



HAL
open science

Optimisation radiopharmaceutique de la scintigraphie gastrique pour un meilleur accès au diagnostic de la gastroparésie

Salma Belouali-Diallo

► **To cite this version:**

Salma Belouali-Diallo. Optimisation radiopharmaceutique de la scintigraphie gastrique pour un meilleur accès au diagnostic de la gastroparésie. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01945761

HAL Id: dumas-01945761

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01945761v1>

Submitted on 5 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 4 Décembre 2018

PAR

Mme Salma BELOUALI-DIALLO

Née le 15/06/1990 à Oujda (MAROC)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

OPTIMISATION RADIOPHARMACEUTIQUE DE LA
SCINTIGRAPHIE GASTRIQUE POUR UN MEILLEUR ACCES
AU DIAGNOSTIC DE LA GASTROPARESIE

JURY :

Président : Pr Benjamin GUILLET

Directeur de Thèse : Dr Philippe GARRIGUE

Membres : Dr Aurore BODIN-HULLIN, Dr Muriel CHANUT

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Éric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-
BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine
LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALE – CHIMIE
THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE
CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN
TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Sandrine FRANCO-
ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

Mme Manon ROCHE
M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-
LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT
ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A
L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS- SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS- CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Benjamin Guillet de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci pour la qualité de son enseignement et l'accueil chaleureux au sein du service de Radiopharmacie.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance au Docteur Philippe Garigue, merci d'avoir accepté la direction de cette thèse. Je tiens à le remercier tout particulièrement pour sa bienveillance et son enthousiasme ainsi que l'attention particulière qu'il porte à la formation de ses étudiants.

Ce travail n'aurait pu aboutir sans l'aide et la compétence du Docteur Aurore Bodin-Hullin. Je tiens à la remercier pour sa disponibilité et ses conseils.

Je remercie le Docteur Muriel Chanut d'avoir accepté de faire partie de ce jury, son soutien et notre précieuse amitié.

Je tiens à associer à ces remerciements, l'ensemble des enseignants de la faculté et tous ceux que j'ai côtoyé durant mes stages et qui ont contribué à ma formation. Merci aux pharmaciens et aux préparateurs en officine qui m'ont formée durant toutes ces années. Je pense particulièrement à Myriam Sassi, Vanina Paoli, Nathalie Bailly et Elodie Benhamou.

J'ai une pensée toute particulière pour le Dr Delphine Deschamps. Je suis extrêmement reconnaissante pour la confiance qu'elle m'accorde. Je tiens également à remercier tous ceux qui travaillent avec nous au quotidien, Françoise, Sarah, Charlotte, Angélique, Evelyne et Thierry. Je suis fière de ce que nous avons accompli cette dernière année.

Mes remerciements ne seraient pas complets sans mentionner mes parents pour leur amour inconditionnel. Merci à ma sœur, pour son soutien et notre complicité si unique. A ma belle-famille, merci de m'avoir si chaleureusement accueillie parmi vous. J'adresse toute mon affection à mes amis et tout particulièrement à Dounia et Amina.

Enfin, à mon mari, merci de me prouver que « *le mariage peut être une source de joie, d'amour et de support mutuel* »

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	9
ILLUSTRATIONS	13
TABLEAUX	13
INDEX	14
INTRODUCTION	15
I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU TUBE DIGESTIF	17
I.1 Rappels anatomiques	17
I.1.1 Le tube digestif	17
I.1.2 Les glandes annexes	20
I.1.3 Histologie	22
I.1.4 Sécrétions gastriques	23
I.1.5 Contrôle de sécrétions gastriques	23
I.2 Vascularisation	25
I.3 Innervation	26
I.3.1 Système nerveux entérique, intrinsèque	26
I.3.2 Innervation extrinsèque motrice	26
I.3.3 Innervation extrinsèque sensitive	27
I.4 Fonction motrice du tractus gastro-intestinal	27
I.4.1 Activité électrique du tractus gastro-intestinal	27
I.4.2 La vidange gastrique	29
I.4.3 Le contrôle de la vidange gastrique	30
II. LA GASTROPARESIE	32
II.1 Définition	32
II.2 Les principales étiologies	34
II.2.1 La gastroparésie idiopathique	34
II.2.2 Gastroparésie diabétique	35
II.2.3 Gastroparésie post-chirurgicale	36
II.3 Physiopathologie de la gastroparésie	37
II.3.1 Dysmotilité gastrique	37
II.3.2 Facteurs extrinsèques	38
	11

II.3.3 Histopathologie	38
III. PRISE EN CHARGE DE LA GASTROPARESIE	41
III.1 Evaluation clinique	41
III.2 Mesures hygiéno-diététiques	43
III.3 Prise en charge médicamenteuse	45
III.3.1 Les agents prokinétiques	45
III.3.2 Les antiémétiques	52
III.3.3 Prise en charge de la douleur	53
III.3.4 Gastroparésie diabétique	53
III.4 Nouvelles approches thérapeutiques	54
III.4.1 Stimulateur électrique gastrique	54
III.4.2 Injection de toxine botulique	54
III.4.3 Pylorotomie	55
IV DIAGNOSTIC DE LA GASTROPARESIE	58
IV.1 Diagnostic différentiel et critères d'exclusion	58
IV.2 La scintigraphie gastrique : examen de référence	58
IV.2.1 Préparation du patient	59
IV.2.2 Repas test	59
IV.2.3 Acquisition et interprétation des résultats	60
IV.3 Autres examens diagnostiques	62
IV.3.1 IRM gastrique	62
IV.3.2 Les tests respiratoires	62
IV.3.3 Les capsules digestives	63
V. ALTERNATIVES AU REPAS STANDARD A L'ŒUF	65
V.1 Matériels et méthodes	65
V.2 Résultats	66
V.3 Discussion	68
CONCLUSION	69
ANNEXES	70
BIBLIOGRAPHIE	73

ILLUSTRATIONS

Figure 1 Les différentes zones morphologiques de l'estomac	19
Figure 2 Contrôle de la sécrétion acide gastrique au niveau des cellules pariétales	24
Figure 3 Vascularisation de l'estomac	25
Figure 4 Activité électrique de l'estomac	29
Figure 5 Vidange gastrique normale de solides et de liquides	32
Figure 6 Influence de l'hyperglycémie sur la vidange gastrique	36
Figure 7 Fonctions spécifiques des différentes régions de l'estomac qui peuvent être altérées dans la gastroparésie	37
Figure 8 Mécanisme d'action des médicaments prokinétiques et antiémétiques	45
Figure 9 Stratégie de prise en charge de la gastroparésie	57
Figure 10 Images scintigraphiques de la vidange gastrique	61
Figure 11 Evolution de l'index de rétention gastrique en fonction du temps, calculé à partir des images de la vidange gastrique avec la méthode de référence	61
Figure 12 Dispositif SmartPill	64
Figure 13 images scintigraphiques obtenues à 0,5, 1, 2, 3 et 4h après l'ingestion respective	67
Figure 14 évolution de l'index de rétention gastrique en fonction du temps	67
Figure 15 Corrélation et régression linéaire de l'index de rétention gastrique	68

TABLEAUX

Tableau 1 Les principales étiologies de la gastroparésie aiguë et chronique	33
Tableau 2 Index des symptômes cardinaux de la gastroparésie	43
Tableau 3 Critères permettant d'évoquer le diagnostic de dénutrition sévère	44
Tableau 4 Les différentes classes d'antiémétiques utilisés dans le traitement de la gastroparésie	52

INDEX

CIC : Cellules Interstitielles de Cajal

CMM : Complexe moteur migrant

DPC : Duodéno pancréatectomie Céphalique

ECL : Cellules enterochromaffinlike

DPP-4 : Dipeptidyl-peptidase 4

GCSI : Gastroparesis cardinal symptom index

GIP : Peptide insulino trope dépendant du glucose

GIQLI: Gastrointestinal quality of life index

GLP-1: Glucagon-like peptide 1

GP : Gastroparésie

G-POEM : Gastric per oral endoscopic myotomy

GD : Gastroparésie diabétique

GI : Gastroparésie idiopathique

GPC : Gastroparésie post-chirurgicale

HbA1c : Hémoglobine glyquée

IGF-1 : Insuline-like growth factor

PAGI-SYM : Patient assessment of upper gastrointestinal disorders -symptom severity index

PAGI-QOL : Patient assessment of upper gastrointestinal disorders –quality of life

VGN : vidange gastrique normale

VGR : vidange gastrique ralentie

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VIP : vasoactive intestinal peptide

VZV : virus varicelle-zona

INTRODUCTION

La gastroparésie est une pathologie caractérisée par une vidange gastrique retardée en l'absence d'obstruction mécanique, occasionnant des troubles digestifs récurrents à type de nausées, vomissements, ballonnements et une satiété précoce [1].

Des progrès remarquables ont été accomplis dans l'étude de la motilité gastro-intestinale. Ces progrès résultent des contributions d'un large éventail de disciplines avec des avancées dans la compréhension de la physiologie, la régulation neuro-hormonale, la dynamique de la digestion, ainsi que la biologie moléculaire et cellulaire fondamentale. Les outils techniques toujours plus performants, l'imagerie biomédicale et la recherche pharmaceutique ont également contribué à notre compréhension actuelle de la motilité gastrique.

En dépit de ces avancées, les données concernant la gastroparésie sont rares et souffrent d'un manque d'harmonisation des moyens diagnostiques. La gastroparésie toucherait 4 % de la population générale [2]. La prévalence réelle reste cependant difficile à estimer pour une pathologie dont les étiologies sont diverses : plus de 90 causes différentes ont été identifiées dans la littérature, mais la gastroparésie est le plus souvent d'origine diabétique ou post-chirurgicale. Néanmoins, dans la majorité des cas, elle est idiopathique et aucune cause n'est clairement identifiable.

L'examen clinique seul ne permet pas de fournir un diagnostic de certitude. La scintigraphie de la vidange gastrique est la méthode de référence pour le diagnostic de la gastroparésie [3]. C'est une méthode non invasive et physiologique qui permet d'objectiver et de quantifier les troubles de l'évacuation gastrique. La scintigraphie permet de suivre par comptage externe la vidange d'un repas test radiomarqué. Face aux pratiques des différents services de Médecine Nucléaire et dans un souci d'harmonisation, un consensus de la Société Française de Médecine Nucléaire a établi une standardisation des modalités de réalisation de cet examen. Les résultats sont ainsi plus reproductibles et comparables entre les différents centres d'imagerie.

Cependant, un nombre croissant de patients réticents au repas standard, à base d'œuf, a été observé pour diverses raisons telles que de simples habitudes alimentaires, des allergies, ou des intolérances, conduisant parfois à une annulation de l'examen. Deux méthodes sans œuf

ont été formulées et validées sur six volontaires sains. De plus, la préparation repose sur un protocole simple et reproductible, offrant ainsi à ces patients une alternative leur permettant de réaliser cet examen et par conséquent une meilleure prise en charge thérapeutique.

I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU TUBE DIGESTIF

I.1 Rappels anatomiques

L'appareil digestif est constitué du tube digestif et des glandes digestives : glandes salivaires, foie, pancréas et vésicule biliaire. Les différents organes ont pour fonction l'ingestion de substances alimentaires, la digestion, l'absorption et l'élimination [4], [5].

I.1.1 Le tube digestif

I.1.1 a La cavité buccale

La cavité buccale constitue la portion initiale du tube digestif. Elle est composée de l'ensemble des structures suivantes : les joues, les lèvres, le vestibule, le palais dur, le palais mou, la luette, les glandes salivaires et les dents. La mastication et la salivation exercent un rôle primordial dans le processus de la digestion et permettent de constituer le bol alimentaire prêt à être dégluti.

I.1.1 b Le pharynx

Le pharynx est un carrefour aéro-digestif en forme d'entonnoir irrégulier. Il occupe la partie postérieure de la loge viscérale du cou depuis la base du crâne jusqu'à la hauteur de C6. Il est situé en arrière des cavités nasales, de la cavité buccale et du larynx et immédiatement en avant des vertèbres cervicales. Le pharynx est doté de fonctions physiologiques complexes comprenant la phonation et la déglutition. À la suite de la déglutition, le bol alimentaire rejoint l'œsophage tandis que les voies aériennes supérieures sont transitoirement fermées.

1.1.1 c Œsophage

L'œsophage est un conduit musculo membraneux souple dont la longueur est comprise entre 23 et 25 cm. Situé derrière la trachée reliant le pharynx à l'estomac, sa limite supérieure se trouve à l'extrémité inférieure du laryngo-pharynx au niveau du bord inférieur du cartilage cricoïde. Sa limite inférieure, appelée cardia, se termine dans la partie supérieure de l'estomac à la hauteur de T10 et T11. Les deux sphincters qui séparent l'œsophage du pharynx et de l'estomac permettent de prévenir le reflux gastrique. Il comporte trois segments anatomiques : l'œsophage cervical, thoracique et abdominal. Il traverse la partie inférieure du cou, le thorax et se termine dans la partie supérieure de l'abdomen. Il traverse également le diaphragme par une ouverture appelée « hiatus œsophagien ».

1.1.1 d Estomac

L'estomac est un réservoir musculeux interposé entre l'œsophage et le duodénum. C'est un organe thoraco-abdominal situé à l'étage sus-mésocolique et occupant la loge sous phrénique gauche et l'épigastre. Sa forme est variable en fonction de la forme de la cage thoracique, du sexe, de l'âge, de la tonicité de la paroi gastrique et de son taux de remplissage. Sa forme s'assimile à la lettre « J » et mesure 20 à 25 cm de hauteur, 10 à 12 cm de largeur et 8 à 9 cm dans le sens antéro-postérieur. Son volume est de 1 à 1,5 L mais compte-tenu de sa structure pariétale, sa capacité peut atteindre les 4 L.

Il possède plusieurs segments, une partie verticale formée par le corps de l'estomac surmonté par le pôle supérieur ou fundus. Une portion horizontale : la partie pylorique qui se poursuit par le canal pylorique et se termine par le pylore. L'estomac présente deux courbures, une grande courbure convexe et une petite courbure comprenant une portion horizontale et une portion verticale séparés par un angle : l'incisure angulaire.

L'estomac est majoritairement recouvert de péritoine viscéral. C'est un organe mobile qui est cependant relié par des replis péritonéaux aux viscères voisins. Les deux points quasi fixes sont le cardia et le pylore. La petite courbure est unie au foie par le petit omentum. La face postérieure de la grosse tubérosité, accolée à la coupole diaphragmatique gauche par le ligament gastro-phrénique. La grande courbure est reliée en haut au diaphragme par le ligament

gastro-phrénique, plus bas à la rate par le ligament gastro-splénique et en bas au côlon transverse par le grand omentum.

Au sein de l'estomac, le bol alimentaire se transforme en chyme sous l'effet des contractions musculaires et des sucs digestifs de l'estomac.

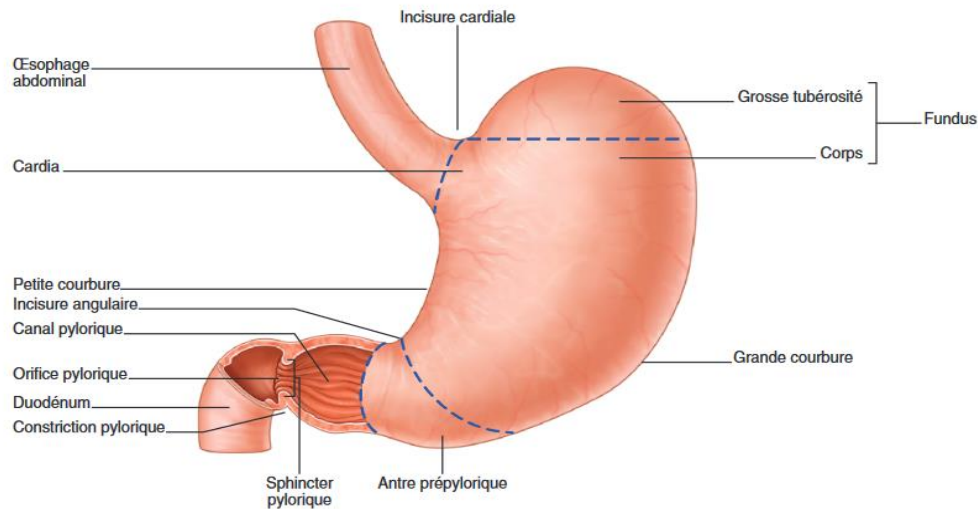


Figure 1 Les différentes zones morphologiques de l'estomac

(Adapté de Gray's Anatomie Richard L. Drake)

1.1.1 e L'intestin grêle

L'intestin grêle ou petit intestin est la portion la plus longue du tube digestif. Il mesure 4 à 6 mètres et 2 cm de diamètre. Le duodénum est la portion initiale fixe de l'intestin grêle. Il s'étend du pylore à l'angle duodéno-jéjunal. Le jejunum et l'iléon mesurant 6 à 7 m, représentent les deux parties mobiles de l'intestin grêle qui s'étendent de l'angles duodéno-jéjunal au cæcum. Ils occupent l'étage infra-mésocolique de la cavité péritonéale.

La majeure partie de la digestion et de l'absorption se déroule au niveau de l'intestin grêle, notamment grâce à la sécrétion de sucs alcalins et de mucus. Le chyme gastrique est transformé en chyle.

