l'hypersensibilité intestinale et l'infection, entre autres (26). En Afrique, NWOKEDIUKO et al. (4) ont identifié divers facteurs qui seraient associés à la DF et certains qui se recoupent avec ceux soulignés par FORD et al. (6) (tableau 4).

Tableau 4 : Distribution et fréquence de facteurs de risque associés à la DF

Facteur de risque	Nombre de patients	Pourcentage
Femmes	120	62,5
Concomitant SII	104	54,2
Chômage	60	31,3
Alcool	48	25
Tabagisme	44	22,9
AINS	12	6,3

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable - AINS : Anti-inflammatoires Non-Stéroïdiens

Dans le travail de SEID et al. (8), les facteurs associés de manière significative à la dyspepsie étaient l'infection à *Helicobacter pylori*, la consommation d'AINS, de thé et de fruits ou de légumes crus, alors qu'aucune association significative au sexe, à l'âge, au niveau d'éducation, à la consommation de café, d'alcool ou de nourriture épicée n'était observée.

Au vu des données disponibles, il est difficile de déterminer des facteurs de risque communs à tous les patients souffrant de DF. Il semble clair que le sexe féminin, le tabagisme, l'utilisation d'AINS et l'infection à *Helicobacter pylori*, sont des facteurs identifiés dans la plupart des études. Cependant, il n'y a aucune donnée concluante sur l'âge (quoiqu'il semble y avoir une plus grande prévalence entre 40 et 50 ans), l'origine ethnique (en raison de la rareté des études qui l'analysent), les facteurs socio-économiques (malgré certaines études qui identifient une plus grande prévalence dans les secteurs moins favorisés) ou les facteurs psychologiques (bien qu'il existe des comorbidités comme l'anxiété, la dépression ou les troubles du sommeil plus fréquemment associés à la DF).

Qualité de vie et impact économique

Bien que la DF soit une pathologie bénigne qui n'est associée à aucune réduction de l'espérance de vie (7, 27, 28), elle a un impact important sur la qualité de vie (QdV) du patient (5).

Diverses études ont démontré que, par rapport à des témoins sains ou à la population générale, les patients souffrant de DF ont une diminution de la QdV (5) associée à des symptômes et des comorbidités plus graves comme la dépression (6).

En outre, la dyspepsie est associée à des taux élevés d'absentéisme au travail ; une baisse de la productivité ; une diminution des activités de loisirs (activités sportives, sorties cultu-

relles, activités artistiques, etc.); une réduction des activités domestiques ; une transhumance médicale ; et une grande consommation de médicaments dont la conséquence est l'augmentation considérable des frais médicaux (29, 30), ce qui signifie que les implications financières de la dyspepsie pour la société en général sont énormes (31). Malgré cela, les données disponibles au sujet de l'impact économique de la DF sont rares. Selon LACY et al. (30), aux Etats-Unis, on estime à 18 milliards de dollars par an le montant que la DF coûte au service de soins de santé. Les auteurs ont quantifié aux Etats-Unis le recours aux soins de santé des patients pour estimer les coûts directs et indirects occasionnés par la DF. Les coûts annuels associés aux visites des patients aux centres de santé, tests de dépistage,

traitements médicaux (dont les thérapies alternatives et les conseils) et chirurgie, ainsi que la perte de productivité au travail et les coûts indirects, ont été analysés. Le coût direct des visites médicales et du traitement s'élève à 805 dollars par patient et par an, et le coût des examens paracliniques et des interventions chirurgicales (en calculant un jour d'hospitalisation par chirurgie) s'élevaient à 790 dollars par patient. Sans s'attarder sur les coûts indirects, car ils peuvent varier d'un pays à l'autre selon les différentes caractéristiques salariales et les chiffres utilisables pour le calcul, les auteurs ont conclu que la prise en charge de la DF représente une opportunité pour l'Etat de réduire les coûts qui lui sont associés et pour améliorer la productivité au travail des personnes souffrant de ce trouble.

Références

- 1. MAHADEVA S, FORD AC.** Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Feb;28(2):167-74.
- 2. MAHADEVA S, GOH KL.** Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol.* 2006 May 7;12(17):2661-6.
- 3. KUMAR A, PATE J, SAWANT P.** Epidemiology of functional dyspepsia. *J Assoc Physicians India.* 2012 Mar;60 Suppl:9-12.
- 4. NWOKEDIUKO SC, IJOMA U, OBIENU O.** Functional dyspepsia: subtypes, risk factors, and overlap with irritable bowel syndrome in a population of African patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:562393.
- 5. TALLEY NJ, LOCKE GR, LAHR BD, ZINSMEISTER AR, TOUGAS G, LIGOZIO G et al.** Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut.* 2006;55:933-939.
- 6. FORD AC, MARWAHA A, SOOD R.** Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut.* 2015 Jul;64(7):1049-57.
- 7. TALLEY NJ.** Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver.* 2017 May 15;11(3):349-357.
- 8. AZIZ I, PALSSON OS, TÖRNBLOM H.** Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan 29. pii: S2468-1253(18)30003-7.
- 9. SEID A, TAMIR Z, DEMSISS W.** Uninvestigated dyspepsia and associated factors of patients with gastrointestinal disorders in Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia. *BMC Gastroenterol.* 2018 Jan 18;18(1):13.
- 10. OLOKOBA A B, SALAWU F K, VICKOLA JA.** Functional dyspepsia in Nigeria. *Res. J. of Health Sci.* Vol 3(1). January/March 2015.
- 11. JEMILOHUN AC, ABIODUN OJ, OLAWALE OS, ABIDEEN OO, ADEGBOYEGA A.** Prevalence of *Helicobacter pylori* among Nigerian patients with dyspepsia in Ibadan. *Pan Afr Med J.* 2010;6:18. Epub 2010 Sep 19.
- 12. BOJUWOYE NO, OLOKOBA AB, IBRAHIM OOK, OGUNLAJA AO, BOJUWOYE BJ.** Relationship between *Helicobacter Pylori* infection and endoscopic findings among patients with dyspepsia in North Central, Nigeria. *Sudan JMS.* 2016 (4)
- 13. FUJIWARA Y, ARAKAWA T.** Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014 Oct 30;20(4):447-57.
- 14. PARK KS, JEE SR, LEE BE.** Nationwide multicenter study for overlaps of common functional gastrointestinal disorders in Korean patients with constipation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Oct 30;23(4):569-577.
- 15. ASMUSSEN S, JENSEN TH, HENRIKSEN SL HAASTRUP PF, LARSEN PV, SØNDERGAARD J et al.** Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Feb;50(2):162-9.
- 16. CREMONINI F, TALLEY J.** Review article: the overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome - A tale of one or two disorders? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Nov;20 Suppl 7:40-9.
- 17. CREMONINI F, TALLEY J.** Review article: the overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome - A tale of one or two disorders? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Nov;20 Suppl 7:40-9.
- 18. SUZUKI H, HIBI T.** Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome - are both diseases mutually exclusive? *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17:360-365.
- 19. PIACENTINO D, CANTARINI R, ALFONSIET M, BADIALI D, PALLOTTA N, BIONDI M et al.** Psychopathological features of irritable bowel syndrome patients with and without functional dyspepsia: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2011 Aug 26;11:94.
- 20. CHOUNG RS, LOCKE GR, SCHLECK CD, ZINSMEISTER AR, TALLEY NJ.** Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:229-234, e106.

• Epidémiologie •

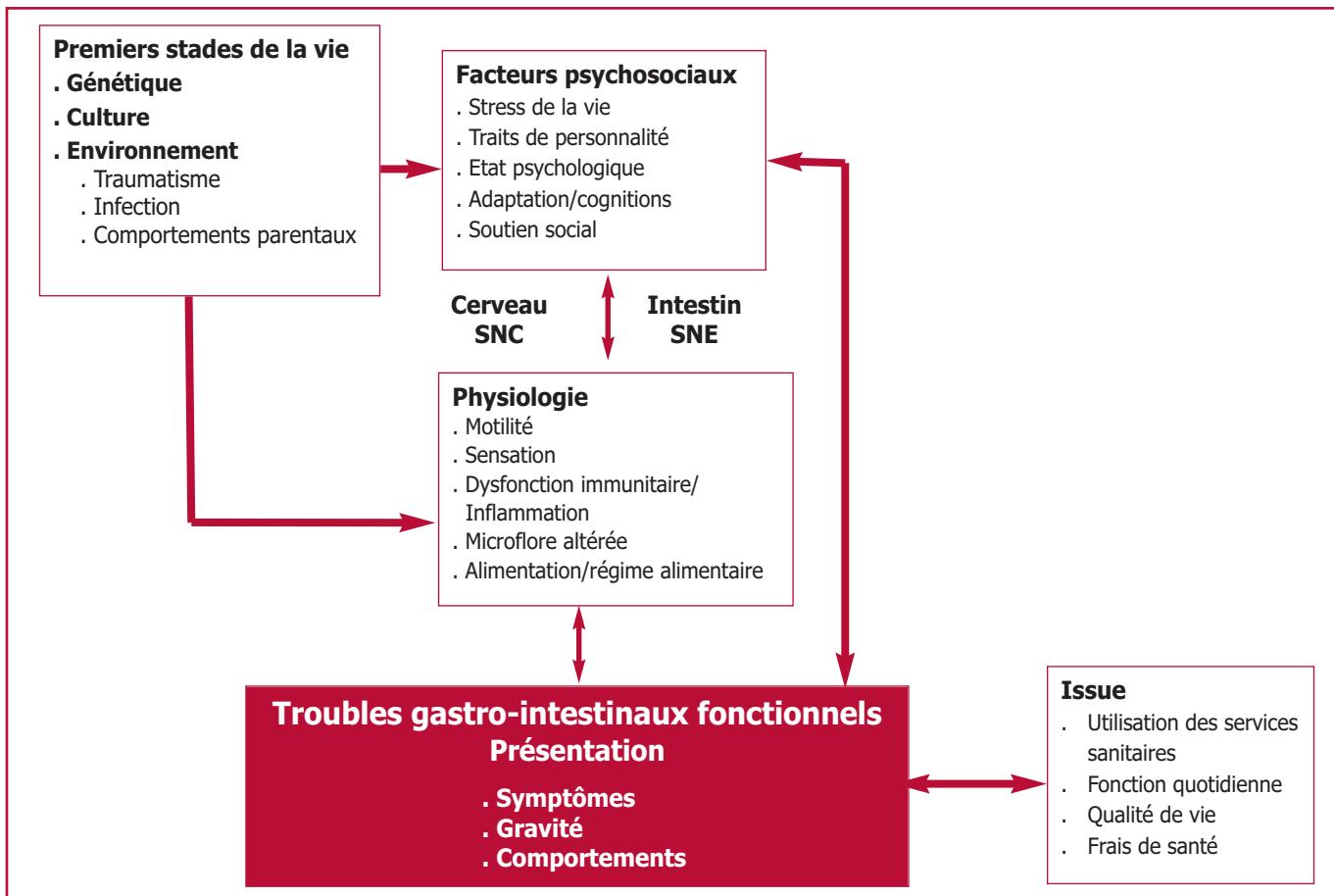
- 21. KAJI M, FUJIWARA Y, SHIBA M, KOHATA Y, YAMAGAMI H, TANIGAWA T et al.** Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 1151-1156.
- 22. MAIYAKI AS, BORODO MM, SAMAILA AA, YAKUBU A.** Pattern of presentation of gastroesophageal reflux disease among patients with dyspepsia in Kano, Nigeria. *Ann Afr Med.* 2017 Oct-Dec;16(4):159-163.
- 23. GHOSHAL UC, SINGH R.** Frequency and risk factors of functional gastro-intestinal disorders in a rural Indian population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb;32(2):378-387.
- 24. KIM SE, PARK HK, KIM N, JOO YE, BAIK GH, SHIN JE et al.** Prevalence and risk factors of functional dyspepsia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Feb;48(2):e12-8.
- 25. PARK CS, UHM JH.** Polymorphisms of the serotonin transporter gene and G-Protein $\beta\gamma$ subunit gene in Korean children with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut and Liver.* 2012;6:223-228.
- 26. CHEN F.** Management of overlap syndrome between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by Western and traditional Chinese medicine. *Yangtze Medicine.* 2017, 1, 117-26.
- 27. FORD AC, FORMAN D, BAILEY AG, AXON ATR, MOAYYED P.** Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:912-921.
- 28. CHANG JY, LOCKE III GR, MCNALLY MA, HALDER SL, SCHLECK CD, ZINSMEISTER AR et al.** Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:822-832.
- 29. CAMILLERI M, DUBOIS D, COULIE B, JONES M, KAHRILAS PJ, RENTZ AM et al.** Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: Results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:543-52.
- 30. BROOK RA, KLEINMAN NL, CHOUNG RS, MELKONIAN AK, SMEEDING JE, TALLEY NJ.** Functional dyspepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:498-503.
- 31. LACY BE, WEISER KT, KENNEDY AT, CROWELL MD, TALLEY NJ.** Functional dyspepsia: The economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 (170)

Guide de la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 4 - Physiopathologie

Les causes de la Dyspepsie Fonctionnelle (DF) ne sont pas complètement élucidées, puisqu'on considère qu'il y a plusieurs mécanismes impliqués (1, 2). A défaut d'une cause organique qui explique la DF, on tend actuellement à englober cet ensemble de symptômes dans le domaine de la neuro-gastroentérologie. Il s'agirait ainsi d'une interaction multiple entre des facteurs intestinaux (dysbiose microbienne, altération de la fonction immunitaire de la muqueuse, hypersensibilité viscérale) et le système nerveux central, ainsi qu'un dérèglement de la modulation des voies de signalisation intestinale et de la fonction motrice (3). Il existerait une interdépendance entre l'anxiété et les situations de stress des premiers stades de la vie, le milieu psychosocial de l'individu, le fonctionnement physiologique (axe cerveau-intestin) et la présentation clinique de la maladie (4, 5) (Figure 1).

Figure 1 : Modèle conceptuel biopsychosocial de la pathogenèse de la dyspepsie fonctionnelle (5)



• Physiopathologie •

Diverses études suggèrent que la DF et le syndrome de l'intestin irritable (SII) présentent des similitudes en matière de physiopathologie et de traitement (6) (tableau 1). En ce sens, les mécanismes physiopathogéniques présentés dans ce chapitre peuvent être appliqués aux deux processus.

Tableau 1 : Niveaux d'évidence des mécanismes patho-psychologiques communs à la dyspepsie fonctionnelle (DF) et le syndrome de l'intestin irritable (SII)

Mécanisme	SII	DF
Hypersensibilité viscérale	+++	+++
Trouble de la motilité gastro-intestinale supérieure	+	+++
Trouble de la motilité gastro-intestinale inférieure	+++	+
Anomalies du traitement cérébral	++	?
Génétique	+	+
Comorbidités psychiatriques	++	+
Post-infection	++	+
Anomalies de la signalisation de la sérotonine	+	+

+++ : preuves solides, nombreuses études cliniques essentiellement en accord
++ : preuves modérées, études cliniques en accord avec les données préliminaires à confirmer
+ : faiblesse des preuves, rapports isolés, données à confirmer
? : aucune évidence

Premiers stades de la vie

Bien que des études indiquent l'association entre la DF et le polymorphisme génétique, le rôle de la génétique dans la susceptibilité à cette pathologie n'a pas encore été bien établi (7).

Le patrimoine génétique d'une personne et les facteurs environnementaux affectent la susceptibilité à la maladie. Diverses études ont trouvé dans le SII et d'autres troubles fonctionnels gastro-intestinaux une composante génétique qui peut affecter le fonctionnement physiologique gastro-intestinal, y compris la fonction motrice, la perméabilité de la membrane et la sensibilité viscérale (8). Il est probable que de multiples gènes interagissent avec des facteurs de risque environnementaux

et psychophysiologiques, comme le stress, affectant l'expression de ces gènes, ce qui conduirait à une hypersensibilité viscérale et à l'altération d'autres fonctions associées à ces troubles (9, 10).

Facteurs psychosociaux

L'association entre la DF et les troubles psychiatriques, particulièrement l'anxiété, la dépression et la névrose, est amplement reconnue (11, 12). Les facteurs psychosociaux peuvent avoir une influence sur le fonctionnement physiologique du tractus digestif à travers l'axe cerveau-intestin, qui affecte la motilité, la sensibilité et la fonction de barrière. Parmi ces facteurs, il faut tenir compte de la réponse émotionnelle au stress comme déclencheur des symptômes gastro-intestinaux, les facteurs psychosociaux qui conditionnent des comportements spécifiques sur la santé et la perception de la qualité de vie et l'adaptation émotionnelle à la maladie (5). Certaines données suggèrent que l'axe cerveau-intestin est bidirectionnel, de sorte que chez certains patients les symptômes apparaissent dans l'intestin et les problèmes d'anxiété se développent par la suite, alors que d'autres patients commencent par ressentir de l'anxiété puis développent des symptômes intestinaux, ce qui suggère une pathogénèse centrale plutôt que périphérique (13, 14).

Physiopathologie

Divers processus physiologiques peuvent donner lieu à des altérations de la fonction gastro-intestinale :

Altération de la motilité et dysfonction sensorielle : un pourcentage élevé de patients (jusqu'à 35%) présente une vidange gastrique lente, alors qu'un faible pourcentage (moins de 5%) peut présenter une vidange

rapide (2, 11, 15). L'altération de la motilité gastro-intestinale peut occasionner des symptômes tels que nausées, vomissements, diarrhée ou douleur abdominale aiguë (5). Par ailleurs, un pourcentage important de patients présente une hypersensibilité aux stimulations mécaniques (comme la distension) de l'estomac ou de la partie supérieure de l'intestin grêle et une altération du confort gastrique, liée à des symptômes de satiété précoce et avec une prédisposition à l'anxiété (16). Ces patients peuvent aussi présenter une hypersensibilité aux stimuli chimiques comme les acides ou les lipides (2),

Déreglement immunitaire, inflammation et altération de la flore microscopique : il existe un intérêt croissant dans l'étude de la perméabilité de la membrane de la muqueuse à travers l'altération des unions étroites, la flore intestinale et la fonction immunitaire (17, 18). L'augmentation de l'accès d'antigènes intraluminaux à la sous-muqueuse est associée à l'activation de mastocytes et à la libération de cytokines inflammatoires (19), qui altèrent la sensibilité de la muqueuse intestinale. On a aussi observé une augmentation d'éosinophiles dans la muqueuse duodénale et on a identifié des changements fonctionnels et structurels neuronaux dans la sous-muqueuse duodénale liés à la DF, en relation à l'éosinophilie et à l'infiltration de mastocytes. Toutes ces observations suggèrent que le dérèglement immunitaire joue un rôle important dans la pathogenèse de la DF (5). Au-delà des facteurs susmentionnés (comme la génétique, le stress psychologique et l'altération immunitaire), il faut tenir compte de l'altération du microbiote et de l'infection en soi (5).

- Le microbiote représente l'ensemble de micro-organismes qui coexistent en symbiose avec notre tractus digestif. Sa composition dépend de facteurs de l'hôte comme la génétique et les nutriments, et

elle peut avoir à son tour une influence sur la biologie de l'hôte dans la santé et la maladie. Les différences de composition et diversité microbienne fécale trouvées chez les patients atteints de SII par rapport aux personnes saines sont impliquées non seulement dans l'apparition, mais aussi tout au long de cette pathologie. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires pour élucider le rôle de la flore intestinale dans la pathogénèse des troubles fonctionnels gastro-intestinaux (5),

- La dyspepsie post-infectieuse a été envisagée comme une possible manifestation clinique (1, 2, 20). Le risque de développer une DF augmente suite à une gastro-entérite aiguë bactérienne, virale ou protozoaire (21). On a aussi observé que les patients souffrant de DF et infectés à *Helicobacter pylori* ayant suivi un traitement pour son éradication ont présenté une amélioration des symptômes un an après le traitement (22) ; l'infection par ce pathogène est donc considéré comme une possible cause de DF (23). La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est plus importante dans les pays en voie de développement et particulièrement chez les sujets jeunes que dans les pays développés (24). La prévalence globale est liée à un assainissement insuffisant, au manque de sources sûres d'eau potable et d'hygiène élémentaire, ainsi qu'à des régimes alimentaires carencés et à la surpopulation (24). En Afrique, la prévalence globale d'infection à *Helicobacter pylori* se situe autour de 70% et on estime qu'elle s'acquiert dans l'enfance et persiste tout au long de la vie. Par ailleurs, malgré sa possible éradication, la réinfection est fréquente, particulièrement dans les zones endémiques (25). Par conséquent, il est important de définir les facteurs épidémiologiques qui seraient associés à l'infection afin de l'éradiquer et de mettre en œuvre les mesures

• Physiopathologie •

appropriées à sa prévention et son contrôle (26).

Régime alimentaire et facteurs intraluminaux : on a récemment ajouté à la connaissance de la pathogénèse de la DF l'influence de l'alimentation et son lien avec le microbiote. Le régime alimentaire fournit les substrats de la fermentation microbienne et, étant donné que le microbiote intestinal est altéré, le lien entre la nourriture, la composition du microbiote et les produits de fermentation peut jouer un rôle pathogénique important. Bien qu'on ait vu que certaines modifications du régime alimentaire peuvent être bénéfiques pour la réduction des effets osmotiques ou des altérations de la muqueuse (comme la réduction des sucres fermentés ou celle du gluten), il n'y a pas de régime alimentaire unique et celui-ci doit être personnalisé.

Des études récentes ont aussi évalué si les deux sous-types de DF, c'est-à-dire le Syndrome de Détresse Postprandiale (SDP) et le Syndrome Douloureux Epigastrique (SDE), se distinguent par rapport à leurs mécanismes physiopathologiques (1). Les résultats suggèrent que le SDP, qui se présente fréquemment accompagné d'autres troubles gastro-intestinaux comme le SII, est associé à l'hypersensibilité gastrique, le retard de vidange gastrique, l'anxiété et une augmentation des éosinophiles intra-épithéliaux et autres signes d'activation du système immunitaire dans la muqueuse intestinale (27). Au contraire, chez les patients atteints de SDE, il y a peu d'altérations de la motilité et de la fonction gastro-intestinale avérées, alors que celles-ci peuvent être davantage liées à d'autres syndromes d'origine centrale (comme la fibromyalgie) (28).

Références

1. CORSETTI M, FOX M. The management of functional dyspepsia in clinical practice: what lessons can be learnt from recent literature? *F1000Res*. 2017 Sep 28;6:1778.
2. STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016 (6) 1380 (-92).
3. DROSSMAN DA, HASLER WL. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257-61.
4. FUJIWARA Y, ARAKAWA T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014 Oct 30;20(4):447-57.
5. DROSSMAN DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016 Feb 19. pii: S0016-5085(16)00223-7.
6. CHEN F. Management of overlap syndrome between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by Western and traditional Chinese medicine. *Yangtze Medicine*. 2017, 1, 117-26.
7. OSHIMA T, TOYOSHIMA F, NAKAJIMA S, FUKUI H, WATARI J, MIWA H. Genetic factors for functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 (suppl 3):83-87.
8. CAMILLERI M, CARLSON P, MCKINZIE S, ZUCHELLI M, D'AMATO M, BUSCIGLIO I et al. Genetic susceptibility to inflammation and colonic transit in lower functional gastrointestinal disorders: preliminary analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Oct;23(10):935-e398.
9. SAITO YA, MITRA N, MAYER EA. Genetic approaches to functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2010;138:1276-1285.
10. TRAN L, CHALONER A, SAWALHA AH, GREENWOOD VAN MEERVELD B. Importance of epigenetic mechanisms in visceral pain induced by chronic water avoidance stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38:898-906.
11. GATHAIYA N, LOCKE GR III, CAMILLERI M, SCHLECK CD, ZINSMEISTER AR, TALLEY NJ. Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:922_e69.
12. HENNINGSEN P, ZIMMERMANN T, SATTEL H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med*. 2003; 65:528-533.
13. TALLEY NJ. Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver*. 2017 May 15;11(3):349-357.
14. KOLOSKI NA, JONES M, KALANTAR J, WELTMAN M, ZAGUIRRE J, TALLEY NJ. The brain-gut pathway in functional gastro-intestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012;61:1284-1290.
15. STANGHELLINI V, TACK J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut*. 2014;63:1972-1978.
16. LY HG, WELTENS N, TACK J, VAN OUDENHOVE L. Acute anxiety and anxiety disorders are associated with impaired gastric accommodation in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 1584-1591.e3.
17. ICHE T. Tight junctions and IBS—the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26:296-302.
18. MATRICON J, MELEINE M, GELOT A, PICHE T, DAPOIGNY M, MULLER E et al. Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:1009-1031.

• Physiopathologie •

- 19. OHMAN L, SIMREN M.** Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:163–173.
- 20. TACK J, DEMEDTS I, DEHONDET G, CAENEPEEL P, FISCHLER B, ZANDECKI M et al.** Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2002;122:1738–1747.
- 21. FUTAGAMI S, ITOH T, SAKAMOTO C.** Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:177–188.
- 22. MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J.** Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD002096.
- 23. SUZUKI H, MOAYYEDI P.** *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:168–174.
- 24. HUNT RH, XIAO SD, MEGRAUD F, LEON-BARUA R, BAZZOLI F, VAN DER MERWE S et al.** *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2011 Sep;20(3):299–304.
- 25. ARCHAMPONG TN, ASMAH RH, WIREDU EK, GYAS RK, NKRUMAH KN, RAJAKUMAR K.** Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic Ghanaian patients. *Pan Afr Med J.* 2015 Feb 26;20:178.
- 26. ABEBAW W, KIBRET M, ABERA B.** Prevalence and risk factors of *H. pylori* from dyspeptic patients in northwest Ethiopia: a hospital based cross-sectional study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(11):4459–63.
- 27. WANG A, LIAO X, XIONG L, LIU S, HU P, CHEN M.** The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol.* 2008 (8) 43
- 28. KIM SE, CHANG L.** Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? *Neurogastroenterol Motil.* 2012 (10) 895 (-913)

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 5 - Diagnostic

La cause sous-jacente de la Dyspepsie Fonctionnelle (DF) n'est pas clairement élucidée, son diagnostic se fonde donc sur l'ensemble de symptômes et sur l'exclusion, au moyen d'explorations appropriées, de pathologies organiques aux aspects cliniques similaires (1). L'un des objectifs de la récente mise à jour des critères de Rome IV est de faciliter le diagnostic des troubles gastro-intestinaux en se basant sur la présence de symptômes caractéristiques, l'absence de symptômes et signes d'alarme et le résultat des examens paracliniques standards (2).

Comme nous l'avons déjà vu dans les chapitres précédents, les critères de Rome IV définissent la DF comme la présence d'un ou plusieurs des symptômes suivants : plénitude postprandiale, satiété précoce, douleurs et brûlures épigastriques suffisamment gênantes pour affecter les activités quotidiennes, et qui surviennent sur une période d'au moins 6 mois et en l'absence d'une maladie organique (2, 3). Dans le cadre de la DF, deux manifestations cliniques ont été prises en compte : le Syndrome de Détresse Postprandiale (SDP), se manifestant par une satiété précoce gênante ou une plénitude gastrique postprandiale, et le syndrome Douloureux Epigastrique (SDE), qui se manifeste par une douleur épigastrique récurrente (brûlures épigastriques), qui ne sont pas nécessairement associées aux repas et peuvent même s'améliorer avec ceux-ci. Une troisième forme clinique associant les deux précédentes se caractérise par des symptômes dyspeptiques induits par les repas et des douleurs épigastriques (2).

Ces critères basés sur des symptômes ont une valeur particulière pour la recherche clinique, car ils fournissent les bases de sélection des sujets d'étude et aident à uniformiser les essais cliniques dans le monde entier. Dans la pratique clinique, l'utilisation de critères diagnostiques catégoriques a cependant ses limites, car on pourrait exclure des patients qui, même s'ils ne répondent pas pleinement aux critères, pourraient recevoir un traitement similaire. Néanmoins, ces critères peuvent être un guide utile dans la pratique clinique pour aider à caractériser ces troubles, bien que leur respect ne soit pas totalement nécessaire (4).

Diagnostic clinique

Dans la dyspepsie non-explorée, la stratégie diagnostique recommandée consiste en la recherche exhaustive d'antécédents pathologiques digestifs et en un examen clinique complet pour identifier les possibles signes et symptômes d'alarme.

Dans le cas de la DF, on définit 4 symptômes spécifiques selon les critères de Rome (tableau 1), bien que des symptômes non-spécifiques puissent aussi survenir, comme des nausées, vomissements, sensation de ballonnement ou distension abdominale.

• Diagnostic •

Tableau 1 : Définition des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle (5)

Symptôme	Définition
Douleur épigastrique	Epigastrique se rapporte à la région située entre le nombril et l'extrémité inférieure du sternum et marquée par les lignes médioclaviculaires. La douleur se rapporte à une sensation désagréable suggestive ; certains patients peuvent ressentir la survenue d'une lésion tissulaire. D'autres symptômes peuvent être extrêmement gênants sans pour autant être interprétés par le patient comme étant de la douleur
Brûlure épigastrique	Epigastrique se rapporte à la région située entre le nombril et l'extrémité inférieure du sternum et marquée par les lignes médioclaviculaires. La brûlure se rapporte à une sensation subjective désagréable de chaleur
Trop-plein post-prandial	Une sensation désagréable comme la persistance prolongée d'alimentation dans l'estomac
Satiété précoce	Une sentiment que l'estomac est trop plein après le début du repas, sensation disproportionnée par rapport à la quantité que contient le repas en cours, de sorte que le patient ne termine pas le repas. Le terme "satiété précoce" est correct pour désigner la disparition de la sensation d'appétit durant l'apport alimentaire.

L'anamnèse doit rassembler de manière précise les symptômes que le patient signale, en tenant compte de ses caractéristiques et sa gravité, des signes d'alarme (tableau 2) qui orientent vers d'autres pathologies et de possibles facteurs déclenchants ou de prédisposition, comme le régime alimentaire, la consommation d'alcool, le tabagisme, la consommation de médicaments (particulièrement les anti-inflammatoires non-stéroïdiens), les antécédents personnels de pathologie gastro-intestinale ou une infection à *Helicobacter pylori*. Il convient aussi de tenir compte des possibles facteurs psychosociaux, car la DF est fréquemment associée à un état d'anxiété, de dépression ou une réponse altérée au stress

(2). Les antécédents cliniques doivent s'orienter, en outre, vers l'exclusion de diagnostics dont la symptomatologie est similaire, comme le reflux gastro-œsophagien pathologique, le syndrome de nausées et vomissements chroniques, l'ulcère peptique ou le syndrome de l'intestin irritable (SII). Le diagnostic à partir des symptômes a cependant une faible valeur prédictive, la DF étant souvent associée à ces autres manifestations et ces dernières présentant fréquemment des symptômes atypiques (7, 8),

Durant l'examen clinique, on évaluera les signes d'alarme comme la présence de pâleur de la peau et des muqueuses, l'existence de masses palpables ou de distension abdominale, (tableau 2), qui orientent vers une maladie organique et obligent à une exploration plus complète,

D'autres résultats de l'examen clinique, comme une douleur lors de la palpation, ne permettent pas de reconnaître les patients qui présentent une maladie organique ou fonctionnelle.