1.1.1 f Le gros intestin

Le gros intestin est la portion terminale du tube digestif. Il est situé dans le prolongement de l'intestin grêle et s'étend jusqu'à l'anus. Il est composé de plusieurs segments :

- Le cæcum, situé dans la partie droite de l'abdomen, est le segment initial du gros intestin dans le prolongement de l'iléon. Il est intrapéritonéal, habituellement en contact avec la paroi abdominale antérieure et est localisé dans la fosse iliaque droite
- Le côlon ascendant part du cæcum et remonte verticalement jusqu'à l'angle colique droit.
- Le côlon transverse part de l'angle colique droit, se prolonge horizontalement vers la face latérale gauche de l'abdomen et s'achève sur l'angle colique gauche. Le côlon transverse est mobile et relié à la paroi abdominale postérieure par le mésocôlon transverse.
- Le côlon descendant est fixe. Il part de l'angle colique gauche et descend verticalement jusqu'au côlon sigmoïde.
- Le côlon sigmoïde fait suite au côlon descendant et commence en regard de la ligne arquée et se termine au niveau de la S3. Il a une forme de S et est mobile autour de deux racines : une racine primaire, verticale, qui contient les vaisseaux rectaux supérieurs et qui se termine au pôle supérieur du rectum, et une racine secondaire, oblique en bas et à gauche, qui suit les vaisseaux iliaques externe
- Le rectum segment terminal du gros intestin redescend et débouche sur l'anus. Il est situé dans le petit bassin au-devant du sacrum et du coccyx, puis traverse le périnée.

I.1.2 Les glandes annexes

1.1.2 a Les glandes salivaires

Les glandes salivaires sont des glandes exocrines qui secrètent la salive. Il existe deux types de sécrétions salivaires. La première est la sécrétion salivaire continue, assurée par une multitude de glandes buccales disséminées dans les muqueuses labiales, jugale, linguale et palatine. La seconde est la sécrétion salivaire reflexe, qui est quant à elle assurée par 3 paires des glandes, les glandes parotides, les glandes sous-maxillaires ainsi que les glandes sublinguales.

1.1.2 b Le Foie

Le foie est une glande mixte, à la fois endocrine et exocrine située sous la coupole diaphragmatique droite, hypocondre droite et dans la région épigastrique à gauche. Le foie se divise en quatre lobes inégaux : le lobe hépatique droit, qui est le plus volumineux, représentant les deux tiers du volume du foie et le lobe hépatique gauche qui est la partie la plus étroite de l'organe. Entre ces deux lobes majeurs, on distingue le lobe carré et le lobe caudé. La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe hépatique droit. Le lobe carré et le lobe caudé sont séparés par un sillon appelé le hile du foie. C'est au niveau du hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie et que passent des canaux biliaires majeurs. Chaque lobe du foie est divisé en segments constituant au total huit segments.

Le sang de la veine porte parvient au foie, chargé de très nombreuses substances issues de l'activité des organes du système digestif. Ces molécules sont absorbées par les cellules du foie qui sont dotées d'enzymes spécifiques rendant possible leur transformation chimique. Ces modifications sont vitales pour l'organisme. Elles ont pour objectifs principaux le métabolisme des glucides et lipides, la synthèse des protéines sanguines, la détoxification et la production de la bile.

1.1.2 c Voies biliaires et vésicule biliaire

La bile produite dans le foie est recueillie par les voies biliaires qui sont divisées en deux parties : intra- et extra-hépatiques. Les voies intra-hépatiques se réunissent pour former les canaux hépatiques gauche et droit. Ils sortent du foie au niveau du hile à la face inférieure du foie réalisant le début des voies biliaires extra-hépatiques. Les voies biliaires extra-hépatiques sont constituées de deux grandes parties.

- La voie biliaire principale est formée par la convergence des conduits hépatiques droit et gauches. Elle s'unit au canal cystique (voie excrétrice de la vésicule) pour former le conduit cholédoque.
- La voie biliaire accessoire : la vésicule biliaire est un organe en forme de poche rattaché à la face inférieure du foie, qui stocke la bile dans l'intervalle des digestions. En effet, lorsque l'intestin grêle est vide, la bile reflue par le canal cystique vers la vésicule

biliaire. Le canal cystique est un conduit issu de la vésicule biliaire qui s'unit au canal hépatique commun pour former le conduit cholédoque.

I.1.2 c Le Pancréas

Le pancréas est une glande volumineuse située contre la paroi postérieure de l'abdomen. La tête du pancréas, extrémité droite, volumineuse, est encadrée par le duodénum auquel elle adhère. Elle se prolonge en bas et à gauche par le processus incinatus. La tête du pancréas est traversée par les conduits cholédoque et pancréatiques. Le corps du pancréas, séparé de la tête par une partie rétrécie, le col ou isthme du pancréas est de forme prismatique avec trois faces, antérieure, postérieure et inférieure. La queue du pancréas, extrémité gauche est séparée du corps par l'échancrure marquée par les vaisseaux spléniques.

C'est une glande amphicrine hétérotypique. Une fonction endocrine assure la production d'hormones digestives comme l'insuline et le glucagon, responsables de la régulation de la glycémie. Les cellules endocrines représentent environ 10% des cellules pancréatiques. Une fonction exocrine produit des enzymes digestives indispensables pour la digestion. Les cellules exocrines représentent plus de 90% de la totalité du pancréas.

Le conduit pancréatique principal, conduit de Wirsung parcourt toute la glande et se termine, dans la partie descendante du duodénum, au niveau de l'ampoule hépato-pancréatique qui se déverse dans l'intestin par la papille duodénale majeure. Le conduit pancréatique accessoire de Santorini draine la tête du pancréas et s'ouvre dans D2 au-dessus du conduit principal par la papille duodénale mineure. Le mélange de la bile et du suc pancréatique se déverse dans l'intestin par l'intermédiaire de l'ampoule de Vater.

I.1.3 Histologie

Malgré des différences notables entre les différentes régions du tube digestif, l'ensemble des éléments est composé d'une structure fondamentale similaire.

- La muqueuse qui constitue le revêtement interne et forme une barrière entre le contenu luminal et l'environnement. Elle est composée d'un épithélium, du chorion (*lamina propria*) et d'une couche musculaire mince (*muscularis mucosæ*).

- La sous-muqueuse formée d'un tissu conjonctif contenant un réseau de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Celle-ci comprend le plexus nerveux de Meissner.
- La musculuse constituée de différentes couches de cellules musculaires lisses
- La séreuse enveloppe la musculuse de l'estomac au rectum. Elle est formée d'un mésothélium et de son chorion riche en cellules adipeuses. Contrairement aux autres parties du tube digestif, l'œsophage est dépourvu de séreuse.

I.1.4 Sécrétions gastriques

L'estomac sécrète 1,5 à 2 L de suc gastrique par jour. Ce suc est composé d'acide chlorhydrique, du pepsinogène, facteur intrinsèque, sodium, potassium, mucus et bicarbonates.

La sécrétion d'acide chlorhydrique est assurée par les pompes H^+/K^+ -ATPase des cellules pariétales fundiques. La sécrétion concomitante de chlore est permise quant à elle par l'ouverture de canaux ioniques perméables au chlore et au potassium, qui amorce l'action des pompes H^+/K^+ . Les cellules pariétales sécrètent le facteur intrinsèque et le pepsinogène. Cette protéine est activée par l'acidité luminale gastrique en pepsine, protéase qui hydrolyse les chaînes protéiques alimentaires. Le mucus est sécrété par les cellules épithéliales de surface, le mucus constitue en effet un film protecteur contre l'environnement très acide de la cavité gastrique. La sécrétion de mucus est accompagnée d'une sécrétion de bicarbonates, qui neutralise localement l'acidité.

I.1.5 Contrôle de sécrétions gastriques

La sécrétion d'acide gastrique est modulée en permanence par voie endocrine (gastrine), paracrine (histamine, somatostatine) et nerveuse (acétylcholine). La gastrine est sécrétée au pôle basal des cellules G des glandes pyloriques de l'antrum dans la circulation sanguine. Elle se fixe sur les récepteurs membranaires des cellules ECL en stimulant la sécrétion d'histamine, et sur les récepteurs membranaires des cellules pariétales en stimulant la sécrétion d'acide chlorhydrique. La sécrétion de gastrine est stimulée par la présence d'aliments dans la cavité gastrique, et inhibée par l'augmentation de la concentration en ions H^+ dans la cavité gastrique, via la somatostatine. L'histamine est sécrétée par les cellules ECL, au voisinage des cellules

pariétales, en réponse à la stimulation par la gastrine et par l'activation parasympathique. Cette sécrétion est inhibée par la somatostatine.

L'histamine stimule la sécrétion d'acide chlorhydrique par action sur les récepteurs histaminiques de type H₂ des cellules pariétales. L'acétylcholine, libérée par les neurones post-ganglionnaires du système parasympathique, stimule la sécrétion des cellules pariétales, la sécrétion d'histamine et celle de la gastrine.

La somatostatine est le principal agent inhibiteur de la sécrétion acide chloridrique. L'augmentation de la concentration en ions H⁺ dans la cavité gastrique stimule sa sécrétion par les cellules D. La sécrétine, hormone digestive duodénale, participe également à l'inhibition de la sécrétion pariétale acide. Elle est libérée dans la circulation sanguine en réponse à l'arrivée d'aliments dans le duodénum.

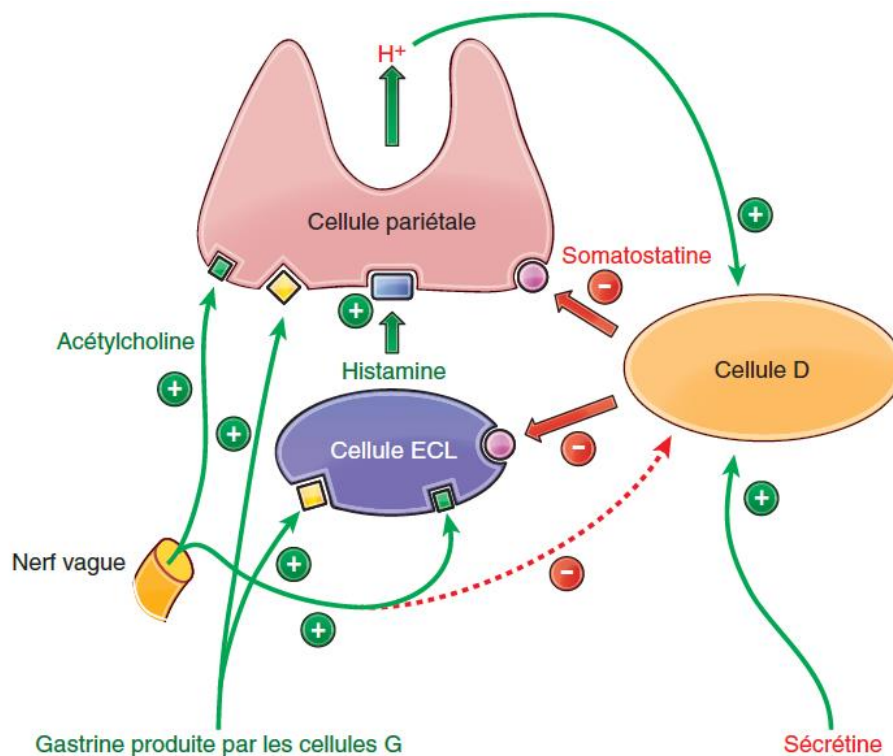


Figure 2 Contrôle de la sécrétion acide gastrique au niveau des cellules pariétales

(Illustration Carole Fumat)

I.2 Vascularisation

La vascularisation de l'estomac est assurée essentiellement par le tronc cœliaque, lui-même issu de l'aorte au niveau de T12 (*Fig 3*). Le tronc cœliaque est composé de trois artères :

- Artère gastrique gauche : une branche qui se divise en une partie antérieure et une postérieure de part et d'autre de la petite courbure gastrique.
- Artère hépatique commune qui se subdivise en :
 - L'artère hépatique propre qui donne l'artère gastrique droite, qui se divise elle, en deux vaisseaux pour la paroi antérieure et postérieure de l'estomac.
 - L'artère gastroduodénale qui donne l'artère gastro-omental droite. C'est une collatérale propre mais peut également provenir de l'artère hépatique commune ou de l'artère hépatique droite ou gauche. Elle possède des rameaux ascendants pour l'estomac et descendants pour le grand omentum.
- Artère splénique
 - L'artère gastro-omental gauche avec des rameaux ascendants et descendants.
 - L'artère gastrique postérieure.

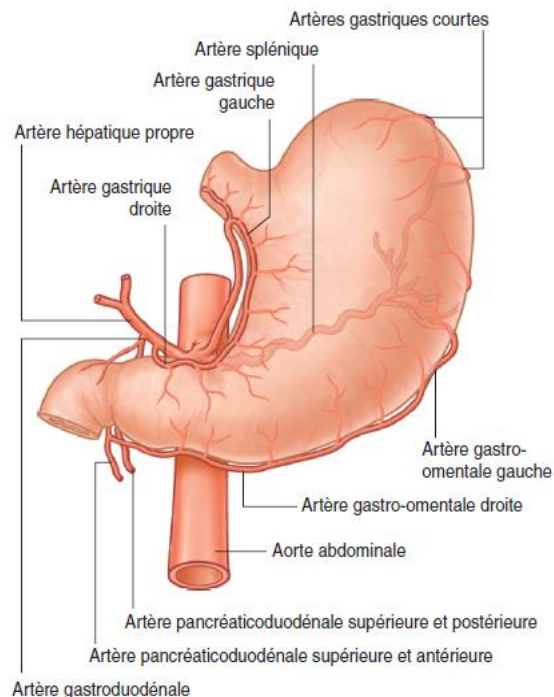


Figure 3 Vascularisation de l'estomac

(Adapté de Gray's Anatomy for students Richard L. Drake)

La vascularisation veineuse est constituée de veines satellites des artères et dont le drainage se situe au niveau du système porte. Concernant le système lymphatique, les vaisseaux lymphatiques accompagnent les artères le long de la petite et de la grande courbure. Ils drainent les faces antérieure et postérieure puis rejoignent les nœuds gastriques et gastro-omentalux dispersés le long des courbures. Les différents collecteurs suivent les artères jusqu'au nœud lymphatique cœliaque.

I.3 Innervation

I.3.1 Système nerveux entérique, intrinsèque

L'appareil gastro-intestinal a son propre système nerveux appelé système nerveux entérique. Il se trouve dans la paroi du tractus gastro-intestinal. Le système nerveux entérique est constitué du plexus myentérique d'Auerbach situé entre les couches musculaires longitudinales et circulaires et du plexus de Meissner dans la sous-muqueuse. Le plexus myentérique contrôle essentiellement l'activité motrice alors que le plexus sous-muqueux assure principalement la production des sécrétions digestives. Ce système est connecté au système nerveux central via des fibres sympathiques et parasympathiques mais fonctionne également de manière indépendante.

I.3.2 Innervation extrinsèque motrice

Le système nerveux végétatif consiste en l'innervation sympathique et parasympathique. Dans l'ensemble, l'influence parasympathique stimule la motilité et la sécrétion du tractus gastro-intestinal tandis que le système sympathique inhibe son activité.

I.3.2.a Innervation parasympathique

L'innervation parasympathique excitatrice est principalement assurée par le nerf vague. Les fibres parasympathique pré-ganglionnaires, qui cheminent via le nerf vague, forment ensuite une synapse avec les fibres post-ganglionnaires des plexus intra-muraux.

I.3.2.b Innervation sympathique

Le système nerveux sympathique inhibiteur est assuré par les ganglions de la chaîne prévertébrale, notamment par les ganglions coéliquie, mésentérique supérieur et mésentérique inférieur. Ces derniers rejoignent la paroi du tube digestif où elles font synapse avec des neurones des plexus entériques.

I.3.3 Innervation extrinsèque sensitive

Elle permet de recueillir des informations mécaniques et chimiques par l'intermédiaire de chémorécepteurs et de mécanorécepteurs, principalement localisés dans le corps et le fundus. La sensibilité à l'étirement à l'origine du péristaltisme met en jeu le système parasympathique. La sensibilité nociceptive végétative est sous la dépendance du système sympathique.

I.4 Fonction motrice du tractus gastro-intestinal

I.4.1 Activité électrique du tractus gastro-intestinal

Les stimuli gastriques, captés principalement par des chémorécepteurs et des mécanorécepteurs, permettent de détecter l'arrivée du bol alimentaire et l'état de réplétion de l'estomac. Cela permet donc d'individualiser plusieurs périodes.

1.4.1 a Période interdigestive

L'estomac proximal est le siège d'une activité tonique permanente. Il existe une zone « Pacemaker » sous la dépendance des cellules de l'automatisme du tube digestif appelées cellules de Cajal. (Fig 3)

L'estomac distal subit des phases contractiles qui se propagent de l'estomac vers l'iléon terminal. Ces cycles d'activité motrice sont appelés complexes migrants moteurs. Chaque cycle est constitué de trois phases : une première phase de quiescence, une seconde d'activité électrique et mécanique irrégulière et une dernière d'activité régulière. Ces complexes migrent en direction caudale à une vitesse d'environ 5 cm/min et se répètent toutes les 90 minutes.