Les antécédents cliniques doivent être complétés par une exploration biologique comprenant une analyse de sang avec numération formule sanguine et protéine C-réactive (11). Pour le

Tableau 2 : Signes et symptômes d'alarme de la dyspepsie (10)

- Perte de poids significative non-intentionnelle
- Vomissements récurrents
- Dysphagie progressive
- Signes de saignements digestifs : anémie, hématémèse ou crinières,
- Douleur continue et d'intensité importante
- Présence d'une masse abdominale palpable, lymphadénopathie ou organomégalie,
- Ictère
- Ascite
- Antécédents familiaux de cancer gastrique

diagnostic différentiel, afin d'identifier les signes d'alarme ou les maladies métaboliques sous-jacentes, il convient, selon les cas, d'ajouter des analyses des fonctions rénale, hépatique et thyroïdienne, des marqueurs inflammatoires et de l'état nutritionnel, ainsi qu'une sérologie visant à déterminer la présence d'une maladie coeliaque et l'analyse des selles pour y déceler une inflammation et du sang occulte (1, 12).

Après une anamnèse et un examen clinique complet, en l'absence de symptômes et de signes d'alarme, le diagnostic de dyspepsie non-explorée est retenu (2). Dans cette situation, une première approche non-invasive est possible, comme la stratégie "analyser et traiter" ou le traitement empirique en fonction des manifestations cliniques, y compris le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* si la réponse à la stratégie antérieure est non-satisfaisante et particulièrement dans les régions à forte prévalence de cette bactérie (13). Les patients chez qui on ne peut pas trouver une explication rationnelle des symptômes au moyen des procédures diagnostiques traditionnelles sont qualifiés comme souffrant d'une DF, qui est par ailleurs classée dans l'un des sous-groupes (SDP, SDE ou association des deux) (2, 12). Aussi, la présence de symptômes et de signes d'alarme, la mauvaise réponse au traitement empirique de première intention, l'âge du patient et les antécédents familiaux de cancer gastrique sont considérés comme des éléments essentiels pour décider de la réalisation d'une endoscopie précoce (14).

Recommandations

La première approche diagnostique chez les patients présentant des symptômes de dyspepsie consiste en la récapitulation exhaustive des antécédents cliniques, en tenant compte des symptômes et des signes qui peuvent orienter vers un diagnostic initial.

Endoscopie

Etant donné que l'endoscopie est une procédure invasive et coûteuse associée à certains risques, il est important d'utiliser des critères de sélection pour identifier les patients qui peuvent en tirer le plus grand bénéfice (15). Diverses études confirment que les signes d'alarme ont une faible valeur prédictive et peu de valeur pour la sélection des patients en vue de la réalisation d'une endoscopie (16). La plupart des guides recommandent une gastroscopie à partir d'un âge déterminé (17). Le point de coupe dépendra de facteurs géographiques et épidémiologiques, allant de 35 ans en Asie où il y a une forte prévalence de *Helicobacter pylori* et de néoplasies chez les patients jeunes (18), à 60 ans dans des zones de plus faible prévalence comme aux Etats-Unis, où le risque de malignité au sein de la majorité des populations est négligeable avant cet âge (11). L'accès à l'examen endoscopique est un autre facteur dont il faut tenir compte, puisque sa disponibilité peut être limitée dans certaines régions, ce qui pourrait empêcher qu'il soit réalisé lors de la première exploration diagnostique (19).

Recommandations

La décision de réaliser une endoscopie pour poser le diagnostic initial doit être prise en tenant compte de facteurs tels que la présence de signes d'alarme, une faible réponse au traitement empirique de première intention, l'âge du patient ou les antécédents familiaux de cancer gastrique.

Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori*

Comme nous l'avons déjà vu, l'infection à *Helicobacter pylori* est impliquée dans un pourcentage élevé de DF. Son diagnostic peut se

poser au moyen de méthodes invasives (qui exigent une endoscopie) et non-invasives. Le choix d'un examen ou d'un autre dépend en grande partie de sa disponibilité et de son coût. Au-delà de la situation clinique, la prévalence de l'infection au sein de la population, le rendement du test et les facteurs qui peuvent avoir une influence sur ses résultats (20), il est fondamental de contrôler la consommation d'Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) car ceux-ci diminuent la sensibilité aux tests diagnostiques pouvant entraîner jusqu'à 30% de faux-négatifs. Ces médicaments doivent donc être interrompus au moins deux semaines avant tout test diagnostique (21).

De même, les traitements antibiotiques peuvent produire des résultats négatifs à ces examens, ils doivent donc être évités durant les quatre semaines qui précèdent la réalisation de l'examen diagnostique. Par ailleurs, la consommation d'antihistaminiques H₂ pourrait aussi entraîner des faux négatifs chez jusqu'à 10% des patients, bien que cela n'ait pas été totalement démontré (22, 23). Rien n'indique que les antiacides affectent les résultats de ces examens.

Examens non-invasifs : test respiratoire, détection des antigènes de *Helicobacter pylori* dans les selles et sérologie.

L'expérience actuelle reconnaît le test respiratoire comme étant le plus fiable parmi les tests non-invasifs, avec une sensibilité et une spécificité comparables à celles de l'étude histologique après une biopsie (> 95%) (24).

Néanmoins, il n'est pas toujours applicable, car dans les régions de forte prévalence, une sérologie négative peut raisonnablement être acceptée comme positive. Pour que le test respiratoire soit fiable, il doit être réalisé conformément au protocole européen standard, qui comprend l'emploi d'acide citrique (25), car la fiabilité des tests qui ne l'administrent pas semble notablement inférieure (26).

La détection des antigènes de *Helicobacter pylori* dans les selles peut permettre un diagnostic rapide et fiable de l'infection à cette bactérie bien que la sensibilité et la spécificité des tests utilisés puissent varier en tenant compte de la variabilité génétique de la bactéries et la diversité des populations impliquées (27). L'utilisation d'anticorps monoclonaux dans les méthodes de détection des antigènes dans les selles est plus fiable que lorsque des anticorps polyclonaux sont employés. On a aussi observé que la méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est plus fiable que l'immuno-chromatographie, et elle peut être utile avec les populations pédiatriques et gériatriques chez lesquelles il est parfois difficile de réaliser le test respiratoire.

Si l'on tient compte des rares études qui comparent le test respiratoire aux méthodes de détection des antigènes de *Helicobacter pylori* dans les selles, les données disponibles sur la sensibilité et la spécificité (quand les deux méthodes sont réalisées dans des conditions optimales) suggèrent que la fiabilité de la détection des antigènes dans les selles peut être légèrement inférieure à celle du test respiratoire. Pourtant, des études comparatives bien réalisées sur le plan méthodologique sont nécessaires avant d'avancer une affirmation formelle dans ce sens (28).

L'utilisation de la sérologie pour le diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* n'est en général pas recommandée car, bien qu'il s'agisse d'une technique rapide et économique, sa sensibilité et sa spécificité sont souvent faibles et il existe une grande variabilité dans les kits commerciaux ; sa fiabilité varie donc en fonction de la population chez laquelle elle est utilisée. Par conséquent, son utilisation ne serait utile que quand une validation préalable au sein de la population ciblée aurait démontré une sensibilité et une spécificité élevées (29).

Même dans ce cas, la détection d'anticorps

immunoglobuline G n'établit pas si l'infection est active ou elle est déjà passée (30).

Recommandations

Avant de réaliser l'étude de *Helicobacter pylori* il est nécessaire de suspendre certains traitements qui peuvent induire un résultat négatif, comme les IPP (2 semaines avant) ou les antibiotiques (4 semaines avant).

Le test qui déterminera le choix initial est le test respiratoire avec de l'urée marquée au 13C et de l'acide citrique, en raison de sa haute sensibilité et spécificité. La méthode ELISA pour déterminer l'antigène dans les selles peut constituer une alternative quand on ne dispose pas du test respiratoire. La sérologie est réservée aux situations spéciales, quand on dispose d'une validation préalable au sein de la population à étudier.

Examens invasifs : biopsie avec analyse histologique, test rapide de l'uréase et culture.

- La biopsie antrale réalisée au cours de l'endoscopie est, en général, suffisante pour le diagnostic. Elle devrait également être réalisée dans le corps de l'estomac dans des situations de faible densité bactérienne (cancer gastrique, lymphome du MALT, gastrite atrophique). L'échantillon histologique doit être étudié avec une coloration de Giemsa, plus sensible que l'hématoxyline-éosine (31-33)
- Les échantillons prélevés durant l'endoscopie peuvent aussi être analysés au test rapide de l'uréase, qui détecte l'augmentation du pH qui se produit quand l'uréase de la bactérie hydrolyse l'urée et libère de l'ammoniac. Généralement, on observe le résultat dans les 24 heures, bien qu'actuellement il existe des tests ultra-rapides qui donnent des résultats en 20 minutes (34).

Bien que la précision de ce test soit légèrement inférieure à celle de la biopsie avec étude histologique, le prélèvement de biopsies à l'antrale et au corps gastrique peut augmenter sa sensibilité (29, 35).

La sensibilité et la spécificité de l'étude histologique de la biopsie sont légèrement supérieures au test rapide à l'uréase, tout en apportant d'autres informations sur la présence de lésions histologiques (comme la métaplasie intestinale), bien que son coût et le délai d'obtention du résultat soient supérieurs. Quand on réalise une endoscopie avec biopsie, les deux examens sont des alternatives valides de diagnostic. L'utilisation de l'une ou de l'autre dépendra du centre et des préférences facultatives (36).

- Parmi les examens invasifs, la culture se distingue par son excellente spécificité, bien qu'elle nécessite des précautions particulières dans la manipulation de l'échantillon, ce qui limite sa sensibilité. Quoiqu'elle ne soit pas de pratique courante dans tous les laboratoires, elle ne peut pas être recommandée en routine. Lorsqu'elle est positive, elle a l'avantage d'apporter des données sur la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques.

Recommandations

Quand on dispose d'échantillons obtenus au moyen d'une endoscopie, on recommande l'étude histologique ou le test rapide à l'uréase.

Rapport coût/efficacité

Les coûts de l'exploration diagnostique peuvent être considérables, si l'on tient compte du coût des examens paracliniques, du coût ajouté résultant de l'altération de la qualité de vie du patient et de la perte de productivité (37). Puisque les symptômes des troubles gastro-intestinaux sont variés et ils impliquent

fréquemment les systèmes extra-intestinaux, l'évaluation diagnostique doit être personnalisée (1). Par rapport à l'endoscopie initiale, les études du rapport coût/efficacité ont montré une plus grande rentabilité de la stratégie "analyse et traitement", particulièrement dans les zones à forte prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori*, tandis qu'un traitement médicamenteux empirique est plus rentable dans les zones à faible prévalence (38, 39).

Techniques fonctionnelles

Il s'agit de tests qui essaient d'évaluer les fonctions physiologiques impliquées dans la pathogénèse, comprenant la motilité et la sensibilité gastro-intestinale (40) (tableau 3). Il n'y a pas de tests spécifiques pour la DF et leur utilisation est limitée dans la pratique clinique, bien qu'ils puissent être utiles à la recherche clinique.

Fonctionnement gastrique

Dans la pratique clinique, la méthode la plus utilisée pour évaluer les mécanismes de

vidange gastrique et la contractilité antrale est l'étude de la vidange gastrique à l'aide d'isotopes ou d'une scintigraphie, consistant à administrer un repas marqué à l'aide d'isotopes radioactifs (^{99m}Tc pour les solides ou ^{111}In pour les liquides). On la considère comme la technique de référence pour l'évaluation des troubles de la motilité gastro-intestinale, avec une spécificité de 70% et une sensibilité de 100% selon les études de validation.

Néanmoins, elle a aussi ses limites, comme la durée (4 heures), le coût élevé, l'exposition aux rayonnements (qui limite son utilisation chez les enfants et les femmes enceintes) et la possibilité que des facteurs comme le type de nourriture marquée, la position de la personne, les troubles métaboliques et hydroélectrolytiques ou les phases du cycle menstruel aient une influence sur les résultats (39).

Echographie et imagerie médicale par résonance magnétique abdominale

Il s'agit de techniques qui permettent aussi d'évaluer la vidange gastrique, bien que leur

Tableau 3 : Tests disponibles pour évaluer les symptômes et le fonctionnement gastrique et son utilité dans la pratique clinique

Processus physiologique	Examen	Commentaires	Utilité
Vidange gastrique	Scintigraphie	Examen le plus disponible	Très grande
	Test d'haleine à l'acide octanoïque ^{13}C	Facile à réaliser, bonne corrélation avec la scintigraphie, approuvé par la FDA	Très grande
	Test d'haleine à la spiruline	Facile à réaliser	Très grande
	Test d'absorption du paracétamol	Vidange de liquides, non disponible en cliniques	Faible
	Smartpill	Approuvé par la FDA	Moyenne
	Echographie	Uniquement expérimental, dépend de qui l'utilise	Moyenne
Confort gastrique	Barostat	Invasive, inconfortable	
	Tomographie informatisée	Pour la recherche uniquement	Faible
	Résonance magnétique, échographie	Utilisation expérimentale	
Fonction sensorielle gastrique	Barostat	Invasive, inconfortable, mesure aussi l'espace nécessaire	Grande
	Test de satiété	Facile à réaliser, mais non normalisé	Moyenne
Activité myoélectrique	Manométrie antro-duodénale	Disponible uniquement dans les centres de référence	
	Electrogastrographie		

applicabilité clinique soit plus faible. L'échographie est particulièrement utile pour étudier la fonction motrice antrale et duodénale, ainsi que pour l'évaluation de la vidange du contenu liquide de l'estomac. La résonance magnétique, de son côté, ajoute des informations sur la contractilité et la distribution du contenu gastrique (39).

Test de satiété

Il s'agit d'un test non invasif qui permet de mesurer de manière objective la satiété précoce au moyen de l'ingestion d'un aliment liquide administré en continu jusqu'à la satiété maximale. Le test quantifie le volume de nutriment ingéré sur une échelle de 0 à 5 ; on peut ainsi établir une corrélation entre le résultat et la gravité des symptômes, estimer le confort gastrique et distinguer les personnes saines des personnes dyspeptiques (41, 42).

Test respiratoire

Le test respiratoire est effectué au moyen de l'administration d'isotopes stables, comme l'acide octanoïque marqué au ^{13}C ou l'acéate marqué au ^{13}C , tous deux absorbés rapidement dans le duodénum, métabolisés dans le foie et éliminés par les poumons sous forme de $^{13}\text{CO}_2$, qui peut être détecté dans l'air expiré à l'aide d'une spectrométrie de masse. Il possède une précision diagnostique similaire à la scintigraphie et serait donc une alternative à celle-ci (39). Ses résultats s'expriment avec les mêmes paramètres que la scintigraphie, mais celui-ci offre l'avantage de pouvoir être employé comme technique de dépistage dans les études épidémiologiques des populations.

Barostat

Le barostat étudie la sensibilité de l'estomac à la distension, la capacité d'adaptation et les réflexes. Le test consiste à introduire dans l'estomac une sonde pourvue d'un ballonnet et connectée à un appareil qui produit une dis-

tension contrôlée pour déterminer la réponse, la sensibilité et l'adaptation de l'estomac. Ce test est spécifique à l'évaluation de l'hypersensibilité viscérale, bien qu'il soit invasif et gênant (43).

Electrogastrographie

Il s'agit d'une méthode non-invasive pour mesurer l'activité myoélectrique gastrique par l'application d'électrodes cutanées. Elle mesure précisément les ondes gastriques lentes et leur interprétation appropriée offre des informations cliniques, physiologiques et physiopathologiques significatives (44).

Manométrie lumineuse

Elle mesure les variations de pression intraluminale à l'aide de capteurs situés dans la région du tractus gastro-intestinal (TGIS) à explorer. Elle offre des enregistrements sur 24 heures qui mesurent l'activité motrice post-prandiale et nocturne, ce qui permet de distinguer les troubles myopathiques, neuropathiques et obstructifs, et d'exclure les troubles de la motilité comme cause de la dyspepsie. (39) Cependant, il s'agit d'un test souvent gênant et inconfortable (1).

Capsule de motilité sans fil

Il s'agit d'une technique non-invasive durant laquelle une capsule munie d'un capteur non radioactif mesure en continu la température, le pH et la pression intraluminale à mesure qu'elle traverse le TGIS (45, 46). Une augmentation de 2 ou davantage d'unités de pH indique la vidange gastrique et la diminution subseqüente de 1 ou davantage d'unités de pH indique le passage à la jonction iléo-cæcale (47). Son utilisation est contre-indiquée chez les enfants, les femmes enceintes et en cas de soupçon ou de présence avérée de fistules, diverticules ou d'obstruction gastro-intestinale, de troubles de la motilité ou de dysphagie, entre autres (48).

Références

- HEBBARD GS.** Diagnostic procedures in functional gastrointestinal disorders – addressing patient concerns. En: Functional Gastrointestinal Disorders: A biopsychosocial approach. Ed.: *Simon R. Knowles, Julian Stern, Geoff Hebbard. Oxon. Routledge;2018. 308 pp.*
- STANGHELLINI V.** Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: beyond Rome IV. *Dig Dis. 2018 Feb 8;35 Suppl 1:14-17.*
- SEBASTIÁN DOMINGO JJ.** The new Rome criteria (IV) of functional digestive disorders in clinical practice. [Article in English, Spanish]. *Med Clin (Barc). 2017 May 23;148(10):464-468.*
- DROSSMAN DA.** Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology. 2016 Feb 19. pii: S0016-5085(16)00223-7.*
- TACK J, TALLEY NJ, CAMILLERI M, HOLTmann G, HU P, MALAGELADA JR et al.** Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology. 2006 Apr;130(5):1466-79.*
- TACK J, TALLEY NJ, CAMILLERI M, HOLTmann G, HU P, MALAGELADA JR et al.** Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology. 2006 Apr;130(5):1466-79.*
- PONCE M, CALVET X, GALLACH M, PONCE J.** Grupo de Estudio de Esofagitis de la Asociación Española de Gastroenterología. Prevalencia de esofagitis grave en España. *Gastroenterol Hepatol. 2008 (150)*
- WU JC, CHAN FK, CHING JY, LEUNG WK, LEE YT, SUNG JJ.** Empirical treatment based on "typical" reflux symptoms is inappropriate in a population with a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc. 2002;55:461-465.*
- ALCEDO J, GUEVARA T, MEARIN F.** El enfermo con dispepsia. En: Editores: Montoro, Miguel A.; García Pagán, Juan Carlos. *Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª edición. Madrid: jarpyo; 2012, 37-61.*
- ALCEDO J, GUEVARA T, MEARIN F.** El enfermo con dispepsia. En: Editores: Montoro, Miguel A.; García Pagán, Juan Carlos. *Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª edición. Madrid: jarpyo; 2012, 37-61.*
- BEGTRUP LM, ENGSBØ AL, KJELDSEN J, LARSEN PV, SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL O, BYTZER P et al.** A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug;11(8):956-62.e1.*
- LONGSTRETH GF, LACY BE.** Approach to the adult with dyspepsia. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-dyspepsia>.
- STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al.** Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology. 2016 May;150(6):1380-92.*
- TALLEY NJ, VAKIL N.** the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol. 2005;100:2324-2337.*
- BAI Y, LI ZS, ZOU DW, WU RP, YAO YZ, JIN ZD et al.** Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal malignancy: An endoscopic database review of 102,665 patients from 1996 to 2006. *Gut. 2010;59:722-845.*
- MOAYYEDI P, LACY BE, ANDREWS CN, ENNS RA, HOWDEN CW, VAKIL N.** ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol. 2009;24:469-474.*
- Gastroenterol. 2017 Jul;112(7):988-1013.*
- AZZAM NA, ALMADI MA, ALAMAR HH et al.** Performance of American Society for Gastrointestinal Endoscopy guidelines for dyspepsia in Saudi population: prospective observational study. *World J Gastroenterol. 2015 Jan 14;21(2):637-43.*
- CHEN SL, GWEE KA, LEE JS, MIWA H, SUZUKI H, GUO P et al.** Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Aliment Pharmacol Ther. 2015 Feb;41(3):239-52.*
- AYANA SM, SWAI B, MARO VP, KIBIKI GS.** Upper gastrointestinal endoscopic findings and prevalence of *Helicobacter pylori* infection among adult patients with dyspepsia in northern Tanzania. *Tanzan J Health Res. 2014 Jan;16(1):16-22.*
- HUNT RH, XIAO SD, MEGRAUD F, LEON-BARUA R, BAZZOLI F, VAN DER MERWE S et al.** *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis. 2011 Sep;20(3):299-304.*
- LAINE L, ESTRADA R, TRUJILLO M, KNIGGE K, FENNERTY MB.** Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med. 1998;129:547-550.*
- ADACHI K, FUJISHIRO H, MIHARA T, KOMAZAWA Y, KINOSHITA Y.** Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:168-171.*
- GISBERT JP, PAJARES JM.** 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis. 2005;37:899-906.*
- GISBERT JP, PAJARES JM.** Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection - a critical review. *Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:1001-1017.*
- DOMINGUEZ-MUNOZ JE, LEODOLTER A, SAUERBRUCH T, MALFERTHEINER P.** A citric acid solution is an optimal test drink in the 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut. 1997;40:459-462.*
- MANICHANH C, ESTRELLA S, HERNÁNDEZ C, CUENCA S, ACCARINO A, GUYONNET D et al.** Flatulence: is it what it seems? Clinical, physiological and microbiological features. *Gastroenterology. 2012;142 (Suppl 1):S611-612.*
- GISBERT JP, PAJARES JM.** Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter. 2004;9:347-368.*
- CALVET X, SÁNCHEZ-DELGADO J, MONTSERRAT A, LARIO S, RAMÍREZ-LÁZARO MJ, QUESADA M et al.** Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a reappraisal. *Clin Infect Dis. 2009;48:1385-1391.*
- LAHEIJ RJ, STRAATMAN H, JANSEN JB, VERBEEK AL.** Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. *J Clin Microbiol. 1998;36:2803-2809.*
- MALFERTHEINER P.** Diagnostic methods for *H. pylori* infection: Choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol J. 2015 Oct;3(5):429-31.*
- BROWN KE, PEURA DA.** Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am. 1993;22:105-115.*
- KIM CG, CHOI IJ, LEE JY, CHO SJ, NAM BH, KOOK MC et al.** Biopsy site for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:469-474.*

• Diagnostic •

- 33. LAINE L, SUGG J, SUCHOWER L, NEIL G.** Endoscopic biopsy requirements for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:664-669.
- 34. ESPINOZA ILDEFONSO V, TABORI PEINADO H, MEZA BORJA C, BUSSALLEU CAVERO A, VÁSQUEZ ELERA L, AGUILAR SÁNCHEZ V et al.** Validation of the rapid urease test for the detection of *Helicobacter pylori* in a Peruvian hospital. *Rev Gastroenterol Peru.* 2017 Jan-Mar;37(1):53-57.
- 35. SAID RM, CHEAH PL, CHIN SC, GOH KL.** Evaluation of a new biopsy urease test: Pronto Dry, for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:195-199.
- 36. CUTLER AF.** Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Am J Med.* 1996; 100: 35S-9S, discussion 9S-41S.
- 37. AGARWAL N, SPIEGEL BM.** The effect of irritable bowel syndrome on health-related quality of life and health care expenditures. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011 Mar;40(1):11-9.
- 38. MAHADEVA S, CHIA YC, VINOZHINI A, GOH KL.** Cost-effectiveness of and satisfaction with a *Helicobacter pylori* test and treat strategy compared with prompt endoscopy in young Asians with dyspepsia. *Gut.* 2008;57:1214-1220.
- 39. JARBOL DE, BECH M, KRAGSTRUP J, HAVELUND T, SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL OB.** Economic evaluation of empirical antisecretory therapy versus *Helicobacter pylori* test for management of dyspepsia: a randomized trial in primary care. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22:362-371.
- 40. ALCEDO J, SANTOLARIA PIEDRAFITA S, LORENTE PÉREZ S.** Indicación e interpretación de las pruebas funcionales en patología gástrica duodenal. *Medicine.* 2008;10(3):186-188.
- 41. BOLINO MC, FURIA M, FACIO L, DELLI QUADRI I, LIEN Y, ESPINOSA F et al.** Functional dyspepsia and the satiety test: its usefulness in clinical practice. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78:127-134.
- 42. KINDT S, COULIE B, WAJS E, JANSSENS J, TACK J.** Reproducibility and symptomatic predictors of a slow nutrient drinking test in health and in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:320-329.
- 43. SABIH D, RAHIM MK.** Diagnostic testing for functional dyspepsia. En: Dr. Michael Curley (Ed.). *Dyspepsia-Advances in Understanding and Management.* London: intech; 2013.
- 44. YIN J, CHEN JD.** Electrogastrography: methodology, validation and applications. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013 Jan;19(1):5-17.
- 45. FARMER AD, WEGEBERG AL, BROCK B, HOBSON AR, MOHAMMED SD, SCOTT SM et al.** Regional gastrointestinal contractility parameters using the wireless motility capsule: inter-observer reproducibility and influence of age, gender and study country. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Feb;47(3):391-400.
- 46. TRIADAFILOPOULOS G.** Utility of wireless motility capsule and lactulose breath testing in the evaluation of patients with chronic functional bloating. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016 Aug 18;3(1):e000110.
- 47. Ingestible pH and Pressure Capsule.** Medical Policy Manual. Medicine, Policy No. 117. December 2017. Disponible sur : <http://blue.regence.com/trgmedpol/medicine/med117.pdf>
- 48. BANDORSKI D, KURNIAWAN N, BALTES P, HOELTGEN R, HECKER M, STUNDER D et al.** Contraindications for video capsule endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 7;22(45):9898-9908.

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 6 - Régime alimentaire et mesures générales

Introduction

Actuellement, les facteurs diététiques sont reconnus comme ayant un rôle important dans le déclenchement et l'aggravation des symptômes des patients souffrant de Dyspepsie Fonctionnelle (DF) (1-4). Divers mécanismes pouvant expliquer les symptômes gastro-intestinaux induits par les aliments ont été suggérés, dont la stimulation directe par des produits chimiques alimentaires, la distension lumineuse et l'hypersensibilité aux aliments (5). Un régime alimentaire à haute teneur en graisses a été associé à la DF, mais d'autres aliments ont aussi été impliqués, comme par exemple ceux qui contiennent des hydrates de carbone, le lait et les produits laitiers, les agrumes, les aliments épicés, le café et l'alcool (2, 6). Le régime alimentaire pourrait changer la composition de la flore intestinale, ce qui serait un facteur pertinent dans les symptômes de la DF (7). Le concept d'hypersensibilité viscérale à la stimulation des nutriments est aussi un facteur étiologique à prendre en compte et un pourcentage élevé de patients, surtout ceux souffrant d'un Syndrome de Déresse Postprandiale (SDP), signalent l'apparition des symptômes 15 à 30 minutes après l'ingestion d'aliments (8). Bien que les patients puissent identifier certains aliments comme déclencheurs de leurs symptômes, ils ne prennent pas toujours les mesures nécessaires pour modifier leurs habitudes alimentaires. Il serait donc important d'évaluer le potentiel effet bénéfique des interventions diététiques et des modifications du mode de vie (2). De ce fait, divers guides et recommandations abordent ce sujet et considèrent ces mesures comme une première étape du traitement de la DF (9-12). Pourtant, les preuves allant dans ce sens sont limitées en raison de la rareté des études cliniques et du fait que l'information disponible provient fondamentalement d'études observationnelles ou des propres expériences des patients (11, 13). D'autres essais seraient donc nécessaires pour approfondir de manière contrôlée l'étude de l'influence du régime alimentaire sur la DF.

Apport calorique et habitudes alimentaires

Il n'existe pas de modèle alimentaire spécifique chez les patients souffrant de DF. Selon les données disponibles, la réponse à la nourriture est très variable de sorte qu'aussi bien les repas abondants que l'ingestion de petites quantités peuvent déclencher ou aggraver les symptômes. Les études qui analysent ces modèles sont rares, limitées sur le plan méthodologique et elles semblent conclure que les patients souffrant de DF, par rapport aux témoins du groupe de contrôle, mangent plus rapidement et ont moins d'apports alimentaires journaliers, qui sont donc moins réguliers et en quantités plus faibles (13, 14). Il existe pourtant des divergences dans ce sens, car d'autres études ne confirment pas qu'il existe un modèle spécifique de régime alimentaire chez les patients souffrant de DF. Certains travaux suggèrent que la DF peut s'améliorer en recommandant aux patients des repas moins abondants et plus pauvres en graisses (4).

Fibres et hydrates de carbone dans le régime alimentaire

Les fibres alimentaires présentent divers bienfaits pour la santé. Elles réduisent, par exemple, le taux de cholestérol dans le sang, améliorent le contrôle de la glycémie et celui du poids corporel. Pourtant, elles affectent aussi les habitudes intestinales, car elles produisent une stimulation mécanique de la muqueuse intestinale en augmentant le volume des selles. De plus, la fermentation des fibres alimentaires par le microbiote intestinal diminue le pH luminal et produit des gaz et des acides gras à chaîne courte. Ces gaz augmentent la pression lumineuse et les acides gras à chaîne courte affectent la sécrétion et la motilité gastro-intestinale (15).

Selon leurs caractéristiques physiques et chimiques, les fibres du régime alimentaire peuvent se diviser en solubles (visqueuses et non-visqueuses) ou insolubles, et à leur tour en carbohydrates à chaîne longue et courte et en types fermentescibles et non fermentescibles (15). Dans cette classification, les oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles (FODMAP), présents dans les fruits, les légumes, les aliments contenant du lactose et des édulcorants artificiels (considérés comme carbohydrates à chaîne courte, solubles et hautement fermentescibles) semblent être étroitement liés à la DF. Leur fermentation et leurs effets osmotiques peuvent exacerber les symptômes chez certains patients souffrant de DF (16). On a vu que, chez des volontaires sains, les régimes contenant ces aliments augmentent la distension intestinale par le biais d'une augmentation du volume d'eau dans l'intestin sans entraîner de symptômes, alors qu'ils peuvent induire des symptômes chez certains patients souffrant de DF (17). Actuellement, ces observations sont à l'origine de l'exploration de l'efficacité probable

et des mécanismes d'action du régime faible en FODMAP chez les patients souffrant de DF (18).

Consommation de graisses et de protéines

Les patients souffrant de DF signalent fréquemment que les symptômes s'aggravent avec l'apport d'aliments riches en graisses. De plus, dans des études biologiques on a observé que l'administration intra-duodénale de lipides est associée à des symptômes de plénitude, de gonflement et de nausées chez les patients souffrant de DF. Bien que le mécanisme physiopathologique ne soit pas totalement élucidé, il semble que la cholécystokinine soit un facteur important de la physiopathologie des symptômes dyspeptiques induits par les graisses (19).

Pour ce qui concerne les protéines, elles ont été associées à l'altération de la motilité gastrique et à une augmentation de la sensation de satiété (4, 20). Actuellement, on explore le rôle du gluten dans la production de symptômes similaires à ceux des patients souffrant de maladie cœliaque sans l'entéropathie qui la caractérise (17). Ainsi, il existe des données appuyant l'existence d'un syndrome connu comme "sensibilité non-cœliaque au gluten", et qui suggère une affection hétérogène avec quelques caractéristiques de maladie cœliaque, souvent classée comme DF (21).