Les CMM ont pour rôle principal d'augmenter les sécrétions digestives en particulier gastriques. Leur but étant de libérer l'estomac et le grêle de leur contenu en préparation au prochain repas. Ils sont immédiatement interrompus par la prise alimentaire.

1.4.1 b Phase alimentaire

Lors de l'arrivée des aliments, un réflexe vaso-vagal diminue le tonus pariétal ce qui permet la distension progressive de la paroi gastrique jusqu'au remplissage maximal. Ce phénomène est appelé relaxation réceptive. Cette relaxation dépend du nerf vague et est déclenchée par les mouvements du pharynx et de l'œsophage.

1.4.1 c Mélange et propulsion

Lorsque l'estomac est rempli, des ondes constrictives péristaltiques, dites ondes de brassage, débutent à la partie moyenne de la paroi vers l'antrum toutes les 15 à 20 secondes. Ces ondes sont initiées par le rythme électrique de base et sont de plus en plus intenses, créant ainsi des anneaux de contractions péristaltiques (*Fig 4*). La vitesse de propagation de ces ondes s'accélère à l'approche des régions gastriques distales. Le contenu gastrique est propulsé devant l'anneau de contraction puis le sphincter pylorique s'ouvre, permettant ainsi le passage du chyme dans la partie duodénale. Compte-tenu des fortes pressions dans l'antrum, une partie du contenu gastrique est repoussée vers les parties proximales de l'estomac. Cette rétropropulsion

augmente l'efficacité du mélange et de la fragmentation des particules de nourriture dans l'estomac.

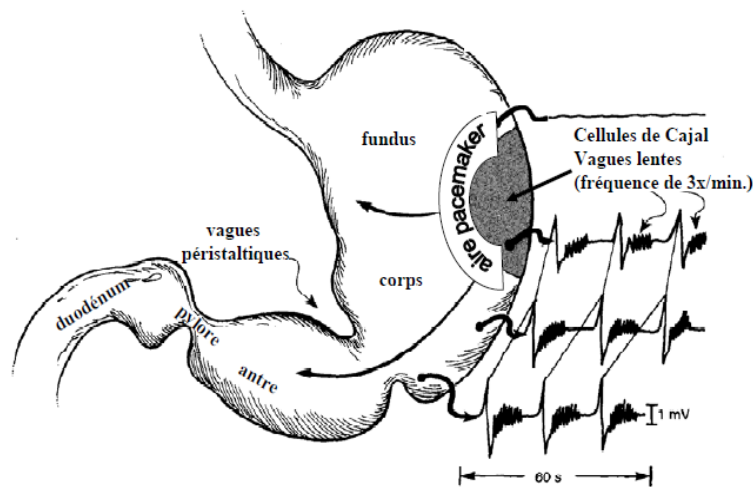


Figure 4 Activité électrique de l'estomac

(Adapté à partir de : Atlas of Gastrointestinal Motility)

I.4.2 La vidange gastrique

La vidange gastrique est favorisée par les intenses contractions péristaltiques de l'antrum gastrique mais est contrariée par la résistance du pylore au passage du chyme (Fig 4). Pendant environ un cinquième du temps où les aliments se trouvent dans l'estomac, des contractions antrales vigoureuses débutent au milieu de ce dernier et se propagent vers la région pylorique pour assurer la vidange de ce dernier. L'intensité des ondes péristaltiques est le principal facteur qui détermine la vitesse de vidange gastrique. Au niveau pylorique, l'épaisseur du muscle circulaire est de 50 à 100 % plus importante. Le muscle est contracté de façon presque permanente formant ainsi le sphincter pylorique. Ce sphincter est toutefois suffisamment ouvert pour permettre une vidange aisée des liquides gastriques. Les aliments ne peuvent au contraire franchir le sphincter pylorique que s'ils sont suffisamment mélangés avec le chyme pour obtenir une consistance fluide. À chaque contraction péristaltique, une partie infime de chyme passe alors que la plus grande partie reflue dans l'antrum jusqu'à la contraction péristaltique suivante.

I.4.3 Le contrôle de la vidange gastrique

La vidange gastrique dépend de nombreux facteurs qui influent sur l'activité motrice du tube digestif. Parmi ces facteurs, on trouve l'excitabilité des muscles lisses, les réseaux nerveux intrinsèque et extrinsèque ou encore des facteurs hormonaux. Ces signaux proviennent à la fois de l'estomac et du duodénum. Toutefois, le duodénum fournit le plus puissant des signaux en contrôlant parfaitement la vitesse de vidange du chyme pour qu'il puisse être digéré et absorbé par l'intestin grêle.

1.4.3 a Influence des caractéristiques du repas sur son évacuation

Les caractéristiques du repas conditionnent la vitesse de la vidange gastrique. L'évacuation des liquides se fait en moins d'une heure alors que les solides digestibles sont évacués en deux heures et les solides non digestibles en plus de quatre heures. La fluidité du chyme, l'acidité, l'hyperosmolarité et la distension du duodénum sont les facteurs principaux influençant l'évacuation gastrique. Ces différents facteurs activent des récepteurs du duodénum qui activent eux-mêmes une réponse nerveuse ou hormonale. Le duodénum est le principal régulateur de la vidange gastrique. Il peut retarder l'évacuation gastrique en réduisant l'activité contractile de l'estomac. En effet, même si l'estomac est distendu et son contenu liquide, il ne peut pas se vidanger si le duodénum n'est pas en mesure de recevoir le chyme.

1.4.3.b. Régulation nerveuse

Dans les conditions physiologiques, la régulation nerveuse dépend essentiellement du nerf pneumogastrique. Il contrôle les contractions toniques et les relaxations fundiques ainsi que l'amplitude des contractions antrales générées par le pacemaker gastrique. Le nerf pneumogastrique joue son rôle régulateur à la fois par une action directe, excitatrice, cholinergique mais aussi par le biais de boucles réflexes vago-vagales. Dans les conditions de stress, le système nerveux central et le système adrénérgique régulent la motricité et la vidange gastriques.

1.4.3.c. Régulation hormonale

La réponse hormonale correspond à la sécrétion d'hormones regroupées sous le nom d'entérogastrones par les cellules endocrines de la muqueuse duodénale. Plusieurs hormones sont impliquées dans la régulation de la vidange gastrique. Les deux principales hormones sont la sécrétine et la cholécystokinine. Les pics de motiline, dont l'analogue structural est l'érythromycine, déclenchent une activité propagée antrogrêlique particulière (la phase III du CMM) qui assure l'évacuation des résidus non digestibles du repas. La sérotonine a une action variable en fonction du type de récepteur. Elle stimule la vidange en agissant par l'intermédiaire de ses récepteurs de type IV alors qu'elle la ralentit via ses récepteurs de type III.

1.4.3.d. Influence sur la vidange gastrique d'origine iatrogène

De nombreux médicaments affecte la vidange gastrique. Les agonistes morphiniques purs tels que la Codéine, Morphine et l'Oxycodone ralentissent de manière importante la vidange gastrique. D'autres molécules ont une action prokinétique comme les l'Erythromycine, le métoclopramide ou la dompéridone. L'annexe 1 réunit, dans une liste non exhaustive, les traitements médicaments ayant une influence sur la vidange gastrique.

II. LA GASTROPARÉSIE

II.1 Définition

La gastroparésie est un syndrome caractérisé par une vidange gastrique retardée en l'absence d'obstruction mécanique (*Fig 5*). Les patients atteints de gastroparésie peuvent présenter un large spectre de manifestations cliniques comprenant des nausées, des vomissements, des douleurs postprandiales et une satiété précoce [1], [4].

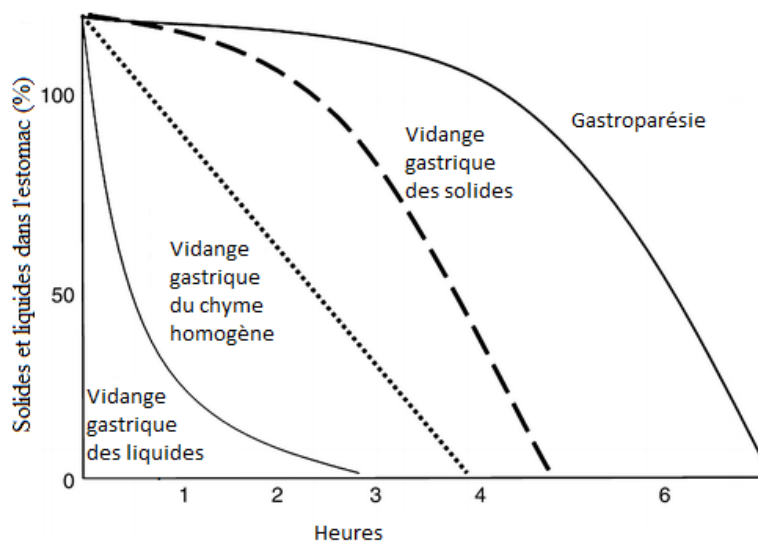


Figure 5 Vidange gastrique normale de solides et de liquides et en cas de gastroparésie.

Les données les plus complètes relatives à la prévalence de la gastroparésie sont basées sur une cohorte historique importante, le Rochester Epidemiology Project (REP), un système de couplage de dossiers médicaux dans le comté d'Olmsted, au Minnesota. Parmi les 3604 cas suspectés et étudiés entre 1996 et 2006, seuls 83 patients répondaient aux critères stricts de gastroparésie avec 82% de femmes. La prévalence globale ajustée en fonction de l'âge pour 100000 personnes au 1er janvier 2007 était de 37,8% pour les femmes et de 9,6% pour les hommes [5]. L'étiologie de la gastroparésie est multifactorielle avec plus de 90 causes identifiées dans la littérature, le *tableau 1* présente une liste non exhaustive de quelques-unes des causes les plus importantes.

Gastroparésie chronique	Idiopathique	Aucune cause identifiable
	Atteinte neurologique	Diabète
		Post-chirurgie, pancréatectomie, chirurgie bariatrique
		VIH, VZV, EBV
		Pathologies neurologiques dégénératives : sclérose en plaques, maladie de Parkinson...
		Accident vasculaire cérébral
	Atteinte myogène	Dystrophie musculaire progressive, sclérodémie...
Autres causes	Syndrome de pseudo-obstruction intestinale	
	Boulimie	
	RGO, ulcères gastriques	

Gastroparésie chronique	Toxique	Alcool, nicotine
	Iatrogénie	Morphiniques, anticholinergiques, antihypertenseurs, antidépresseurs tricycliques, lévodopa, analogues du GLP-1.
	Endocrinologie	Hyperglycémie, hypothyroïdie, hypopituitarisme, insuffisance surrénalienne
	Déséquilibre ionique	Hypokaliémie, hypomagnésémie
	Chirurgie	Iléus post-opératoire
	Infections virales	VZV, gastroentérite virale.

Tableau 1 Les principales étiologies de la gastroparésie aiguë et chronique

II.2 Les principales étiologies

II.2.1 La gastroparésie idiopathique

Une étude majeure, celle de Soykan et al. sur une cohorte de 146 patients a identifié trois étiologies majeures, 36% de gastroparésie idiopathique (GI), 29% de gastroparésie diabétique (GD), 13% de gastroparésie post-chirurgie gastrique (GPC) [2].

La GI est un trouble de la vidange gastrique retardée sans cause identifiable. C'est la forme la plus fréquente de gastroparésie, représentant 36 à 49% des patients. Jusqu'à 23% des patients atteints de gastroparésie idiopathique peuvent présenter une forme post-infectieuse de gastroparésie avec l'apparition de symptômes aigus. Les formes de gastroparésie post-infectieuses ont généralement un bon pronostic. Les patients présentent une amélioration et même une résolution des symptômes de 1 à 12 mois après leur apparition [6].

Les femmes représentent environ 80% des patients atteints de gastroparésie, avec un âge moyen d'environ 40 ans. Une incidence 4 fois supérieure à celles des hommes qui n'est toujours pas expliquée. Des troubles psychologiques, qu'il s'agisse de dépression ou d'anxiété, sont souvent identifiés chez ces patients. La relation entre la gastroparésie et les troubles psychologiques n'est toutefois pas clairement définie [7].

Chez les patients avec une gastroparésie documentée sans cause sous-jacente connue, des tests supplémentaires doivent être effectués pour exclure d'autres causes de retard de la vidange gastrique. Une anamnèse et un examen physique minutieux doivent être effectués pour évaluer la présence d'une malignité sous-jacente ou d'un trouble concomitant neurologique, auto-immun ou du tissu conjonctif. Des antécédents de traitements médicamenteux approfondis doivent être obtenus, pour évaluer les médicaments susceptibles d'être à l'origine de ces troubles gastriques : narcotiques, anticholinergiques, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs calciques, agonistes dopaminergiques et nicotiques. (*Annexe I*)

II.2.2 Gastroparésie diabétique

La rétention gastrique chez le sujet diabétique a été décrite pour la première fois en 1925 par *Boas*. Par la suite, *Ferroir J.* a observé en 1937 des anomalies de la motricité de l'estomac en cas de diabète. En utilisant un repas marqué au Barium, il obtient des clichés radiographiques qui lui permettent de conclure que les contractions gastriques sont plus lentes, moins intenses et moins propagées chez le sujet diabétique que chez le sujet sain [7]. *Kassander* invente le terme «*gastroparésie diabetorum*» en 1958, il découvre également que des patients diabétiques relativement asymptomatiques pouvaient présenter une vidange gastrique anormale [8].

La gastroparésie diabétique était autrefois considérée comme une complication rare du diabète de type 1, avec un pronostic invariablement mauvais. Cependant, les dernières études sur le sujet ont établi, d'une part que la gastroparésie survenait non seulement au cours du diabète de type 1 et de type 2, d'autre part qu'il s'agissait d'une complication beaucoup plus fréquente, et enfin, qu'elle ne préjugeait pas toujours de l'ancienneté du diabète.

Les premières études menées sur des patients atteints de diabète de type 1 et 2 montrent que la vidange gastrique des solides et/ou des liquides était anormalement retardée de 30 à 50%. La prévalence de la gastroparésie diabétique était estimée à 30 % pour le diabète de type I et de 15 à 30% pour le diabète de type 2 [9]. L'ampleur du retard est relativement modeste dans de nombreux cas, mais faiblement corrélée à la présence de symptômes. En revanche, ces chiffres proviennent d'études réalisées sur une population de patients hospitalisés, de plus, le contrôle glycémique n'était pas toujours assuré avant la mesure du temps de vidange gastrique. Les études plus récentes suggèrent une prévalence moindre, entre 4 et 12%. Ces larges variations de résultats rendent compte des limites méthodologiques mais aussi de l'hétérogénéité des populations étudiées.

Un bon contrôle glycémique est fondamental pour réduire l'incidence et la progression des complications microvasculaires, et macrovasculaires du diabète. Il a été clairement établi que le taux de vidange gastrique est un déterminant majeur de l'augmentation postprandiale initiale de la glycémie [10]. Dans une population de 10 sujets ayant un diabète de type 1, deux scintigraphies ont été réalisées de façon successive pour des valeurs euglycémiques (4-8 mmol/L) et hyperglycémiques (16-20 mmol/L). Les principaux paramètres scintigraphiques des solides (lag phase, pourcentage de rétention gastrique à la 100^{ème} minute, temps de demi-vidange) et des liquides (temps de demi-vidange) étaient significativement allongés en

condition d'hyperglycémie prouvant ainsi que les paramètres de vidange gastrique étaient affectés par les niveaux glycémiques dans le diabète de type 1.

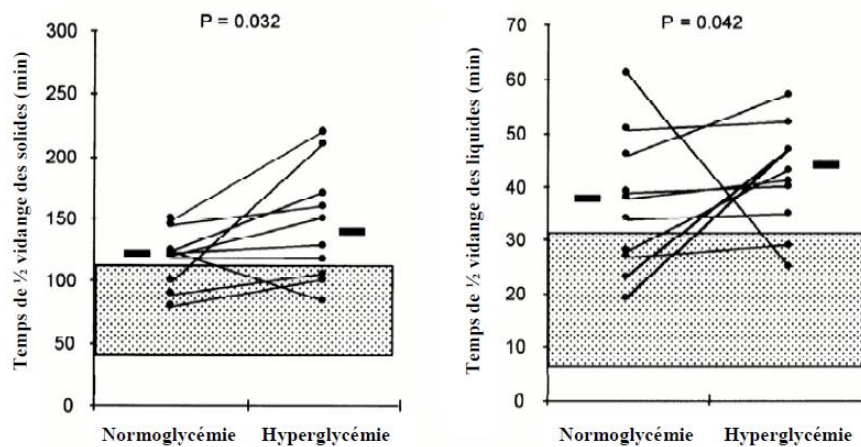


Figure 6 Influence de l'hyperglycémie sur la vidange gastrique

À l'échelle mondiale, l'OMS estime que 422 millions d'adultes vivaient avec le diabète en 2014, comparé à 108 millions en 1980. En France, le diabète touchait plus de 3 millions de personnes en 2015. L'augmentation de la prévalence du diabète de type 1 et de type 2 ainsi que de l'espérance de vie suggèrent que la gastroparésie diabétique sera une préoccupation grandissante dans les décennies à venir.