Hypersensibilité aux acides

L'acide joue un rôle crucial dans la pathogénie de la DF. La présence d'acide gastrique affecte la motilité et la sensibilité gastrique et l'acidification duodénale induit une relaxation gastrique proximale et une hypersensibilité à la distension gastrique (22). Pourtant, il n'y a aucune étude qui analyse si l'ingestion d'agrumes ou d'aliments favorisant la sécrétion d'aci-

de (comme le café) peut avoir une influence sur le pH intraluminal. Cependant, une étude a démontré que chez 73% des patients souffrant de dyspepsie de type ulcéreux (critères de Rome II) les agrumes exacerberaient la symptomatologie (23).

Aliments épices

La consommation soutenue de nourriture épicee est associée à de plus grandes probabilités de dyspepsie. Il existe des preuves de cette relation avec la consommation d'épices telles que le poivre noir, le poivre rouge et le piment (24, 25). La capsaïcine est le composé chimique qui provoque le goût épice. Sa consommation est associée à l'apparition de symptômes de DF, bien qu'il ait aussi été démontré que son apport à long terme entraîne une amélioration de ces symptômes en raison du fait que les récepteurs à potentiel transitoire V1 deviennent insensibles (26). Cet effet n'a pas été analysé assez rigoureusement et d'autres études s'imposent donc avant d'en recommander l'usage (9).

Probiotiques

La composition du microbiote intestinal dépend en grande partie de facteurs de l'hôte tels que la génétique et les nutriments ingérés (27).

On a vu que la composition bactérienne du fluide gastrique de patients souffrant de DF diffère de manière significative de celle des témoins du groupe de contrôle (28). Par ailleurs, la relation entre le microbiote et la DF a été suggérée à partir de publications dans lesquelles le traitement antimicrobien ciblant *l'Helicobacter pylori* a été efficace dans l'amélioration des symptômes sans que celle-ci ne soit due exclusivement qu'à l'éradication de cette bactérie, mais aussi à d'autres effets antibactériens (17). On a observé aussi que le traitement par le probiotique *Lactobacillus*

gasseri OLL2716 (LG21) a restauré la composition du microbiote chez les patients souffrant de DF (29).

Le reflux du contenu intestinal (y compris les acides biliaires et les bactéries intestinales) pourrait aussi induire la modification de la composition bactérienne du suc gastrique des patients souffrant de DF. Dans ce contexte, les probiotiques sembleraient efficaces pour le traitement de la DF à travers la normalisation du microbiote gastrique (30).

Alcool, tabac et caféine

Parmi les comportements associés à la DF, l'étude du rôle du tabagisme et de la consommation d'alcool n'a pas été approfondie.

Pourtant, après une analyse systématique de la littérature, on a observé que le tabagisme était associé à une augmentation significative du risque de DF. De même, une consommation importante d'alcool peut induire et aggraver les symptômes de DF (31). Quant à la caféine, bien qu'il soit possible qu'elle stimule la sécrétion d'acide et prédispose à la dyspepsie, les différentes études n'ont pas établi qu'un apport important de café ou de thé soit associé à la présence de cette pathologie (25).

Mode de vie et facteurs psychosociaux

Les facteurs psychosociaux peuvent affecter la fonction gastro-intestinale (motilité, sensibilité et fonction de barrière) à travers l'axe cerveau-intestin. L'association de la DF aux troubles psychiatriques, particulièrement l'anxiété, la dépression et la névrose est largement reconnue (32, 33), ainsi que la réponse émotionnelle au stress, la perception de la santé et l'adaptation émotionnelle à la maladie (27). En outre, on sait que les symptômes peuvent déclencher des problèmes d'anxiété qui aggravaient le problème physique, ce qui établit

une relation bidirectionnelle (34).

Par ailleurs, certains comportements qui définissent le mode de vie peuvent aussi être associés à la DF. Nous avons déjà vu tout au long de ce chapitre que la consommation d'alcool et de tabac, et l'ingestion de graisses et d'aliments épicés entre autres, peuvent contribuer au développement et au maintien de la DF. Une étude évaluant l'effet de la modification de ces habitudes en faveur d'un mode de vie plus sain a démontré une amélioration significative des symptômes de DF (35).

Allergies alimentaires

Il existe actuellement un intérêt croissant pour l'étude de la relation entre la fonction immunitaire et la DF, fondé sur des données biologiques de la maladie comme l'activation de mastocytes et la libération de cytokines inflammatoires, ainsi que l'augmentation des éosinophiles et la présence d'immunoglobulines dans la muqueuse intestinale (27). On estime que la prévalence des allergies alimentaires est de 8% chez les enfants et de 5% chez les adultes (36). L'hypersensibilité alimentaire, classée en réactions induites par l'immunoglobuline E (IgE) et non-induites par l'IgE, est un sujet très controversé (37). On sait que les anticorps IgE spécifiques des aliments jouent un rôle dans l'allergie alimentaire alors que la réaction induite par les anticorps non-IgE n'est pas

certaine (38). On a vu que chez les patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable, les niveaux d'IgG dirigés contre certains aliments communs sont élevés (37). De même, les patients souffrant de DF présentent un taux plus élevé d'IgG dirigés contre certains aliments communs par rapport aux témoins sains du groupe de contrôle. Pourtant, il ne semble pas exister une corrélation entre le taux de ces anticorps et la gravité des symptômes (39).

Recommandations

Bien que le rôle des aliments et du mode de vie dans le développement des troubles fonctionnels gastro-intestinaux soit connu, il est difficile d'identifier les groupes d'aliments impliqués dans l'apparition ou l'aggravation des symptômes. En partie parce qu'il y a peu de preuves apportées par des essais cliniques randomisés ou des études épidémiologiques rigoureuses. Les recommandations diététiques en matière de maladies fonctionnelles gastro-intestinales sont ainsi limitées et se basent en grande partie sur l'empirisme et la connaissance de sa physiopathologie. Il faut donc éviter de prescrire des régimes standardisés, et privilégier le principe selon lequel chaque patient est un cas à part. Ce faisant, à chaque patient correspondra un régime alimentaire en fonction du niveau de tolérance de celui-ci.

Le tableau 1 rassemble certaines recommandations basées sur les données publiées et sur l'expérience clinique d'experts (13, 40).

Tableau 1 : Recommandations diététiques basées sur des données et l'expérience des experts (1ère partie)

Variable	Recommandations
Habitudes alimentaires	Un régime alimentaire équilibré, des repas fréquents et en petites quantités (volume moindre et apport calorique), et qui respecte les horaires des repas, peut s'avérer bénéfique dans le cadre d'une DF. Il faut aussi conseiller de manger lentement et de mastiquer comme il se doit pour favoriser le traitement gastrique des aliments
Graisses	Les graisses augmentent les symptômes dyspeptiques, particulièrement la distension post-prandiale en fonction de la dose

• Régime alimentaire... •

Tableau 1 : Recommandations diététiques basées sur des données et l'expérience des experts (suite)

Variable	Recommandations
Hydrates de carbone	Les hydrates de carbone sont des nutriments en général bien tolérés, sauf chez les patients souffrant d'intolérance au gluten
Protéines	L'apport protéique semble augmenter la sensation de satiété chez les patients souffrant de DF
Acides	La sensibilité duodénale aux acides semble être augmentée en cas de DF. Cette exposition est associée à l'augmentation des symptômes
Fibre	Les résultats de l'apport en fibre semblent être indirects et amélioreraient la constipation, l'intestin irritable et, indirectement la DF
Picante	Les aliments contenant de la capsaïcine (piment) pourraient être bénéfiques en cas de DF
Probiotiques	Les probiotiques peuvent être une réponse prometteuse
Tabac, alcool, café	Les études observationnelles présentent des données variables par rapport à l'implication du tabac, de l'alcool et du café dans la dyspepsie, mais, il est généralement recommandé de cesser de fumer et d'éviter de consommer des quantités modérées d'alcool et de café
Mode de vie	Améliorer le mode de vie (stress, anxiété, altérations psychosomatiques) est une mesure à prendre en compte tant pour la prévention que pour le traitement
Allergies	Les symptômes de DF ne sont pas associés aux allergies alimentaires

Références

1. BISSCHOPS R, KARAMANOLIS G, ARTS J, CAENEPEEL P, VERBEKE K, JANSSENS J et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut*. 2008;57:1495-1503.
2. FEINLE-BISSET C, AZPIROZ F. Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;10(3):150-7.
3. DELGADO-AROS S, CAMILLERI M, CREMONINI F, FERBER I, STEPHENS D, BURTON DD. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127:1685-1694.
4. PILICHIEWICZ AN, HOROWITZ M, HOLTmann GJ, TALLEY NJ, FEINLE-BISSET C. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:317-322.
5. GIBSON PR. Food intolerance in functional bowel disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(suppl 3):128-131.
6. DUNCANSON KR, TALLEY NJ, WALKER MM, BURROWS TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2017 Sep 15. doi: 10.1111/jhn.12506 [Epub ahead of print]
7. DAVID LA, MAURICE CF, CARMODY RN, GOOTENBERG DB, BUTTON JE, WOLFE BE. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 (505) 559 (-563)
8. HAUSKEN T, GILJA OH, UNDELAND KA, BERSTAD A. Timing of post-prandial dyspeptic symptoms and transpyloric passage of gastric contents. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:822-827.
9. CARMONA-SÁNCHEZ R, GÓMEZ-ESCUDERO O, ZAVALA-SOLARES M, BIELSA-FERNÁNDEZ MV, COSS-ADAME E, HERNÁNDEZ-GUERRERO A et al. Mexican consensus on dyspepsia. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(4):309-327.
10. MIWA H, GHOSHAL UC, FOCK KM, GONLACHANVIT S, GWEE KA, ANG TL. Asian consensus report in functional dyspepsia. *J Gastroenterol* Hepatol. 2012;27(4):626-641.
11. SCOTTISH INTERCOLLEGiate GUIDELINES NETWORK. Dyspepsia Guideline No 68. Section 5: Management of functional dyspepsia. Last modified 15/04/2013. Disponible sur: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/68/section5.html#top>.
12. PASSOS MC. Dispepsia funcional: como diagnosticar e tratar. *RBM*. 2012;69(10):249-255.
13. BUSTOS L. Dieta y medidas generales. Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Vol. 44 Suplemento 2. 2014
14. KESHTELI AH, FEIZI A, ESMAILLAZADEH A, ZARIBAF F, FEINLE-BISSET C, TALLEY NJ et al. Patterns of dietary behaviours identified by latent class analysis are associated with chronic uninvestigated dyspepsia. *Br J Nutr*. 2015 Mar 14;113(5):803-12.
15. EL-SALHY M OTTERASEN YSTAD S, MAZZAWI T, GUNDERSEN D. Dietary fiber in irritable bowel syndrome (Review). *Int J Mol Med*. 2017 Sep;40(3):607-613.
16. HOLTmann G, SHAH A, MORRISON M. Pathophysiology of Functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. *Dig Dis*. 2017;35 Suppl 1:5-13.
17. TALLEY NJ, WALKER MM, HOLTmann G. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:492-8.
18. TAN VP. The low-FODMAP diet in the management of functional dyspepsia in East and Southeast Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32 Suppl 1:46-52.
19. KHODARAHMI M, AZADBAKHT L. Dietary fat intake and functional dyspepsia. *Adv Biomed Res*. 2016 Apr 21;5:76.
20. KARAMANOLIS G. Nutrition and motility disorders. *Best practice and Research Clin Gastroenterol*. 20 (3) 485 (-505)
21. BOETTCHER E, CROWE SE. Dietary proteins and functional gastro-

• Régime alimentaire... •

- intestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):728-36.
- 22. TOMITA T, OSHIMA T, FUKUI H, WATARI J, MIWA H.** Role of acid in functional dyspepsia. *Nihon Rinsho.* 2015 Jul;73(7):1202-8.
- 23. FILICOVICH B, RANDJELOVIC T, KOVACEVIC N, MILINIĆ N, MARKOVIC O, GAJIĆ M.** Laboratory parameters and nutritional status in patients with functional dyspepsia. *Eur J Med.* 2011;22(3):300-304.
- 24. SANEEI P, SADEGHI O, FEIZI A, KESHTELI AH, DAGHAGHZADEH H, ESMAILLZADEH A et al.** Relationship between spicy food intake and chronic uninvestigated dyspepsia in Iranian adults. *J Dig Dis.* 2016 Jan;17(1):28-35.
- 25. SOLOMON OA, AJAYI AO.** Risk factors for un-investigated dyspepsia among primary care patients in northern Nigeria. *Afr Health Sci.* 2013 Dec;13(4):1007-11.
- 26. PATCHARATRAKUL T, GONLACHANVIT S.** Chili peppers, curcumin, and prebiotics in gastrointestinal health and disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18:19.129.
- 27. DROSSMAN DA.** Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016 Feb 19. pii: S0016-5085(16)00223-7.
- 28. NAKAE H, TSUDA A, MATSUOKA T, MINE T, KOGA Y.** Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastro.* 2016;e000109
- 29. TAKAGI A, YANAGI H, OZAWA H, UEMURA N, NAKAJIMA S, INOUE K et al.** Effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia: A multicenter randomized double-blind controlled trial. *Gastroenterol Res Pract.* 2016 (7490452)
- 30. IGARASHI M, NAKAE H, MATSUOKA T, TAKAHASHI S, HISADA T, TOMITA J et al.** Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017 May 1;4(1):e000144.
- 31. OHLSSON B.** The role of smoking and alcohol behaviour in management of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017 Oct;31(5):545-552.
- 32. GATHAIYA N, LOCKE GR 3RD, CAMILLERI M, SCHLECK CD, ZINSMEISTER AR, TALLEY NJ.** Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:922-e69.
- 33. HENNINGSEN P, ZIMMERMANN T, SATTEL H.** Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med.* 2003; 65:528-533.
- 34. KOLOSKI NA, JONES M, KALANTAR J, WELTMAN M, ZAGUIRRE J, TALLEY NJ.** The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut.* 2012; 61: 1284-1290.
- 35. HARUMA K, KINOSHITA Y, SAKAMOTO S, SANADA K, HIROI S, MIWA H.** Lifestyle factors and efficacy of lifestyle interventions in gastroesophageal reflux disease patients with functional dyspepsia: primary care perspectives from the LEGEND study. *Intern Med.* 2015;54(7):695-701.
- 36. SICHERER SH, SAMPSON HA.** Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:291-307.
- 37. CUOMO R, ANDREOZZI P, ZITO FP, PASSANANTI V, DE CARLO G, SARANELLI G.** Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8837-8845.
- 38. LEE HS, LEE KJ.** Alterations of food-specific serum IgG4 titers to common food antigens in patients with irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(4):578-584.
- 39. ZUO XL, LI YQ, LI WJ, GUO YT, LU XF, LI JM et al.** Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(6):823-830.
- 40. GISBERT JP, CALVET X, FERRÁNDIZ J, MASCORT J, ALONSO-COELLO P, MARZO M.** Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. *Aten Primaria.* 2012 Dec;44(12):727.e1-727.e38.

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 7 - Antiacides

Introduction

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'acide joue un rôle important dans la pathogénie de la dyspepsie fonctionnelle (DF) puisque la présence d'acide gastrique affecte la motilité et la sensibilité gastrique. De plus, l'acidification duodénale induit la relaxation gastrique proximale et l'hypersensibilité à la distension gastrique (1). Il existe divers traitements disponibles pour réduire l'acide dans l'estomac, comme les antiacides, les antihistaminiques H₂ (antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 ou ARH₂) et les Inhibiteurs de la Pompe A Protons (IPP).

Les antiacides réduisent les symptômes liés à l'acide comme, par exemple, les douleurs abdominales et la sensation de brûlure (2). Leur action se produit localement en neutralisant l'acide chlorhydrique dans l'estomac et en augmentant le pH gastrique, ce qui réduit aussi la formation et l'activité de la pepsine. Ils peuvent également augmenter l'angiogenèse et s'unir aux acides biliaires, en inhibant l'activité peptique (3). Certains des plus utilisés contiennent du magnésium ou de l'aluminium (aux propriétés laxatives et astringentes, respectivement) :

- Hydroxyde de magnésium (CIMg dans l'estomac),
- Trisilicate de magnésium (CIMg dans l'estomac),
- Algeldrate : gel d'hydroxyde d'aluminium,
- Almagate : dérivé d'aluminium et de magnésium,
- Magaldrate : dérivé d'aluminium et de magnésium,
- Bicarbonate de soude.

Les médicaments antiacides sont peu coûteux et sont généralement bien tolérés, ce qui fait qu'ils aient été utilisés traditionnellement pour le traitement de la dyspepsie et d'autres affections gastriques, particulièrement de type ulcéreux. Il n'existe pourtant aucune preuve de leur efficacité dans le traitement de la DF et ils sont en général considérés comme inefficaces (4-6). En outre, ils ne sont pas dépourvus d'événements indésirables ni d'interactions : l'élévation du pH dans l'estomac peut interférer avec l'absorption de certains médicaments et les sels d'aluminium et de magnésium peuvent former des complexes insolubles notamment avec les quinolones ou les tétracyclines, ce qui réduit leur biodisponibilité.

Essais cliniques comparatifs

Antiacides contre placebo

Il y a peu d'études ayant comparé l'efficacité des antiacides à celle d'un placebo. Nous n'avons identifié qu'une étude comparative avec placebo qui n'établit pas la supériorité de l'antiacide dans l'amélioration des douleurs épigastriques ou des nausées. GOTTHARD et al. (7), ont étudié 222 patients sans antécédents d'ulcère peptique et ne présentant pas de manifestations d'autres

causes organiques de dyspepsie. Les patients furent traités pendant 6 semaines au placebo, à la cimétidine ou à l'antiacide. La cimétidine fut supérieure aux antiacides et au placebo en ce qui concerne le soulagement des douleurs et des nausées, de même que pour l'amélioration de l'état général, alors que l'antiacide améliora de façon significative la sensation de distension.

Dans une revue systématique, MOAYYEDI et al. (8) ont analysé six classes de médicaments (antiacides, anti-H₂, IPP, prokinétiques, agents protecteurs de la muqueuse gastrique et anti-muscariniques) dans des essais cliniques randomisés comparant les médicaments entre eux ou à un placebo dans le cadre du traitement de la dyspepsie non-ulcèreuse. Les prokinétiques, anti-H₂ et IPP (avec 19, 12 et 10 essais, respectivement) furent significativement supérieurs au placebo. Dans 6 essais, les sels de bismuth furent supérieurs au placebo, mais avec une différence peu significative. Par ailleurs, les antiacides dans un essai et le sucralfate dans deux essais ne montrèrent pas une supériorité significative par rapport au placebo.

Antiacides associés à d'autres médicaments

Une étude de COFFIN et al. (9) a analysé l'effet de l'association d'un antiacide (oxyde de magnésium) à la siméticone et au charbon actif (Carbosymag[®]) contre placebo chez 276 patients souffrant de DF (selon les critères de Rome III). Dans cette étude, on observa une réduction significative de l'intensité de l'ensemble des symptômes avec le charbon actif (NNT = 7 ; IC 95% : 4-32 ; p = 0,01) et une réduction significative de l'intensité de la satiété postprandiale, des douleurs épigastriques, des brûlures et de la distension abdominale produite par ce médicament par rapport au placebo (p < 0,05).

Par la suite, on a évalué l'action de l'association du bicarbonate de soude et du carbonate

de calcium avec de l'alginate de sodium (Gaviscon Double Action[®] ; alginate/antiacide) dans deux essais cliniques (10). Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle de groupes parallèles dans lesquels l'alginate/antiacide ou le placebo furent administrés pendant 7 jours consécutifs à des patients atteints de Reflux Gastro-Œsophagien (RGO). On évalua le changement du score global au questionnaire relatif aux symptômes du RGO, de manière combinée, du pyrosis, de la régurgitation et de la dyspepsie. Parmi les 111 patients qui furent étudiés, une diminution significative plus importante fut observée dans le score (tantôt global que dans chaque domaine indépendant) du RGO chez les patients traités par le médicament à l'étude par rapport au placebo (p = 0,0033). La réponse globale au traitement des patients fut aussi évaluée, et elle fut supérieure chez ceux traités par l'alginate/antiacide, sans que l'on ne décèle de différences dans l'incidence d'événements indésirables entre les deux groupes étudiés (11). Une autre étude randomisée en double aveugle de groupes parallèles effectuée en Chine administra l'alginate/antiacide ou du placebo pendant 7 jours consécutifs à des patients atteints de RGO. Les résultats furent comparables à ceux de l'étude précédente et les auteurs conclurent que le traitement par l'association intégrée dans l'alginate/antiacide était efficace pour la réduction des symptômes de reflux et de dyspepsie chez les patients atteints de RGO.

Antiacides et ARH₂

Les essais qui ont évalué l'efficacité des antiacides par rapport à celle des ARH₂ sont rares et nous n'en avons trouvé aucun de récent. Dans les résultats des études examinées (7, 12, 13), aucune différence significative n'a été identifiée dans la réduction globale des symptômes. Quant aux symptômes isolés, il semble que les ARH₂ aient tendance à avoir un plus grand effet sur les douleurs épigastriques et les nausées, et les antiacides sur la distension,

bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été identifiée.

Antiacides et IPP

La méta-analyse de DELANEY et al. (14) comprenait des essais cliniques randomisés comparant les antiacides aux IPP dans le cadre du traitement de la dyspepsie. Elle a inclus les essais qui comparaient les IPP aux antiacides et aux ARH₂ parmi d'autres interventions.

Dans cette méta-analyse, on observa que les IPP furent plus efficaces en termes de réduction des symptômes globaux de dyspepsie (RR = 0,65 ; IC 95% : 0,54-0,78, hétérogénéité significative), des brûlures (RR = 0,52 ; IC 95% : 0,45-0,60, sans hétérogénéité) et de soulagement du patient que les antiacides, mais aucune différence significative n'a été observée pour le contrôle de la douleur épigastrique (RR = 0,80 ; IC 95% : 0,63-1,02).

Recommandations relatives à l'utilisation d'antiacides dans le traitement de la DF

- Chez les patients souffrant de DF, on suggère de ne pas utiliser les antiacides comme traitement de première intention,
- Les antiacides ne montrent aucune différence significative par rapport au placebo dans l'amélioration de la symptomatologie et l'on observe uniquement une amélioration de la sensation de gonflement*,
- L'association des antiacides avec d'autres médicaments peut présenter des avantages dans le traitement de la DF**,
- Les antiacides comparés aux ARH₂ ne montrent aucune différence significative en ce qui concerne l'amélioration des symptômes. Les ARH₂ ont tendance à soulager un peu plus les douleurs épigastriques et les nausées*,
- Les IPP montrent une certaine supériorité par rapport aux antiacides en termes d'amélioration des symptômes globaux, des brûlures et de soulagement du patient.

* Résultats limités en raison du faible nombre d'études cliniques, avec des limitations méthodologiques et un échantillon de taille réduite.

** Elevée pour Gaviscon DA[®] (deux essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo).

Références

1. TOMITA T, OSHIMA T, FUKUI H, WATARI J, MIWA H. Role of acid in functional dyspepsia. [Article in Japanese] *Nihon Rinsho*. 2015 Jul; 73 (7): 1202-8.
2. CHEN SL. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis*. 2013;14(12):623-5.
3. ABDAR ESFAHANI M, AHMADI N, KEIKHA M, ADIBI P, SHARMA N, MOAYYEDI P. Antacids, sucralfate and bismuth salts for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 6. Art. No: CD012686. DOI: 10.1002/14651858.CD012686
4. OVERLAND MK. Dyspepsia. In: *Gastrointestinal diseases: A Multidisciplinary Approach*. Editorial Advisor Heidelbaugh JJ. Elsevier 2015.
5. SEBASTIÁN DOMINGO JJ. Dispepsia funcional. Descripción y tratamiento. *Farmacia Profesional*. 2002 Vol 16 (5):58-62.
6. SCOTTISH INTERCOLLEGiate GUIDELINES NETWORK. Dyspepsia Guideline No 68. Section 5: Management of functional dyspepsia. Last modified 15/04/2013. Disponible sur: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/68/section5.html#top>.
7. GOTTHARD R, BODEMAR G, BRODIN U, JÖNSSON KA. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23:7-18.
8. MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J, DELANEY B, INNES M, FORMAN D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database System Review* 2006; 4, art. No:CD001960.
9. COFFIN B, BORTOLOTTI C, BOURGEOIS O, DENICOURT L. Efficacy of a simethicone, activated charcoal and magnesium oxide combination (Carbosymag[®]) in functional dyspepsia: results of a general practice-based randomized trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(6-7):494-499.
10. THOMAS E, WADE A, CRAWFORD G, JENNER B, LEVINSON N, WILKINSON J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar;39(6):595-602.
11. SUN J, YANG C, ZHAO H, ZHENG P, WILKINSON J, NG B et al. Randomised clinical trial: the clinical efficacy and safety of an alginate-antacid (Gaviscon Double Action) versus placebo, for decreasing upper gastrointestinal symptoms in symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) in China. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):845-54.
12. NYREN O, ADAMI HO, BATES S, BERGSTRÖM R, GUSTAVSSON S, LÖÖF L et al. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med*. 1986;314:339-343.
13. PATON S. Cost-effective treatments of GERD. A comparison of two therapies commonly used in general practice. *Br J Med Econom*. 1995;8(2):85-95.
14. DELANEY B, FORD AC, FORMAN D, MOAYYEDI P, QUME M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2005; art. No: CD001961.

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 8 - Antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 ou antihistaminiques H₂

Introduction

Les premiers antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (ARH₂) ont été développés au début des années 70. Par la suite, le développement séquentiel des ARH₂, les Inhibiteurs de la Pompe A Protons (IPP) et la découverte de l'infection à *Helicobacter pylori* ont changé le modèle de maladie fonctionnelle gastro-intestinale (1). Les ARH₂ appartiennent, avec les IPP et les antiacides, au groupe des médicaments utilisés pour réduire l'acide dans l'estomac chez les patients souffrant de dyspepsie. Les antiacides et les IPP agissent en bloquant la sécrétion d'acide gastrique, réduisant ainsi les symptômes associés. Quant aux ARH₂, ils agissent par inhibition compétitive de l'union entre l'histamine et les récepteurs H₂ de l'histamine situés dans la membrane des cellules pariétales gastriques, réduisant la sécrétion gastrique acide basale stimulée par différents agonistes, les aliments ou la gastrine. Ils réduisent aussi le volume total de suc gastrique, diminuant ainsi indirectement la sécrétion de pepsine.

Selon la dernière révision des critères de Rome IV, les ARH₂, ainsi que les IPP, sont considérés comme un traitement efficace de la dyspepsie fonctionnelle (DF). Cette recommandation est basée sur divers essais contrôlés, avec un bénéfice thérapeutique de 10 à 15% supérieur par rapport au placebo (2).

Les ARH₂ les plus utilisés sont la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine, auxquelles il faut ajouter d'autres plus récentes (roxatidine, lafutidine et oxmétidine).

Diverses études ont évalué l'efficacité des ARH₂ pour le traitement de la DF. Malgré leur grande hétérogénéité, il a été généralement démontré que leur efficacité pour le traitement symptomatique de la dyspepsie est supérieure à celle du placebo et légèrement inférieure à celle des IPP (3).

Essais cliniques comparatifs

ARH₂ contre placebo

Dans deux méta-analyses, on a examiné les essais cliniques randomisés qui étudiaient l'efficacité des ARH₂ dans le traitement de la dyspepsie non-ulcèreuse. La première (4), qui incluait 22 essais cliniques randomisés et 2.959 patients, a établi la supériorité des ARH₂ par rapport au placebo dans l'amélioration et la résolution totale des douleurs épigastriques, mais non dans l'amélioration des symptômes globaux des patients souffrant de DF. Dans la seconde (5), 12 essais cliniques randomisés avec un total de 2.183 patients adultes souffrant de dyspepsie non ulcèreuse ont été examinés. De même, un bénéfice global significatif des ARH₂ par rapport au placebo (RR = 0,77 ; IC 95% : 0,65-0,92) a été observé, même si en analysant les symptômes isolés, une amélioration significative ne fut observée que pour les douleurs épigastriques et la plénitude postprandiale mais non pour l'acidité. Cependant, l'effet bénéfique observé pourrait être surestimé, comme on l'observe dans d'autres analyses systématiques (6). Nous avons là analysé 12 études incluant des

ARH₂ dans lesquelles l'ampleur des effets de leur association favorisait leur utilisation par rapport au placebo. Pourtant, en étudiant l'impact de la qualité des études (évaluée selon les critères Jadad (7) et l'application des critères de Rome IV), l'effet était moins prononcé et statistiquement non-significatif dans les études de "bonne qualité" par rapport à celles de "mauvaise qualité".

Pour leur part, LACY et al. (8), dans une analyse systématique de 12 essais cliniques randomisés incluant 2.183 patients, ont trouvé des différences significatives dans l'amélioration des symptômes (54% des patients traités avec des ARH₂ par rapport à 40% de ceux qui étaient dans le groupe sous placebo). Dans les cinq études qui évaluaient la réponse sur les symptômes isolés, on a observé des différences significatives par rapport au placebo dans l'amélioration des douleurs épigastriques et de la plénitude postprandiale.

ARH₂ par rapport aux antiacides

Comme on l'a déjà vu dans le chapitre précédent, on a examiné trois études qui comparaient les ARH₂ avec les antiacides et avec le placebo (9-11). Dans celles-ci, aucune différence significative n'a été identifiée dans la réduction des symptômes globaux. Quant aux symptômes isolés, les ARH₂ ont semblé montrer une certaine tendance à un plus grand effet sur les douleurs épigastriques et les nausées, et les antiacides sur la distension. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été identifiée.

ARH₂ par rapport aux IPP

Les ARH₂ ont tendance, en général, à être moins efficaces que les IPP dans le traitement de la DF, même si les preuves sont rares. Dans une analyse systématique récente de 23 essais cliniques randomisés incluant 8.759 participants (12), deux études (740 participants) ont été analysées qui comparaient les ARH₂ avec

les IPP. Dans ces études, il a été observé que les IPP étaient légèrement plus efficaces que les ARH₂ (RR = 0,88 ; IC 95% : 0,74-1,04) ; les différences méthodologiques entre les deux études pourraient cependant avoir eu une influence sur les résultats.

Auparavant, DELANEY et al. (13) ont réalisé une méta-analyse dans laquelle ils ont inclus des essais comparatifs et randomisés qui comparaient l'utilisation d'ARH₂ avec celle d'IPP, entre autres interventions. Dans cette méta-analyse, les IPP ont été significativement plus efficaces sur les symptômes globaux de dyspepsie que les ARH₂ (RR = 0,63 ; IC 95% : 0,47-0,85). En analysant les symptômes isolés, les IPP étaient plus efficaces dans le traitement des brûlures (RR = 0,46 ; IC 95% : 0,37-0,57) (14) et des douleurs épigastriques (RR = 0,69; IC 95% : 0,58-0,81). Ces différences lors de l'évaluation des symptômes isolés ont été constatées dans d'autres études, de sorte que la prescription de l'un ou l'autre type de médicaments doit tenir compte des symptômes prédominants chez chaque patient (14).