II.2.3 Gastroparésie post-chirurgicale

La gastroparésie postopératoire représente 13% des cas de gastroparésie. Elle résulte d'une perturbation chirurgicale des mécanismes normaux qui régissent la motilité gastrique et la vidange. Les interventions chirurgicales peuvent impliquer la résection d'une partie de l'estomac et / ou la perturbation des voies vagues contrôlant la motilité gastrique. La gastroparésie post-chirurgicale survient chez 10% des patients qui subissent une vagotomie (délibérée ou par inadvertance) dans le cadre d'une chirurgie de l'appareil gastro-intestinal supérieur, telle que l'ulcère gastroduodéal ou le reflux gastro-oesophagien. L'incidence est de 50% chez les patients atteints d'un ulcère réfractaire présentant une obstruction chronique de la voie gastrique avant la chirurgie [11].

Classiquement, la GPC a été décrite pour les chirurgies de l'ulcère gastro-intestinales de type vagotomie. L'intervention chirurgicale, consiste à sectionner le nerf pneumogastrique

responsable des sécrétions acides de l'estomac. Les indications de la vagotomie ont été rendues exceptionnelles par les progrès réalisés dans la prise en charge plus efficace et moins invasive de l'ulcère gastroduodénal. Cependant, le même phénomène est maintenant décrit dans d'autres types de chirurgies ; les chirurgies bariatriques, les transplantations cœur-poumons, la DPC.

La gastroparésie après transplantation pulmonaire ou transplantation cardiaque-pulmonaire est un type de gastroparésie post chirurgicale récemment décrit. Après une transplantation pulmonaire, une vidange gastrique retardée peut prédisposer au reflux gastro-oesophagien avec une microaspiration et une infection pulmonaire subséquente, pouvant entraîner un rejet du greffon [12].

II.3 Physiopathologie de la gastroparésie

II.3.1 Dysmotilité gastrique

La vidange gastrique retardée peut résulter d'altérations de diverses fonctions motrices gastro-intestinales : altération de l'accommodation gastrique, hypomotilité antrale, pylorospasme et altération de la coordination antroduodénale (*Fig 7*).

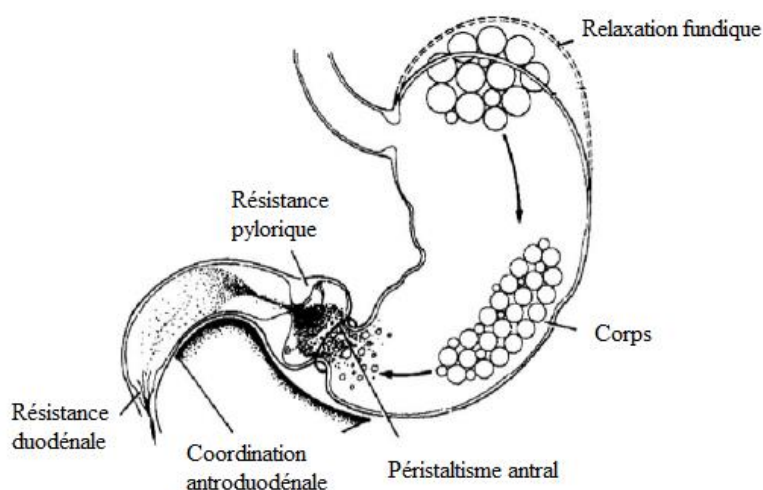


Figure 7 Fonctions spécifiques des différentes régions de l'estomac qui peuvent être altérée dans la gastroparésie

(Adapté de Koch KL. *Electrogastrography*)

- L'hypomotilité fundique : un défaut d'accommodation fundique lors de l'arrivée du bol alimentaire, occasionne un défaut de compliance gastrique ou à l'inverse une relaxation fundique excessive.
- L'hypomotilité antrale et la perte de la synchronisation des contractions antro-pyloro-duodénales sont associées à la rétention des solides dans l'estomac et parfois, la formation d'un bézoard.
- Pylorospasme : une contraction excessive du pylore qui constitue un obstacle à la vidange gastrique des aliments.

Dans une étude portant sur 58 patients atteints de gastroparésie idiopathique, 43% présentaient une altération de l'accommodation gastrique et 29% présentaient une hypersensibilité viscérale. Dans cette étude, la satiété précoce et la perte de poids étaient associées à une altération de l'accommodation gastrique alors que la douleur, la satiété précoce et la perte de poids étaient associées à une hypersensibilité gastrique [13].

II.3.2 Facteurs extrinsèques

L'atteinte du système nerveux autonome, plus précisément du nerf vague, a été le premier mécanisme incriminé dans la genèse de la gastroparésie. Chez les patients diabétiques, la mise en évidence d'altérations neuronales sur des biopsies gastriques suggère la présence de cette neuropathie.

Il a été observé, à la suite de procédures de vagotomie, une perte de la relaxation fundique, des contractions antrales réduites et une perte de la relaxation pylorique. L'effet d'une vagotomie totale est de retarder la vidange des solides tout en accélérant la vidange gastrique des liquides. La vagotomie tronculaire est responsable de la rétention d'aliments non digestibles dans l'estomac et parfois, la formation de bézoards.

II.3.3 Histopathologie

Bien que l'on ait largement supposé que la gastroparésie soit uniformément attribuable à la présence d'une perte de fibres nerveuses motrices et sensibles autonomes au sein de la

paroi gastrique. Les récentes observations, à la fois sur des modèles animaux et humains, montrent que différents processus pathologiques sont impliqués.

Depuis quelques années, de nombreuses études animales mais également humaines ont tenté de déterminer le rôle des CIC dans la genèse de la gastroparésie diabétique. Les CIC sont des cellules mésenchymateuses disposées au sein de la paroi musculaire du tractus gastro-intestinal qui permettent la réalisation de fonctions indispensables à la motilité gastro-intestinale normale. Les études menées par l'équipe d'Ordög ont d'abord montré sur un modèle murin de souris diabétiques (souris NOD) atteintes de gastroparésie diabétique qu'il existait une raréfaction significative du nombre de CIC. Cette diminution est surtout notable au niveau de l'estomac distal [14]. Il existe par ailleurs une augmentation des anomalies morphologiques des CIC restantes, un remodelage des réseaux des CIC et une interruption de la transmission nerveuse. Ces anomalies expliquent la perte de la propagation électrique normale qui est fondamentale pour le péristaltisme gastrique ainsi qu'une perte de la relaxation réceptive et du contrôle neural de la motilité.

Cette même équipe a ensuite démontré que la déplétion en CIC était liée à la baisse de la production d'insuline et d'IGF1 (Insulin-Like Growth Factor 1). Enfin, sur des cultures similaires, ils ont démontré que l'immunoneutralisation du Stem Cell Factor (SCF) endogène, seul facteur de croissance actuellement connu pour les CIC a occasionné une déplétion en CIC ressemblant fortement à celle produite par la déficience en insuline et/ou en IGF1. Il est également constaté une atrophie musculaire lisse gastrique en faveur d'un rôle important de la myopathie dans la GD [15].

Ces données animales semblent récemment confortées par des données humaines. Forster a par ailleurs évalué le lien entre l'absence de CIC et la sévérité des symptômes cliniques chez 14 patients atteints de gastroparésie [16]. Les patients de cette étude présentaient une gastroparésie réfractaire à tout traitement médical pour laquelle un traitement par neurostimulation gastrique était envisagé. Ils ont tous bénéficié d'une biopsie de la paroi gastrique antrale au cours de la chirurgie d'implantation du dispositif. Les CIC étaient absentes chez environ un tiers des patients présentant une gastroparésie et l'absence de ces cellules était associée des symptômes digestifs plus sévères mais aussi à une mauvaise réponse à la neurostimulation gastrique.

Depuis les premiers rapports sur le rôle du CCI dans les gastro-entéropathies diabétiques [14], une perte de CCI a été constatée non seulement dans les modèles de type 1 et de type 2,

mais également chez les patients atteints de troubles idiopathiques[17], [18] et, en cas de gastroparésie post-chirurgicale [19].

III. PRISE EN CHARGE DE LA GASTROPARESIE

Un consensus établi par l'équipe du département de gastroentérologie aux Etats-Unis résume les modalités de prise en charge de la gastroparésie [20]. L'objectif de cette prise en charge consiste à corriger et prévenir les carences hydriques, électrolytiques et nutritionnelles, réduire les symptômes, identifier et corriger si possible la cause sous-jacente de la gastroparésie.

III.1 Evaluation clinique

La gastroparésie est un syndrome chronique, mais la progression des symptômes est variable. Certains patients présentent des symptômes postprandiaux chroniques stables avec peu de fluctuations. D'autres peuvent signaler une aggravation progressive. Une exacerbation périodique peut être fréquente, en particulier chez les patients présentant des vomissements. Un mauvais contrôle glycémique chez les sujets diabétiques, une infection, une mauvaise observance et une intolérance aux traitements médicamenteux ont été identifiés comme responsables d'une exacerbation aiguë nécessitant une hospitalisation.

Les symptômes cardinaux évocateurs de gastroparésie, dans l'étude de *Soykan* [2] menée sur 146 patients, comprenaient :

- Nausées (92%)
- Vomissements (84%)
- Ballonnements (75%)
- Sensation de satiété précoce, de plénitude gastrique post-prandiale (60%)
- Douleurs épigastriques (46%)

Les symptômes sont identiques dans les différentes étiologies de la gastroparésie. Une étude qui porte sur 157 patients du *Temple University Hospital* a toutefois montré que la prévalence de certains symptômes variait selon l'étiologie. Les patients atteints de GI souffrent de manière plus importante de satiété et de douleurs abdominales précoces alors que les patients atteints de GD présentent des vomissements plus fréquents [21].

Plusieurs outils ont été développés pour quantifier et évaluer la gravité de la gastroparésie chez les patients. Une classification objective a été proposée sur la base de rétention gastrique à 4 h par scintigraphie. Cependant, l'importance du retard de vidange gastrique n'est pas toujours corrélée avec les symptômes. Certains patients avec une rétention gastrique très importante sont asymptomatiques alors que d'autres patients avec un retard plus modeste présentent des symptômes très invalidants [22].

Une classification selon la sévérité clinique a été proposée par le groupe de travail de la *Société Américaine de Neuroastro-entérologie* en 2006 [23].

- Grade 1 : gastroparésie modérée, lorsque les symptômes sont aisément contrôlés avec maintien d'un état nutritionnel normal et d'un poids stable en regard d'une alimentation non perturbée
- Grade 2 : gastroparésie compensée, lorsque les symptômes sont partiellement contrôlés avec recours nécessaire à des thérapeutiques quotidiennes et des ajustements diététiques pour maintenir un état nutritionnel normal.
- Grade 3 : gastroparésie sévère, lorsque les symptômes sont réfractaires et non contrôlés avec hospitalisations répétées et/ou recours à une nutrition entérale ou parentérale de suppléance pour maintenir l'état nutritionnel normal. A ce stade, la gastroparésie peut se compliquer de perte de poids, de dénutrition et de déshydratation

Cependant, seul le GCSI, un index des symptômes cardinaux de la gastroparésie, a été largement validé et s'est avéré fiable et sensible [24]. Le GCSI est un outil avec une échelle de réponse en 6 points allant de 0 (aucun) à 5 (très grave). Il se compose de neuf symptômes avec trois sous-échelles qui sont notés par le patient avec un rappel des symptômes de deux semaines (tableau 2).

Le GCSI fait partie du PAGI-SYM évaluant la sévérité des symptômes. Ce dernier score a été développé en parallèle du PAGI-QOL évaluant la qualité de vie. Ces échelles de classification de la gravité des symptômes de la gastroparésie ne permettent pas, à elles seules, de prédire avec fiabilité le diagnostic de gastroparésie mais sont nécessaires pour déterminer et améliorer la stratégie de prise en charge des patients.

	<i>Symptômes</i>	<i>Aucun</i>	<i>Très léger</i>	<i>Léger</i>	<i>Modéré</i>	<i>Sévère</i>	<i>Très sévère</i>
Nausées	Nausées	0	1	2	3	4	5
	Haut-le-cœur	0	1	2	3	4	5
	Vomissements	0	1	2	3	4	5
Plénitude postprandiale/ satiété précoce	Plénitude de l'estomac	0	1	2	3	4	5
	Incapacité à terminer un repas de taille normale	0	1	2	3	4	5
	Satiété précoce	0	1	2	3	4	5
	Perte d'appétit	0	1	2	3	4	5
Ballonnement	Ballonnement	0	1	2	3	4	5
	Ventre visiblement gonflé	0	1	2	3	4	5

Tableau 2 Index des symptômes cardinaux de la gastroparésie

III.2 Mesures hygiéno-diététiques

Une prise en charge diététique est indiquée comme un moyen de réduire l'impact de la vidange gastrique retardée et/ou améliorer les symptômes. L'approche générale implique une évaluation des conditions de vie et de l'état nutritionnel du patient, l'identification de l'existence ou du risque de malnutrition, la correction des déficits nutritionnels aigus, la collaboration avec le patient sur un régime alimentaire adéquat et l'éducation aux principes diététiques. En effet, le risque majeur chez les patients souffrant de gastroparésie est une propension à la malnutrition aiguë ou chronique [25]. De nombreux patients souffrant de gastroparésie consomment des régimes pauvres en calories, en vitamines et en minéraux.

Afin d'éviter au maximum la distension gastrique post-prandiale source d'inconfort digestif, quelques recommandations sont faites au patient :

- Fractionner les repas : 4 à 6 repas par jour sont préférables aux 3 repas habituellement proposés.
- Privilégier la forme liquide : compte-tenu du fait que la vidange gastrique des liquides est souvent préservée, on peut recommander de privilégier les apports caloriques sous cette forme.
- Diminuer l'apport des fibres insolubles et indigestibles : les fibres étant connues comme facilitant la formation d'un bézoard gastrique chez les sujets atteints de gastroparésie diabétique.
- Diminuer les repas riches en lipides qui ralentissent également la vidange gastrique.
- La pratique de la marche en période post-prandiale améliore la vidange gastrique.
- Eviction, si possible, des traitements qui ralentissent la vidange gastrique. (*Annexe 1*)
- L'éviction du tabac et de l'alcool sont également préconisés [26].
- Il est également souhaitable de vérifier l'état bucco-dentaire des patients. Une mastication altérée, résulte en une nourriture faiblement mâchée, qui peut aggraver le défaut de désagrégation antrale.

Les patients à haut risque ont besoin d'une surveillance continue, avec des régimes alimentaires adaptés. Il est possible d'envisager une supplémentation en protéines, minéraux et vitamines si les apports s'avèrent insuffisants.

Le recours à une nutrition entérale est envisagé dans les cas les plus sévères, le recours à la nutrition parentérale reste, exceptionnel (*Tableau 3*).

	Âge < 70 ans	Âge > 70 ans
Mesures anthropométriques	Perte de poids ≥ 10 % Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois IMC ≤ 17 kg/m ²	Perte de poids ≥ 10 % Perte de poids ≥ 10 % en 6 mois Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois IMC ≤ 20 kg/m ²
Mesures biochimiques	Albuminémie < 30 g/l Préalbuminémie < 110 mg/l	Albuminémie < 30 g/l Préalbuminémie < 110 mg/l

Tableau 3 Critères permettant d'évoquer le diagnostic de dénutrition sévère

III.3 Prise en charge médicamenteuse

III.3.1 Les agents prokinétiques

La stratégie de prise en charge thérapeutique est basée sur la gravité des symptômes, le délai de vidange gastrique et la capacité à maintenir l'hydratation et la nutrition par voie orale. Les mesures hygiéno-diététiques sont un aspect important dans la prise en charge de la gastroparésie. Cependant, le recours à des traitements médicamenteux est souvent nécessaire afin d'améliorer la motricité gastrique et contrôler les symptômes associés.

Les agents prokinétiques et antiémétiques sont les traitements de première ligne dans la prise en charge de la gastroparésie [20]. L'intérêt de ces médicaments réside dans leur capacité à cibler la physiopathologie sous-jacente qui définit ce trouble. Ils augmentent la contractilité antrale gastrique, corrigent les dysrythmies gastriques et améliorent la coordination antro-duodénale.

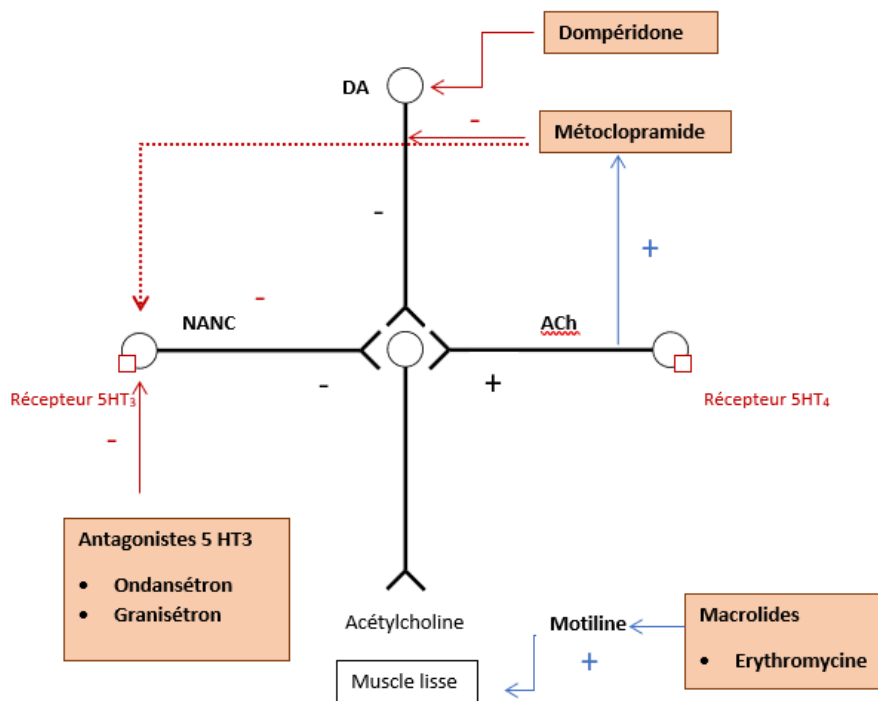


Figure 8 Mécanisme d'action des médicaments prokinétiques et antiémétiques

III.3.1 a Le métoclopramide (PRIMPERAN® VO, IV, IM)

Le métoclopramide est recommandé en première intention [20], [23]. C'est un composé de la famille des benzamides, un neuroleptique antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 à la fois centraux et périphériques, à de hautes doses c'est un agoniste des récepteurs 5HT₄ et un antagoniste faible des récepteurs 5HT₃. Le métoclopramide inhibe la relaxation du muscle lisse gastrique produite par la dopamine, augmentant ainsi la réponse cholinergique. Il accélère le transit intestinal et la vidange gastrique en empêchant la relaxation du corps gastrique et en augmentant la contractilité de l'antré. Simultanément, cette action s'accompagne d'un relâchement de l'intestin grêle supérieur, ce qui entraîne une meilleure coordination entre le corps et l'antré de l'estomac et de l'intestin grêle supérieur. Le métoclopramide diminue également le reflux dans l'œsophage en augmentant la contraction du sphincter œsophagien inférieur. L'action antiémétique du métoclopramide est due à son activité antagoniste des récepteurs D2 ou chemorécepteurs de la zone « gâchette » (CTZ : chemoreceptors trigger zone) du système nerveux central. À haute dose, l'activité antagoniste du 5-HT₃ peut aussi contribuer à l'effet anti-émétique. L'action prokinétique contribue également à l'effet antiémétique.

Le métoclopramide est en général débuté à la dose de 5 à 10 mg, 30 minutes avant les repas et au coucher, puis peut être augmenté jusqu'à la dose de 30 mg en trois prises quotidiennes, en l'absence d'effets secondaires. La vidange gastrique impacte fortement l'absorption digestive des agents pharmacologiques pris par voie orale. Chez les patients présentant un ralentissement sévère de la vidange gastrique, l'absorption médicamenteuse pourra être très retardée et impacter l'efficacité du traitement. La forme injectable est disponible en usage hospitalier.

La plupart des effets secondaires du métoclopramide résultent de sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique. Cette propriété constitue le principal facteur limitant son utilisation. Des effets secondaires mineurs tels qu'une asthénie, une somnolence ou une irritabilité peuvent survenir chez 30% des patients. La prolongation du traitement peut laisser apparaître des symptômes de dyskinésie tardive, Parkinson-like, qui sont caractérisés par des mouvements involontaires. La prévalence de ces dyskinésies varie selon les études entre 1 et 10% après un traitement prolongé d'au moins 3 mois. Il est donc recommandé d'observer des périodes courtes de traitement et d'alterner ce traitement avec d'autres thérapeutiques.

Mises en garde et précautions d'emploi :

- Posologie : un intervalle minimal de 6 heures entre 2 administrations doit être respecté, même en cas de vomissements ou de rejet de la dose.
- Sujet âgé : chez les sujets âgés, une diminution de la dose doit être envisagée, en tenant compte de la fonction rénale et hépatique et de l'état de santé global.
- Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la dose doit être diminuée de 50%. Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ≤ 15 ml/min), la dose journalière doit être diminuée de 75%.
- Insuffisance hépatique : chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose doit être diminuée de 50% (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). L'usage du métoclopramide par voie orale n'est pas recommandé chez les patients insuffisant hépatiques, préférer si possible d'autres formes pharmaceutiques
- Population pédiatrique : le métoclopramide est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins d'un an. Son usage est exceptionnel, avec des doses de 0.1 à 0.15 mg/kg, 1 à 3 fois par jour. La dose maximale étant de 0.5mg/kg/jour.

Contre-indications :

- Hypersensibilité métoclopramide
- Hémorragie gastro-intestinale
- Obstruction mécanique digestive
- Perforation digestive
- Phéochromocytome
- Personne ayant présenté précédemment une dyskinésie tardive aux neuroleptiques.
- Maladie de Parkinson
- Epilepsie

Effets indésirables

- Troubles extrapyramidaux
- Dyskinésie tardive
- Troubles cardiaques : allongement de l'intervalle QT
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Rare : céphalées, vertiges, diarrhée, insomnie, dépression

III.3.1 b La dompéridone (MOTILIUM[®], PERIDYS[®] VO)

La dompéridone est un neuroleptique, antiémétique de la famille des butyrophénones. Il s'agit également d'un antagoniste des récepteurs D2 dopaminergiques avec peu de passage de la barrière hémato-encéphalique. La dompéridone augmente les capacités motrices de l'œsophage, les contractions antro-duodénales et coordonne le péristaltisme pylorique. Elle augmente la vidange tant solide que liquide, en particulier chez les patients présentant un retard important de la vidange gastrique [27].

Cette molécule offre une alternative intéressante pour les patients ayant déjà présenté des effets indésirables sous métoclopramide. La dompéridone est particulièrement intéressante chez les patients parkinsoniens ayant une gastroparésie, puisque l'effet anti-dopaminergique prokinétique surviendra sans interférer avec les effets centraux des agonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson

La dompéridone est débutée à 10 mg par prise en quatre prises quotidiennes et peut être majorée à la dose de 20-30 mg par prise. La forme orodispersible, permet une absorption rapide et une meilleure efficacité.

Le principal risque avec la dompéridone est l'allongement de l'espace QT : la réalisation d'un électrocardiogramme est recommandée avant l'instauration de ce traitement, qui ne doit pas être débuté si le QT est supérieur à 470 ms chez l'homme et 450 ms chez la femme. La dompéridone ne doit pas être associée avec les médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes, les antiprotéases, les antifongiques de la famille des azolés et les antibiotiques contenant de la clarithromycine, de la télitromycine ou de l'érythromycine.

La HAS a réévalué en 2016 les conditions d'utilisation de la dompéridone du fait de ses effets indésirables graves [28].

- **Chez l'adulte**, sa prescription est limitée pour des nausées et vomissements aigus ayant des symptômes pouvant entraîner à court terme des complications graves ou très gênantes. La posologie la plus faible possible (<30mg/j), avec une durée de traitement la plus courte possible (moins d'une semaine) pour les seuls adultes ne présentant pas de contre-indications (comorbidités, interactions médicamenteuses).
- **Chez les enfants, sujets âgés (> 60 ans), la femme enceinte et la femme allaitante**, ces médicaments doivent être évités.

Mises en garde et précautions d'emploi :

- Insuffisant rénal : Réduire la dose de 30 à 50%
- Grossesse, allaitement : utilisation déconseillée

Contre-indications :

- Insuffisance hépatique
- Tumeur de l'hypophyse sécrétant de la prolactine
- Hémorragie de l'estomac ou de l'intestin, perforation ou obstruction du tube digestif
- Situations favorisant les troubles du rythme cardiaque (anomalie de l'électrocardiogramme, hypokaliémie, insuffisance cardiaque...)
- En association avec les médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes, les antiprotéases, les antifongiques de la famille des azolés et les antibiotiques contenant de la clarithromycine, de la télitromycine ou de l'érythromycine.

Effets indésirables :

- Peu fréquents : diarrhée, somnolence, maux de tête, éruption cutanée, démangeaisons, fatigue, anxiété
- Effets extrapyramidaux, gynécomastie, aménorrhée
- Troubles du rythme cardiaque (arythmie, torsades de pointes...)

III.3.1 c L'érythromycine (IV)

L'érythromycine est un antibiotique appartenant à la classe des macrolides. Elle possède un puissant effet prokinétique du fait de son action agoniste des récepteurs de la motilin [29]. Elle permet d'une part la stimulation cholinergique au niveau antral, et donc la coordination des contractions gastroduodénales, et d'autre part la relaxation pylorique. L'efficacité de l'érythromycine a été prouvée dans les trois étiologies majeures, gastroparésies idiopathiques, diabétiques et post-chirurgicales [30].

L'érythromycine est particulièrement efficace lorsqu'elle est utilisée par voie intraveineuse lors d'exacerbations aiguës de la gastroparésie. La perfusion intraveineuse de 200 mg d'érythromycine accélère la vidange des solides chez les patients atteints de gastroparésie diabétique [31]. Chez les mêmes patients, après 4 semaines d'érythromycine par voie orale, l'ampleur de l'accélération était inférieure à celle observée en réponse à la dose unique

administrée par voie intraveineuse. Des études menées sur des périodes d'observation plus longues ont montré une baisse significative des avantages avec le temps avec l'administration orale. La diminution de la réponse à l'érythromycine peut être expliquée par un phénomène de tachyphylaxie, en raison de la diminution de la sensibilité des récepteurs de la motiline qui survient 4 semaines après l'administration par voie orale du traitement. Afin de limiter cet effet, il est conseillé de n'avoir recours que ponctuellement à des cures courtes d'érythromycine, inférieures à un mois. Par ailleurs, l'érythromycine inhibe le cytochrome P450 3A4 et influe sur le métabolisme de nombreux médicaments, et inversement. Enfin, l'érythromycine entraîne un allongement de l'espace QT et ne doit pas être associée à la dompéridone, ni à d'autres molécules proarythmogènes ou autres inhibiteurs du cytochrome P450. L'effet inhibiteur sur le métabolisme hépatique se prolonge après l'arrêt de l'érythromycine et impose d'observer plusieurs jours de délai avant d'instaurer un traitement par dompéridone.

L'érythromycine orale est débutée à faible dose, 125 mg, 2 à 4 prises quotidiennes et est disponible en solution buvable. Par voie intra-veineuse, la dose usuelle est de 200 mg administrés en 20 à 30 minutes. Les effets secondaires du traitement à l'érythromycine sont fréquents et comprennent des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales qui peuvent survenir plus fréquemment à des doses plus élevées. Une revue d'une grande cohorte de Medicaid a observé un risque de mort cardiaque subite deux fois plus élevé chez les individus traités par érythromycine. Ce risque était encore accru par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du Cytochrome P450 (CYP-3A). En raison de ses propriétés antibiotiques, son utilisation à long terme peut conduire à une résistance bactérienne accrue. L'ensemble de ces paramètres rendent son utilisation à long terme impossible.

Mises en garde et précautions d'emploi :

- Maladie cardiovasculaire
- Nourrisson de moins de 2 mois
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale sévère
- Régime désodé ou hyposodé
- Allaitement

Contre-indications :

- Allergie érythromycine
- Troubles cardiaques
- En association avec des traitements vasoconstricteurs, dopaminergiques, cisapride, tacrolimus colchicine ...

Effets indésirables :

- Troubles gastriques : nausées, vomissements, gastralgie.
- Troubles cardiaques : allongement de l'intervalle QT, extrasystole ventriculaire, torsades de pointes, bloc auriculoventriculaire.
- Rare : hépatite toxique

Les agonistes de la motiline présentent une cible thérapeutique intéressante, les recherches pharmaceutiques ont notamment porté sur la mise au point d'agonistes des récepteurs de la motiline présentant des propriétés prokinétiques, mais dépourvus de propriétés antibactériennes. Une première molécule a été mise au point, ABT-229. Cependant, les tests cliniques n'ont montré aucun bénéfice en cas de dyspepsie fonctionnelle et ont même aggravés les symptômes chez patients atteints de GD [32], [33].

Le Mitemcinal, GM-611 présente une action prokinétique puissante dans l'estomac et des résultats précoces dans la gastroparésie diabétique montrent de bons effets [34]. Il améliore la vidange gastrique et le contrôle glycémique postprandial. Les patients avec une faible réponse incluaient des patients obèses (IMC>35) et des patients diabétiques avec un contrôle insuffisant de la glycémie (HgbA1>10%). Cette molécule montre de bons résultats préliminaires, elle n'est étudiée pour l'instant pour valider son utilisation.

Le GSK962040 est un agoniste du récepteur de la motiline qui active sélectivement le récepteur de la motiline. Son innocuité, la tolérance et son efficacité sont en cours d'évaluation chez l'homme [35]. Une molécule similaire le GSK1322888 a montré des résultats encourageants en phase I, le temps de vidange gastrique a été significativement réduit. En terme de sécurité, aucun effet indésirable majeur n'a été reporté [36].

III.3.2 Les antiémétiques

Les nausées et les vomissements sont des symptômes importants signalés par la majorité des patients atteints de gastroparésie. Le recours à des médicaments antiémétiques même dépourvus d'activité prokinétiques peut s'avérer utile dans le traitement symptomatique de la gastroparésie. Les agents qui stimulent la vidange gastrique ont été considérés comme les médicaments de choix pour cette affection. Cependant, ces médicaments prokinétiques sont souvent inefficaces en monothérapie ou produisent une toxicité inacceptable.

	Molécules commercialisées	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Ant-dopaminergique	Métopimazine (Vogalène®) VO, IV, IM	Phénotiazine : <ul style="list-style-type: none"> • Anti-D2 périphérique et central • Propriétés anticholinergiques, anti H1 et anti-5HT2 	<ul style="list-style-type: none"> • Sédation, photosensibilité, hypersensibilité. • Effets anticholinergiques • Effets ant-D2 périphériques et centraux (dyskinésies, syndrome extrapyramidal, hyperprolactinémie)
Anti-5HT3	Granisétron (KYTRIL®) VO, IV Ondansétron (Zophren®) VO, IV	Antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT3 de la sérotonine	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées, flush • Constipation • Troubles du rythme, allongement de l'espace QT
Antagoniste NK1	Aprépitant (Emend®) VO Fosaprépitant (IVEMEND®) IV	Antagonistes sélectifs du récepteur NK-1 de la substance P	<ul style="list-style-type: none"> • Elévation des transaminases • Asthénie, céphalées • Troubles digestifs (constipation, diarrhée, dyspepsie, anorexie)

Tableau 4 Les différentes classes d'antiémétiques utilisés dans le traitement de la gastroparésie

III.3.3 Prise en charge de la douleur

La douleur est parfois au premier plan de la symptomatologie au cours de la gastroparésie. Une attention toute particulière doit être portée au choix du traitement antalgique. En effet, certaines molécules comme les opiacés peuvent ralentir davantage la vidange gastrique, aggraver certains symptômes, et annuler les effets positifs des traitements prokinétiques et antiémétiques. Le tramadol a un impact moindre que les morphiniques sur la vidange gastrique.

Différentes classes d'antidépresseurs peuvent être utilisées à visée antalgique : les tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA).

III.3.4 Gastroparésie diabétique

Dans le cas particulier de la gastroparésie diabétique, un bon contrôle glycémique est primordial. L'hyperglycémie est responsable d'un ralentissement de la vidange gastrique, il est admis qu'améliorer l'équilibre glycémique des patients diabétiques permet de contrôler les symptômes [37].

Cependant, certaines molécules antidiabétiques sont elles-mêmes responsables d'un ralentissement de la vidange gastrique. Les analogues de la GLP-1, dont l'exénatide principe actif de BYDUREON® et BYETTA® sont utilisés dans la prise en charge du diabète de type 2 en bithérapie (en association soit à la metformine, soit aux sulfamides hypoglycémiantes) ou en trithérapie (en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant) chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. L'Exénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 qui stimule la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante, inhibe la sécrétion du glucagon, ralentit la vidange gastrique et diminue le taux d'absorption intestinal du glucose. L'usage de ces thérapeutiques qui affectent la vidange est déconseillé chez les patients ayant une gastroparésie, ils pourraient aggraver les symptômes et affecter par ailleurs l'efficacité des autres traitements.

L'insulinothérapie par pompe, présente de nombreux avantages dans le traitement de la GD. La pompe à insuline fournit des doses régulières d'insuline en fonction des besoins et permet ainsi un meilleur contrôle glycémique.

III.4 Nouvelles approches thérapeutiques

III.4.1 Stimulateur électrique gastrique

Le premier rapport sur la stimulation électrique de l'intestin remonte à 1963, Bilgutay et al ont appliqué la stimulation électrique gastrique via un cathéter intraluminal placé dans l'estomac par voie nasale [38]. Depuis, plusieurs techniques de neurostimulation ont été étudiées, la plus connue étant le système Enterra®. La neurostimulation gastrique avec le système Enterra Therapy a été approuvée aux Etats Unis par l'agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux, la FDA. L'appareil produit des impulsions de stimulation électrique qui sont délivrées à l'estomac à intervalle régulier. Les premiers résultats sont cependant assez contrastés, une amélioration des symptômes réfractaires de la gastroparésie diabétique et idiopathique a été toutefois observée.

Les nausées et les vomissements étaient les principaux symptômes réduits et non les douleurs abdominales, la plénitude post-prandiale ou les ballonnements. La gastroparésie diabétique a eu un résultat plus favorable [39].