ARH₂ par rapport aux prokinétiques

Les médicaments prokinétiques sont utilisés pour le traitement symptomatique de patients souffrant de DF, surtout de Syndrome de Déresse Postprandiale (SDP), car en favorisant la vidange gastrique ils réduisent le reflux gastro-œsophagien et améliorent le transit intestinal. Les plus utilisés sont les médicaments dont l'action prédominante est anti-dopaminergique (dompéridone, métoclopramide, clébopride, lévosulpiride) ou les agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄ [cisapride* et cinitrapide (3)].

Il y a peu d'études qui comparent les prokinétiques avec les antisécrétaires. Une étude en double aveugle comparative entre la cisapride, la métoclopramide et la ranitidine a montré que les trois médicaments contrôlaient les symptômes des troubles fonctionnels du trac-

* Retirés dans beaucoup de pays en raison de leur toxicité cardiovasculaire

tus gastro-intestinal supérieur, bien que la cisapride fût significativement plus efficace que la ranitidine (particulièrement pour le contrôle des reflux) et associée à moins d'évènements indésirables (15). De même, deux autres études ont montré des résultats moins bons dans l'amélioration globale de la dyspepsie avec les nizatidines (16) et avec la ranitidine (17) qu'avec le prokinétique cisapride. Dans la revue systématique de MOAYYEDI (5) et al., l'analyse de 5 essais cliniques randomisés et 739 patients a montré une plus grande tendance à l'amélioration globale avec les prokinétiques qu'avec les ARH₂, bien qu'il ne soit pas observé de différences significatives entre eux. Quant à l'analyse des symptômes isolés, seul un essai contrôlé et randomisé (220 patients) a établi une plus grande efficacité avec les prokinétiques dans le traitement des nausées (RR = 0,13 ; IC 95% : 0,03-0,54). Dans une étude qui comparait l'itopride avec la ranitidine (18) il a été observé une amélioration significative des symptômes liés à une motilité altérée avec l'itopride, alors que la ranitidine améliorait significativement les symptômes liés aux reflux. Bien que des études qui corroborent ces découvertes soient nécessaires, on peut déjà signaler qu'il existe une certaine supériorité des ARH₂ dans la DF de type syndrome dououreux épigastrique et des prokinétiques dans la dyspepsie de type SDP.

ARH₂ par rapport aux antimuscariniques

Les études qui comparent les ARH₂ à l'antimuscarinique pirenzépine ne sont pas concluantes. Dans une étude qui les comparait indirectement (cimétidine contre placebo et pirenzépine contre placebo) (19) dans la dyspepsie non ulcèreuse, on observa que la cimétidine était supérieure au placebo (bien que l'amélioration des symptômes fût faible) alors que la pirenzépine ne l'était pas. Dans une étude postérieure, on compara les deux médicaments chez 114 patients atteints de

gastrite érosive et on observa une réduction importante des symptômes avec les médicaments sans qu'il y ait eu de différences significatives entre eux (20).

Par ailleurs, on a étudié l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un nouvel antimuscarinique (acotiamide) dans le traitement de la DF, qui s'est avéré sûr à long terme et a amélioré de manière significative les symptômes comme la plénitude postprandiale et la satiété précoce. Cependant, pour le moment on ne dispose pas de données d'essais cliniques comparatifs qui puissent confirmer son efficacité (21-23).

ARH₂ par rapport aux protecteurs de la muqueuse

Divers médicaments sont considérés comme des protecteurs de la muqueuse gastrique, comme le sucralfate, les sels de bismuth ou l'alginate. Nous ne disposons pas d'études qui démontrent qu'un d'entre eux soit plus efficace que le placebo dans le traitement de la DF ; dans une méta-analyse de 5 études incluant 311 patients, ni les sels de bismuth ni le sucralfate n'ont été significativement supérieurs au placebo (24). Quant à leur efficacité par rapport aux ARH₂, nous avons seulement trouvé une étude prospective qui compare le sucralfate à la ranitidine (25) (100 patients souffrant de dyspepsie non-ulcèreuse) et qui concluait que le sucralfate était supérieur quant à l'amélioration des symptômes des patients évalués.

ARH₂ comparés entre eux

Nous n'avons pas trouvé d'études comparatives des différents ARH₂ chez les patients adultes souffrant de DF, mais nous n'avons pas observé non plus de différences d'efficacité pour traiter les symptômes ulcèreux (3). Une étude datant de 2011 auprès de la population pédiatrique atteinte de DF signala une certaine supériorité dans la réduction des symptômes sous famotidine (44,4%) et ranitidine (43,2%) par rapport à la cimétidine (21,6%) ($p = 0,024$) (26).

Résumé et recommandations

- Les ARH₂ ont une activité légèrement supérieure au placebo dans la réduction des symptômes de la DF.
- Par rapport aux antiacides, les ARH₂ soulagent les douleurs gastriques et les nausées, bien que les différences ne soient pas significatives dans l'amélioration des symptômes*.
- Les ARH₂ sont moins efficaces que les IPP dans l'amélioration des symptômes globaux, des brûlures et des douleurs gastriques.
- Les ARH₂ sont moins efficaces que les prokinétiques dans l'amélioration des symptômes globaux et dans les symptômes liés à la motilité altérée.
- Chez les patients souffrant de DF avec des douleurs épigastriques prédominantes, les ARH₂ seraient le traitement de deuxième intention après les IPP.

*Résultats limités en raison du faible nombre d'études cliniques, avec des limitations méthodologiques et un échantillon de taille réduite

Références

1. SHIM YK, KIM N. The Effect of H2 Receptor antagonist in acid inhibition and its clinical efficacy. *Korean J Gastroenterol.* 2017 Jul 25;70(1):4-12.
2. STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al. Gastrooduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2016 May;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
3. GISBERT JP, CALVET X, FERRÁNDIZ J, MASCORTD J, ALONSO-COELLO P, MARZO M. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. Actualización 2012. *Aten Primaria.* 2012 Dec;44(12):727.e1-727.e38.
4. REDSTONE HA, BARROWMAN N, VELDHUYZEN VAN ZANTEN SJ. H2-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(9):1291-9.
5. MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J, DELANEY B, INNES M, FORMAN D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD001960.
6. ABRAHAM NS, MOAYYEDI P, DANIELS B, VELDHUYZEN VAN ZANTEN SJ. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:631-641.
7. JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, JENKINSON C, REYNOLDS DJ, GAVAGHAN DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12
8. LACY BE, TALLEY NJ, LOCKE GR 3RD, BOURAS EP, DIBAISE JK, EL-SERAG HB et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:3-15.
9. GOTTHARD R, BODEMAR G, BRODIN U, JÖNSSON KA. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23:7-18.
10. NYREN O, ADAMI HO, BATES S, BERGSTRÖM R, GUSTAVSSON S, LÖÖF L et al. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med.* 1986;314:339-343.
11. PATON S. Cost-effective treatments of GERD. A comparison of two therapies commonly used in general practice. *Br J Med Econom.* 1995; 8 (2): 85-95.
12. PINTO-SANCHEZ MI, YUAN Y, BERCIK P, MOAYYEDI P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 8;3:CD011194.
13. DELANEY B, FORD AC, FORMAN D, MOAYYEDI P, QUME M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2005. CD001961.
14. NAGAHARA A, ASAOKA D, HOJO M, OGURA M, SHIMADA Y, ISHIKAWA D et al. Observational comparative trial of the efficacy of proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists for uninvestigated dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;25 Suppl 1:S122-8.
15. ARCHIMANDRITIS A, TZIVRAS M, FERTAKIS A, EMMANUEL A, LAOUDI F, KALANTZIS N et al. Cisapride, metoclopramide, and ranitidine in the treatment of severe nonulcer dyspepsia. *Clin Ther.* 1992;14:553-61.
16. HANSEN JM, BYTZER P, SCHAFALITZKY DE MUCKADELL OV. Placebo-controlled trial of cisapride and nizatidine in unselected patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:368-74.
17. CARVALHINHOS A, FIDALGO P, FREIRE A, MATOS L. Cisapride compared with ranitidine in the treatment of functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7:411-7.
18. CHIBA T, TOKUNAGA Y, IKEDA K, TAKAGI R, CHISHIMA R, TERUI T et al. Effects of itopride hydrochloride and ranitidine in patients with functional dyspepsia: comparison between prokinetic and acid suppression therapies. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;54(78):1878-81.
19. TALLEY NJ, MCNEIL D, HAYDEN A, PIPER DW. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of cimetidine and pirenzepine in nonulcer dyspepsia. *Gastroenterology.* 1986;91(1):149-56.
20. DAL MONTE PR, D'IMPERIO N, BARILLARI A, VEZZADINI P, BENSI G, IMBIMBO BP. Treatment of chronic erosive gastritis: a double-blind trial of pirenzepine and cimetidine. *Clin Ther.* 1989;11(6):762-7.
21. MATSUEDA K, HONGO M, TACK J, AOKI H, SAITO Y, KATO H. Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia - 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil.* 2010 (22) 618, e173
22. ALTAN E, MASAOKA T, FARRÉ R, TACK J. Acotiamide, a novel gastroprokinetic for the treatment of patients with functional dyspepsia: postprandial distress syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep; 6(5):533-44.
23. TACK J, POKROTNIEKS J, URBONAS G, BANCIU C, YAKUSEVICH V, BUNGANIC I et al. Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome)-results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Jan 8. doi: 10.1111/nmo.13284 [Epub ahead of print]
24. MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J, FORMAN D, HARRIS A, INNES M et al. Systematic review: Antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1215-27.
25. MISRA SP, DWIVEDI M, MISRA V, AGARWAL SK. Sucralfate versus ranitidine in non-ulcer dyspepsia: results of a prospective, randomized, open, controlled trial. *Indian J Gastroenterol.* 1992;11(1):7-8.
26. DEHGHANI SM, IMANIEH MH, OBOODI R, HAGHIGHAT M. The comparative study of the effectiveness of cimetidine, ranitidine, famotidine, and omeprazole in treatment of children with dyspepsia. *ISRN Pediatr.* 2011 (219287)

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 9 - Inhibiteurs de la pompe à protons

Introduction

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) se sont avérés être des médicaments sûrs et efficaces pour le traitement de divers troubles liés à l'acide gastrique. Actuellement, il existe sur le marché divers agents qui appartiennent à cette classe (oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole, dexlansoprazole et rabéprazole) dont les mécanismes d'action sont similaires : ils inhibent la sécrétion active de l'acide par les cellules pariétales. Cependant, ils présentent quelques différences entre eux relatives à leurs propriétés pharmacocinétiques, leur métabolisme et leurs indications thérapeutiques (maladies et sous-types de maladies) (1). Par leur action sur la suppression de la sécrétion acide, les IPP ont démontré leur efficacité dans le traitement de la Dyspepsie Fonctionnelle (DF), particulièrement dans le cas du Syndrome Douloureux Epigastrique (SDE). Parmi les médicaments antisécrétaires, on admet généralement l'hypothèse que les IPP sont plus efficaces que les antiacides et que les antihistaminiques H₂ (antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 ou ARH₂) (2). Cela est dû en partie à leur capacité à maintenir un pH supérieur à 4 dans l'estomac pendant plus longtemps que les ARH₂ (1).

Selon les critères de Rome IV, les IPP associés aux ARH₂ sont considérés comme un traitement efficace de la DF, basé sur divers essais contrôlés, avec un bénéfice thérapeutique supérieur de 10 à 15% par rapport au placebo. Toutefois, le même document reconnaît qu'ils ne sont pas efficaces pour le soulagement des symptômes du syndrome de détresse postprandiale (SDP) (3).

Essais cliniques comparatifs

IPP contre placebo

Diverses revues systématiques, dans lesquelles des essais cliniques sur les IPP ont été étudiés, ont montré la supériorité de ces médicaments par rapport au placebo (4-6). La revue systématique de PINTO-SANCHEZ et al. (4) a analysé 16 essais cliniques randomisés incluant 5.968 patients et a comparé les IPP à un placebo. Cette analyse a observé une efficacité légèrement supérieure des IPP par rapport au placebo pour la résolution des symptômes généraux de dyspepsie (RR = 0,88 ; IC 95% : 0,82-0,94), avec une qualité modérée du résultat. Dans une revue systématique antérieure, MOAYYEDI et al. (4) ont analysé 8 essais cliniques randomisés et 3.347 patients montrant que les IPP, comparés au placebo, réduisaient la symptomatologie de manière significative (RR = 0,87 ; IC 95% : 0,80-0,96). Cependant, il est important de souligner que ce bénéfice se concentre sur les patients présentant des symptômes de douleurs épigastriques, régurgitation et pyrosis, mais pas chez ceux qui présentent des symptômes dus à l'altération de la motilité ou non-spécifiques (2). Ces études ont employé différentes méthodes pour obtenir les données, il n'a donc pas été possible d'évaluer les symptômes isolés (7). Pour sa part, WANG et al.

(6) ont révisé 7 études avec 3.725 patients dans lesquelles les IPP ont été plus efficaces que le placebo dans la réduction des symptômes de DF (RR = 10,3 % ; IC 95% : 2,7%-17,3%). La stratification de l'analyse par symptômes a permis d'observer que les différences d'efficacité étaient significatives chez les patients ayant des symptômes de type ulcère et reflux, mais elles ne l'étaient pas chez ceux ayant des symptômes liés à l'altération de la motilité ou non-spécifiques. D'autres études confirment ces résultats et signalent que l'effet sur les symptômes associés est dû à l'action des IPP sur la sensibilité à l'acide, mais pas sur l'action motrice (8).

IPP contre antiacides

Dans une autre méta-analyse, DELANEY et al. (9) ont analysé des essais cliniques randomisés qui comparaient les IPP aux antiacides dans le cadre du traitement de la dyspepsie. Elle a inclue les essais qui comparaient l'utilisation des IPP à celle des antiacides et des ARH₂ entre autres interventions. Dans cette méta-analyse, il a été observé que les IPP ont été plus efficaces pour réduire les symptômes globaux de dyspepsie que les antiacides (RR = 0,65 ; IC 95% : 0,54-0,78, hétérogénéité significative), les brûlures (RR = 0,52 ; IC 95% : 0,45-0,60, sans hétérogénéité) et le soulagement du patient, bien qu'aucune différence significative n'ait été observée pour le contrôle de la douleur épigastrique (RR = 0,80 ; IC 95% : 0,63-1,02). Ces résultats pourraient être limités en raison du faible nombre d'études et des restrictions méthodologiques.

IPP contre ARH₂

Les IPP ont tendance, en général, à être plus efficaces que les ARH₂ dans le traitement de la DF ; néanmoins les preuves sont rares. Dans la revue systématique de PINTO-SANCHEZ et al. (4) deux études avec un total de 740 participants qui comparaient les ARH₂ aux IPP ont

été analysées. Dans ces études, il a été observé que les IPP étaient légèrement plus efficaces que les ARH₂ (RR = 0,88 ; IC 95% : 0,74-1,04) ; les différences méthodologiques entre les deux études incluses pourraient cependant avoir eu une influence sur les résultats de cette analyse.

DELANEY et al. (8) ont réalisé une méta-analyse dans laquelle ils ont inclus des essais cliniques randomisés qui comparaient l'utilisation d'ARH₂ à celle d'IPP, parmi d'autres interventions. Dans cette méta-analyse, ils ont observé que les IPP étaient significativement plus efficaces pour réduire les symptômes globaux de dyspepsie que les ARH₂ (RR = 0,63 ; IC 95% : 0,47-0,85). En analysant les symptômes isolés, les IPP étaient plus efficaces dans le traitement des brûlures (RR = 0,46 ; IC 95% : 0,37-0,57) et des douleurs épigastriques (RR = 0,69 ; IC 95 % : 0,58-0,81). Ces différences lors de l'évaluation des symptômes isolés ont été constatées dans d'autres études, de sorte que la prescription de certains médicaments ou d'autres doit tenir compte des symptômes prédominants chez chaque patient (10).

IPP contre prokinétiques

Nous avons déjà indiqué que les médicaments prokinétiques sont utilisés pour le traitement symptomatique de patients souffrant de DF, surtout de SDP, car en favorisant la vidange gastrique ils réduisent le Reflux Gastro-Œsophagien (RGO) et ils améliorent le transit intestinal. Il y a cependant peu d'études qui les comparent aux antisécrétoires. Dans la méta-analyse de PINTO-SANCHEZ et al., ils ont analysé 4 essais cliniques randomisés avec 892 patients et ont observé que les IPP étaient légèrement supérieurs aux prokinétiques (RR = 0,90 ; IC 95% : 0,81-1,00) dans l'amélioration des symptômes chez les patients souffrant de dyspepsie (résultats de faible qualité). Par ailleurs, l'analyse de deux essais cliniques randomisés (avec 407 patients) indiqua que

l'association des IPP avec les prokinétiques pourrait être légèrement plus efficace que les IPP seuls quant à l'amélioration globale des symptômes (RR = 0,85 ; IC 95% : 0,68-1,08) avec une qualité modérée des résultats.

Pourtant, la méta-analyse de MOAYYEDI et al. (5) a signalé une plus grande efficacité des prokinétiques, bien que les auteurs ont commenté que les études analysées pourraient être affectées par des biais de publication.

De toute façon, on recommande généralement les IPP chez les patients dont les symptômes liés à l'acide sont prédominants (douleurs épigastriques) et les prokinétiques chez les patients dont la motilité est affectée (satiété et plénitude postprandiale).

Comparaison des IPP entre eux

Une revue systématique (11) a comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi de différents IPP chez des patients atteints de RGO (avec ulcère peptique). Dans les 63 essais cliniques randomisés révisés, avec plus de 36.000 patients, ils n'ont trouvé aucune différence significative entre l'ésoméprazole et les IPP évalués dans la plupart des variables étudiées dans le cas des patients adultes atteints de RGO, ni entre le

lansoprazole et les IPP étudiés dans le cas des patients adultes atteints d'ulcère peptique symptomatique.

Une revue antérieure (12) a étudié des essais qui comparaient les IPP dans les cas de RGO et d'ulcère peptique. Dans les essais où les IPP étaient comparés dans les cas d'œsophagite, aucune différence n'est apparue entre le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole pour la résolution des symptômes au bout de 4 semaines, sauf dans le cas de l'ésoméprazole 40 mg par rapport à l'oméprazole 20 mg (en faveur de l'ésoméprazole).

Aucune différence significative n'a été identifiée entre l'ésoméprazole 40 mg, le lansoprazole 30 mg et le pantoprazole 40 mg. Quant aux essais sur les ulcères duodénaux, l'oméprazole a généralement été le médicament comparatif de référence. Les résultats sont bons pour l'oméprazole et le lansoprazole avec une efficacité similaire. De même, l'efficacité du pantoprazole, du rabéprazole et de l'ésoméprazole était similaire, bien que le niveau des preuves de ces médicaments ait été plus faible. Nous n'avons pas trouvé non plus de différences significatives entre le rabéprazole et l'oméprazole pour la résolution des ulcères gastriques dans deux essais comparatifs.

Résumé et recommandations

- Les IPP sont plus efficaces que le placebo pour la réduction des symptômes de la dyspepsie.
- Les IPP s'avèrent être des médicaments efficaces pour la réduction des symptômes de la DF (particulièrement dans le SDE), bien qu'ils ne soient pas efficaces dans le traitement de la DF due à une motilité altérée.
- Les IPP montrent une certaine supériorité par rapport aux antiacides dans l'amélioration de symptômes globaux, brûlures et soulagement du patient.
- Chez les patients souffrant de DF et de douleurs épigastriques prédominantes, les IPP sont recommandés comme traitement de première intention. Les prokinétiques seraient la première option chez les patients présentant une satiété et une plénitude postprandiale prédominantes.
- Aucune différence significative dans l'efficacité des différents IPP n'a été identifiée.

• Inhibiteurs... •

Références

- 1. STRAND DS, KIMD, PEURA DA.** 25 Years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver.* 2017 Jan;15(1):27-37.
- 2. GISBERT JP, CALVET X, FERRÁNDIZ J, MASCORT J, ALONSO-COELLO P, MARZO M.** Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. *Aten Primaria.* 2012 Dec;44(12):727.e1-727.e38.
- 3. STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al.** Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2016 May;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
- 4. PINTO-SANCHEZ MI, YUAN Y, BERCIK P, MOAYYEDI P.** Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Systemic Review* 2017; 8(3) art. No:CD011194.
- 5. MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J, DELANEY B, INNES M, FORMAN D.** Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Systemic Review* 2006; art. No:CD001960.
- 6. WANG WH, HUANG JQ, ZHENG GF, XIA HH, WONG WM, LIU XG 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.
- 7. VALDOVINOS MA.** Inhibiteurs de la pompe à protons. Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana.* Vol. 44 Suplemento 2. 2014
- 8. KRIENGKIRAKUL C, PATCHARATRAKUL T, GONLACHANVI S.** The therapeutic and diagnostic value of 2-week high dose proton pump inhibitor treatment in overlapping non-erosive gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia patients. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18(2):174-180.
- 9. DELANEY B, FORD AC, FORMAN D, MOAYYEDI P, QUME M.** Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2005; art. No: CD001961.
- 10. NAGAHARA A, ASAOKA D, HOJO M, OGURO M, SHIMADA Y, ISHIKAWA D et al.** Observational comparative trial of the efficacy of proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists for uninvestigated dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;25 Suppl 1:S122-8.
- 11. THERAPEUTICS INITIATIVE.** A systematic review of the comparative effectiveness of proton pump inhibitors for the treatment of adult patients with gastroesophageal reflux disease or peptic ulcer disease. 2016; British Columbia Ministry of Health, Pharmaceutical Services Division. <http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/health-drugcoverage/pharmacare/derp-ppi.pdf>
- 12. MCDONAGH MS, CARSON S.** Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors. 2006 <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm>

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 10 - Prokinétiques

Introduction

Mis à part les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP), les prokinétiques sont le principal pilier du traitement de la Dyspepsie Fonctionnelle (DF) (1). Il s'agit de médicaments qui normalisent ou régularisent la motilité digestive en favorisant la vidange gastrique et en réduisant le Reflux Gastro-Œsophagien (RGO), ils sont donc particulièrement efficaces dans le traitement du Syndrome de Déresse Postprandiale (SDP), en relation avec un retard de la vidange gastrique.

En fonction de leur principal mécanisme d'action, les prokinétiques peuvent se diviser en médicaments dont l'action est principalement dopaminergique, sérotoninergique, cholinergique ou agonistes de la motilin (2). Les plus utilisés sont les médicaments dont l'action prédominante est antidopaminergique (dompéridone, métoclopramide, clébopride, lévosulpiride) ou les agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT4 (cisapride*, cinitrapide et mosapride). Comme l'affirment les critères de Rome IV (3), les prokinétiques à l'action exclusivement périphérique seraient moins efficaces que ceux qui ont, de surcroît, une action centrale qui leur permettraient une action sur la motilité gastro-intestinale postprandiale en plus de l'action antiémétique. Le lévosulpiride présente un mécanisme d'action double : bien que son action soit surtout antidopaminergique (antagoniste des récepteurs D2), il possède aussi un composant sérotoninergique qui agit comme agoniste des récepteurs 5-HT4. Comme conséquence de cette double action, le lévosulpiride agit sur le tractus digestif et augmente la vidange gastrique, la vidange de la vésicule biliaire et présente un effet antiémétique central (4). Un nouveau prokinétique, l'itopride (antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et inhibiteur de l'acétylcholinestérase) s'est avéré efficace (5) pour améliorer les symptômes de satiété précoce tout en ayant un faible taux d'effets indésirables (3, 5, 6).

Essais cliniques comparatifs

Prokinétiques contre placebo

Le traitement prokinétique est globalement supérieur au placebo (3). Deux méta-analyses qui ont étudié l'efficacité des prokinétiques par rapport au placebo confirment sa supériorité significative en termes d'amélioration des symptômes (7, 8). Dans la première (7), 24 essais cliniques comparatifs étaient inclus qui portaient sur des patients souffrant de dyspepsie non-ulcèreuse. Une réduction significative des symptômes globaux a été observée par rapport au placebo et de même pour les symptômes isolés (douleur épigastrique ou malaise, satiété précoce, distension abdominale et nausées), ainsi qu'une bonne tolérance. La seconde méta-analyse (8) de 27 études réalisées chez des patients souffrant de DF a également montré un effet favorable aux prokinétiques par rapport au placebo dans l'évaluation globale des symptômes.

Il convient de tenir compte du fait que de nombreuses études ont évalué le cisapride, un médica-

* Retirés dans beaucoup de pays en raison de leur toxicité cardiovasculaire

ment efficace, mais qui en raison de ses effets cardiovasculaires indésirables a été retiré du marché dans de nombreux de pays (9, 10). De plus, l'hétérogénéité observée dans les études qui font l'objet de cette revue laisse penser que l'efficacité a pu être surestimée en raison du nombre restreint de patients étudiés, des différents médicaments évalués et des variables d'évaluation choisies, sans oublier que, dans le cadre des analyses, un possible biais de publication a été évoqué (11). Par ailleurs, dans la méta-analyse qui a inclus un essai clinique comparatif sur le cisapride et le dompéridone (12), entre autres interventions, on a observé que l'effet significatif observé dans les études de moindre qualité ne se confirmait pas dans les études de meilleure qualité. Il faut donc être prudent quant à l'interprétation de ces résultats.

Si on les étudie isolément, la supériorité des prokinétiques par rapport au placebo repose sur de multiples preuves. Dans la méta-analyse de VELDHUYZEN VAN ZANTEN et al. (13), les 17 essais cliniques comparatifs qui évaluaient le cisapride ont montré une amélioration significative des douleurs épigastriques, de la satiété précoce, de la distension abdominale et des nausées. De même, la supériorité du lévosulpiride par rapport au placebo a été démontrée dans la diminution des symptômes globaux, des symptômes dus à une motilité altérée et dans le soulagement des patients par rapport au traitement (2, 14-17). De son côté, l'itopride s'est avéré significativement supérieur au placebo dans l'évaluation globale des symptômes (RR = 1,15 ; IC 95% : 1,03-1,28) (6). Quant au mosapride, une méta-analyse (18) de 13 essais cliniques comparatifs incluant 1.091 patients traités par un médicament et 1.129 témoins (sous placebo ou d'autres médicaments) n'a identifié aucun effet significatif en faveur du mosapride, en raison, peut-être, de l'hétérogénéité des études (du à l'incohérence des critères diagnostiques de DF et des

paramètres d'évaluation des résultats).

PORINCASA et al. (19) ont étudié l'efficacité du cinitapride dans une petite étude randomisée, croisée et en double aveugle ayant inclus 19 patients souffrant de DF. Ils ont observé que le médicament était sûr et efficace par rapport au placebo dans l'amélioration des symptômes liés aux troubles de la motilité et au ralentissement allant de léger à modéré de la vidange gastrique.

Prokinétiques entre eux

• **Cisapride :** Quelques études ont démontré une certaine supériorité du cisapride par rapport à la dompéridone ou au métoclopramide dans la réduction des symptômes généraux (7), alors que le lévosulpiride s'est avéré supérieur au cisapride dans les activités quotidiennes des patients et dans l'amélioration des symptômes isolés comme les nausées, les vomissements et la satiété postprandiale (20, 21). Cisapride a été retiré du marché dans de nombreux pays en raison de sa toxicité cardiovasculaire,

• **Dompéridone :** Bien qu'elle soit efficace dans le traitement de la DF, son efficacité dans la réduction des symptômes globaux est inférieure à celle des autres prokinétiques comme le lévosulpiride (4 essais cliniques comparatifs) ou le mosapride (1 essai clinique comparatif) et similaire à celle du métoclopramide et de l'itopride (9). Dans une méta-analyse récente, la dompéridone est apparue moins efficace que l'itopride dans l'amélioration de la satiété postprandiale, avec une tolérance similaire. Et dans 4 essais cliniques comparatifs qui la comparaient au lévosulpiride, elle s'est avérée moins efficace que ce dernier (démarrage plus lent de ses effets) sur la plénitude postprandiale, le pyrosis et la vidange gastrique et cholécystique (15, 22, 23). Quant aux

effets indésirables, la dompéridone peut occasionner une hyperprolactinémie à un taux similaire à celui du métoclopramide et plus élevé que celui du lévosulpiride ; le risque extrapyramidal est plus important avec le métoclopramide qu'avec la dompéridone ou le lévosulpiride (24).

- **Métoclopramide** : Les quelques études qui ont analysé le métoclopramide par rapport aux prokinétiques ont montré que son efficacité était inférieure à celle du cisapride dans la diminution des symptômes globaux (25) et à celle du lévosulpiride dans la réduction symptomatique de la dyspepsie (pyrosis, distension abdominale, plénitude et douleur épigastrique) (15).
- **Lévosulpiride** : Dans les trois essais cliniques comparatifs qui comparaient le lévosulpiride au cisapride, on a constaté une efficacité similaire dans la réduction des symptômes globaux, bien que l'effet du lévosulpiride fût supérieur sur la satiété précoce, les nausées et les vomissements avec une meilleure tolérance (20, 21). Quatre essais cliniques comparatifs incluant un total de 1.395 patients comparèrent le lévosulpiride à la dompéridone et montrèrent une plus grande efficacité du lévosulpiride sur la diminution des symptômes de dyspepsie, la vidange gastrique et cholécystique sans différence de tolérance (14, 15, 22, 23). Dans l'étude de CORAZZA et al. (15), qui comprenait près de 1.300 patients, le lévosulpiride était significativement supérieur à la dompéridone, le métoclopramide et le placebo tant dans l'amélioration globale que dans les symptômes isolés : plénitude postprandiale, douleurs épigastriques et brûlures d'estomac. Les auteurs conclurent que le lévosulpiride devrait être recommandé parmi les médicaments de première intention pour le traitement de la DF.

La comparaison directe de l'efficacité des agents prokinétiques dans le traitement de la DF n'est pourtant pas facile (1). La plupart des travaux disponibles se base sur l'étude des divers médicaments ayant différents mécanismes d'action, ce qui peut difficilement représenter l'efficacité de chaque agent prokinétique (26). C'est pour cela que l'objectif du travail récent de YANG et al. (1) était d'évaluer l'effet comparatif de chaque prokinétique dans le traitement de la DF. En utilisant une méthode de comparaison indirecte au moyen d'une méta-analyse bayésienne, 25 essais cliniques comparatifs ont été inclus, avec 4.473 patients souffrant de DF traités par 6 prokinétiques différents ou un placebo. Certains prokinétiques, comme le lévosulpiride, n'ont pas été inclus dans cette étude.

Dans la figure 1, l'effet relatif de chaque médicament par rapport à son comparateur respectif est indiqué. Dans cette analyse, l'efficacité thérapeutique du métoclopramide ne s'est pas avérée significativement différente de celle de la trimébutine, du mosapride ou de la dompéridone, bien qu'elle ait été bien supérieure à celle de l'itopride et de l'acotiamide. Par ailleurs, la dompéridone a démontré être plus efficace que l'itopride et l'acotiamide.