Plusieurs études cliniques ont depuis suggéré le potentiel thérapeutique de l'électrostimulation gastrique dans le traitement de la dysrythmie gastrique et du retard de la vidange gastrique.

III.4.2 Injection de toxine botulique

La toxine botulique est un puissant inhibiteur de la transmission neuromusculaire. Quelques études ont montré que son injection au niveau du pylore permettait d'accélérer la vidange gastrique et d'améliorer les symptômes [40]. Une autre étude a montré une légère amélioration des symptômes chez 40% des patients d'une durée médiane de 5 mois [41]. Cependant, des études randomisées contre placebo ont montré que l'injection de toxine botulique dans le pylore peut légèrement accélérer la vidange gastrique, mais que l'amélioration des symptômes diffère peu de celle contre placebo [42]. Ainsi, le recours à cette méthode reste anecdotique et son efficacité n'est pas clairement établie.

III.4.3 Pylorotomie

La pylorotomie consiste en l'incision du muscle pylorique pour faciliter la vidange gastrique. Une équipe du CHU Nord AP-HM à Marseille a réalisé le premier cas européen de G-POEM, Gastric peroral endoscopic myotomy, une technique de pylorotomie par endoscopie chez une patiente de 51 ans présentant un diabète sévère avec une gastroparésie invalidante et confirmée par une scintigraphie de la vidange gastrique [43]. Cette patiente était réfractaire à tout traitement médicamenteux et n'avait pu être incluse dans le protocole de stimulation électrique gastrique. La procédure était réalisée par un endoscopiste expert en POEM, sous anesthésie générale. La pylorotomie des couches circulaires interne et oblique est débutée à l'entrée de l'entonnoir pylorique sur 3 cm. La procédure a duré 80 minutes, sans complications majeures. Les suites opératoires ont été simples sans douleurs postopératoires, la patiente a été réalimentée à J1 et est sortie du service à J5. Lors de sa réévaluation clinique à 1 mois, une amélioration de 80% a été constatée pour sa qualité de vie ainsi que les symptômes caractéristiques de type vomissements, nausées, douleurs abdominales et météorisme, et de 30% pour la sensation de plénitude gastrique. Cette amélioration persistait également à 3 et 6 mois. La scintigraphie de la vidange gastrique a confirmé une normalisation du temps de demi-vidange.

Une étude rétrospective sur 9 patients entre 2014 et 2015 a confirmé les résultats encourageants de cette première procédure [44]. L'ensemble des patients présentaient une gastroparésie réfractaire, avec un score GCSI élevé, une altération de la qualité de vie et une scintigraphie gastrique montrant un retard de vidange gastrique. Les patients étaient 6 femmes et 3 hommes, avec un âge moyen de 50 ans. La gastroparésie était d'origine diabétique chez 4 patients, postopératoire chez 1 patient et idiopathique chez 4 autres. Deux patients avaient eu un traitement préalable par stimulation électrique gastrique dont un après une injection intrapylorique de toxine botulique. Toutes les procédures ont été réalisées avec succès sans complication. En préopératoire, le score GCSI moyen (obtenu chez 6 patients) était de $3,94 \pm 0,5$ [3,3 – 4,4]. Les scintigraphies préopératoires montraient un temps de demi-vidange (T1/2) moyen de $231,3 \pm 97,5$ min. Le GCSI postopératoire évalué à J5 était en moyenne de $0,9 \pm 1$ [0 – 2,4] significativement diminué ($p < 0,001$). Les patients rapportaient une amélioration moyenne de leur qualité de vie de 73 %. Enfin, les scintigraphies réalisées à 6 semaines étaient toutes normalisées ou significativement améliorées montrant un T 1/2 moyen de $97,2 \pm 51,5$ min ($p < 0,001$). Au total, 8 des 9 patients étaient nettement améliorés par la procédure après 1 à 3 mois de suivi. Une seule patiente dialysée et qui présentait un diabète très sévère a récidivé.

Une récente étude multicentrique sur 33 patients a montré une amélioration symptomatique a chez 28 patients (85%), avec une diminution du score symptomatique par GCSI de 3,3 à 0,8 ($P < 0,001$) [45]. Le temps de vidange gastrique moyen s'est significativement amélioré, passant de 222,4 min à 143,16 min ($p < 0,001$). Les complications étaient minimes et comprenaient des saignements ($n = 1$) et un ulcère ($n = 1$). La durée moyenne du séjour à l'hôpital après l'intervention était de 5,4 jours (1 à 14 jours). La durée moyenne de suivi était de 11,5 mois (2 à 31 mois).

La pylorotomie endoscopique est une approche novatrice dans le traitement des pathologies fonctionnelles. C'est une méthode reproductible et sûre, sans complication et avec une durée d'hospitalisation courte.

Des traitements chirurgicaux plus invasifs sont envisagés chez les patients réfractaires à toute autre forme de traitement. La gastrectomie qui consiste en l'exérèse partielle ou totale de l'estomac est une procédure invasive avec un risque chirurgical important. La résection de l'estomac entraîne un taux de réopération élevé, avec un risque accru de morbidité et de mortalité périopératoires. Sur la base du petit nombre de données existantes, cette approche radicale avec un succès modéré peut être réalisée chez des patients bien sélectionnés.

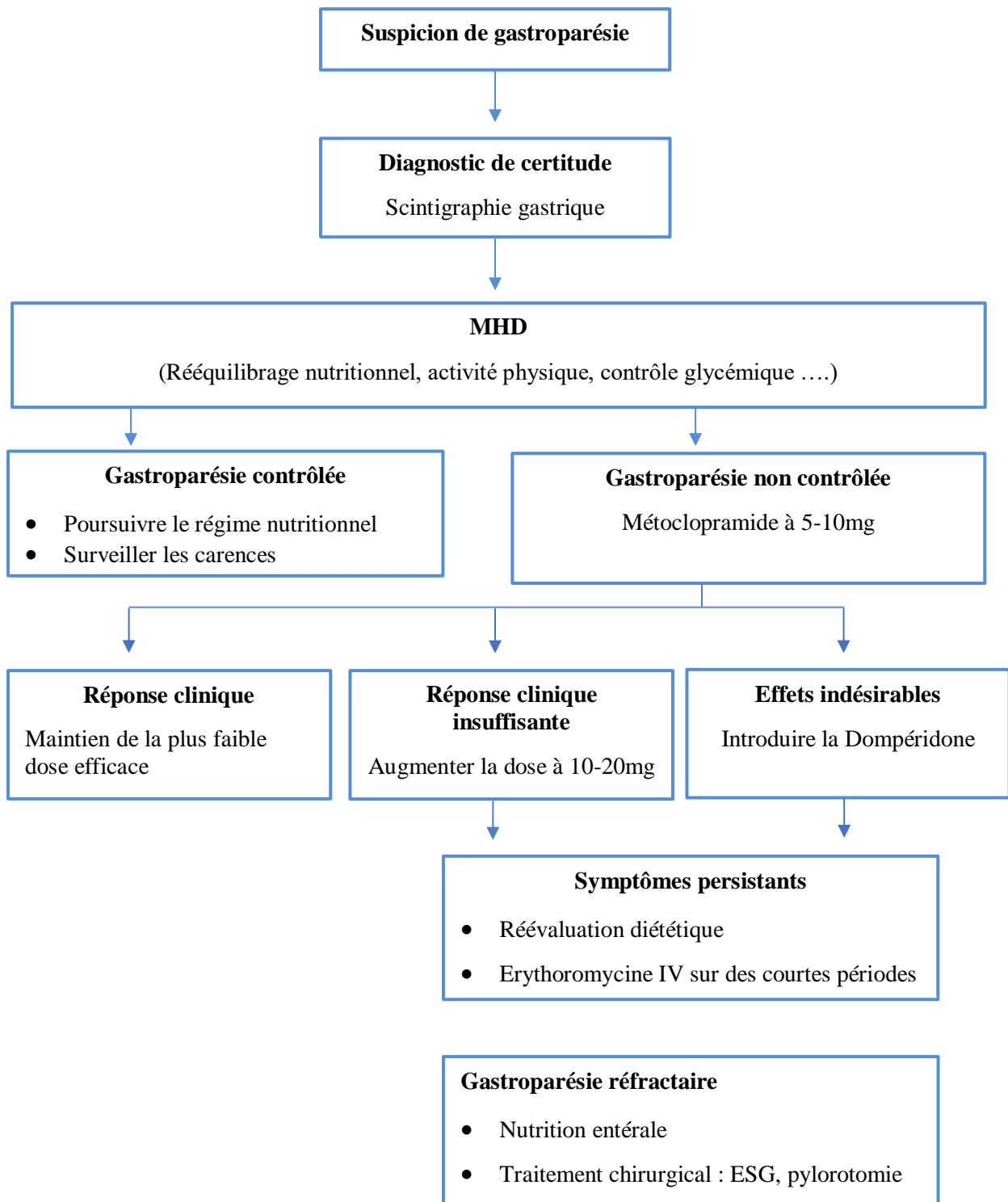


Figure 9 Stratégie de prise en charge de la gastroparésie

IV DIAGNOSTIC DE LA GASTROPARESIE

IV.1 Diagnostic différentiel et critères d'exclusion

Les symptômes associés à des troubles de la motilité gastrique ne sont pas spécifiques et comprennent la plénitude postprandiale, la satiété précoce, les ballonnements dans la partie supérieure de l'abdomen, les nausées, les vomissements et les douleurs épigastriques. Dans les cas les plus graves, cela peut entraîner une perte de poids et une incapacité à se nourrir suffisamment par voie orale. Ces symptômes peuvent également survenir dans un grand nombre de troubles du tractus gastro-intestinal supérieur ou même du système pancréato-hépatobiliaire.

Le recours à une mesure objective de la vidange gastrique est le seul moyen de porter le diagnostic avec certitude. Mais avant d'étudier la vidange gastrique, il faut s'assurer de l'absence d'obstruction mécanique qui pourrait expliquer le ralentissement de la vidange gastrique, au moyen d'une fibroscopie gastro-duodénale. Cette obstruction pourrait être due à un ulcère duodéal, une sténose pylorique ou être d'origine tumorale. En l'absence d'obstruction, le diagnostic de la gastroparésie pourra alors être envisagé.

IV.2 La scintigraphie gastrique : examen de référence

La scintigraphie de la vidange gastrique est pratiquée chez les patients avec des symptômes qui suggèrent une altération de la vidange gastrique. La première utilisation de radionucléides pour mesurer la vidange gastrique a été publiée en 1966. Depuis, la scintigraphie gastrique est devenue la méthode standard pour mesurer la motilité gastrique en pratique clinique. C'est une méthode, simple, physiologique et non invasive, une mesure objective de la vidange gastrique qui permet une prise en charge thérapeutique ciblée [3].

IV.2.1 Préparation du patient

Afin de veiller au bon déroulement de l'examen de scintigraphie gastrique, plusieurs éléments doivent être préparés en amont lors de la prise de rendez-vous.

- Le test doit être réalisé le matin à jeun, ou à défaut après un jeûne de 6 heures minimum.
- Les patients doivent signaler et arrêter les traitements qui impactent la vidange gastrique au minimum 48H avant l'examen (*Annexe 1 et 2*).
- Les patients diabétiques doivent se présenter avec leur traitement antidiabétique et contrôler leur glycémie avant le début du test.
- Il est également recommandé que les patients suspendent leur consommation tabagique avant et pendant toute la durée du test.
- Prise d'une méthode de contraception, en cas de risque de grossesse, annulation de l'examen et prescription d'une prise de sang.
- Déclaration d'éventuelle allergies/intolérances
- Enfin, les patients doivent être prévenus de la durée de l'examen, qui est d'au moins 4H.

IV.2.2 Repas test

De nombreux types de repas d'essai sont utilisés, comprenant des repas liquides, solides et mixtes liquides / solides. Le marqueur radioactif le plus fréquemment utilisé pour les composants solides est à base de nanocolloïdes de sulfure de rhénium radiomarqués au ^{99m}Tc . Cet isotope a une demi-vie courte d'environ 6 heures, ce qui limite l'exposition au rayonnement. Une fois cuit, il est étroitement lié aux protéines de l'œuf, de sorte qu'aucune matière radioactive ne soit absorbée par le tractus gastro-intestinal. Pour les composants liquides, l'isotope ^{113}In convient mieux, avec une demi-vie de 90 min. Il n'est cependant pas approuvé pour une utilisation clinique courante. Lorsqu'une caméra gamma à deux têtes est utilisée, la vidange de la fraction solide et liquide du repas peuvent être mesurées simultanément.

Le taux de vidange d'un repas dépend de la composition du repas et de sa valeur nutritionnelle, les valeurs normales obtenues avec un repas spécifique ne peuvent être appliquées pour les résultats obtenus avec un autre type de repas. Chaque service de médecine nucléaire, effectuant une scintigraphie de vidange gastrique, doit reproduire exactement la technique mise au point et validée dans un autre centre ou établir ses propres valeurs normales. Il a néanmoins été constaté qu'une grande variété de protocoles existent, avec des différences au niveau des repas utilisés, le positionnement du patient, la fréquence et la durée des acquisitions. Ce manque de standardisation limite grandement l'utilité clinique des résultats obtenus.

Un consensus a été publié de façon conjointe par la société américaine de neurogastroentérologie et la société de médecine nucléaire dans le but est de fournir une procédure unique standardisée [46]. L'examen consiste en la prise d'un repas standardisé, pauvre en graisse et composé de deux œufs marqués au Sulfure de rhénium colloïdal radiomarké au ^{99m}Tc Technetium, de deux tranches de pain avec 30 grammes de confiture et 120 ml d'eau. Il contient 255 kcal, 72% de glucides, 24% de protéines, 2% de matières grasses et 2% de fibres et doit être ingéré en moins de 10 min. Après radiomarkage de la composante solide ou liquide d'un repas, la radioactivité gastrique mesurée par scintigraphie est directement corrélée avec le volume du repas.

La méthode de référence au CHU Nord consiste en l'ingestion d'un repas composé d'une omelette de deux œufs, radiomarkée avec 37 MBq de ^{99m}Tc -Nanocis® (nanocolloïdes de sulfure de rhénium radiomarkés au ^{99m}Tc -technétium, $T_{1/2}=6\text{h}$).

IV.2.3 Acquisition et interprétation des résultats

Les images du contenu gastrique marqué au ^{99m}Tc sont ensuite acquises par une Gamma-camera : à T0, immédiatement après l'ingestion du repas, à T30min, à 1h, à 2h et à 4h. La scintigraphie de la vidange gastrique consiste en 6 acquisitions planaires statiques de 3 min après l'ingestion du repas radioactif permettant de mesurer la décroissance de la radioactivité au niveau intra-gastrique. Le profil de la vidange gastrique est ainsi obtenu sous forme de courbe illustrant l'évolution de cette activité dans l'estomac normalisée à T0 en fonction du temps.

Une rétention de plus de 10% du contenu gastrique à la 4^{ème} heure permet la confirmation du diagnostic de gastroparésie [22].

- Légère < 20%
- Modérée 20–35%
- Sévère 35–50%
- Très sévère > 50%

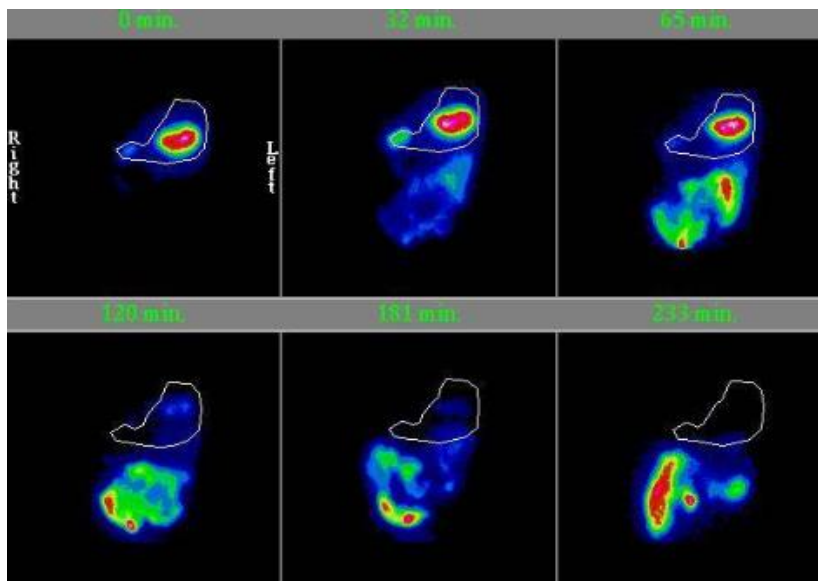


Figure 10 Images scintigraphiques de la vidange gastrique

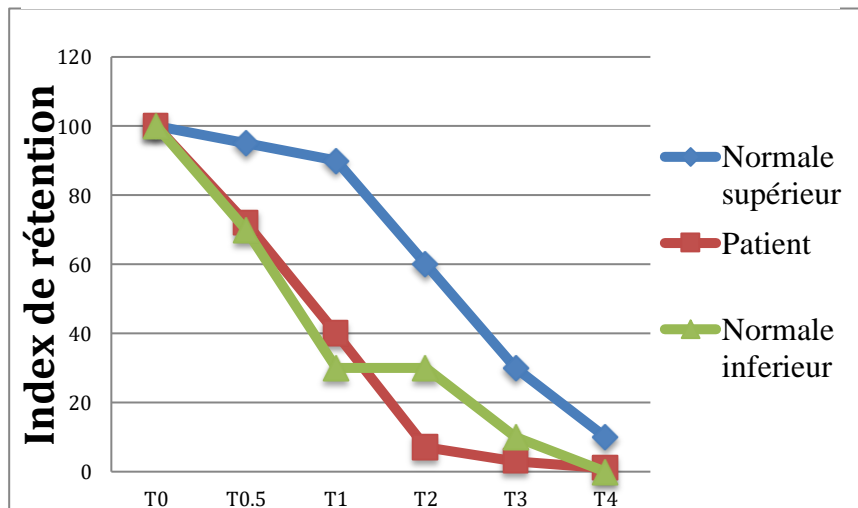


Figure 11 Evolution de l'index de rétention gastrique en fonction du temps, calculé à partir des images de la vidange gastrique avec la méthode de référence

IV.3 Autres examens diagnostiques

IV.3.1 IRM gastrique

Cet examen a l'avantage de pouvoir distinguer la composition du repas et d'évaluer la vidange des phases solides et liquides de celui-ci. *Feinle C.* a comparé l'IRM gastrique à la scintigraphie de vidange gastrique. Dans son étude, le repas ingéré comprenait une partie liquide marquée au Gadolinium-DOTA et la partie solide était suffisamment riche en lipides (73%) pour ne pas nécessiter l'ajout d'un marquage isotopique [47]. D'autres marqueurs ont été utilisés pour l'évaluation scintigraphique en parallèle : le ^{99m}Tc pour la composante solide et ^{111}In pour la composante liquide. Le volume intragastrique a été calculé initialement après la prise du repas par l'acquisition de 28 coupes de 7,5 mm d'épaisseur. Ces acquisitions ont été répétées toutes les 15 minutes pendant 2 heures.

Une corrélation entre l'analyse de la vidange gastrique par IRM et les résultats de la scintigraphie de vidange gastrique a été observée. Le recours systématique à l'IRM gastrique n'est pas envisageable car elle constitue une méthode coûteuse et assez complexe comparativement à la scintigraphie.

IV.3.2 Les tests respiratoires

La scintigraphie est considérée comme la méthode de choix pour évaluer la vidange gastrique. Les variations de procédures entre les différents centres médicaux, a rendu l'interprétation des données recueillies ces dernières années difficiles à interpréter. L'examen de scintigraphie présente également quelques inconvénients, notamment l'exposition aux radiations, des équipements coûteux et la disponibilité limitée des installations. Il existe donc un grand intérêt pour le développement d'alternatives permettant de mesurer efficacement la vidange gastrique de manière standardisée.

Les tests respiratoires à l'aide d'isotopes non radioactifs stables pour la vidange gastrique représentent un moyen intéressant. Ces tests respiratoires, bien que développés initialement avec du ^{14}C radioactif, utilisent maintenant des substances non radioactives marquées au ^{13}C [40]. Le test respiratoire est une mesure indirecte de la vidange gastrique. La vidange gastrique d'un patient peut être calculée en mesurant le taux de dioxyde de carbone expiré. La présence de $^{13}\text{CO}_2$ dans l'air expiré provient de la digestion et de l'absorption du substrat marqué au ^{13}C

dans la lumière de l'intestin et finalement de son métabolisme. Des échantillons d'air expiré sont recueillis à intervalles réguliers au moyen d'un spectromètre de masse à ratio isotopique : deux avant l'ingestion du repas test puis toutes les 15 minutes pendant 4 heures. La durée minimale préconisée pour une meilleure sensibilité du test peut aller jusqu'à 6 heures selon certaines études.

Les méthodes optimales, utilisées par les laboratoires pour modéliser mathématiquement le processus de vidange gastrique, continuent d'être perfectionnées depuis les travaux pionniers originaux de Ghoo et al. [47]. Ce test est comparable à celui de la scintigraphie par vidange gastrique. Les tests respiratoires au ^{13}C peuvent être utilisés pour tester des patients dans un cabinet de gastro-entérologie, ou même au chevet du patient, dans des zones où les installations de gamma-caméra ne sont pas facilement disponibles. De plus, ces tests peuvent être utilisés chez les enfants et les femmes enceintes.

Les tests respiratoires constituent une alternative facile et reproductible de mesure de la vidange gastrique. Leur coût est moindre comparé à la scintigraphie. Etant donné leur caractère non irradiant, il est possible de les répéter de manière rapprochée, notamment pour évaluer l'efficacité de thérapeutiques mises en place. En revanche, leur utilisation n'a pas été validée chez les patients présentant un ralentissement marqué de la vidange gastrique. De plus, l'absorption intestinale, la fonction hépatique et la fonction respiratoire ne doivent pas être altérées

IV.3.3 Les capsules digestives

Le dispositif SmartPill[®], est un appareil sans fil capable d'évaluer le transit et la motilité de l'intestin. La capsule en plus de fournir des images du système digestif contient des capteurs de pH, de température et de pression et transmet les données à un récepteur porté par le patient.

L'examen consiste à ingérer la capsule au cours d'un repas standard composé d'un sandwich aux œufs ou une barre de céréales. Après six heures après l'ingestion de la gélule, les patients consomment 250 ml de complément alimentaire hypercalorique et de l'eau. Après le deuxième repas, les patients peuvent reprendre leur régime alimentaire habituel.

Le temps de vidange gastrique est reflété par un changement brutal du pH lorsque la capsule passe de l'environnement acide de l'estomac jusqu'au milieu alcalin du duodénum. Des données supplémentaires, fournies par ce dispositif, révèlent que non seulement le temps de

transit gastrique est retardé chez les patients atteints de gastroparésie, mais aussi que d'autres paramètres tels que la contractilité gastrique, le profil de pH du tube digestif et le temps de transit du côlon sont anormaux. Le dispositif SmartPill® est doté d'une bonne sensibilité pour diagnostiquer la gastroparésie. Il pourrait constituer une alternative à la scintigraphie gastrique chez certains patients, en fournissant un moyen standardisé, non invasif. Les données supplémentaires fournies par ce dispositif permettent une meilleure compréhension de la physiopathologie de la gastroparésie et peuvent potentiellement améliorer la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Dans son étude, *Kuo B.* estime qu'une valeur seuil de 300 minutes permet de discriminer une vidange normale d'une vidange ralentie avec une sensibilité à 65% et une spécificité à 87% et une bonne corrélation avec le pourcentage de rétention gastrique scintigraphique à 4 heures (coefficient de corrélation à 0,73) [48].

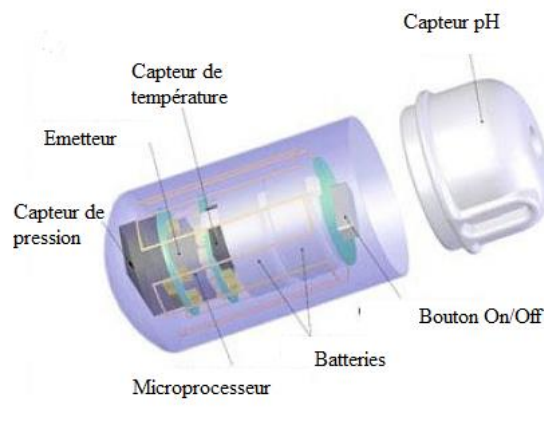


Figure 12 Dispositif SmartPill

Les mêmes précautions que pour les deux précédents examens sont d'usage : arrêt des thérapeutiques influençant la motilité gastrique, avec une particularité concernant les inhibiteurs de la pompe à protons à arrêter au minimum une semaine avant l'examen et les antagonistes histaminiques H2, trois jours avant l'examen.

V. ALTERNATIVES AU REPAS STANDARD A L'ŒUF

Durant de nombreuses années, l'étude de la vidange gastrique a été réalisée avec des protocoles propres à chaque centre d'imagerie. Le manque de standardisation de cet examen rend les résultats obtenus peu reproductibles. L'adoption d'une procédure unique permet donc d'améliorer l'utilité clinique des informations recueillies.

Le repas standardisé avec marquage radioactif est composé, d'œufs brouillés, pain grillé, confiture et eau. Cependant, ces dernières années, face à une augmentation du nombre de patients allergiques ou réticents aux œufs pour des raisons culturelles ou de la palatabilité, l'examen est rendu impossible chez ces patients. Une absence de diagnostic qui pourrait être à l'origine d'une perte de chance pour ces patients en empêchant une prise en charge adaptée. Une variété de repas a déjà été testée comprenant entre autre du poulet, pancakes, pudding, un complément alimentaire liquide Ensure® [49] ou des préparations à base de gruau d'avoine sans gluten [49]. Les résultats ne sont pas complètement satisfaisants, les préparations proposées nécessitent l'établissement de nouvelles valeurs normales propres à ces repas. L'alternative de la phase liquide possède une autre limite, la vidange des liquides est souvent préservée chez les patients atteint de gastroparésie.

AU CHU Nord AP-HM l'APHM, en l'absence de méthode alternative validée pour ces patients, deux formulations sans œufs ont été mises au point ; un mug-cake (gâteau au chocolat au micro-ondes) et une omelette au tofu. L'objectif principal avec ces deux formulations réside dans l'amélioration de l'accès au diagnostic de la gastroparésie.

V.1 Matériels et méthodes

Une scintigraphie gastrique a été réalisée chez six volontaires sains après avoir ingéré des préparations de MC, OT et OC (contrôle) trois jours consécutifs :

- MC, un mug-cake (gâteau au chocolat au micro-ondes) : la farine, le lait, le Nesquik®, la lécithine de soja et levure étaient mélangés avec 37 MBq ^{99m}Tc et cuit 2 min au micro-ondes
- OT, omelette au tofu : farine, lécithine de soja et de l'huile ont été ajoutés au tofu, mélangés avec du ^{99m}Tc et cuits dans une casserole plus de 5 min.

- OC : un repas test à base d'omelette classiques, 2 œufs entiers ont été battus, mélangés avec du ^{99m}Tc et cuits dans une poêle plus de 3 min.

Les deux repas, OC and MC sont équivalentes en termes d'apport calorique, respectivement 422kcal, 425kcal. OT est 33% plus calorique avec 653kcal.

La pureté radiochimique est contrôlée par chromatographie sur couche mince (phase solide : papier Whatman et phase liquide : acétone). Seules les préparations avec une pureté radiochimique supérieures à 95% ont été utilisées.

Les deux premières formulations ont été comparées à la formulation de référence. Les examens de scintigraphie de la vidange gastrique ont été réalisés dans les mêmes conditions. Les sujets ont jeûné toute la nuit et le repas a été ingéré en dix minutes.

La scintigraphie de la vidange gastrique consiste en 6 acquisitions planaires statiques de 3 min après l'ingestion du repas radioactif ($T_0 - T_{30\text{min}} - T_{1\text{h}} - T_{2\text{h}} - T_{3\text{h}} - T_{4\text{h}}$) permettant d'obtenir ainsi le profil de vidange gastrique sous forme de courbe illustrant l'évolution de l'activité dans l'estomac normalisée à T_0 , en fonction du temps.

Les résultats ont été interprétés indépendamment par deux médecins expérimentés du service de médecine nucléaire et ont abouti au calcul d'un index de rétention gastrique (IRG%) pour chaque point temporel selon la méthode d'ajustement de courbe d'Elashoff couramment utilisée pour l'évaluation de la vidange gastrique. Une analyse de variance a été réalisée afin de comparer les trois formulations. Une corrélation de Spearman suivie par une régression linéaires ont été utilisées afin d'étudier les résultats obtenus.

V.2 Résultats

Le groupe de volontaires sains était composé de 4 femmes âgées de 25 ± 2 ans et 2 hommes, âgés de 27 ± 3 ans. Les deux formulations ont été bien tolérées, en termes de goût, le Mug cake au chocolat a été préféré.

Les figures 13 et 14, montrent des images scintigraphiques de vidange gastrique d'un sujet sain après la prise de chacun des trois repas. Les images scintigraphiques obtenues avec les deux formulations testées étaient globalement similaires au repas témoin et l'IRG ne change pas de manière significative entre les formulations (% variation: MC $7,75 \pm 7,1\%$; OT $7,17 \pm$

5,8; $P = 0,6618$, ns). La figure montre une corrélation positive entre l'IRG obtenu avec l'OC et celui obtenu avec le MC ($R^2 = 0,9969$, $P = 0,0028$) ainsi que pour OC et OT ($R^2 = 0,9947$, $P = 0,0028$).

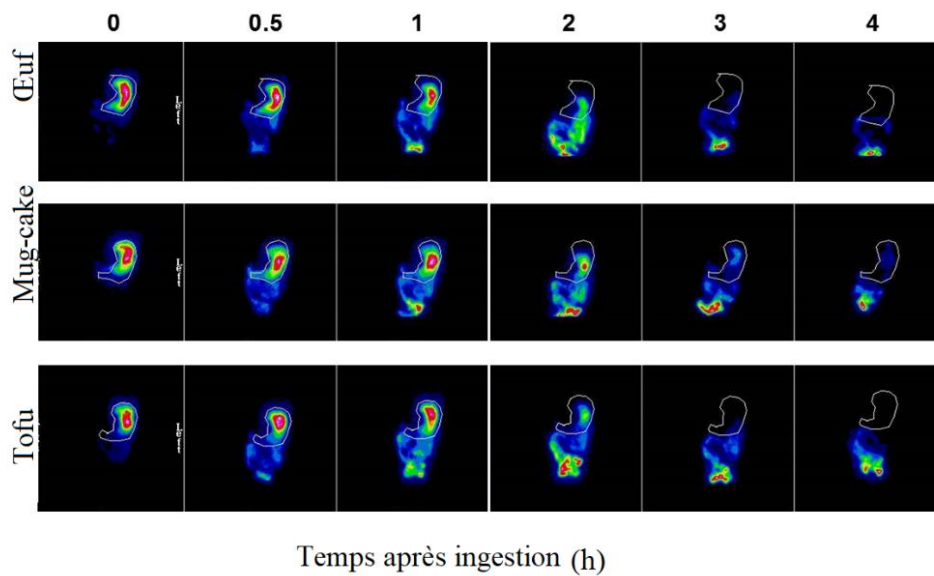


Figure 13 images scintigraphiques obtenues à 0,5, 1, 2, 3 et 4h après l'ingestion respective des 3 formulations.

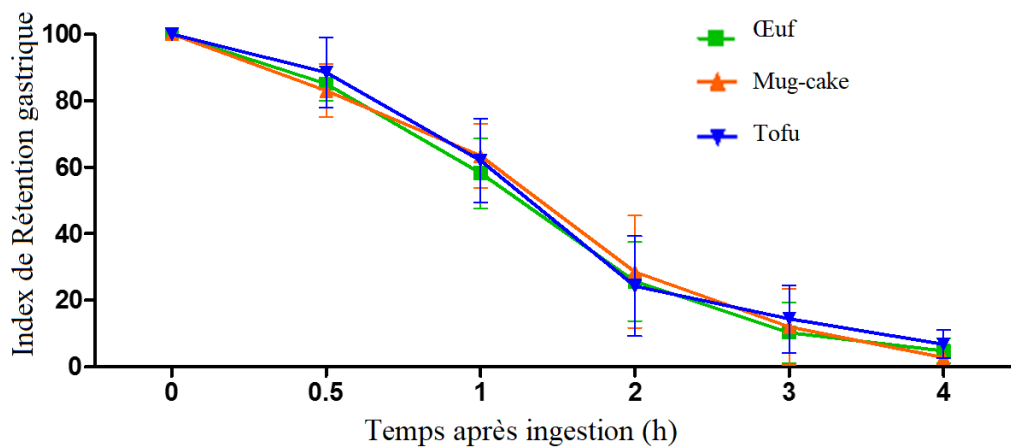


Figure 14 évolution de l'index de rétention gastrique en fonction du temps

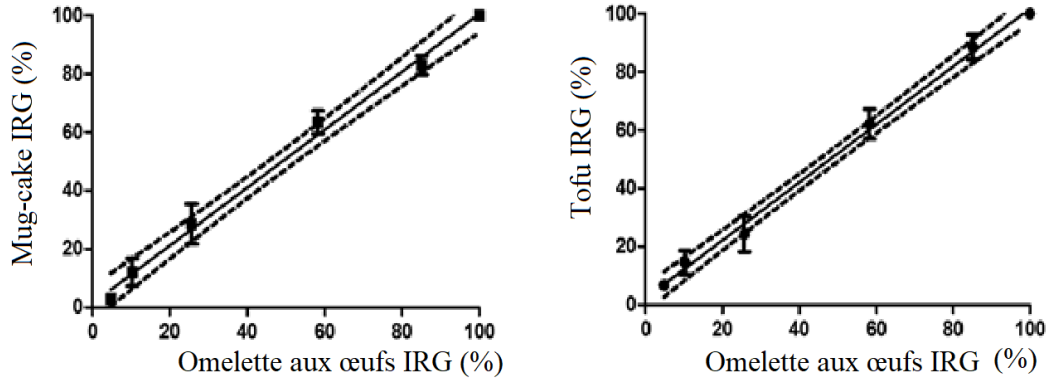


Figure 15 Corrélation et régression linéaire de l'index de rétention gastrique
obtenues avec MC et OC et avec OT et OC

V.3 Discussion

Le consensus établi par la société américaine de gastroentérologie cite parmi les problématiques qui restent à résoudre, l'évaluation de repas alternatifs. (*Annexe 2*)

Nos services rencontrent régulièrement des patients réticents ou allergiques au repas standard à base d'œufs. Nous avons donc décidé de développer une alternative aux œufs, et nous avons validé sur six volontaires sains deux formulations, comparables en termes de résultats exprimés en IRG, de profils caloriques et de palatabilité. En outre, sa préparation repose avantagusement sur une cuisson au micro-ondes facile et reproductible.