Néanmoins, la taille relativement réduite de certaines études a pu altérer les résultats et sous-estimer l'efficacité de certains médicaments.

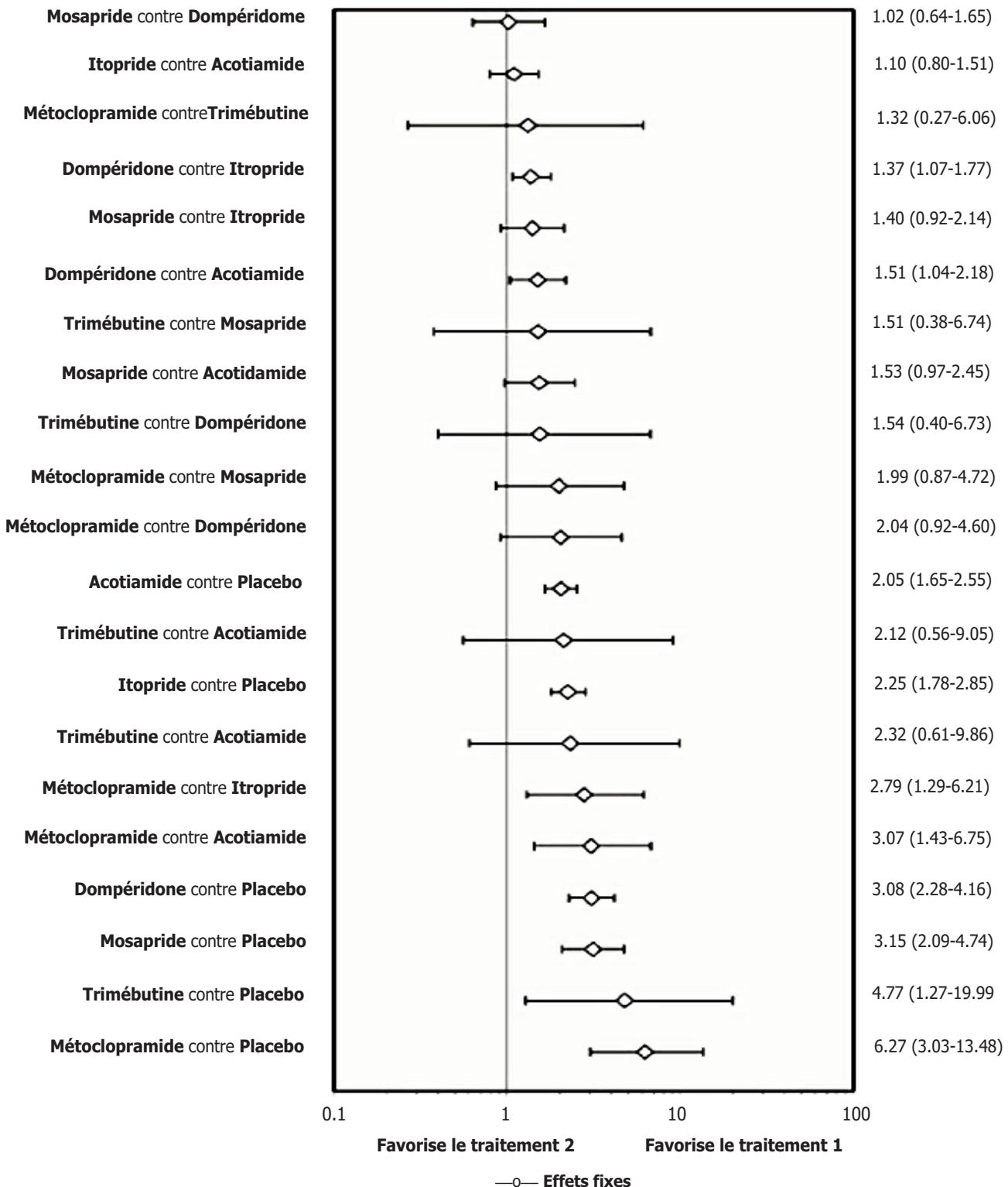
Pour évaluer l'efficacité des médicaments prokinétiques par rapport aux antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (ARH₂) et aux IPP, nous renvoyons le lecteur aux chapitres correspondants (8 et 9) de ce guide.

• Prokinétiques •

Figure 1 : Comparaisons par rapport au placebo et entre eux des différents médicaments prokinétiques disponibles

Traitement 1 contre Traitement 2

O.R. (95% C.r.I.)



Résumé et recommandations

- Chez les patients souffrant de DF, les prokinétiques améliorent les symptômes globaux, particulièrement ceux associés au SDP.
- Chez les patients souffrant de DF avec des symptômes de motilité altérée prédominants (satiété et plénitude postprandiale), les prokinétiques sont proposés comme option thérapeutique de première intention.
- Chez les patients souffrant de DF qui ne répondent pas au traitement de première intention par prokinétiques, nous suggérons l'association de ces médicaments à un IPP.
- Chez les patients souffrant de DF avec des symptômes de douleurs épigastriques prédominants, les ARH₂ seraient les seconds médicaments choisis après les IPP.
- La toxicité cardiovasculaire du cisapride limite son utilisation pour le traitement de la DF.
- La dompéridone pourrait ne pas être considérée comme le médicament de référence pour le traitement de la DF puisque son efficacité est inférieure à celle d'autres médicaments de la même famille.
- Le métoclopramide présente, de son côté, un risque important d'effets indésirables (extrapyramidaux) qui limitent son utilisation.
- La supériorité du lévosulpiride est démontrée dans le traitement de la DF par rapport à d'autres médicaments comme le métoclopramide et le cisapride.
- Les prokinétiques ayant une action périphérique et cénrale sont plus efficaces car ils ajoutent un effet antiémétique à celui qu'ils exercent sur la motilité gastro-intestinale.
- La supériorité de l'itopride est démontrée dans le traitement de la DF par rapport à d'autres médicaments comme la dompéridone et le mosapride.

Références

1. YANG YJ, BANG CS, BAIK GH, PARKET TY, SHIN SP, SUK KT et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017 Jun 26;17(1):83.
2. SERRA J. Levosulpiride in the management of functional dyspepsia and delayed gastric emptying. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(8):586-590.
3. STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2016 May;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
4. CORAZZA GR, TONINI M. Levosulpiride for dyspepsia and emesis: a review of its pharmacology, efficacy and tolerability. *Clin. Drug Invest.* 2000 (12) 151 (-62)
5. GARCÍA DE PASO-MORA J. Dispepsia funcional, aerofagia y rumiación. *RAPD.* 2017 (40) Disponible sur: <https://www.sapd.es/revista/2017/40/4/01/pdf>
6. HUANG X, LV B, ZHANG S, FAN YH, MENG NL. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012 Dec 28;18(48):7371-7.
7. MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J, DELANEY B, INNES M, FORMAN D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Systemic Review 2006; art. No:CD001960.
8. HIYAMA T, YOSHIHARA M, MATSUO K, KUSUNOKI H, KAMADA T, ITO M et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:304-10.
9. GONZÁLEZ JC. Prokinétiques. Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique Acta. *Gastroenterológica Latinoamericana.* Vol. 44 Suplemento 2. 2014
10. TALLEY NJ. Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver.* 2017 (3) 349 (-57)
11. Asociación española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Guía de práctica clínica. Dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Actualización 2011. Disponible sur http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_519_dispepsia_compl.pdf
12. ABRAHAM NS, MOAYYEDI P, DANIELS B, VELDHUYZEN VAN ZANTEN SJ. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:631-641.
13. 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(3):689-696.
14. GONZALEZ J. Levosulpirida y domperidona en el tratamiento de la dispepsia funcional: estudio comparativo. *Rev Fac Med.* 2007;30(2):146-150.
15. CORAZZA GR, BIAGI F, ALBANO O, BIANCHI PORRO G, CHELI R, MAZZACCA G et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol.* 1996;28(6):317-323.
16. DISTRUTTI E, FIORUCCI S, HAUER SK, PENSI MO, VANASIA M, MORELLI A. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:613-622.
17. SONG CW, CHUN HJ, KIM CD, RYU HS, CHOE JG, HYUN JH. Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. *Korean J Inter Med.* 1998;13(1):15-21.
18. BANG CS KIM JH, BAIK GH, KIM HS, PARK SH, KIM EJ et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan;30(1):28-42.
19. PORTINCASA P, MEARIN F, ROBERT M, PLAZAS MJ, MAS M, HERAS J. Efficacy and tolerability of cimetidine in the treatment of functional dyspepsia and delayed gastric emptying. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(10):669-76.
20. MEARIN F, RODRIGO L, PÉREZ-MOTA A, BALBOA A, JIMÉNEZ I, SEBASTIAN JJ, PATON C. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, doublemasked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(4):301-8.
21. MANSI C, BORRO P, GIACOMINI M. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(5):561-9.
22. MASCI E, SORGHI M, TOSCI E. Levosulpiride and domperidone in the treatment of reflux esophagitis: results of a double-blind study versus placebo. *Curr Ther Res* 1992;51(6):814-8.
23. MANGIAMELI A, BROGNA A, CATANZARO R, SOFIA M, BLASI A. Levosulpiride versus domperidone in the treatment of functional dyspepsia. *Clin Ter* 1994;144(2):107-14.
24. TONINI M, CIOPOLINA L, POLUZZI E, CREMA F, CORAZZA GR, DE PONTI F. Review article: Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidiopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:379-90.
25. FUMAGALLI I, HAMMER B. Cisapride versus metoclopramide in the treatment of functional dyspepsia. A double-blind comparative trial. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(1):33-7.
26. HIYAMA T, YOSHIHARA M, MATSUO K, KUSUNOKI H, KAMADA T, ITO M et al. Treatment of functional dyspepsia with serotonin agonists: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(3):304-10

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 11 - Antidépresseurs et anxiolytiques

Introduction

L'association entre la Dyspepsie Fonctionnelle (DF) et les troubles psychiatriques, particulièrement l'anxiété, la dépression et la névrose, est largement reconnue (1, 2). Les facteurs psychosociaux peuvent affecter le fonctionnement gastro-intestinal (motilité, sensibilité, fonction de barrière) à travers l'axe "cerveau-intestin", ainsi que la réponse émotionnelle au stress, la perception de sa propre santé et l'adaptation émotionnelle à la maladie (3). En outre, les symptômes peuvent déclencher des problèmes d'anxiété qui agravaient le problème physique, en établissant une relation bidirectionnelle (4).

Certains facteurs, tels qu'un possible déséquilibre psychologique, les troubles du sommeil ou la sensibilité des récepteurs sérotoninergiques pourraient être des facteurs importants dans la réponse à ces groupes de médicaments (psychotropes, anxiolytiques et antidépresseurs) pour le traitement de la DF. En fait, une étude portant sur 40 patients souffrant de DF a montré qu'au bout d'un mois de traitement par de la fluoxétine, les symptômes s'amélioraient significativement chez les patients dépressifs ($p < 0,05$), mais pas du tout chez les patients non-dépressifs (5). On a aussi observé que, les patients chez qui le traitement par les antisécrétoires ou les prokinétiques ne donnait pas du tout un bon résultat, ces médicaments (psychotropes, anxiolytiques et antidépresseurs) pouvaient s'avérer efficaces (6).

Les psychotropes tels que les antidépresseurs tricycliques (p. ex. imipramine, amitriptyline) et tétracycliques (p. ex. mianséristine, mirtazapine), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (par ex. paroxétine, escitalopram, sertraline) et de la sérotonine et noradrénaline (p. ex. venlafaxine), les agonistes du récepteur 5-hydroxytryptamine-1 (p. ex. buspirone) et les benzamides (p. ex. sulpiride, lévosulpiride), possèdent, outre des propriétés qui modifient la douleur et des effets bénéfiques sur l'humeur, des effets sur la fonction motrice gastrique parmi lesquels un meilleur confort et une meilleure détente gastrique. Les critères de Rome IV (7) mentionnent déjà particulièrement ce sujet, en soulignant que l'utilisation des psychotropes dans le cadre de la DF pourrait être associée à une amélioration significative des symptômes par rapport au placebo, en raison de l'action prokinétique de certains médicaments comme le lévosulpiride. C'est pour cela que ces médicaments ont été proposés comme traitement potentiel de la DF, bien que les évaluations de leur efficacité aient été entravées par le peu d'essais cliniques comparatifs ; ainsi, les guides cliniques n'ont jusqu'à présent que souligné le manque de données qui pourraient étayer leur utilisation (8).

Efficacité des psychotropes sur la DF

Méta-analyse

Diverses méta-analyses ont examiné l'efficacité de ce groupe de médicaments dans le cadre du traitement de la DF. Un travail ayant analysé 13 études cliniques comparatives qui évaluaient les

psychotropes et 1.241 patients, concluait que les antipsychotiques (tels que le sulpiride et le lévosulpiride) et les antidépresseurs tricycliques (tels que l'amitriptyline et l'imipramine), entraînaient un bénéfice clinique par rapport au placebo, bien qu'il existait un risque plus important d'événements indésirables associés à ces médicaments (8). Aucun bénéfice n'a cependant été observé par rapport au placebo avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ni de la norépinéphrine. Cette méta-analyse a souligné l'hétérogénéité significative entre les études et un possible biais de publication. Une analyse de sensibilité a donc été effectuée à l'aide d'un modèle d'effets fixes, suite à laquelle les résultats se sont avérés identiques.

Dans une autre méta-analyse, HOJO et al. (9) ont inclus 9 études dans lesquelles l'effet significatif dans l'amélioration des symptômes de DF avait été démontré avec les psychotropes. Les observations issues de ce travail suggèrent que les médicaments qui procurent un soulagement des symptômes sont ceux qui sont dotés d'un effet antidépresseur et anxiolytique, alors que les médicaments qui n'ont qu'un effet antidépresseur ne sont pas efficaces.

D'autres méta-analyses antérieures ont montré aussi des bénéfices avec des psychotropes dans le cadre du traitement de la DF :

- JACKSON et al. (10), en 2000, ont trouvé que les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, désipramine, diansérine, clomipramine) avaient été employés avec succès dans le traitement de différents troubles fonctionnels gastro-intestinaux.
- Par la suite, HOJO et al. (11) ont publié une méta-analyse dans laquelle ils ont inclus des agents antidépresseurs et anxiolytiques (lévosulpiride, amitriptyline, miansérine, clomipramine, fluoxétine, médazépam et traitements associés) et ils ont souligné que dans 11 des 13 études ($n = 1.717$) on observait une amélioration symptomatique avec ces

médicaments. La plus grande limitation de cette méta-analyse fut la définition de la DF dans différentes études et la possible existence d'un biais de publication, ce qui pourrait avoir surestimé le bénéfice observé.

- Par la suite, PASSOS et al. (12) ont publié une méta-analyse de 7 études : 4 essais cliniques randomisés (un avec l'amitriptyline et trois avec le lévosulpiride) et trois études ouvertes (lévosulpiride, fluoxétine et tandospirone) avec un total de 337 patients. Un bénéfice peu significatif fut observé avec ces médicaments par rapport aux médicaments prokinétiques, mais celui-ci fut significatif par rapport aux médicaments antisécrétaires. Cette méta-analyse avait pourtant des limites relatives au nombre d'études prises en compte et elle ne présentait pas une analyse de qualité des études incluses.

Essais cliniques

Les données des psychotropes en ce qui concerne la DF se limitent à de petites études avec quelques-uns de ces médicaments (6, 13-17).

Antidépresseurs tricycliques et tétracycliques

L'amitriptyline ralentit la vidange gastrique des solides et, bien qu'elle ne semble pas affecter significativement la vidange gastrique ni la satiété, elle peut être efficace dans la réduction des nausées après l'ingestion d'une charge liquide hypocalorique (18). L'essai clinique randomisé le plus important réalisé à ce jour comprenait 292 patients assignés de manière aléatoire à de l'amitriptyline, de l'escitalopram ou un placebo. L'étude a conclu que l'amitriptyline était efficace chez les patients souffrant de douleurs épigastriques mais pas chez ceux qui présentaient un retard de la vidange gastrique (19). Dans deux essais cliniques randomisés (20, 21) avec un total de 44 patients souffrant de DF, on a observé une réduction

significative des symptômes dyspeptiques, étant plus importante chez les patients pour qui le traitement par mosapride et famotidine avait échoué (6). Un autre antidépresseur tricyclique, le mélétracem, associé à l'antipsychotique flupentixol, améliora les symptômes de dyspepsie et la qualité de vie chez les patients souffrant de DF, manifestement en dehors de ses effets antidépresseurs ou anxiolytiques (22). Pour ce qui est de la mirtazapine, un essai randomisé contrôlé contre placebo (16) a établi une amélioration significative de la satiété précoce, de la qualité de vie, de l'anxiété gastro-intestinale, de la tolérance aux nutriments et de la perte de poids chez les patients souffrant de DF. Enfin, la miansérine semble aussi améliorer les symptômes de dyspepsie dans les essais cliniques randomisés (13, 23), bien que ceux-ci puissent être affectés par un haut pourcentage de fatigue.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline

Chez les individus sains, la paroxétine et la venlafaxine ont des effets sur le tractus gastro-intestinal supérieur (la première accélère le transit solide et la seconde semble favoriser la modulation du volume gastrique postprandial) (24). Pourtant, peu d'essais cliniques ont évalué leur efficacité. Dans un essai clinique randomisé en double aveugle sur 160 patients souffrant de DF (14), la venlafaxine n'a pas été plus efficace que le placebo. Par ailleurs, dans une étude ouverte de 40 patients souffrant de DF, la fluoxétine a montré une certaine amélioration des symptômes globaux de dyspepsie ($p < 0,05$), alors que dans un autre essai portant sur 193 patients souffrant de DF (17), la sertraline n'a montré qu'un certain effet sur l'amélioration des symptômes globaux. Par ailleurs, l'étude récente de TALLEY et al. (19) qui comparait l'amitriptyline avec l'escitalopram et un placebo,

a montré un bénéfice clinique avec l'amitriptyline, mais pas avec l'escitalopram, dans l'amélioration des symptômes de DF.

Médicaments sérotoninergiques

La buspirone est un médicament anxiolytique avec une action sur la motilité gastrique. Il agit comme agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A (25). Un essai clinique randomisé croisé contre placebo a démontré l'efficacité du traitement par buspirone pendant 4 semaines dans l'amélioration des symptômes de la DF (17). Un autre agoniste sélectif du 5-HT1A, la tandospirone, a été évalué dans une étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée par placebo. La proportion de patients répondants a été significativement plus grande avec la tandospirone qu'avec le placebo, et on a observé une amélioration significative dans les symptômes globaux, ainsi que dans la douleur et la gêne abdominale, au bout de 4 semaines de traitement (26).

Le lévosulpiride est un benzamide qui, outre son utilisation comme antidépresseur et anti-psychotique, a un effet prokinétique par le blocage des récepteurs inhibiteurs de la dopamine D2 et, de plus, agit comme agoniste des récepteurs 5-HT1A (27). Son efficacité dans l'amélioration des symptômes de dyspepsie a été démontrée dans de nombreux essais cliniques (28-33).

Traitements psychologiques

Puisqu'on constate une association entre la DF, le stress psychosocial et divers facteurs psychopathologiques, on peut s'attendre à ce que la thérapie psychologique contribue à améliorer la symptomatologie de ces patients. On a proposé diverses mesures qui pourraient être utiles, comme le "biofeedback", la gestion du stress et la thérapie cognitive, bien qu'en réalité ces thérapies soient limitées à des cas réfractaires au traitement conventionnel (34).

Une révision Cochrane a analysé l'efficacité des traitements psychologiques de la DF et a observé une amélioration des symptômes dans toutes les études et thérapies analysées (thérapie de groupe, thérapie cognitive, thérapie de soutien, hypnothérapie/thérapie de soutien/ranitidine) et l'effet a été maintenu à long terme. On a identifié que quatre études, toutes elles analysant un échantillon de population réduit, mais celles-ci ont employé des techniques statistiques pour ajuster les différences entre les groupes d'étude à la base. L'évaluation GRADE pour des groupes spécifiques d'antidépresseurs et anxiolytiques était conditionnée par le faible nombre d'études, une taille réduite de l'échantillon et leurs limites intrinsèques (35).

Dans la récente révision de MOAYYEDI et al., les 12 essais cliniques randomisés (avec 1.563 patients souffrant de DF) ont montré un bénéfice statistiquement significatif du traitement psychologique par rapport au traitement de contrôle. Les interventions les plus fréquemment utilisées ont été la thérapie cognitive-comportementale et d'autres formes de psychothérapie. Bien que l'effet de la thérapie observé dans ces études soit important en termes de réduction des symptômes, il faut noter que la qualité des études est faible, et qu'il existe une hétérogénéité entre elles. La recommandation de ce groupe de travail est donc conditionnelle et suggère que cette thérapie soit offerte quand le patient ne répond pas à la thérapie conventionnelle (36).

Résumé et recommandations

- Les antidépresseurs et/ou anxiolytiques peuvent être recommandés chez les patients souffrant de DF pour qui les traitements de première intention ne sont pas efficaces, et particulièrement si le patient présente des facteurs de risque de maladie psychiatrique.
- Les antidépresseurs tricycliques présentent un bénéfice probable chez les patients souffrant de DF.
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline semblent présenter un bénéfice limité/peu probable, bien que les résultats soient contradictoires et varient selon le médicament.
- Les médicaments sérotoninergiques avec un effet antidépresseur présentent un bénéfice assez probable dans la DF.
- L'utilisation des psychotropes pourrait être associée à une amélioration significative des symptômes par rapport au placebo, en raison de l'action prokinétique de certains médicaments, tels que le lévosulpiride.
- Les thérapies psychologiques peuvent être utiles dans les cas réfractaires au traitement conventionnel.

Références

1. GATHAIYA N, LOCKE GR 3RD, CAMILLERI M, SCHLECKET CD, ZINSMEISTER AR, TALLEY NJ. Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:922-e69.
2. HENNINGSEN P, ZIMMERMANN T, SATTEL H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med.* 2003;65:528-33.
3. DROSSMAN DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016 Feb. pii: S0016-5085(16)00223-7.
4. KOLOSKI NA, JONES M, KALANTAR J, WELTMAN M, ZAGUIRRE J, TALLEY NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut.* 2012; 61:1284-90.
5. WU CY, CHOU LT, CHEN HP, CHANG CS, WONG PG, CHEN GH. Effect of fluoxetine on symptoms and gastric dysrhythmia in patients with functional dyspepsia. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(49):278-83.
6. OTAKA M, JIN M, ODASHIMA M, MATSUHASHI T, WADA I, HORIKAWA Y et al. New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline. *Aliment Pharmacol Ther.*

• Antidépresseurs... •

- 2005;21:42-6.
- 7. STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al.** Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1380-92.
- 8. FORD AC, LUTHRA P, TACK J, BOECKXSTAENS GE, MOAYYEDI P, TALLEY NJ.** Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017 Mar;66(3):411-20.
- 9. HOJO M, NAGAHARA A, ASAOKA D, SHIMADA Y, SASAKI H, MATSUMOTO K et al.** A systematic review of the effectiveness of anti-anxiety and antidepressive agents for functional dyspepsia. *Intern Med*. 2017 Dec;56(23):3127-33.
- 10. JACKSON 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.
- 11. HOJO M, O'MALLEY PG, TOMKINS G, BALDEN E, SANTORO J, KROENKE K.** Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or anti-depressive agents: systematic review. *J Gastroenterol*. 2005;40(11):1036-42.
- 12. PASSOS MDO C, DURO D, FREGNI F.** CNS or classic drugs for the treatment of pain in functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Pain Physician*. 2008;11(5):597-609.
- 13. TANUM L, MALT UF.** A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with mianserin. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:318-25.
- 14. VAN KERKHOVEN LA, LAHEIJ RJ, APARICIO N, DE BOER WA, VAN DEN HAZEL S, TAN AC et al.** Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:746-52.
- 15. TACK J, JANSSEN P, MASAOKA T, FARRÉ R, VAN OUDENHOVE L.** Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1239-45.
- 16. TACK J, LY HG, CARBONE F, VANHEEL H, VANUYTSEL T, HOLVOET L et al.** Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:385-92.
- 17. TAN VP, CHEUNG TK, WONG WM, PANG R, WONG BCY.** Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol*. 2012;18:6127-33.
- 18. BOURAS EP, TALLEY NJ, CAMILLIERI M, BURTON DD, HECKMAN MG, CROOK JE et al.** Effects of amitriptyline on gastric sensorimotor function and postprandial symptoms in healthy individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2043-50.
- 19. TALLEY NJ, LOCKE GR, SAITO YA, ALMAZAR AE, BOURAS EP, HOWDEN CW et al.** Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2015;149:340-9.e2.
- 20. MERTZ H, FASS R, KODNER A, YAN-GO F, FULLERTON S, MAYER EA.** Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 1998 (160)
- 21. BRAAK B, KLOOKER TK, WOUTERS MM, LEI A, VAN DEN WIJNGAARD RM, BOECKXSTAENS GE.** Randomized clinical trial: the effects of amitriptyline on drinking capacity and symptoms in patients with functional dyspepsia, a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(6):638-48.
- 22. HASHASH JG, ABDUL-BAKI H, AZAR C, ELHAJJ II, EL ZAHABI L, CHAAR HF et al.** Clinical trial: a randomized controlled cross-over study of flupentixol + melitracen in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(11):1148-55.
- 23. LOLDRUP D, LANGEMARK M, HANSEN HJ, OLESEN J, BECH P.** Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. A placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989 (1)
- 24. CHIAL HJ, CAMILLERI M, BURTON D, THOMFORDE G, OLDEN KW, STEPHENS D.** Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284(1):G130-7.
- 25. VAN OUDENHOVE L, KINDT S, VOS R, COULIE B, TACK J.** Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(11-12):1326-33.
- 26. MIWA H, NAGAHARA A, TOMINAGA K, YOKOYAMA T, SAWADA Y, INOUE K et al.** Efficacy of the 5-HT1A agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(11):2779-87.
- 27. TONINI M, CIPOLLINA L, POLUZZI E, CREMA F, CORAZZA GR, DE PONTI F.** Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(4):379-90.
- 28. SONG CW, CHUN HJ, KIM CD, RYUET HS, CHOE JG, HYUN JH.** Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. *Korean J Inter Med*. 1998;13(1):15-21.
- 29. DISTRUTTI E, FIORUCCI S, HAUER SK, PENSI MO, VANASIA M, MORELLI A.** Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:613-22.
- 30. GONZALEZ J.** Levosulpirida y domperidona en el tratamiento de la dispepsia funcional: estudio comparativo. *Rev Fac Med*. 2007;30(2):146-50.
- 31. CORAZZA GR, BIAGI F, ALBANO O, BIANCHI PORRO G, CHELI R, MAZZACCA G et al.** Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol*. 1996;28(6):317-23.
- 32. SERRA J.** Levosulpiride in the management of functional dyspepsia and delayed gastric emptying. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(8):586-90.
- 33. SINGH H, BALA R, KAUR K.** Efficacy and Tolerability of levosulpiride, domperidone and metoclopramide in patients with non-ulcer functional dyspepsia: a comparative analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2015;9(4):FC09-12.
- 34. TOBON S et al.** Psychological treatment of functional dyspepsia: a critical analysis. *Terapia Psicologica*. 2003;22(2):173-82. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/288952465_Tratamiento_psicologico_de_la_dispepsia_funcional_un_analisis_critico.
- 35. OVIEDO C.** Antidepresivos y ansiolíticos. Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2014; 44 (2):S47-50.
- 36. MOAYYEDI PM, LACY BE, ANDREWS CN, ENNS RA, HOWDEN CW, VAKIL N.** ACG and CAG Clinical Guideline: Management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):988-1013.

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 12 - Traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*

Introduction

Le risque de souffrir de Dyspepsie Fonctionnelle (DF) augmente après une gastro-entérite aiguë due à des bactéries, des virus ou des protozoaires (1), la dyspepsie faisant suite à une infection est donc considérée comme une possible manifestation clinique (2-4). Parmi les agents infectieux impliqués dans la DF, *Helicobacter pylori* est particulièrement important. On observe que l'infection par *Helicobacter pylori* est impliquée dans un pourcentage élevé de cas de DF (5), et il est généralement admis que cette bactérie a un lien étroit avec cette maladie (6).

L'infection par *Helicobacter pylori* affecte un pourcentage élevé de la population mondiale. Outre son implication dans la DF, elle est associée à d'autres maladies digestives comme l'ulcère péptique et le cancer gastrique. Le diagnostic et un traitement appropriés sont donc importants dans la pratique clinique (7).

Dans les pays en voie de développement, la prévalence de l'infection par *Helicobacter pylori* est plus importante chez les sujets jeunes que dans les pays développés (8, 9). En Afrique, la prévalence globale se situe autour de 70% ; on estime qu'elle s'acquiert dans l'enfance, qu'elle est significativement plus répandue chez les femmes et qu'elle persiste tout au long de la vie. Par ailleurs, malgré son éradication, la réinfection est fréquente, particulièrement dans les zones endémiques (10). C'est pour cela qu'il est important de définir les facteurs épidémiologiques qui seraient associés à l'infection afin de l'éradiquer et de mettre en œuvre les mesures appropriées à sa prévention et son contrôle (11).

L'infection par *Helicobacter pylori* et la dyspepsie fonctionnelle

Comme on l'a vu et comme on le verra dans les différents chapitres de ce guide, la prise en charge de la DF cible fondamentalement la résolution des symptômes en abordant ses mécanismes pathogéniques. Mais en cas d'infection évidente par *Helicobacter pylori*, le seul traitement pouvant changer le cours naturel de la DF est son éradication (12-15).

Comme mentionné dans les critères de Rome IV, le bénéfice clinique statistiquement significatif de l'éradication de *Helicobacter pylori* est évident chez les patients souffrant de dyspepsie chronique, au-delà du fait que l'impact économique suggère qu'il s'agit de la stratégie la plus rentable chez les patients infectés.

Divers essais cliniques randomisés, revues systématiques et méta-analyses ont démontré que le traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* est supérieur au placebo et à d'autres thérapies conventionnelles, et qu'il entraîne une amélioration symptomatique chez les patients souffrant de DF à moyen et long terme (6 à 12 mois) (16-19). Lors de l'analyse de groupes de population, on a décrit une réponse symptomatique plus prononcée au sein des populations à forte prévalence de

Helicobacter pylori, et bien que les souches soient en général différentes, une méta-analyse récente démontre une amélioration similaire en Asie, en Europe et en Amérique (16).

Les consensus de Kyoto et de Rome considèrent pour cette raison que dans le cas de patients souffrant de dyspepsie et infectés par *Helicobacter pylori* qui répondent pendant 6 mois ou davantage à un traitement d'éradication, il s'agit d'une manifestation différente de la DF, qui se définirait comme une dyspepsie secondaire ou associée à *Helicobacter pylori* (20, 21). Alors que si le traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* n'était pas efficace, il s'agirait d'une DF.

Il existe diverses techniques validées pour la détection de *Helicobacter pylori*, utiles tant pour le diagnostic que pour évaluer la réponse au traitement. Mais toutes ne sont pas disponibles dans toutes les régions géographiques. Dans une étude transversale de BOSSALI et al. (22) menée au Congo (Brazzaville et Pointe-Noire) en 2015, on disposait de sérologie, histologie, test rapide à l'uréase de biopsie gastrique et dépistage de l'antigène dans les selles, mais pas de culture (ce qui entrave

l'étude de la sensibilité antibiotique), ni de réaction en chaîne de la polymérase, ni du test à l'urée marquée au ¹³C dans l'air expiré. Dans cette situation, une stratégie "analyser et traiter" pourrait constituer une approche rentable pour le diagnostic et le traitement de la DF, particulièrement dans les pays à forte prévalence de l'infection (23).

Eradication de *Helicobacter pylori* et résistance antibiotique

Bien que plusieurs recommandations de traitement aient été proposées pour l'éradication de *Helicobacter pylori*, le régime thérapeutique idéal pour traiter cette infection n'est pas clairement établi. Dans les pays occidentaux, le traitement de première intention consiste en l'association d'un Inhibiteur de la Pompe à Protons (IPP) à deux de ces trois antibiotiques : amoxicilline, clarithromycine et méthronidazole (24). Toutefois, les taux de résistance de *Helicobacter pylori* à ces antibiotiques ont augmenté de manière importante (25-27) comme le décrit le travail de GHOTASLOU et al. (28) (Tableau 1).

Tableau 1 : Taux de résistance aux antibiotiques sur les différents continents

Région	n	Cla	Amo	Met	Tet	Lev	Rif	Fur
		%	%	%	%	%	%	%
Asie	23748	27,46	23,61	46,57	7,38	25,28	12,45	23
Amérique du Sud	587	12,88	6,56	52,85	0	21,23	NS	0
Amérique du Nord	818	30,8	2	30,5	0	19	NS	NS
Europe	26024	22,11	0,35	31,19	1,15	14,19	1	NS
Afrique	831	5,46	40,87	75,02	50	15	NS	NS
Total	52008	19,74	14,67	47,22	11,70	18,94	6,75	11,5

Amo : Amoxicilline ; **Cla** : Clarithromycine ; **Met** : Métronidazole ; **Tet** : Tétracycline ; **Lev** : Lévofoxacine ; **Rif** : Rifabutine ; **Fur** : Furazolidone ; **n** : Nombre ; **NS** : Non Signalé

Ces nouvelles résistances ont entraîné une diminution de l'efficacité du traitement, avec des taux de guérison insuffisants, de l'ordre de 50 à 70% (22), alors qu'on considère aujourd'hui qu'un traitement efficace doit atteindre l'éradication chez au moins 90% des patients (7). La tendance actuelle est par conséquent d'utiliser une quadrithérapie séquentielle ou une thérapie basée sur le bismuth au lieu de la trithérapie pour l'éradication de *Helicobacter pylori* (29).

En Afrique subsaharienne cependant, malgré la forte prévalence de l'infection par *Helicobacter pylori*, on observe une large utilisation des trithérapies, qui pourrait s'expliquer par les faibles connaissances des médecins généralistes et le coût élevé de la quadrithérapie. Par ailleurs, les trithérapies à bases de clarithromycine sont encore efficaces dans certains pays d'Afrique subsaharienne, notamment le Sénégal, du fait d'une faible résistance de *Helicobacter pylori* à cet antibiotique. Dans l'étude susmentionnée de BOSSALI et al. (22), le protocole thérapeutique prédominant consistait en un IPP + amoxicilline + clarithromycine pendant 5 jours, puis un IPP + amoxicilline + métronidazole pendant 5 jours supplémentaires. Mais bien que la séroprévalence soit élevée, aucun cas de prescription de quadrithérapie au bismuth n'a été identifié. Il y a peu d'études sur l'efficacité de ces trithérapies et leurs résultats sont contradictoires. Malgré les bons résultats de FALL et al. en matière d'efficacité et de tolérance avec l'oméprazole, l'amoxicilline et la clarithromycine chez les patients sénégalais (30), DOFFOU et al. constatent de faibles taux d'éradication de *Helicobacter pylori* lors de l'évaluation de trois trithérapies basées sur un IPP (oméprazole) et trois antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine et métronidazole) dans une étude prospective menée dans un centre hospitalier d'Abidjan, en Côte d'Ivoire (26).

Recommandations thérapeutiques pour l'éradication de *Helicobacter pylori* (7, 31-33)

A. Le traitement de première intention

Il dépendra du taux de résistance aux antibiotiques :

Trithérapie classique (IPP + clarithromycine + amoxicilline). Ce traitement est déconseillé dans les guides de bonnes pratiques cliniques et son utilisation devrait se limiter à des zones où la résistance à la clarithromycine est inférieure à 15%, ou bien là où une efficacité supérieure à 90% a été documentée dans la pratique clinique. Il faut tenir compte de la grande variabilité entre les pays d'un même continent et même entre les régions d'un même pays.

Thérapie séquentielle (IPP + amoxicilline 5 jours, puis IPP + clarithromycine et métronidazole les 5 jours suivants). Sa perte d'efficacité a été démontrée avec le temps et elle n'est pas supérieure à la trithérapie pendant 14 jours, elle n'est donc pas recommandée.

Quadrithérapie sans bismuth (IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole). Son efficacité dépendra du taux de souches de *Helicobacter pylori* résistantes à la clarithromycine et au métronidazole (34). On peut l'optimiser en utilisant les IPP à doses élevées et pendant 14 jours.

Quadrithérapies au bismuth (IPP + bismuth + tétracycline + métronidazole). Pendant 10 à 14 jours, elle pourrait constituer une alternative comme traitement d'éradication de première intention. Cette option thérapeutique est particulièrement indiquée chez les patients allergiques à la pénicilline.

Autres quadrithérapies au bismuth :

- IPP + bismuth + deux antibiotiques disponibles localement (p. ex., clarithromycine et métronidazole). L'ajout du bismuth aux antibiotiques a un effet synergique sur la

- résistance aux antibiotiques.
- Trithérapie classique (IPP + clarithromycine + amoxicilline) + bismuth pendant 14 jours. Efficace et économique.

B. Le traitement de deuxième intention

En cas d'échec du traitement de première intention par clarithromycine ou quadrithérapie au bismuth (IPP + bismuth + tétracycline + métronidazole), on recommande une trithérapie ou une quadrithérapie comprenant du lévofloxacine (IPP + amoxicilline + lévofloxacine + bismuth). Cependant, dû à la possible complexité d'une quadrithérapie au bismuth, au cours des dernières années on préfère recommander une trithérapie de seconde intention constituée d'IPP + amoxicilline + lévofloxacine. Celle-ci a permis de constater une plus grande efficacité en matière d'éradication et un taux inférieur

d'effets indésirables, bien que son efficacité soit encore inférieure à 80% (31, 35).

Bien que les résultats préalables de la quadrithérapie classique au bismuth (IPP + bismuth + tétracycline + métronidazole) en traitement de seconde intention n'aient pas été optimaux, certains travaux ont démontré de meilleurs résultats avec des thérapies prolongées sous des dosages plus stables ; on peut donc prendre en compte cette option (31, 36, 37).

D'autres stratégies, avec des résultats prometteurs, ont été conçues pour affronter les souches multirésistantes (à la clarithromycine, au lévofloxacine et au métronidazole) avec des directives quadruples : IPP + bismuth + deux antibiotiques à choisir entre amoxicilline, métronidazole, tétracycline et furazolidone (38, 39).

Résumé et recommandations

- On recommande que le pourcentage d'éradication de *Helicobacter pylori* soit d'au moins 90% pour considérer le traitement comme efficace.
- La trithérapie classique (IPP + clarithromycine + amoxicilline) n'est pas conseillée comme traitement de première intention sauf dans des zones où la résistance à la clarithromycine est inférieure à 15%, ou celles où la pratique clinique a démontré une efficacité supérieure à 90%.
- Actuellement, on ne recommande pas non plus la thérapie séquentielle (IPP + amoxicilline 5 jours, puis IPP + clarithromycine et métronidazole les 5 jours suivants).
- La quadrithérapie sans bismuth (IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole) peut être recommandée comme traitement de première intention, en tenant toujours compte du taux de souches de *Helicobacter pylori* résistantes à la fois à la clarithromycine et au métronidazole.
- La quadrithérapie sans bismuth peut être optimisée en utilisant les IPP à des doses élevées et pendant 14 jours.
- La quadrithérapie au bismuth (IPP + bismuth + tétracycline + métronidazole) pendant 10 à 14 jours, pourrait constituer une alternative en première intention. Cette option thérapeutique est particulièrement indiquée chez les patients allergiques à la pénicilline.
- Après l'échec d'un premier traitement comprenant de la clarithromycine ou d'une quadrithérapie au bismuth, on recommande une trithérapie au lévofloxacine (IPP + amoxicilline + lévofloxacine) ou de préférence une quadrithérapie au bismuth.

Références

1. **FUTAGAMI S, ITOH T, SAKAMOTO C.** Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:177-88.
2. **STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al.** Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* 2016 May;150(6):1380-92.
3. **CORSETTI M, FOX M.** The management of functional dyspepsia in clinical practice: what lessons can be learnt from recent literature? *F1000 Res.* 2017 Sep 28;6:1778.
4. **TACK J, DEMEDTS I, DEHONDT G, CAENEPEEL P, FISCHLER B, ZANDECKI M et al.** Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2002;122:1738-47.

• Traitement d'éradication... •

- 5. MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J.** Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD002096.
- 6. SUZUKI H, MOAYYEDI P.** *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:168-74.
- 7. GISBERT JP, MOLINA-INFANTE J, AMADOR J, BERMEJO F, BUJANDA L, CALVET X et al.** IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec; 39 (10):697-721.
- 8. POUNDER RE, NG D.** The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1995;9(2):33-9.
- 9. HUNT RH, XIAO SD, MEGRAUD F, LEON-BARUA R, BAZZOLI F, VAN DER MERWE S et al.** *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2011 Sep;20(3):299-304.
- 10. ARCHAMPONG TN, ASMAH RH, WIREDU EK, GYASI RK, NKRUMAH KN, RAJAKUMAR K.** Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic Ghanaian patients. *Pan Afr Med J*. 2015 Feb;20:178.
- 11. ABEBAW, KIBRET M, ABERA B.** Prevalence and risk factors of *H. pylori* from dyspeptic patients in northwest Ethiopia: a hospital based cross-sectional study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(11):4459-63.
- 12. TALLEY NJ.** Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy. *Gut and Liver*, Vol. 11 (3) 2017 May;349-57.
- 13. ZALA AV, WALKER MM, TALLEY NJ.** Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20:221-33.
- 14. MOSHIREE B, BARBOZA J, TALLEY N.** An update on current pharmacotherapy options for dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:1737-53.
- 15. LACY BE, TALLEY NJ, LOCKE GR 3RD, BOURAS EP, DIBAISE JK, EL-SERAG HB et al.** Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:3-15.
- 16. ZHAO B, ZHAO J, CHENG WF, SHI WJ, LIU W, PAN XL et al.** Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: A meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):241-7.
- 17. KIM SE, PARK YS, KIM N, KIM MS, JO HJ, SHIN CM et al.** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013 Apr;19(2):233-43.
- 18. DU LJ, CHEN BR, KIM JJ, KIM S, SHEN JH, DAI N et al.** *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar;22(12):3486-95.
- 19. SUZUKI H.** The Application of the Rome IV Criteria to Functional Esophagogastrroduodenal Disorders in Asia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jul;23(3):325-33.
- 20. SUGANO K, TACK J, KUIPERS EJ, GRAHAM DY, EL-OMAR EM, MIURA S et al.** Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64:1353-67.
- 21. SUZUKI H, MORI H.** *Helicobacter pylori*: *Helicobacter pylori* gastritis--a novel distinct disease entity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 (556)
- 22. BOSSALI F, DEBY G, AHOUI-APENDI CR, NDOLO D, NDZIESSI G, ATIPO-IBARA BI et al.** Etude de la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori* dans les villes de Pointe-Noire et de Brazzaville en 2015. *Annales de l'Université Marien NGOUABI*. 17 (1) 1 (-9)
- 23. GISBERT JP, CALVET X.** *Helicobacter pylori* "Test-and-Treat" Strategy for Management of dyspepsia: A Comprehensive Review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013 Mar;4:e32.
- 24. GÓMEZ RODRÍGUEZ BJ, CASTRO LARIA L, ARGÜELLES ARIAS F, CASTRO MÁRQUEZ C, CAUNEDO ÁLVAREZ A, ROMERO GÓMEZ M.** Erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia cuádruple con bismuto en pacientes naïve y fracasos previos: experiencia en la práctica clínica real. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(8):552-8.
- 25. SAFAVI M, SABOURIAN R, FOROUOMADI A.** Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases*. 2016;4(1):5-19.
- 26. LV ZF, WANG FC, ZHENG HL, WANG B, XIE Y, ZHOU XJ et al.** Meta-analysis: Is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for *Helicobacter pylori* infection? *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2522-33.
- 27. MEGRAUD F, COENEN S, VERSPORTEN A, KIST M, LOPEZ-BREA M, HIRSCHL AM et al.** Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*.2013;62(1):34-42.
- 28. GHOTASLOU R, LEYLABADLO HE, ASL YM.** Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol*. 2015 Sep;5(3):164-74.
- 29. DOFFOU AS, ATTIA KA, BATHAIX MFY, BANGOURA AD, KISSY-ANZOUMAN YH, KOUAME HD et al.** The *Helicobacter pylori* eradication rate in a high prevalence area (West Africa): three triple therapy comparative study. *Open Journal of Gastroenterology*. 2015 (200)
- 30. FALL F, DIAGNE A, NDIAYE B, NDIAYE B, NDIAYE AR, DIOP Y et al.** Trithérapie par oméprazole, amoxicilline et clarithromycine dans la maladie ulcéreuse duodénale associée à *Helicobacter pylori* au Sénégal. *Journal Africain d'Hépato-Gastroentérologie*. 2011;5:28-32.
- 31. MOLINA-INFANTE J, CORTI R, DOWECK J, MCNICHOLL AG, GISBERT JP.** Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2017;47(1):75-85.
- 32. MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN CA, GISBERT JP, KUIPERS EJ, AXON AT et al.** European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6-30.
- 33. FALLONE CA, CHIBA N, VAN ZANTEN SV, FISCHBACH L, GISBERT JP, HUNT RH et al.** The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* Infection in adults. *Gastroenterology*. 2016; 151:51-69.
- 34. GRAHAM DY, LEE YC, WU MS.** Rational *Helicobacter pylori* therapy: Evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12, 177-186 e3. Discussion e12-e13.
- 35. MARIN AC, MCNICHOLL AG, GISBERT JP.** A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother*. 2013 (14) 843 (-61)
- 36. DELCHIER JC, MALFERTHEINER P, THIEROFF-EKERDT R.** Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40:171-7.
- 37. MULLER N, AMIOT A, LE THUAUT A, BASTUJI-GARIN S, DEFORGES L, DELCHIER JC.** Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016; 40:517-24.
- 38. LIANG X, XU X, ZHENG Q, ZHANG W, SUN Q, LIU W et al.** Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-,metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 (1) 802 (-7)
- 39. CHEN Q, ZHANG W, FU Q, LIANG X, LIU W, XIAO S, LU H.** Rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized non- inferiority trial of amoxicillin or tetracycline in bismuth quadruple therapy. *Am J Gastroenterol*. 2016 (111) 1736 (-42)

• Guide de Prise en charge de la Dyspepsie Fonctionnelle en Afrique •
• Médecine d'Afrique Noire - N°Spécial • Novembre 2019 •

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 13 - Antispasmodiques

Introduction

Les antispasmodiques (ou spasmolytiques) sont une classe thérapeutique de médicaments qui agit en diminuant le tonus des muscles lisses de l'intestin, en prévenant ou en interrompant leur contraction douloureuse et involontaire, un des mécanismes impliqués dans la genèse de la douleur des pathologies gastro-intestinales (1, 2). Ces médicaments peuvent agir à travers un mécanisme anticholinergique ou bien exercer une action directe sur le muscle lisse, et ils peuvent être utiles pour le traitement des affections gastro-intestinales comme la dyspepsie, le syndrome du l'intestin irritable (SII) ou la diverticulose.

Les anticholinergiques bloquent l'acétylcholine dans les récepteurs muscariniques (c'est pour cela qu'on les appelle aussi antimuscariniques). Selon le code de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (3), on les classe comme synthétiques avec une structure d'amine tertiaire (trimébutine, mébévérine...) ou d'ammonium quaternaire (bromure d'otilonium...). Le même système de classification ATC distingue d'autres composants pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux comme le bromure de pinavérium ou la siméticone. Une part importante de ces produits est utilisée en association avec des analgésiques (métamizole + bromure de butylscopolamine) et avec des psychotropes (chlordiazépoxide + bromure de méthyl scopolamine). Dans le traitement de la douleur causée par des spasmes, le composant spasmolytique doit être considéré comme plus important que l'analgésique. Les résultats concernant le rôle des antispasmodiques dans le traitement de la Dyspepsie Fonctionnelle (DF) sont très limités et la plupart des publications portent sur le traitement des patients atteints d'un SII associé à la DF (2).

Résultats cliniques dans le cadre des troubles gastro-intestinaux

Examens systématiques

POYNARD et al. ont publié en 1994 une méta-analyse dans laquelle ils ont passé en revue 26 essais cliniques randomisés qui étudiaient l'efficacité des relaxants du muscle lisse par rapport au placebo dans le traitement du SII (4). Tous les myorelaxants se sont avérés significativement supérieurs au placebo dans l'évaluation globale et dans le soulagement de la douleur, mais aucune différence significative n'a été observée par rapport à la constipation ou la distension abdominale. Les cinq médicaments qui ont fait preuve d'efficacité clinique pour le traitement du SII, sans effets indésirables significatifs, ont été le bromure de cimétropium, le bromure de pinavérium, la trimébutine, le bromure d'otilonium et la mébévérine. Quelques années plus tard, les mêmes auteurs ont mis à jour cette révision (5). Ils ont analysé 23 essais cliniques randomisés incluant un total de 1 888 patients, parmi lesquels 50 % ont reçu le médicament (bromure de cimétropium, butylscopolamine, mébévérine, bromure d'otilonium, bromure de pinavérium ou

trimébutine) et 50% ont reçu le placebo. De manière similaire aux résultats observés dans la méta-analyse antérieure, des différences significatives furent constatées en faveur des médicaments relaxants par rapport au placebo dans le groupe de patients qui ont eu une amélioration de leurs symptômes globaux et un soulagement de la douleur ($p < 0,001$), sans différences significatives au niveau des événements indésirables.

Dans une autre revue systématique, TACK et al. (6) ont analysé les essais cliniques randomisés comparant différents groupes de médicaments au placebo chez des patients atteints de SII. Ils ont inclus 18 essais cliniques randomisés où l'on évaluait des antispasmodiques (mébénédépine, bromure de pinavérium, bromure d'otilonium, bromure de cimétropium, trimébutine et pirenzépine). Parmi les 12 études comparées avec un placebo, neuf ont montré une amélioration significative de la douleur abdominale, trois ont confirmé une amélioration des symptômes globaux et deux de la fonction intestinale, par rapport au placebo.

Les auteurs ont souligné que la plupart des études étaient de qualité faible à intermédiaire, puisqu'elles avaient inclus un petit nombre de patients et n'utilisaient pas les critères diagnostiques de Rome. L'analyse concluait ainsi que les preuves en faveur de l'utilisation des antispasmodiques pour le traitement des douleurs abdominales étaient faibles.

Plus récemment, FORD et al. (7) ont étudié l'effet de la fibre, des antispasmodiques et de l'huile essentielle de menthe poivrée dans le traitement du SII. Ils ont analysé 22 essais cliniques randomisés ayant inclus 1.778 patients qui étudiaient 12 antispasmodiques (bromure de pinavérium, trimébutine, bromure de prifinium, scopolamine, bromure d'otilonium, dicyclovérine, mébénédépine, rocivérine + trimébutine, bromure de cimétropium, pirenzépine, propinox et alvérine) pour le traitement du SII. Lors de l'analyse de l'évaluation glo-

bale, la guérison et l'amélioration des symptômes (y compris la douleur abdominale), un bénéfice significatif était observé par rapport au placebo, malgré l'hétérogénéité des études, le biais de publication et la faible qualité des études. Les médicaments qui disposaient de plus de données étaient l'otilonium, le pinavérium, le cimétropium, la trimébutine et la scopolamine, et seule la trimébutine semblait montrer des différences par rapport au placebo.

Un examen de la Collaboration Cochrane publiée en 2011, montrait l'analyse de 29 études qui évaluaient l'efficacité des antispasmodiques parmi d'autres groupes de médicaments dans le traitement du SII (8). On observait un bénéfice des spasmolytiques par rapport au placebo dans l'amélioration des douleurs abdominales, dans l'évaluation globale et dans la notation des symptômes.

L'analyse par sous-groupes a établi des bénéfices significatifs pour le pinavérium, la trimébutine et pour la combinaison cimétropium/dicyclovérine.

Résultats cliniques dans le cadre de la dyspepsie fonctionnelle

Pirenzépine : une étude multicentrique en double aveugle (9) a comparé la pirenzépine au placebo dans le traitement de la dyspepsie non ulcéreuse chez 71 patients. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les changements dans l'ensemble des symptômes (douleurs abdominales supérieures, nausées et vomissements, satiété précoce et distension post-prandiale, éructation et pyrosis). On a pourtant observé un taux plus élevé de guérison ou d'amélioration des symptômes globaux dans le groupe traité par pirenzépine (77%) par rapport au groupe ayant reçu le placebo (61%), malgré un pourcentage plus élevé de patients présentant des effets indésirables

dans le premier groupe (37% par rapport à 17%).

Dans l'analyse de la collaboration Cochrane de MOAYYEDI et al. (10), qui a inclus 73 essais cliniques randomisés avec différents groupes de médicaments pour le traitement de la DF, une diminution des symptômes globaux sous pirenzépine par rapport au placebo a été démontré, bien que dans cette analyse seuls deux essais cliniques randomisés le comparant à un placebo aient été inclus.

Scopolamine : un essai clinique randomisé publié en 2006 (11) a évalué l'efficacité éventuelle de ce médicament chez les patients souffrant de DF sur le volume maximum de distension avant et après son administration. Parmi eux, 77% des patients souffrant de DF ont présenté une intolérance à la distension et le traitement par scopolamine a significativement amélioré le seuil de gêne (343 ± 21 ml par rapport à 421 ± 43 ml ; $p < 0,05$) et le volume maximum de distension (510 ± 36 ml par rapport à 635 ± 44 ml ; $p < 0,01$) chez 71% (10/14) des patients, ces observations suggèrent que la voie cholinergique pourrait être impliquée dans cette régulation.

Tribumétine : AKTAS et al. (12) ont évalué l'effet de la trimébutine sur la vidange gastrique en comparant 43 patients souffrant de

DF (20 d'entre eux souffrant de vidange gastrique prolongée) avec 20 volontaires sains.

L'étude a montré que l'utilisation de ce médicament réduisait la durée de la période de rétention de la nourriture dans l'estomac, bien qu'elle n'ait pas démontré que cela réduise les symptômes. Une autre étude de cas et contrôles prospectifs (13) a évalué le traitement par trimébutine chez les patients souffrant de DF et SII avec une diarrhée prédominante. Ils ont comparé les effets de la trimébutine, des probiotiques ou des deux chez les 129 patients inclus. Au bout de quatre semaines de traitement, des différences significatives ont été observées en faveur de la trimébutine dans l'amélioration de la satiété postprandiale, la satiété précoce, les douleurs abdominales et l'ensemble des symptômes. L'étude a conclu que l'utilisation de la trimébutine présentait l'avantage d'être très efficace, d'avoir un faible coût et qu'elle entraînait moins d'effets indésirables. Une autre étude portant sur des enfants et adolescents (âgés de 4 à 18 ans) souffrant de DF et SII associés (14), a démontré que le rétablissement clinique entre les patients traités par trimébutine (94,9%) était significativement plus élevé que le rétablissement spontané des patients non-traités (20,5%).

Résumé et recommandations

D'après les données disponibles, les antispasmodiques semblent efficaces et en général bien tolérés (6). Pourtant, malgré le grand nombre d'études publiées sur ces molécules, la plupart d'entre elles ont inclus peu de patients. Par conséquent, les évaluations de sécurité et de tolérance des molécules isolées chez les patients atteints de SII sont limitées et il est difficile d'en tirer des conclusions fermes. En outre, nous n'avons trouvé aucun travail récent sur ce sujet dans cette révision. C'est peut-être pour cette raison que dans la dernière édition des critères de Rome il n'y a aucune mention spécifique à ce groupe de médicaments (15).

Références

- SPILLER R, AZIZ Q, CREED F, EMMANUEL A, HOUGHTON L, HUNGIN P et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*. 2007;56:1770-98.
- HANI A. Antiespasmódicos. Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2014;44(2):S57-S60.
- WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/IDD Index. Drugs for Functional Gastrointestinal Disorders. Last updated: 2017-12-20. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A03

• Antispasmodiques... •

- 4. POYNARD T, NAVEAU S, MORY B, CHAPUT JC.** Meta-analysis of smooth-muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:499-510.
- 5. POYNARD T, REGIMBEAU C, BENHAMOU Y.** Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(3):355-61.
- 6. TACK J, FRIED M, HOUGHTON LA, SPICAK J, FISHER G.** Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome. A European perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:183-205.
- 7. FORD AC, TALLEY NJ, SPIEGEL BM, FOXX-ORENSTEIN AE, SCHILLER L, QUIGLEY EM et al.** Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2008;337:a2313.
- 8. RUEPERT L, QUARTERO AO, DE WIT NJ, VAN DER HEIJDEN GJ, RUBIN G, MURIS JW.** Bulking agents, antispas-Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10;(8):CD003460.
- 9. SMITH PM, TROUGHTON AH, GLEESON F, WALTERS J, MCCARTHY CF.** Pirenzepine in non-ulcer dyspepsia: a double-blind multicenter trial. *J Int Med Res.* 1990;18(1):16-20.
- 10. MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J, DELANEY B, INNES M, FORMAN D.** Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Data-base Syst Rev.* 2006;CD001960.
- 11. BOUIN M, LUPIEN F, RIBERDY-POITRAS M, POITRAS P.** Tolerance to gastric distension in patients with functional dyspepsia: modulation by a cholinergic and nitrenergic method. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18 (1): 63-8.
- 12. AKTAS A, CANER B, OZTURK F, BAYHAN H, NARIN Y, MENTES T.** The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med.* 1999;13(4):231-4.
- 13. ZHONG YQ, ZHU J, GUO JN, YAN R, LI HJ, LIN YH et al.** A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007;46(11):899-902.
- 14. KARABULUT GS, BEŞER OF, ERGINOZ E, KUTLU T, COKUĞRAŞ FC, ERKAN T.** The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):90-3.
- 15. STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al.** Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92.

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 14 - Relaxants fundiques

Introduction

Les relaxants fundiques agissent sur les troubles du confort digestif et de la vidange gastrique, ils cibleraient donc particulièrement le traitement du Syndrome de Détresse Postprandiale (SDP) qui, comme on l'a déjà vu, est lié à la nourriture et se présente sous forme de satiété précoce gênante et fréquente ou de plénitude postprandiale (1). Les troubles de la motilité sont liés à l'interaction de divers facteurs, parmi lesquels l'axe cerveau-intestin joue un rôle important, ainsi que le Système Nerveux Entérique (SNE), avec la capacité d'induire une activité qui reflète indépendamment les signes centraux (2). Il existe divers médicaments qui agissent sur la motilité gastro-intestinale. Nous avons déjà vu ceux inclus dans le chapitre abordant les prokinétiques, dont l'objectif est de faciliter la vidange gastrique, réduire le reflux gastro-œsophagien et améliorer le transit intestinal. Bien que certains de leurs mécanismes d'action se ressemblent car certains prokinétiques agissent aussi comme des relaxants fundiques, dans ce chapitre nous nous concentrerons en particulier sur ce groupe de médicaments dont l'objectif est de favoriser le confort gastrique par la relaxation du fundus.

Médicaments relaxants fundiques

Parmi les médicaments relaxants fundiques les plus étudiés, figurent ceux qui agissent sur les récepteurs 5-HT et les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Nous décrivons ensuite les médicaments ayant une activité sur le fundus gastrique.

Cisapride : en tant qu'agoniste 5-HT₄ il agit sur la relaxation du fundus gastrique. De plus, en tant qu'antagoniste 5-HT₃ il agit sur les nausées (3). Pourtant, ce médicament n'est pas disponible dans beaucoup de pays en raison de sa toxicité cardiovasculaire.

Mosapride : il agit sur la relaxation fundique en tant qu'agoniste 5-HT₄ et augmente la libération de l'acétylcholine au niveau du plexus myentérique, avec une action régulatrice-modulatrice sur la musculature lisse digestive et l'activité motrice et péristaltique céso-gastro-duodénale. Néanmoins, une méta-analyse a conclu qu'il n'était pas supérieur au placebo pour le traitement de la Dyspepsie Fonctionnelle (DF) ; on n'est donc pas en mesure actuellement de le recommander (3-5).

Buspirone : il s'agit d'un agent anxiolytique qui relaxe le fundus gastrique par son action sur les récepteurs 5-HT₁ réduisant les symptômes de SDP (6, 7). L'administration de buspirone s'est avérée significativement efficace sur les symptômes affectant le confort gastrique par rapport au placebo ; elle retarde aussi la vidange de liquides. Cependant, les preuves disponibles ne sont pas suffisantes pour recommander son utilisation dans le cadre du traitement de la DF.

Tandospirone : il appartient à la même classe de médicaments que la buspirone. Il a des effets anxiolytiques puisqu'il agit en bloquant la réponse sérotoninergique centrale, il améliore la

relaxation fundique et l'accommodation gastrique (6, 7). Lors de l'évaluation de son efficacité en tant qu'anxiolytique et relaxant fundique, il a été observé une amélioration significative à la fois du malaise épigastrique et de la douleur abdominale, ce qui suggère une bonne réponse chez les patients souffrant d'anxiété. Il pourrait donc être utilisé dans ce contexte bien que les preuves ne soient pas suffisantes (6, 8).

Sumatriptan : il s'agit d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ à l'effet antimigraineux, relaxant fundique et inhibiteur de la motilité antrale. On a observé dans diverses études son activité bénéfique chez les patients souffrant de DF car il rétablit le confort gastrique et améliore les symptômes de satiété précoce (9). On peut donc le considérer comme un médicament relaxant fundique efficace (1).

Mirtazapine : son effet sur la relaxation du fundus gastrique est prouvé, avec une amélioration significative par rapport au placebo de la satiété précoce, la qualité de vie, la tolérance des nutriments et la perte de poids au bout de huit semaines de traitement (6, 10).

STW 5 (Iberogast) : c'est une préparation à base de plantes avec un potentiel effet sur le fundus gastrique. Son action est multifactorielle, car elle normalise la motilité gastro-intestinale altérée, soulage l'hypersensibilité, inhibe l'inflammation, supprime l'hypersécrétion gastrique et module le microbiote. Elle a démontré son efficacité et sa sécurité d'emploi dans le traitement de la DF dans divers essais cliniques randomisés (11).