Ces formulations ont été validées sur un effectif réduit qui n'inclut pas de patients atteints de troubles gastriques. La cuisson micro-onde présente des avantages certains, une facilité et un gain de temps. Cependant, la méthode de cuisson pourrait avoir un impact sur l'intégrité du radiomarquage. Ces deux alternatives restent malgré tout intéressantes en l'absence de formulation commercialisée et standardisée. Nous pouvons considérer à la fois le MC et OT comme des alternatives sérieuses lorsque la préparation classique est impossible.

CONCLUSION

La gastroparésie est une affection gastrique qui reste assez méconnue. Les symptômes associés à des troubles de la motilité gastrique comprennent la plénitude postprandiale, la satiété précoce, les ballonnements abdominaux supérieurs, les nausées, les vomissements et les douleurs épigastriques. Dans des cas plus sévères, cela peut entraîner une perte de poids pouvant entraîner une malnutrition. Ces symptômes, très peu spécifiques, peuvent également apparaître dans un grand nombre de troubles du tractus gastro-intestinal. De plus, la corrélation entre la gravité des symptômes et les troubles de la motilité gastrique sous-jacente est souvent médiocre.

L'impact sur les conditions de vie, la morbidité associée chez les patients avec des troubles sévères rend nécessaire une prise en charge adaptée. Les progrès effectués ces dernières années dans la compréhension des mécanismes de la physiopathologie sous-jacente de la gastroparésie ont permis une amélioration de la prise en charge thérapeutique. Les résultats encourageants de l'électrostimulation gastrique et des nouvelles procédures chirurgicales peu invasives, offrent de nouveaux espoirs pour les patients.

Le recours à une méthode diagnostique objective est primordial. La Société de médecine nucléaire a développé un guide afin de promouvoir l'utilisation d'une procédure unique. La scintigraphie de la vidange gastrique reste à ce jour, la méthode de référence pour évaluer la vidange gastrique. Ce protocole commun exclut les patients, allergiques ou intolérants au repas test standard. Les habitudes alimentaires, le manque d'appétit chez ces patients ou les allergies semblent avoir joué un rôle dans l'émergence de nombreuses tentatives pour remplacer l'œuf. Ces alternatives utilisées localement dans divers centres d'imageries ont montré des succès variables. Deux nouvelles formulations alternatives ont été développées, simples et reproductibles, elles permettent d'améliorer l'accès au diagnostic à un plus grand nombre de patients.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Modification de la vidange gastrique d'origine iatrogène, d'après le Poster : *Médicaments et scintigraphie de vidange gastrique : analyse de cas et revue des interactions* (Marion HAMERY, Anaïs MOYON, Aude GOUILLET, Sandra GONZALEZ, Philippe GARRIGUE, Benjamin GUILLET)

Médicament ralentissant la vidange gastrique	
<p>Opiacés agonistes morphiniques purs Codéine, Morphine, Oxycodone, Péthidine</p>	<p>Agonistes μ (δ, κ) centraux et périphériques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution du péristaltisme et sécrétions hydriques • Augmentation de la tonicité des sphincters lisses
<p>Sétrons (Anti-5HT3) Ondansétron, Granisétron</p>	<p>Antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT3.</p>
<p>Analogues du GLP-1 Exénatide</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la sécrétion glucose-dépendante de l'insuline • Diminution de la sécrétion de glucagon • Diminution de la motilité gastrique
<p>Inhibiteur de la pompe H⁺/ATPase Oméprazole, Esoméprazole</p>	<p>Inhibition de la sécrétion acide gastrique pouvant influencer le rétrocontrôle duodénal sur la vidange gastrique</p>
<p>Benzodiazépine Diazépam, Lorazépam</p>	<p>Action GABAergique sur le tonus vagal</p>
<p>Neuroleptique Chlorpromazine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Action sur le frein dopaminergique au niveau gastrique • Propriétés anticholinergiques et antisérotoninergique
<p>Anticholinergique Trihéxypénéidyle</p>	<p>Inhibition des récepteurs muscariniques M3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la libération d'acétylcholine • Diminution de la sécrétion gastrique • Diminution du tonus et des contractions péristaltiques intestinales
<p>Antagoniste des récepteurs α-adrénergique Phentolamine</p> <p>Inhibiteur des canaux calciques de type L Nifédipine</p> <p>Antiasthmatique bronchodilatateur Théophylline</p>	<p>Relaxation des fibres musculaires lisses</p>

Médicaments accélérant la vidange gastrique	
Antidiabétique Insuline	Accélération de la vidange gastrique en cas d'hypoglycémie
Antiémétiques Métoprocloramide, Domperidone	Antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 Domperidone : action périphérique pure Métoprocloramide : action périphérique et centrale Effets périphériques prokinétiques
Antibiotique Macrolides Erythromycine, Azithromycine	Agoniste des récepteurs à la motiline Accélère la vidange gastrique par des contractions antrales
Laxatif Prucalopride	Agoniste sérotoninergique 5-HT4
Anticholinestérasique Neostigmine (PROSTIGMINE®)	Augmentation des effets muscariniques de l'acétylcholine Augmentation Intensité et le rythme des contractions des muscles lisses

ANNEXE 2 : Problématiques nécessitant une enquête plus approfondie concernant la scintigraphie gastrique

1. Interprétation des résultats discordants pour la vidange gastrique retardée des images à 2 et 4 heures.
 - A. Utilisation de plusieurs points de temps (2 et 4 heures) par rapport à un seul temps de 2 ou 4 heures.
 - B. Signification clinique des résultats discordants de 2 et 4 heures pour une VG normale ou retardée

2. Optimisation des points de temps spécifiques utilisés pour l'imagerie
 - A. Utilisation du résultat de 0,5 ou 1 heure pour la détection de la vidange gastrique rapide.
 - B. Utilisation du résultat sur 3 heures par rapport aux résultats sur 2 et 4 heures pour la détection de l'EG retardée.

3. Meilleure compréhension de l'impact des facteurs liés au patient pouvant affecter la vidange gastrique.
 - A. Age
 - B. Sexe
 - C. Cycle menstruel
 - D. Poids et IMC

4. Nécessité d'une base de données plus grande pour les valeurs normales aux premières phases de la vidange gastrique :
 - A. 30 minutes après l'ingestion du repas
 - B. 1 heure après l'ingestion du repas

5. Évaluation des repas alternatifs
 - A. Pour les patients allergiques aux œufs
 - B. Pour les patients présentant une entéropathie sensible au gluten
 - C. Utilisation de différents repas avec différents défis caloriques / lipidiques.

6. Prise en charge des patients diabétiques
 - A. Évaluation de la glycémie chez les patients diabétiques avant le test
 - B. Prise en charge des patients hyperglycémiques le jour du test
 - C. Administration d'insuline et d'hypoglycémisants oraux
 - D. Nécessité de surveiller la glycémie postprandiale

7. Nécessité d'une base de données sur les valeurs « normales » pour les patients ayant subi une chirurgie gastrique.

8. Valeur clinique d'une caractérisation plus poussée de la vidange gastrique
 - A. Analyse régionale de la vidange gastrique (mesures séparées de l'Antre et du Fundus)
 - B. Analyse de la phase de latence
 - C. Utilisation de techniques d'ajustement de courbes pour analyser les points d'activité temporelle
 - D. Etudes de contractions antrales
 - E. Etudes de l'accommodation fundique avec SPECT

9. Utilité clinique de la vidange gastrique en phase liquide

BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. P. Parkman, W. L. Hasler, R. S. Fisher, et American Gastroenterological Association, « American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis », *Gastroenterology*, vol. 127, n° 5, p. 1589-1591, nov. 2004.
- [2] I. Soykan, B. Sivri, I. Sarosiek, B. Kiernan, et R. W. McCallum, « Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 43, n° 11, p. 2398-2404, nov. 1998.
- [3] T. L. Abell *et al.*, « Consensus Recommendations for Gastric Emptying Scintigraphy: A Joint Report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine », *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 36, n° 1, p. 44-54, janv. 2008.
- [4] A. J. Bredenoord, A. Smout, et J. Tack, *A Guide to Gastrointestinal Motility Disorders*. Springer, 2016.
- [5] H.-K. Jung *et al.*, « The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006 », *Gastroenterology*, vol. 136, n° 4, p. 1225-1233, avr. 2009.
- [6] T. Naftali, R. Yishai, T. Zangen, et A. Levine, « Post-infectious gastroparesis: clinical and electrogastrographic aspects », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 22, n° 9, p. 1423-1428, sept. 2007.
- [7] « Psychological dysfunction is associated with symptom severity but not disease etiology or degree of gastric retention in patients with gastroparesis. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20588262>. [Consulté le: 07-nov-2018].
- [8] P. Kassander, « Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum) », *Ann. Intern. Med.*, vol. 48, n° 4, p. 797-812, avr. 1958.
- [9] M. Horowitz, A. F. Maddox, J. M. Wishart, P. E. Harding, B. E. Chatterton, et D. J. Shearman, « Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus », *Eur J Nucl Med*, vol. 18, n° 4, p. 229-234, 1991.
- [10] R. J. Fraser, M. Horowitz, A. F. Maddox, P. E. Harding, B. E. Chatterton, et J. Dent, « Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus », *Diabetologia*, vol. 33, n° 11, p. 675-680, nov. 1990.

- [11] M. A. Shafi et P. J. Pasricha, « Post-surgical and obstructive gastroparesis », *Curr Gastroenterol Rep*, vol. 9, n° 4, p. 280-285, août 2007.
- [12] H. Kayawake *et al.*, « Gastrointestinal complications after lung transplantation in Japanese patients », *Surg. Today*, vol. 48, n° 9, p. 883-890, sept. 2018.
- [13] G. Karamanolis, P. Caenepeel, J. Arts, et J. Tack, « Determinants of symptom pattern in idiopathic severely delayed gastric emptying: gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction? », *Gut*, vol. 56, n° 1, p. 29-36, janv. 2007.
- [14] T. Ordög, I. Takayama, W. K. Cheung, S. M. Ward, et K. M. Sanders, « Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis », *Diabetes*, vol. 49, n° 10, p. 1731-1739, oct. 2000.
- [15] G. J. Moscoso, M. Driver, et R. J. Guy, « A form of necrobiosis and atrophy of smooth muscle in diabetic gastric autonomic neuropathy », *Pathol. Res. Pract.*, vol. 181, n° 2, p. 188-194, mai 1986.
- [16] J. Forster, I. Damjanov, Z. Lin, I. Sarosiek, P. Wetzel, et R. W. McCallum, « Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings », *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 9, n° 1, p. 102-108, janv. 2005.
- [17] N. Zárate, F. Mearin, X.-Y. Wang, B. Hewlett, J. D. Huizinga, et J.-R. Malagelada, « Severe idiopathic gastroparesis due to neuronal and interstitial cells of Cajal degeneration: pathological findings and management », *Gut*, vol. 52, n° 7, p. 966-970, juill. 2003.
- [18] E. Battaglia *et al.*, « Loss of interstitial cells of Cajal network in severe idiopathic gastroparesis », *World J Gastroenterol*, vol. 12, n° 38, p. 6172-6177, oct. 2006.
- [19] Z. Lin, I. Sarosiek, J. Forster, I. Damjanov, Q. Hou, et R. W. McCallum, « Association of the status of interstitial cells of Cajal and electrogastrogram parameters, gastric emptying and symptoms in patients with gastroparesis », *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 22, n° 1, p. 56-61, e10, janv. 2010.
- [20] M. Camilleri, H. P. Parkman, M. A. Shafi, T. L. Abell, et L. Gerson, « Clinical Guideline: Management of Gastroparesis », *Am J Gastroenterol*, vol. 108, n° 1, p. 18-38, janv. 2013.
- [21] D. Cherian et H. P. Parkman, « Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis », *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 24, n° 3, p. 217-222, e103, mars 2012.
- [22] T. L. Abell *et al.*, « Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review », *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 18, n° 4, p. 263-283, avr. 2006.

- [23] T. Masaoka et J. Tack, « Gastroparesis: Current Concepts and Management », *Gut Liver*, vol. 3, n° 3, p. 166-173, sept. 2009.
- [24] D. A. Revicki *et al.*, « Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms », *Qual Life Res*, vol. 13, n° 4, p. 833-844, mai 2004.
- [25] H. P. Parkman *et al.*, « Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis », *Gastroenterology*, vol. 141, n° 2, p. 486-498, 498.e1-7, août 2011.
- [26] A. Pfeiffer, B. Högl, et H. Kaess, « Effect of ethanol and commonly ingested alcoholic beverages on gastric emptying and gastrointestinal transit », *Clin Investig*, vol. 70, n° 6, p. 487-491, juin 1992.
- [27] M. Horowitz, P. E. Harding, B. E. Chatterton, P. J. Collins, et D. J. Shearman, « Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 30, n° 1, p. 1-9, janv. 1985.
- [28] « Haute Autorité de Santé - Nausées et vomissements : ne pas donner de dompéridone (Motilium, Peridys, Oproperidys) aux enfants ».
- [29] M. Camilleri, « The current role of erythromycin in the clinical management of gastric emptying disorders », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 88, n° 2, p. 169-171, févr. 1993.
- [30] T. L. Peeters, « Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents », *Gastroenterology*, vol. 105, n° 6, p. 1886-1899, déc. 1993.
- [31] J. Janssens *et al.*, « Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies », *N. Engl. J. Med.*, vol. 322, n° 15, p. 1028-1031, avr. 1990.
- [32] N. J. Talley *et al.*, « Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: a randomized double-blind placebo-controlled trial », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 14, n° 12, p. 1653-1661, déc. 2000.
- [33] « Effects of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomised, double blind, placebo... - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511562>. [Consulté le: 25-nov-2018].
- [34] R. W. McCallum, O. Cynshi, et US INVESTIGATIVE TEAM, « Efficacy of mitemcinal, a motilin agonist, on gastrointestinal symptoms in patients with symptoms

- suggesting diabetic gastropathy: a randomized, multi-center, placebo-controlled trial », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 26, n° 1, p. 107-116, juill. 2007.
- [35] G. J. Sanger *et al.*, « GSK962040: a small molecule, selective motilin receptor agonist, effective as a stimulant of human and rabbit gastrointestinal motility », *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 21, n° 6, p. 657-664, e30-31, juin 2009.
- [36] « | GSK Study Register ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gsk-studyregister.com/study/4217>.
- [37] H. P. Parkman, R. Fass, et A. E. Foxx-Orenstein, « Treatment of Patients With Diabetic Gastroparesis », *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, vol. 6, n° 6 Suppl 9, p. 1-16, juin 2010.
- [38] T. Berger, J. Kewenter, et N. G. Kock, « Response to gastrointestinal pacing: antral, duodenal and jejunal motility in control and postoperative patients. », *Ann Surg*, vol. 164, n° 1, p. 139-144, juill. 1966.
- [39] T. Abell *et al.*, « Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis », *Gastroenterology*, vol. 125, n° 2, p. 421-428, août 2003.
- [40] L. S. Miller *et al.*, « Treatment of idiopathic gastroparesis with injection of botulinum toxin into the pyloric sphincter muscle », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 97, n° 7, p. 1653-1660, juill. 2002.
- [41] « Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis. - PubMed - NCBI ».
- [42] J. Arts *et al.*, « Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 26, n° 9, p. 1251-1258, nov. 2007.
- [43] J.-M. Gonzalez *et al.*, « First European human gastric peroral endoscopic myotomy, for treatment of refractory gastroparesis », *Endoscopy*, vol. 47 Suppl 1 UCTN, p. E135-136, 2015.
- [44] « JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive ».
- [45] M. Kahaleh *et al.*, « Gastric peroral endoscopic myotomy for the treatment of refractory gastroparesis: a multicenter international experience », *Endoscopy*, avr. 2018.
- [46] T. L. Abell *et al.*, « Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine », *J Nucl Med Technol*, vol. 36, n° 1, p. 44-54, mars 2008.

- [47] Y. F. Ghos *et al.*, « Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test », *Gastroenterology*, vol. 104, n° 6, p. 1640-1647, juin 1993.
- [48] « Comparison of gastric emptying of a nondigestible capsule to a radio-labelled meal in healthy and gastroparetic subjects. - PubMed - NCBI ».
- [49] V. H. Somasundaram, P. Subramanyam, et S. S. Palaniswamy, « A gluten-free vegan meal for gastric emptying scintigraphy: establishment of reference values and its utilization in the evaluation of diabetic gastroparesis », *Clin Nucl Med*, vol. 39, n° 11, p. 960-965, nov. 2014.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.