Rikkunshito : il s'agit d'une autre préparation à base de plantes ayant un potentiel effet sur le fundus gastrique, susceptible d'être induit par un effet sur les niveaux de ghréline (12). Dans les études animales, une accélération de la vidange gastrique a été observée du fait que Rikkunshito agit comme un antagoniste des

récepteurs 5-HT₃ (12). Deux essais contrôlés et randomisés ont établi son efficacité dans l'amélioration des symptômes, comme la douleur épigastrique et la plénitude postprandiale ou la satiété précoce (13).

Acotiamide (Z-338) : il s'agit d'une substance ayant des propriétés relaxantes et gastroprokinétiques du fundus, basées sur une activité procholinergique qui a démontré un effet supérieur au placebo dans l'amélioration des symptômes dyspeptiques, en particulier ceux qui sont liés au SDP (1). L'acotiamide combine les effets d'un antagoniste des récepteurs muscariniques dans le SNE et d'un inhibiteur de la cholinestérase ; il agit directement sur l'intestin et indirectement sur l'axe cerveau-intestin. Dans les études menées sur des animaux, on a observé que l'acotiamide améliore l'altération du confort gastrique induite par le stress et stimule l'activité motrice gastro-duodénale et celle du côlon. De plus, dans un test respiratoire à l'acétate marqué au ¹³C, on a observé qu'il pouvait améliorer la vidange gastrique et les symptômes de la DF. En monothérapie, on a observé une amélioration significative des symptômes du SDP (14), bien que, comme d'autres médicaments ayant une activité sur la motilité, il ne soit pas efficace dans le traitement de l'épigastralgie (6, 15-17). On a aussi évalué son activité en association avec d'autres médicaments tels que le rabéprazole ou l'ésoméprazole, et il a démontré de meilleurs résultats qu'avec n'importe lequel d'entre eux en monothérapie. Puisque chez les patients souffrant de DF la coexistence de symptômes (reflux gastro-œsophagien et syndrome de l'intestin irritable) et les comorbidités sont fréquentes, la thérapie combinée entre acotiamide et un inhibiteur de la pompe à protons peut être recommandée dans le traitement de leur maladie (12).

Résumé et recommandations

- Les relaxants fundiques sont des médicaments de choix lorsque l'augmentation du tonus du fundus gastrique est prédominante dans la pathogenèse de la DF.
- Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ seraient les médicaments de choix, bien que l'on puisse aussi recommander les préparations à base de plantes comme le STW5.
- L'acotiamide apporte des preuves scientifiques suffisantes pour être recommandé comme une option de traitement de la DF associée aux repas.
- Compte tenu de la superposition des symptômes et de la présence de comorbidités, il convient peut-être d'utiliser des traitements combinés.

Références

1. STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
2. BARREDA BOLAÑOS F. Guía Latinoamericana de Dispepsia Funcional. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2014 Vol. 44 Suplemento 2:66S-71S.
3. TALLEY NJ. Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver*. 2017;11(3):349-57.
4. AMANO T, ARIGA H, KUREMATSU A, YAMATO S, MORIOKA S, MASAKA A et al. Effect of 5-hydroxytryptamine receptor 4 agonist mosapride on human gastric accommodation. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27: 1303-1309.
5. BANG CS, KIM JH, BAIK GH, KIM HS, PARK SH, KIM EJ et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:28-42.
6. CARMONA-SÁNCHEZ R, GÓMEZ-ESCUDERO O, ZAVALA-SOLARES M, BIELSA-FERNÁNDEZ MV, COSS-ADAME E, HERNÁNDEZ-GUERRERO AI et al. Mexican consensus on dyspepsia. [Article in English, Spanish]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017 Oct - Dec;82(4):309-327.
7. TACK J, JANSSEN P, MASAOKA T, FARRÉ R, VAN OUDENHOVE L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1239-1245.
8. MIWA H, NAGAHARA A, TOMINAGA K, YOKOYAMA T, SAWADA Y, INOUE K et al. Efficacy of the 5-HT1A Agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2779-87.
9. SAKAMOTO Y, SEKINO Y, YAMADA E, HIGURASHI T, OHKUBO H, SAKAI E et al. Effect of sumatriptan on gastric emptying: a crossover study using the BreathID system. *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 14; 18 (26): 3415-9.
10. TACK J, LY HG, CARBONE F, VANHEEL H, VANUYTSEL T, HOLVOET L et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:385-92.
11. LAPINA TL, TRUKHMANOV AS. Herbal preparation STW 5 for functional gastrointestinal disorders: clinical experience in everyday practice. *Dig Dis*. 2017;35 Suppl 1:30-35.
12. YAMAWAKI H, FUTAGAMI S, WAKABAYASHI M, SAKASEGAWA N, AGAWA S, HIGUCHI K et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018 Jan;9(1):23-32.
13. ENCK P, AZPIROZ F, BOECKXSTAENS G, ELSENBURCH S, FEINLE-BISSET C, HOLTMANN G et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 3;3:17081.
14. MATSUEDA K, HONGO M, TACK J, AOKI H, SAITO Y, KATO H et al. Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia - 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:618.e173.
15. ALTAN E, MASAOKA T, FARRÉ R, TACK J. Acotiamide, a novel gastroprokinetic for the treatment of patients with functional dyspepsia: Post-prandial distress syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 6: 533-44.
16. 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 (821)
17. KUSUNOKI H, HARUMA K, MANABE N, IMAMURA H, KAMADA T, SHIOTANI A et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: Randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 (540)

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 15 - Préparations à base de plantes

Introduction

Au cours des dernières années, nous avons observé une augmentation progressive des Thérapies Complémentaires et Alternatives (TCA) qui incluent, entre autres, les traitements à base de plantes. Ces dernières font l'objet d'une plus grande attention dans la prise en charge globale des patients, en particulier pour le traitement de la Dyspepsie Fonctionnelle (DF), dans le cadre duquel diverses plantes ont été étudiées. La plupart de ces traitements sont des associations de diverses plantes étudiées et utilisées en médecine traditionnelle dans différents pays (1). Les thérapies traditionnelles à base de plantes sont souvent dépourvues d'un mécanisme d'action clairement identifié, mais elles ont fait preuve d'effets bénéfiques dans des essais cliniques (2). Il s'agit de médicaments largement utilisés dans le traitement de troubles fonctionnels gastro-intestinaux, dont la DF et le syndrome de l'intestin irritable (SII, également connu sous le nom de syndrome du côlon irritable), avec un profil d'innocuité favorable établi (3).

Bien que la littérature disponible soit limitée en raison de la recherche insuffisante en matière de méthodologie, nous disposons actuellement de résultats d'essais contrôlés et randomisés qui fournissent des preuves solides d'efficacité de ces TCA dans la prise en charge des pathologies gastro-intestinales fonctionnelles. En fait, des publications récentes suggèrent que leur utilisation est en augmentation dans le monde entier (4, 5). Dans la figure 1, on peut voir la distribution des traitements et des associations selon l'étude de LAHNER et al. (5), dans laquelle les données de 199 patients souffrant de troubles fonctionnels gastro-intestinaux ont été recueillies dans 25 cabinets de consultation en gastroentérologie. On observe dans cette étude que les TCA (particulièrement les modifications du régime alimentaire et les préparations à base de plantes) sont utilisées de préférence comme compléments d'autres thérapies.

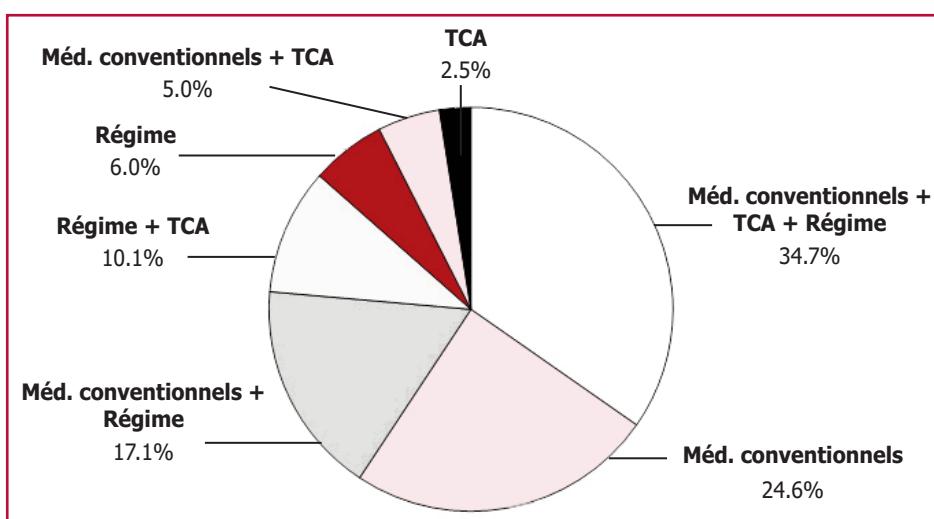


Figure 1 :

Distribution des traitements et associations utilisés dans le traitement de 199 patients atteints de troubles fonctionnels gastro-intestinaux (5)

Med : Médicament
TCA : Traitement Complémentaire et Alternatif
Régime : Régime et compléments alimentaires

• Préparation à base de plantes •

Préparations à base de plantes

La plupart des compléments à base de plantes sont des préparations à composants multiples ayant un large éventail d'effets sur la fonction gastro-intestinale, qui parfois ne sont pas tota-

lement expliqués. Cependant, dans certains cas, des résultats avérés justifient leur utilisation. Dans le tableau 1, on peut en observer certains parmi les plus connus et utilisés (4), avec des données sur les études qui confirment leur possible efficacité.

Tableau 1 : Essais cliniques randomisés sur les préparations à base de plantes pour le traitement de la dyspepsie fonctionnelle (4)

Supplément à base de plantes	n	Type d'étude	Taux de réponse au :			Valeur p	Mesures des résultats Réf.	Mécanismes d'action proposés
			Traitement	Placebo	Traitement conventionnel			
Poudre de banane séchée	45	Essai randomisé par rapport au traitement de référence	75%	-	20%	p < 0.05	Amélioration des symptômes	9 Activité antiulcérogénique Favorise la sécrétion de mucus gastrique
Curcuma longa	116	Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle contre au placebo	87%	53%	-	p = 0.003	Amélioration des symptômes	10 Augmentation de la sécrétion biliaire
Gingembre	11	Essai randomisé, en double aveugle contre au placebo				p = NS	Débit de vidange gastrique	22 Action spasmolytique Taux de vidange gastrique accru, aucun effet sur les hormones gastriques
Menthe poivrée et graines de carvi	96	Essai contrôlé randomisé	40%	22%	-	p < 0.05	Intensité de la douleur épigastrique	15 Action cholérétique et antimétéorique
Capiscum annuum	30	Essai contrôlé randomisé	60%	30%	-	p < 0.05	Amélioration des symptômes	19 Nociception viscérale gastrique réduite à travers la désensibilisation des fibres nerveuses de type C
Cynara scolymus	247	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	a	a	-	p < 0.001	Changement général des symptômes dyspeptiques et QdV (Nepean Dyspepsia Index)	26 Production accrue de bile et effets hépatoprotecteurs, effets antioxydants et antispasmodiques
Iberogast	315	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo				p < 0.05	GIS	27-32 Modulation de la fonction sensori-motrice gastrique, nociception, clairance de la bile et du suc gastrique
Rikkunshito	247	Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle contre au placebo	33,60%	23,80%	-	p = 0.04	Evaluation globale du patient	39-41 Accélération de la vidange gastrique en augmentant la concentration plasmatique de la ghéline Modulation potentielle des voies viscérales afférentes

a. Résultats exprimés en modification des symptômes par rapport aux évaluations de référence plutôt qu'en taux de réponse, par analyse de l'intention de traiter.

b. Aucune relation entre l'amélioration des symptômes et l'accélération de la vidange gastrique n'a pu être démontrée *in vivo*

c. Chez les animaux, non-confirmed chez les humains - QdV : Qualité de Vie - GIS : Score des symptômes gastro-intestinaux (de l'anglais Gastro-Intestinal Symptom Score)

Dans ce chapitre, nous développerons ceux qui nous semblent les plus efficaces sur le plan clinique, à commencer par les deux premiers qui sont pris en compte dans les recommandations des critères de Rome IV (6).

Le supplément à base de plantes ayant fait l'objet de plus de recherches dans le cadre du traitement de la DF est Iberogast (STW5), un extrait alcoolique de neufs suppléments à base de plantes (extraits liquides éthanoliques d'*Iberis amara*, racines d'angélique, fleurs de camomille, cumin, chardon-marie, feuilles de mélisse, feuilles de menthe, chélidoine, racine de réglisse) (7). Comme mécanisme d'action, la modulation de la plupart des possibles altérations sous-jacentes de la DF (4) a été proposé : l'action sur la motilité gastro-intestinale altérée (8) [dont la relaxation du fundus gastrique (6)], le soulagement de l'hypersensibilité, l'inhibition de l'inflammation, la suppression de l'hypersécrétion gastrique et la modulation du microbiote (7). Son efficacité et innocuité dans le traitement de la DF ont été évaluées dans différentes études et essais contrôlés et randomisés (4, 7). VON ARNIM et al. ont réalisé un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, auprès de 315 patients chez qui une DF a été diagnostiquée selon les critères de Rome II (9). Au bout de sept jours de sevrage, les patients ont reçu de manière aléatoire soit un traitement de huit semaines par STW5 soit un placebo. Après quatre ou huit semaines de traitement, l'amélioration des symptômes s'est avérée significativement supérieure dans le groupe sous STW5 par rapport au groupe sous placebo ($p < 0,05$). Lors de la consultation de suivi, l'absence de rechute s'est avérée plus longue chez les patients traités par STW5 par rapport aux patients qui avaient reçu le placebo, avec une tolérance générale comparable. D'autres études (10-12) ont confirmé les données de celle-ci, avec une supériorité statistique significative de STW5 par rapport au placebo. En outre, un essai contrôlé et randomisé en dou-

ble aveugle de non infériorité a comparé STW5 au cisapride chez 186 patients souffrant de DF et a établi une efficacité similaire des deux médicaments (13). Une étude de cohortes a montré une efficacité allant de comparable à supérieure du STW5 par rapport au métoclopramide, en plus d'une meilleure tolérance et d'une meilleure qualité de vie (14). L'efficacité du STW5 s'est également confirmée au cours de diverses méta-analyses et évaluations (15-18). Le niveau de preuve pour STW5 est considéré comme 1a dans le cadre de la DF et 1b pour le SII, avec une recommandation de grade A (Oxford Center for Evidence-based Medicine) (9).

Dans le cadre des médecines traditionnelles chinoises et japonaises, seule la thérapie KAMPO a récemment été évaluée de manière systématique (19). Le Rikkunshito est une préparation à base de plantes qui contient huit composants, bien que des analyses récentes révélant divers autres ingrédients aient montré que sa composition était encore plus complexe (20). Cette préparation a un potentiel effet sur le fundus gastrique (8), susceptible d'être induit par un effet sur les niveaux de ghréline (20). Dans les études animales, une accélération de la vidange gastrique a été observée du fait qu'elle agit comme un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ (21). Les études sur les humains ne sont cependant pas concluantes (4, 21, 22). Deux essais contrôlés et randomisés en ont établi l'efficacité en termes d'amélioration des symptômes, comme la douleur épigastrique (23) et la plénitude postprandiale ou la satiété précoce, en plus d'avoir démontré que Rikkunshito améliorait les symptômes psychologiques associés à ces maladies (24). Cet effet est associé à un plus grand confort et une meilleure vidange gastrique, ainsi qu'à une augmentation des taux plasmatiques de l'hormone régulatrice de l'appétit, la ghréline, qui stimule la consommation alimentaire et la motilité gastrique (25, 26).

De façon moins évidente, **l'huile essentielle de menthe (menthe poivrée) et l'huile essentielle de cumin (cumin des prés)** semblent inhiber la contractilité du muscle lisse (27). Un effet allostérique du menthol et de l'huile essentielle de menthe dans le récepteur 5-HT₃ a également été proposé pour expliquer leur action antiémétique (28). Quant à l'huile essentielle de menthe, une action cholérétique a été décrite, raison pour laquelle elle est traditionnellement utilisée dans la prise en charge des calculs biliaires (29). Elle semble en plus exercer un effet spasmolytique significatif sur l'œsophage, la partie inférieure de l'estomac et le bulbe duodénal lorsqu'elle est administrée par voie orale chez les patients souffrant de dyspepsie (30). On a découvert dans divers essais que la menthe et l'huile essentielle de cumin étaient plus efficaces que le placebo pour améliorer les symptômes de la dyspepsie. Dans un essai contrôlé et randomisé, 96 patients souffrant de DF ont été traités par une association fixe d'huile essentielle de menthe et d'huile essentielle de cumin ou un placebo pendant quatre semaines. L'intensité moyenne de la douleur épigastrique a diminué chez 40% des patients du groupe sous traitement à base de plantes contre 22% des patients ayant reçu le placebo (31). Lors de la comparaison de cette association avec le cisapride chez 120 patients traités pendant quatre semaines, une amélioration significative a été observée dans les deux groupes en ce qui concerne l'intensité de la douleur épigastrique, la fréquence de la douleur et l'état général, sans qu'il y ait de différences

significatives entre les deux traitements (32, 33).

La capsaïcine est traditionnellement utilisée pour traiter divers symptômes de douleur en raison de sa capacité à altérer de manière sélective l'action des fibres nociceptives. Bien que certaines études aient démontré l'efficacité du *Capsicum annuum* par rapport au placebo dans l'amélioration des symptômes de la dyspepsie, aucun travail ne corrobore ces données (4).

Le gingembre (*Zingiber officinale*) est traditionnellement utilisé pour traiter la dyspepsie. On a récemment exploré ses effets sur la fonction sensorimotrice gastrique. Une étude ayant inclus un petit nombre de participants a démontré un effet prokinétique du gingembre, bien qu'aucun impact n'ait été observé sur la sensation gastrique ni sur les symptômes de la dyspepsie (34).

Les extraits de feuilles d'artichauts (*Cynara scolymus*) sont communément utilisés pour traiter les symptômes de la dyspepsie, car il semblerait que leurs composants amers (cynaropicine) augmentent l'acide biliaire et exercent des effets hépato-protecteurs, antioxydants et antispasmodiques (35). L'effet de l'extrait de feuille d'artichaut a été évalué par rapport à un placebo dans une étude multicentrique en double aveugle sur 247 patients souffrant de DF et, pendant les six semaines d'étude, une amélioration globale des symptômes et de la qualité de vie a été observée dans le groupe sous traitement (36).

Résumé et recommandations

Les préparations à base de plantes, comme d'autres TCA, sont utilisées de préférence en complément d'autres traitements. Bien qu'il existe de nombreuses alternatives disponibles dont l'efficacité a été démontrée, seules deux ont été prises en compte dans les recommandations de Rome IV en raison du plus grand nombre de preuves cliniques apportées.

- L'efficacité du STW5 a été démontrée contre placebo et contre le cisapride et le métoclopramide dans le traitement de la DF dans des essais contrôlés et randomisés ainsi que dans des méta-analyses, avec un niveau de la qualité des preuves élevé.
- La bonne tolérance du STW5 est particulièrement importante dans le traitement de pathologies chroniques et récurrentes.
- Les essais contrôlés et randomisés avec Rikkunshito ont aussi établi son efficacité dans l'amélioration des symptômes, tels que la douleur épigastrique et la plénitude postprandiale ou la satiété précoce.

• Préparation à base de plantes •

Références

- BABAEIAN M, NASERI M, KAMALINEJAD M, GHAFFARI F, EMADI F, FEIZI A et al.** Herbal remedies for functional dyspepsia and traditional Iranian medicine perspective. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(11):e20741.
- ENCK P, AZPIROZ F, BOECKXSTAENS G, ELSENBURCH S, FEINLE-BISSET C, HOLTZMANN G et al.** Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers* 2017 (17081)
- MADISCH A, VINSON BR, ABDEL-AZIZ H, KELBER O, NIEBER K, KRAFT K et al.** Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone: Pharmacological and clinical evidence for phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(7-8):160-8.
- CHIARIONI G, PESCE M, FANTIN A, SARNELLI G.** Complementary and alternative treatment in functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(1):5-12.
- LAHNER E, BELLANTANI S, BASTIANI RD, TOSETTI C, CICALA M, ESPOSITO G et al.** A survey of pharmacological and nonpharmacological treatment of functional gastrointestinal disorders. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(5):385-93.
- STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al.** Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1380-92.
- LAPINA TL, TRUKHMANOV AS.** Herbal Preparation STW 5 for functional gastrointestinal disorders: clinical experience in everyday practice. *Dig Dis.* 2017;35 Suppl 1:30-5.
- PILICHIEWICZ AN, HOROWITZ M, RUSSO A, MADDOX AF, JONES KL, SCHEMANN M et al.** Effects of Iberogast® on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1-8.
- VON ARNIM U, PEITZ U, VINSON B, GUNDERMANN KJ, MALFERTHEINER P.** STW 5, a phytopharmacon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1268-75.
- ADAM B, LIEBREGTS T, SAADAT-GILANI K, VINSON B, HOLTZMANN G.** Validation of the gastrointestinal symptom score for the assessment of symptoms in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:357-63.
- MADISCH A, MELDERIS H, MAYR G, SASSIN I, HOTZ J.** [A plant extract and its modified preparation in functional dyspepsia. Results of a double-blind placebo controlled comparative study]. [Article in German]. *Z Gastroenterol.* 2001 (511)
- BRADEN B, CASPARY W, BÖRNER N, VINSON B, SCHNEIDER AR.** Clinical effects of STW 5 (iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:632-638.e25.
- RÖSCH W, VINSON B, SASSIN I.** A randomized clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol.* 2002; 40:401-8.
- RAEDSCH R, HANISCH J, BOCK P, SIBAEV A, VINSON B, GUNDERMANN KJ.** Assessment of the efficacy and safety of the phytopharmacon STW 5 versus metoclopramide in functional dyspepsia -a retrospective cohort study. *Z Gastroenterol.* 2007;45(10):1041-8.
- GUNDERMANN K, GODEHARDT E, ULRICH M.** Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: A meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Adv Ther.* 2003;20:43-9.
- MELZER J, RÖSCH W, REICHLING J, BRIGNOLI R, SALLER R.** Meta-analysis: Phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1279-87.
- HOLTZMANN G, NANDURKAR S, TALLEY NJ.** Herbal medicine for the treatment of functional dyspepsia: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2007;132(Suppl 2): abstract W1204.
- OTTILLINGER B, STORR M, MALFERTHEINER P, ALLESCHER HD.** STW5 (Iberogast®) - a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr.* 2013;163:65-72.
- SUZUKI H, INADOMI JM, HIBI T.** Japanese herbal medicine in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:688-96.
- YAMAWAKI H, FUTAGAMI S, WAKABAYASHI M, SAKASEGAWA N, AGAWA S, HIGUCHI K et al.** Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(1):23-32.
- HARADA Y, RO S, OCHIAI M, HAYASHI K, HOSOMI E, FUJITSUKA N et al.** Ghrelin enhancer, rikkunshito, improves postprandial gastric motor dysfunction in an experimental stress model. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27: 1089-97.
- CREMONINI F.** Standardized herbal treatments on functional bowel disorders: Moving from putative mechanisms of action to controlled clinical trials. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:893-900.
- SUZUKI H, MATSUZAKI J, FUKUSHIMA Y, SUZAKI F, KASUGAI K, NISHIZAWA T et al.** Randomized clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia - a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:950-61.
- TOMINAGA K, SAKATA Y, KUSUNOKI H, ODAKA T, SAKURAI K, KAWAMURA O et al.** Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study). *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Mar 2. [Epub ahead of print].
- KUSUNOKI H, HARUMA K, HATA J, ISHII M, KAMADA T, YAMASHITA N et al.** Efficacy of Rikkunshito, a traditional Japanese medicine (Kampo), in treating functional dyspepsia. *Intern Med.* 2010;49(20):2195-202.
- TOGAWA K, MATSUZAKI J, KOBAYAKAWA M, FUKUSHIMA Y, SUZAKI F, KASUGAI K et al.** Association of baseline plasma des-acyl ghrelin level with the response to rikkunshito in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:334-41.
- MICKLEFIELD GH, GREVING I, MAY B.** Effects of peppermint oil and caraway oil on gastroduodenal motility. *Phytother Res.* 2000;14:20-3.
- HEIMES K, HAUKE F, VERSPOHL EJ.** Mode of action of peppermint oil and (-)-menthol with respect to 5-HT3 receptor subtypes: Binding studies, cation uptake by receptor channels and contraction of isolated rat ileum. *Phytother Res.* 2011 (702)
- GRIGOLEIT HG, GRIGOLEIT P.** Pharmacology and preclinical pharmacokinetics of peppermint oil. *Phytomedicine.* 2005 (612)
- MIZUNO S, KATO K, ONO Y, YANO K, KUROSAKA H, TAKAHASHI A et al.** Oral peppermint oil is a useful antispasmodic for double-contrast barium meal examination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1297-301.
- MAY B, KOHLER S, SCHNEIDER B.** Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 (1671)
- MADISCH A, HEYDENREICH CJ, WIELAND V, HUFNAGEL R, HOTZ J.** Treatment of functional dyspepsia with a fixed peppermint oil and caraway oil combination preparation as compared to cisapride. *Arzneimittelforschung* 1999;49:925-32.
- CARMONA-SÁNCHEZ R, GÓMEZ-ESCUADERO O, ZAVALA-SOLARES M, BIELSA-FERNÁNDEZ MV, COSS-ADAME E, HERNÁNDEZ-GUERRERO AI et al.** Mexican consensus on dyspepsia. [Article in English, Spanish]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(4):309-27.
- HU ML, RAYNER CK, WU KL, CHUAH SK, TAI WC, CHOU YP et al.** Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol.* 2011;7:105-10.
- PEREZ-GARCIA F, ADZET T, CAÑIGUERAL S.** Activity of artichoke leaf extract on reactive oxygen species in human leukocytes. *Free Radic Res.* 2000; 33(5):661-5.
- HOLTZMANN G, ADAM B, HAAG S.** Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(11-12):1099-105.

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 16 - Traitements futurs

Introduction

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, les troubles fonctionnels gastro-intestinaux (GI) en général, et la dyspepsie fonctionnelle (DF) en particulier, obéissent à des causes multifactorielles et peuvent être liés à de l'hypersensibilité viscérale, des altérations de la motilité, de la fonction de la muqueuse et du système immunitaire, du microbiote intestinal ou des processus du système nerveux central (1).

En raison de cette multiplicité pathogénique, les approches thérapeutiques prétendent aborder les différentes voies pouvant être impliquées. Dans ce guide, nous avons effectué une révision des multiples options thérapeutiques utilisées dans ce contexte et qui apportent dans une mesure plus ou moins importante des preuves de l'efficacité et de la sécurité d'emploi, mais face au défi que pose une manifestation clinique fréquente et pas totalement résolue, le travail pour le développement de traitements efficaces continue.

Dans ce chapitre, nous tâcherons de récapituler les recherches actuellement en cours dans ce contexte.

Antagonistes des récepteurs de la cholécystokinine

La consommation d'aliments riches en graisses peut déclencher des symptômes dyspeptiques par la cholécystokinine (CCK), qui se libère dans l'intestin grêle en présence de graisse dans le lumen (2, 3). Sa présence pouvant provoquer des nausées et une sensation de satiété précoce (4), il a donc été proposé que les antagonistes des récepteurs de CCK pourraient réduire ces symptômes. Le dexloxiglumide est un antagoniste des récepteurs CCK-1 qui semble valider cette hypothèse. Quelques essais cliniques ont montré son efficacité pour améliorer les symptômes dyspeptiques [plénitude, malaise et nausées (5)] et les symptômes abdominaux en réponse aux charges de gaz intestinaux (6).

Agonistes des récepteurs opiacés

Les opiacés ont des effets pharmacologiques moteurs et sécrétoires dans tout le tractus GI. Parmi ces effets, il a été observé qu'ils diminuaient la vidange gastrique et stimulaient le tonus du pylore, ce qui donne lieu à des symptômes comme l'anorexie, les nausées et les vomissements, entre autres (7). Compte tenu de ceci, les agonistes des récepteurs opiacés pourraient réduire les seuils sensoriels gastroduodénaux. La fédotozine est le premier agoniste opiacé périphérique des récepteurs kappa évalué dans le cadre de la douleur viscérale (8). Il s'est avéré supérieur au placebo dans la réduction de la douleur abdominale et le ballonnement de la DF (9, 10) et le syndrome de l'intestin irritable (SII) (11), avec un profil d'innocuité favorable. L'asimadoline, un autre agoniste opiacé des récepteurs kappa, a un effet bénéfique sur la satiété et les fonctions

sensorielles et motrices GI par rapport au placebo (12). Aux doses efficaces dans les essais cliniques, il se présente comme un traitement sûr et pourrait donc jouer un potentiel rôle dans le traitement de certains troubles GI (13).

Modulateurs des récepteurs de la sérotonine

La sérotonine (5-HT) est un neurotransmetteur important exerçant une activité sur la motilité GI car elle interagit entre le cerveau et le système nerveux entérique. Des anomalies ont été constatées dans la capture et dans le métabolisme de la sérotonine dans les troubles GI (14, 15). Les interventions thérapeutiques ciblant plusieurs récepteurs de 5-HT ont ainsi montré des effets bénéfiques dans le traitement des troubles GI (16). Certains anti-5-HT déjà disponibles ont été abordés dans les chapitres précédents. Pourtant, on continue d'explorer cette ligne avec d'autres médicaments comme l'aloéstron (antagoniste 5-HT₃), qui a démontré quelque bénéfice pour améliorer les symptômes de DF par rapport au placebo (17), ou le tégasérod, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT₄ avec un possible bénéfice par rapport au placebo pour améliorer les symptômes post-prandiaux et la distension abdominale (18, 19).

Des études *in vitro* et des modèles animaux ont récemment été publiés et démontrent qu'un agoniste puissant du récepteur 5-HT₄ (YH12852) améliore significativement la motilité GI supérieure et inférieure, ce qui permet d'envisager le potentiel de ce produit pour le traitement des troubles fonctionnels GI (20, 21).

Références

- 1. SCHMULSON MJ, DROSSMAN DA.** What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151-63.
- 2. FEINLE C, GRUNDY D, OTTO B, FRIED M.** Relationship between increasing duodenal lipid doses, gastric perception, and plasma hormone levels in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278:R1217-23.
- 3. MORENO JM.** Traitements futurs. Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana.* 2014;(44) Suplemento 2:72S-75S.
- 4. MORAN TH, KINZIG KP.** Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286:G183-188.

• Traitements futurs •

- 5. VARGA G.** Dexloxioglumide Rotta Research Lab. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3(4):621-6.
- 6. LOBO B, SERRA J, D'AMATO M, ROVATI L, MALAGELADA JR, SANTOS J et al.** Effect of selective CCK1 receptor antagonism on accommodation and tolerance of intestinal gas in functional gut disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(2):288-93.
- 7. CAMILLERI M, LEMBO A, KATZKA DA.** Opioids in gastroenterology: treating adverse effects and creating therapeutic benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(9):1338-49.
- 8. VADIVELU N, MITRA S, HINES RL.** Peripheral opioid receptor agonists for analgesia: a comprehensive review. *J Opioid Manag.* 2011;7(1):55-68.
- 9. READ NW, ABITBOL JL, BARDHAN KD, WHORWELL PJ, FRAITAG B.** Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedorozine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia. *Gut.* 1997;41(5):664-8.
- 10. FRAITAG B, HOMERIN M, HECKETSWEILER P.** Double-blind dose-response multicenter comparison of fedotozine and placebo in treatment of nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 1994;39(5):1072-7.
- 11. DAPOIGNY M, ABITBOL JL, FRAITAG B.** Efficacy of peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter dose-response study. *Dig Dis Sci.* 1995 (10) 2244 (-9)
- 12. DELGADO-AROS S, CHIAL H, CAMILLERI M, SZARKA LA, WEBER FT, JACOB J et al.** Effects of a kappa-opioid agonist, asimadoline, on satiation and GI motor and sensory functions in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284(4):G558-66.
- 13. CAMILLERI M.** Novel pharmacology: Asimadoline, a kappaopioid agonist, and visceral sensation. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20(9):971-9.
- 14. GERSHON MD, TACK J.** The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology.* 2007;132:397-414.
- 15. TONINI M, PACE F.** Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders. *Dig Dis.* 2006;24:59-69.
- 16. HOLTMANN G, SHAH A, MORRISON M.** Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. *Dig Dis.* 2017;35 Suppl 1:5-13.
- 17. 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.
- 18. KARAMANOLIS G, KINDT S, VOS R, J JANSSENS, J TACK.** Effect of tegaserod on meal-related symptoms induced by the nutrient drink test in man [abstract]. *Gastroenterology.* 2006;130:T2032.
- 19. VAKIL N, LAINE L, TALLEY NJ, ZAKKO SF, TACK J, CHEY WD et al.** Tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):1906-19.
- 20. HUSSAIN Z, LEE YJ, YANG H, JEONG EJ, SIM JY, PARK H.** YH12852, a potent and highly selective 5-HT4 receptor agonist, significantly improves both upper and lower gastrointestinal motility in a guinea pig model of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):1-6.
- 21. JEONG EJ, CHUNG SY, HONG HN, OH SW, SIM JY.** The novel, potent and highly selective 5-HT4 receptor agonist YH12852 significantly improves both upper and lower gastrointestinal motility. *Br J Pharmacol.* 2018;175(3):485-500.
- 22. LEVIN F, EDHOLM T, SCHMIDT PT, GRYBACK P, JACOBSSON H, DEGERBLAD M et al.** Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal weight humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3296-302.
- 23. TACK J, DEPOORTERE I, BISSCHOPS R, VERBEKE K, JANSSENS J, PEETERS T.** Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(9):847-53.
- 24. TACK J, DEPOORTERE I, BISSCHOPS R, DELPORTE C, COULIE B, MEULEMANS A et al.** Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut.* 2006;55(3):327-33.
- 25. WO JM, EJSKJAER N, HELLSTROM PM, MALIK RA, PEZZULLO JC, SHAUGHNESSY L et al.** Randomised clinical trial: ghrelin agonist TZP-101 relieves gastroparesis associated with severe nausea and vomiting-randomised clinical study subset data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(6):679-88.
- 26. MCCALLUM RW, LEMBO A, ESFANDYARI T, BHANDARI BR, EJSKJAER N, COSENTINO C et al.** TZP-102 Phase 2b Study Group. Phase 2b, randomized, double-blind 12-week studies of TZP-102, a ghrelin receptor agonist for diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(11):e705-17.
- 27. KAMERLING IM, VAN HAARST AD, BURGGRAAF J, DE KAM M, BIEMOND I, JONES R et al.** Motilin effects on the proximal stomach in patients with functional dyspepsia and healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284(5):G776-81.
- 28. BROAD J, MUKHERJEE S, SAMADI M, MARTIN JE, DUKES GE, SANGER GJ.** Regional- and agonist-dependent facilitation of human neurogastrointestinal functions by motilin-receptor agonists. *Br J Pharmacol.* 2012;167(4):763-74.
- 29. MERTZ H, WALSH JH, SYTKI B, MAYER EA.** The effect of octreotide on human gastric compliance and sensory perception. *Neurogastroenterol Motil.* 1995;7:175-85.
- 30. TRAUB RJ, ZHAI Q, JI Y, KOVALENKO M.** NMDA receptor antagonists attenuate noxious and nonnoxious colorectal distensioninduced Fos expression in the spinal cord and the visceromotor reflex. *Neuroscience.* 2002;113:5-11.
- 31. FIORAMONTI J, GAULTIER E, TOULOUSE M, SANGER GJ, BUENO L.** Intestinal anti-nociceptive behaviour of NK3 receptor antagonism in conscious rats: evidence to support a peripheral mechanism of action. *Neurogastroenterol Motil.* 2003 (363)
- 32. MAYER EA, TILLISCH K, BRADESI S.** Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:919-33.
- 33. AMELOOT K, JANSSEN P, SCARPELLINI E, VOS R, BOESMANS W, DEPOORTERE I et al.** Endocannabinoid control of gastric sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(10):1123-31.
- 34. GEERAETS B, MIMIDIS K, VAN OUDENHOVE L, VOS R, KARAMANOLIS G, TACK J.** Role of endogenous opioids in the control of gastric sensorimotor function. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(10):1094-102.

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 17 - Algorithmes de traitement

Introduction

Dans le cadre des troubles fonctionnels gastro-intestinaux, la dyspepsie fonctionnelle (DF) est une des affections les plus reconnues (1, 2). Elle se définit par la présence de symptômes vraisemblablement d'origine gastroduodénale, en l'absence d'une maladie organique, systémique ou métabolique qui puisse expliquer ces symptômes (3). On distingue deux catégories cliniques : le Syndrome de Détresse Postprandiale (SDP), lié à la nourriture, qui se présente sous forme de satiété précoce gênante et fréquente, ou la plénitude postprandiale ; et le Syndrome Douloureux Epigastrique (SDE), moins fréquent que le précédent, qui se manifeste par des douleurs épigastriques récurrentes ou des brûlures épigastriques indépendantes des repas (2) (Figure 1), bien que les deux syndromes puissent être associés (1).

Bien que la DF soit une pathologie bénigne qui n'est associée à aucune réduction de l'espérance de vie (2, 4, 5), elle a un impact important sur la qualité de vie du patient (6) et elle entraîne une charge économique considérable en raison des coûts médicaux directs et la perte de productivité, d'où l'importance d'aborder son traitement de manière efficace. Il faut pour cela tenir compte de différents facteurs, comme la prévalence au sein de diverses populations, les facteurs de risque associés et la physiopathologie multifactorielle, ainsi que la disponibilité des différentes alternatives thérapeutiques, en tenant compte de la symptomatologie prédominante et des preuves concernant leur efficacité et leur sécurité d'emploi (7).

Approche initiale

La première approche diagnostique chez les patients présentant des symptômes de dyspepsie consiste en la récapitulation exhaustive des antécédents cliniques, en tenant compte des symptômes et des signes qui peuvent orienter un premier diagnostic et une meilleure approche thérapeutique. La présence de facteurs de risques, facteurs épidémiologiques, environnementaux et psycho-sociaux, la prédominance symptomatique et l'implication possible de la bactérie *Helicobacter pylori* sont des aspects importants qu'il ne faut pas négliger. En relation avec la présence de *Helicobacter pylori*, étant donné sa forte prévalence en Afrique, il est recommandé d'exclure ou de guérir l'infection avant d'établir le diagnostic de DF. De ce fait, il est important de définir les facteurs épidémiologiques qui seraient associés à l'infection afin de l'éradiquer et de mettre en œuvre les mesures appropriées à sa prévention et son contrôle (8).

Régime alimentaire et mode de vie

Bien que le rôle des aliments et du mode de vie dans le développement des troubles fonctionnels gastro-intestinaux soit connu, il est difficile de déterminer les groupes d'aliments impliqués dans

l'apparition ou l'aggravation des symptômes. Ceci est en partie lié à la rareté des preuves apportées par des essais cliniques randomisés ou des études épidémiologiques rigoureuses. Les recommandations diététiques en matière de maladies fonctionnelles gastro-intestinales sont ainsi limitées et se basent, dans une large mesure, sur l'empirisme et la connaissance de sa physiopathologie (9-11). On recommande en général quelques mesures tant pour le traitement que pour la prévention, comme un régime alimentaire équilibré, avec des repas plus fréquents et moins copieux, en respectant les horaires et en évitant les graisses, les aliments acides et les facteurs irritants (comme le tabac, l'alcool ou les anti-inflammatoires non-stéroïdiens), améliorer le mode de vie, réduire le stress et traiter les éventuelles altérations psychosomatiques (1, 7).

Traitements médicamenteux

Eradication de *Helicobacter pylori*

Quelques preuves indiquent que quand *Helicobacter pylori* est impliqué, son éradication apporte un bénéfice statistiquement significatif chez les patients souffrant de dyspepsie chronique. En outre, les études pharmacologiques et économiques suggèrent qu'il s'agit de l'approche la plus rentable pour les patients atteints d'une infection par rapport aux traitements médicamenteux alternatifs qui doivent être pris à long terme. Cependant, il n'a pas été clairement prouvé que cette thérapie d'éradication ait la même efficacité dans différents sous-groupes souffrant de DF (1).

Antiacides, antisécrétaires, inhibiteurs de la pompe à protons et antihistaminiques H₂

La présence d'acide gastrique affecte la motilité et la sensibilité gastrique. L'acidification duodénale induit, en plus, la relaxation gastrique proximale et l'hypersensibilité à la dis-

tension gastrique (12). Les médicaments anti-acides ont été utilisés traditionnellement pour le traitement de la dyspepsie et d'autres affections gastriques, en particulier de type ulcéroneux ; ils ne présentent pourtant aucune preuve d'efficacité pour le traitement de la DF (13-15).

Quant aux antisécrétaires, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antihistaminiques H₂ (ARH₂) sont considérés comme efficaces dans le traitement de la DF, avec un bénéfice thérapeutique supérieur de 10 à 15% par rapport au placebo selon les essais cliniques contrôlés (1) :

- Par rapport aux antiacides, les ARH₂ soulagent les douleurs gastriques et les nausées, bien que les différences ne soient pas significatives dans l'amélioration des symptômes (16-18). Les IPP montrent une certaine supériorité dans l'amélioration des symptômes globaux, brûlures et satisfaction du patient (19).
- Si l'on compare les IPP aux ARH₂, les IPP sont plus efficaces dans l'amélioration des symptômes globaux, des brûlures et des douleurs épigastriques, raison pour laquelle on les suggère comme traitement initial des patients souffrant de DF avec une prédominance de douleurs épigastriques (20, 21), mais on ne les considère pas efficaces pour le soulagement des symptômes de malaise postprandial (1). Les ARH₂ seraient le second choix thérapeutique après les IPP.

En donnant les différences lors de l'évaluation des symptômes isolés constatés dans d'autres études, la prescription de tel ou tel médicament doit tenir compte des symptômes prédominants chez chaque patient (22).

Prokinétiques

Les médicaments prokinétiques exercent un bénéfice significatif par rapport au placebo, avec une réduction de 33% du risque relatif et une quantité nécessaire pour le traitement de

la DF. Les prokinétiques purs sans effets antiémétiques centraux, comme l'érythromycine ou l'azithromycine, accélèrent la vidange gastrique et induisent la motilité gastroduodénale post-prandiale, bien qu'ils seraient moins efficaces que les médicaments à action prokinétique et antiémétique combinée (1). Parmi eux, le lévosulpiride a démontré une efficacité similaire à celle de la cisapride* dans la réduction des symptômes globaux et supérieure sur la satiété précoce, les nausées et les vomissements. Le lévosulpiride a aussi montré une meilleure tolérance (23, 24) ainsi qu'une plus grande efficacité sur la diminution des symptômes de dyspepsie tant globaux qu'isolés par rapport à la dompéridone et le métoclopramide, sans différences de tolérance (25-29), raison pour laquelle on a estimé qu'il devrait être inclus dans les médicaments de référence pour le traitement de la DF (29). Par ailleurs, l'itopride est un nouvel agent prokinétique, antagoniste des récepteurs de la dopamine D2 qui inhibe l'acétylcholinestérase et qui s'est avéré efficace pour améliorer la plénitude postprandiale et la satiété précoce avec un faible taux d'effets indésirables (1).

Relaxants fundiques

Les relaxants fundiques sont des médicaments de première intention dans les cas de DF où il y a une prédominance de symptômes moteurs, en particulier liés à une augmentation du tonus du fundus gastrique (1). Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ seraient les médicaments de référence, bien que quelques préparations à base de plantes (comme le STW5 ou le Rikkunshito), dont les effets sur le confort gastrique se sont avérés positifs, puissent aussi être recommandés (30, 31). L'acotiamide combine les effets d'un antagoniste des récepteurs muscariniques dans le système nerveux entérique et d'un effet inhibiteur de la cholinestérase ; il agit directement sur l'intestin et

indirectement sur l'axe cerveau-intestin. Les preuves scientifiques disponibles suggèrent que l'on peut les recommander comme option de traitement de la DF associée à la nourriture (32). Il est important de tenir compte du fait que l'association des symptômes et la présence de comorbidités est fréquente dans la DF, il peut donc être souhaitable d'utiliser des traitements combinés.

Psychotropes et traitements psychologiques

L'association entre la DF et les troubles psychiatriques, particulièrement l'anxiété, la dépression et la névrose, est largement reconnue (33, 34). Certains psychotropes, possèdent, au-delà des propriétés qui modifient la douleur et des effets bénéfiques sur l'humeur, une efficacité sur la fonction motrice gastrique, notamment un meilleur confort et une meilleure relaxation gastrique. Les critères de Rome IV (1) mentionnent déjà particulièrement ce sujet, en soulignant que l'utilisation des psychotropes dans le cadre de la DF pourrait être associée à une amélioration significative des symptômes par rapport au placebo, en raison de l'action prokinétique de certains médicaments, comme le lévosulpiride. C'est pour cela que ces médicaments ont été proposés comme traitement potentiel de la DF, quoique les évaluations de leur efficacité aient été entravées par le faible nombre d'essais cliniques randomisés. Les guides cliniques n'ont donc jusqu'à présent souligné que le manque de données qui étayeraient leur utilisation (35).

Les traitements psychologiques sont recommandés comme traitement de deuxième intention pour la prise en charge des symptômes graves de DF qui ne répondent pas à la pharmacothérapie. Les essais contrôlés disponibles suggèrent un bénéfice clinique, mais sont dépourvus de preuves convaincantes.

* Retirés dans beaucoup de pays en raison de leur toxicité cardiovasculaire

Autres mesures alternatives

On a décrit une association importante de la DF avec d'autres pathologies comme le syndrome de l'intestin irritable (SII) et, chez ce type de patients, les antispasmodiques pourraient s'avérer efficaces et être bien tolérés (36).

Pourtant, malgré un grand nombre d'études publiées sur ces agents, la plupart d'entre elles ont inclus peu de patients. Par conséquent, les évaluations de sécurité et de tolérance individuelles chez les patients atteints de SII sont limitées et il est difficile d'en tirer des conclusions fermes. C'est peut-être pour cette raison que dans la dernière édition du consensus de Rome, il n'y a aucune mention spécifique à ce groupe de médicaments (1).

On a aussi observé une augmentation d'éosinophiles dans la muqueuse duodénale, des changements fonctionnels et structurels neuro-naux dans la sous-muqueuse duodénale ayant été identifiés dans la DF, lesquels sont liés à l'éosinophilie et à l'infiltration de mastocytes.

Toutes ces observations suggèrent que le dérèglement immunitaire joue un rôle important dans la pathogénie de la DF (37). Certains médicaments destinés à stabiliser les éosinophiles, comme le médicament contre l'asthme Montelukast, un antagoniste du récepteur pour les leucotriènes cystéinés (CysLT), peut représenter une approche novatrice et prometteuse, bien que pour le moment les preuves disponibles ne permettent pas de le recommander (1).

De même, les plantes médicinales, bien qu'ayant montré des effets favorables dans le traitement de la DF, exigent encore un soutien scientifique plus important (1).

Algorithme du traitement médicamenteux

En accord avec les preuves rassemblées dans les critères de Rome IV, la prise en charge des patients souffrant de DF sera basée sur l'algo-

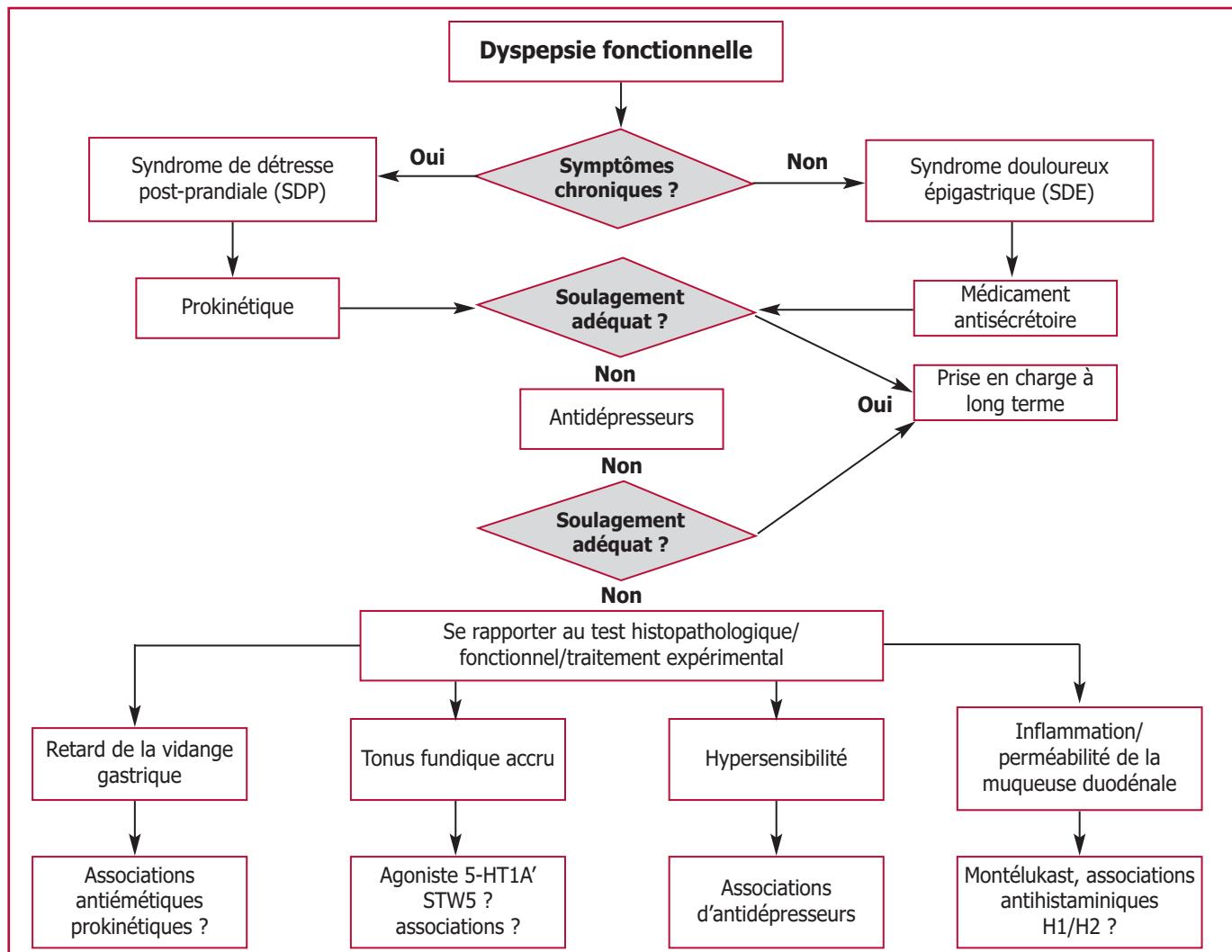
rithme proposé dans la figure 1 (1). Une fois l'implication de *Helicobacter pylori* exclue, on peut avoir une vision claire de la distinction entre les deux formes de DF décrites, c'est-à-dire le SDP et le SDE. On peut dès lors recommander en première intention des médicaments spécifiques pour chacun d'eux (des prokinétiques pour le SDP et des antisécrétaires pour le SDE).

Si la réponse au traitement initial est satisfaisante, on peut commencer l'arrêt progressif du médicament. Face à une nouvelle récidive des symptômes ou si le traitement de première intention n'apporte pas le soulagement attendu, on recommande une évaluation histopathologique et fonctionnelle pour déterminer le schéma prédominant et choisir le traitement le plus approprié dans chaque cas :

- En cas de retard de la vidange gastrique, le traitement recommandé inclut des antiémétiques, des prokinétiques ou l'association des deux. Comme on l'a déjà vu, les prokinétiques ayant une action antiémétique centrale seraient plus efficaces.
- En cas d'augmentation du tonus fundique, on recommande les agonistes 5-HT₁ en première intention, bien qu'on suggère aussi les préparations à base de plantes comme le STW5 ou les thérapies combinées.
- En cas d'hypersensibilité, on propose l'utilisation d'antidépresseurs seuls ou en association avec d'autres médicaments.
- Et en présence d'inflammation de la muqueuse duodénale, avec infiltration d'éosinophiles et de mastocytes, on peut recommander l'utilisation d'un antagoniste du récepteur des CysLT (Montelukast), bien que les résultats soutenant celle-ci soient encore rares.

• Algorithmes de traitement •

Figure 1 : Prise en charge clinique des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle [d'après Stanghellini et al. (1)]



Références

1. STANGHELLINI V, CHAN FK, HASLER WL, MALAGELADA JR, SUZUKI H, TACK J et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
2. TALLEY NJ. Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver*. 2017;11(3):349-57.
3. TACK J, TALLEY NJ, CAMILLERI M, HOLTMANN G, HU P, MALAGELADA JR et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466-79.
4. FORD AC, FORMAN D, BAILEY AG, AXON AT, MOAYYEDI P. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:912-21.
5. CHANG JY, LOCKE GR 3RD, MCNALLY MA, HALDER SL, SCHLECK CD, ZINSMEISTER AR et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:822-32.
6. FORD AC, MARWAHA A, SOOD R, MOAYYEDI P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049-57.
7. LOUIS C, QUINTERO I. Algoritmos de tratamiento. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2014;44(Sup 2):76-80.
8. ABEBAW, KIBRET M, ABERA B. Northwest Ethiopia: a hospital based cross-sectional study. Prevalence and risk factors of *H. pylori* from dyspeptic patients in Asian. *Pac J Cancer Prev*. 2014;15(11):4459-63.
9. BUSTOS L. Dieta y medidas generales. En: Guía Latinoamericana de Dispepsia Funcional. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2014; (44) 2: 29-32.
10. CARMONA-SÁNCHEZ R, GÓMEZ-ESCUDEIRO O, ZAVALA-SOLARES M, BIELSA-FERNÁNDEZ MV, COSS-ADAME E, HERNÁNDEZ-GUERRERO AI et al. Mexican consensus on dyspepsia. [Article in English, Spanish]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(4):309-327.
11. GISBERT JP, CALVET X, FERRÁNDIZ J, MASCORT J, ALONSO-

• Algorithmes de traitement •

- COELLO P, MARZO M.** [Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012].[Article in Spanish] *Aten Primaria*. 2012 Dec;44(12):727.e1-727.e38.
- 12. TOMITA T, OSHIMA T, FUKUI H, WATARI J, MIWA H.** [Role of acid in functional dyspepsia]. [Article in Japanese] *Nihon Rinsho*. 2015;73(7):1202-8.
- 13. OVERLAND MK.** Dyspepsia. En : *Gastrointestinal diseases: A multidisciplinary approach. Editorial Advisor Heidelbaugh JJ. Elsevier 2015.*
- 14. SEBASTIÁN DOMINGO JJ.** Dispepsia funcional. Descripción y tratamiento. *Farmacia Profesional*. 2002;16(5):58-62.
- 15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Dyspepsia Guideline No 68. Section 5: Management of functional dyspepsia. Last modified 15/04/2013. Disponible sur: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/68/section5.html#top>.
- 16. GOTTHARD R, BODEMAR G, BRODIN U, JÖNSSON KA.** Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23:7-18.
- 17. NYREN O, ADAMI HO, BATES S, BERGSTRÖM R, GUSTAVSSON S, LÖÖF L et al.** Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med*. 1986;314:339-43.
- 18. PATON S.** Cost-effective treatments of GERD. A comparison of two therapies commonly used in general practice. *Br J Med Econom*. 1995;8(2):85-95.
- 19. DELANEY B, FORD AC, FORMAN D, MOAYYEDI P, QUME M.** Initial Management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database of systematic Reviews*. 2005;(4):CD001961.
- 20. PINTO-SANCHEZ MI, YUAN Y, BERCIK P, MOAYYEDI P.** Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Systemic Review*. 2017;8(3):CD011194.
- 21. KRIENGKIRAKUL C, PATCHARATRAKUL T, GONLACHANVI S.** The therapeutic and diagnostic value of 2-week high dose proton pump inhibitor treatment in overlapping non-erosive gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia patients. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(2):174-80.
- 22. NAGAHARA A, ASAOKA D, HOJO M, OGURA M, SHIMADA Y, ISHIKAWA D et al.** Observational comparative trial of the efficacy of proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists for uninvestigated dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25 Suppl 1:S122-8.
- 23. MEARIN F, RODRIGO L, PEREZ-MOTA A, BALBOA A, JIMENEZ I, SEBASTIAN JJ, PATON C.** Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(4):301-8.
- 24. MANSI C, BORRO P, GIACOMINI M.** Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(5):561-9.
- 25. GONZALEZ J.** Levosulpirida y domperidona en el tratamiento de la dispepsia funcional: estudio comparativo. *Rev Fac Med*. 2007;30(2):146-150.
- 26. CORAZZA GR, BIAGI F, ALBANO O, BIANCHI PORRO G, CHELI R, MAZZACCA G et al.** Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol*. 1996;28(6):317-323.
- 27. MASCI E, SORGHI M, TOSCI E.** Levosulpiride and domperidone in the treatment of reflux esophagitis: results of a double-blind study versus placebo. *Curr Ther Res*. 1992;51(6):814-8.
- 28. MANGIAMELI A, BROGNA A, CATANZARO R, SOFIA M, BLASI A.** Levosulpiride versus domperidone in the treatment of functional dyspepsia. *Clin Ter* 1994;144(2):107-14.
- 29. GONZÁLEZ JC.** Prokinétiques. Prise En charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2014 (44) Suplemento 2.
- 30. LAPINA TL, TRUKHMANOV AS.** Herbal preparation STW 5 for functional gastrointestinal disorders: clinical experience in everyday practice. *Dig Dis*. 2017;35 Suppl 1:30-5.
- 31. ENCK P, AZPIROZ F, BOECKXSTAENS G, ELSENBURCH S, FEINLE-BISSET C, HOLTMANN G et al.** Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 (17081)
- 32. YAMAWAKI H, FUTAGAMI S, WAKABAYASHI M, SAKASEGAWA N, AGAWA S, HIGUCHI K et al.** Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):23-32.
- 33. GATHAIYA N, LOCKE GR 3RD, CAMILLERI M, SCHLECKET CD, ZINSMEISTER AR, TALLEY NJ.** Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:922-e69.
- 34. HENNINGSEN P, ZIMMERMANN T, SATTEL H.** Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med*. 2003;65:528-33.
- 35. FORD AC, LUTHRA P, TACK J, BOECKXSTAENS GE, MOAYYEDI P, TALLEY NJ.** Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411-20.
- 36. TACK J, FRIED M, HOUGHTON LA, SPICAK J, FISHER G.** Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome. A European perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:183-205.
- 37. DROSSMAN DA.** Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;pii: S0016-5085(16)00223-7.

Guide de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle en Afrique

Chapitre 18 - Note africaine

Les troubles fonctionnels gastro-intestinaux constituent effectivement donc une entité pathologique polymorphe. Ce polymorphisme, tient aussi bien de l'organe *Primum movens*, et donc de la physiopathologie, que des protocoles thérapeutiques à appliquer. La variabilité de tableaux cliniques fait dire aisément que "chaque patient constitue un cas à part". C'est pour cette raison que le premier outil à utiliser face à une suspicion de TFGI est : l'écoute attentive et minutieuse du patient.

L'attention accordée à l'anamnèse rassure le patient et le met en confiance. La minutie avec laquelle on écoute le consultant, permet de dénoter les détails et tous les détails. On ne le dira jamais assez, en la matière, l'interrogatoire frise, toute proportion gardée, celui d'un policier. Ceci étant, il est illusoire de croire qu'en une seule consultation l'on peut avoir toutes les informations nécessaires au diagnostic précis du cas qui se présente.

Dans le contexte africain, ceci prend toute son importance dans la mesure où les souffrances chroniques des organes internes et tout particulièrement intra abdominaux peuvent donner lieu à des interprétations diverses et variées. La Dyspepsie Fonctionnelle (DF) pouvant se retrouver aussi bien dans les atteintes organiques que dans les pathologies fonctionnelles, il convient dans le contexte africain, de procéder à l'élimination de "faux-amis" de diagnostic de DF, c'est-à-dire les diagnostics différentiels. Il en va des parasitoses intestinales ; des tumeurs coliques survenant volontiers, plus souvent en Afrique, chez le sujet jeune. Dans la physiopathologie, l'on évoque à juste titre, l'influence des régimes alimentaires sur la composition du microbiote intestinal. Bien que l'on ne puisse pas parler de régime alimentaire standard dans les pays du Nord, en Afrique les régimes alimentaires sont très divers, selon les aires culturelles ou géographiques. Même si pour l'instant, ces aspects tardent à être adressés, il convient de les évoquer, d'une part pour attirer l'attention des cliniciens d'autre part pour inciter les chercheurs à s'y intéresser.

Enfin les allergies alimentaires, très souvent non prises en compte peuvent, au plan digestif, se présenter sous diverses manifestations, et varient d'un sujet à un autre (1, 2). Elles peuvent dans certains cas mimer une DF. Ici, une fois de plus, l'écoute minutieuse du patient pendant l'interrogatoire apparaît comme le premier moyen d'orientation du clinicien. Le tableau 1 présente quelques produits courants dans l'alimentation ou l'élevage des Africains qui ont un potentiel allergisant reconnu.

Tableau 1 : Aliments à potentiel allergisant

Fruits et légumes			Féculents et oléagineux		Epices	Protéines animales
Papaye	Tomates	Aubergine	Maïs	Avocat	Céleri	Bœuf
Citron	Chou	Champignons comestibles	Soja	Plantain/banane	Gingembre	Poulet
Melon	Carotte	Fruit de la passion	Arachide	Pomme de terre		

Références

- DUTAU G.** Le dictionnaire des allergènes. Paris: Phase 5 Editions médicales 3ème édition, 2002 :239 pages.
- DUTAU G.** Allergo-guide du symptôme au traitement. Paris: Phase 5 Editions médicales, 2001 : 191 pages.