



La mesure de la distensibilité pylorique est prédictive de la réponse symptomatique aux injections intra-pyloriques de toxine botulique

Charlotte Desprez

► To cite this version:

Charlotte Desprez. La mesure de la distensibilité pylorique est prédictive de la réponse symptomatique aux injections intra-pyloriques de toxine botulique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02386953

HAL Id: dumas-02386953

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02386953>

Submitted on 29 Nov 2019

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.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année universitaire 2018-2019

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

Par Charlotte DESPREZ

Née le 14 décembre 1991 à Amiens

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2019

**La mesure de la distensibilité pylorique est prédictive de la réponse symptomatique
aux injections intra-pyloriques de toxine botulique**

Directeur de thèse :	Monsieur le Professeur Guillaume GOURCEROL
Membres du Jury :	Madame le Professeur Anne-Marie LEROI
	Monsieur le Professeur Pierre MICHEL
	Monsieur le Docteur Paul BASILE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSEESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile

Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>sumombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>seudonyme</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>seudonyme</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémie BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Roland **CAPRON**

Biophysique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la santé

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**

Pharmacognosie

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**

Physiologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN**

Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS**

Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale**MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE**Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)

Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)
905)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mr Youssan Var **TAN**

I

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Table des matières

I.	INTRODUCTION :	20
A.	La gastroparésie :	20
B.	Le système EndoFLIP® :	27
C.	Les injections intra-pyloriques de toxine botulique :	30
II.	MATERIELS ET METHODES :	33
A.	Accords réglementaires :	33
B.	Patients :	33
C.	Évaluation clinique :	33
D.	Test respiratoire à l'acide octanoïque marqué au ¹³ C :	34
E.	Mesure de la distensibilité pylorique :	35
F.	Injections intra-pyloriques de toxine botulique :	36
G.	Analyse statistique :	36
III.	RESULTATS :	37
A.	Patients :	37
B.	Impact de la distensibilité pylorique sur le score TSS et les symptômes dyspeptiques à 3 mois des injections de toxine botulique :	40
C.	Impact de la distensibilité pylorique sur le score de qualité de vie à 3 mois des injections de toxine botulique :	43
D.	Impact de la distensibilité pylorique sur la vidange gastrique mesurée par T _(1/2) à 3 mois des injections de toxine botulique :	44
IV.	DISCUSSION :	46
V.	CONCLUSION :	50
VI.	BIBLIOGRAPHIE :	51
VII.	ANNEXE :	57
VIII.	RESUME :	58

I. INTRODUCTION :

A. La gastroparésie :

La gastroparésie est définie par la présence d'un ralentissement de la vidange gastrique objectivable en l'absence d'obstruction mécanique, pouvant conduire à l'apparition de symptômes dyspeptiques¹. Les symptômes caractéristiques de cette affection sont la sensation de satiété précoce, les nausées, les vomissements, la sensation de plénitude postprandiale et la douleur abdominale ou épigastrique. La gastroparésie est une pathologie chronique, dont la fréquence des symptômes doit être par consensus au minimum hebdomadaire sur une période de plus de trois mois². Ces symptômes présentent cependant un chevauchement important avec ceux de la dyspepsie fonctionnelle, qui est définie par les critères de Rome IV. La dyspepsie fonctionnelle inclut elle aussi a sensation de satiété précoce et de plénitude postprandiale (sous-type appelé « postprandial »), tout comme la douleur ou brûlure épigastrique (sous-type appelé « syndrome douloureux épigastrique ») mais pas la prédominance de nausées ou vomissements comme cela est le cas pour la gastroparésie³.

La nausée est le symptôme le plus fréquemment associé à la présence d'une gastroparésie, indépendamment de l'étiologie, en revanche les vomissements surviennent le plus souvent chez les patients atteints de gastroparésie diabétique⁴. La satiété précoce et la plénitude postprandiale sont des symptômes communs à la fois chez les patients atteints de gastroparésie diabétique ou idiopathique et dont la sévérité est associée à la sévérité des autres symptômes et du ralentissement de la vidange gastrique. Enfin, la douleur abdominale et les ballonnements, même s'ils sont fréquemment rencontrés lors de l'évaluation symptomatique des patients gastroparétiques, ne sont pas corrélés avec le ralentissement de la vidange gastrique⁵⁻⁶.

La prévalence de la gastroparésie au sein de la population générale aux États-Unis a été estimée à 24,2 [IC₉₅ 15,7-32,6] pour 100.000 personnes en 2007⁷, révélant son importance en termes de prise en charge médicale sur le long-terme, notamment en raison d'une morbi-mortalité augmentée chez ces patients. Dans les cas les plus sévères, la gastroparésie peut entraîner une altération de la qualité de vie et du statut nutritionnel, avec en conséquence un nombre accru d'hospitalisations secondaires⁸. Les causes de gastroparésie sont nombreuses, avec plus de 90 étiologies différentes identifiées. Cependant, dans la plupart des études épidémiologiques, environ 30 à 50% des patients présentent une gastroparésie idiopathique⁹⁻¹⁰. En dehors de l'origine iatrogène, les étiologies les plus fréquentes de gastroparésie sont le diabète et la chirurgie⁹ (Tableau 1) et indépendamment de l'étiologie, la gastroparésie affecte plus les patients de sexe féminin⁷.

Étiologie de gastroparésie	N=146	%	Sexe féminin (%)
Idiopathique	52	35,6	90,4
Diabétique	42	28,8	76,2
Post-chirurgie	19	13,0	73,1
Maladie de Parkinson	11	7,5	81,8
Connectivites	7	4,8	85,7
Pseudo-obstruction intestinale	6	4,1	66,7
Autres	9	6,2	55,6

Tableau 1. Les différentes étiologies de gastroparésie. D'après Soykan et al. ⁹

Sur la base des données épidémiologiques actuelles, les patients diabétiques de type 1 présentent une plus grande incidence de la gastroparésie en comparaison aux patients

diabétiques de type 2 (5,2% pour les patients diabétiques de type 1 versus 1% pour les patients diabétiques de type 2) avec un âge plus jeune au diagnostic¹⁰. Il est établi que la gastroparésie diabétique survient d'une manière générale dix années après le diagnostic de diabète, en parallèle avec l'apparition des autres atteintes micro-vasculaires telles que la neuropathie ou la rétinopathie diabétique.

La prise en charge d'un patient chez qui le diagnostic de gastroparésie est suspecté commence par la réalisation d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale à la recherche d'une cause organique¹. Si le bilan endoscopique est négatif, il y a une indication à réaliser une mesure de la vidange gastrique¹ qui peut être réalisée soit par scintigraphie ou soit par test respiratoire aux isotopes stables. Ces tests sont validés et des données sont disponibles chez les sujets sains¹¹⁻¹²⁻¹³. La mesure de la vidange gastrique par scintigraphie est actuellement le gold standard et consiste en l'ingestion d'un repas solide contenant un radio-isotope, classiquement le Technétium 99m. Cet examen est reproductible avec une bonne concordance du coefficient de variation entre deux mesures répétées¹¹ et une bonne tolérance par les patients. Cependant, cette technique est validée avec repas de type occidental et nécessite donc une adaptation du contenu du repas dans les centres asiatiques¹⁴ et certains patients sévères ne peuvent pas tolérer l'ingestion d'alimentation solide ce qui pourra gêner la réalisation de cet examen. Le délai de réalisation des acquisitions d'image par rapport à la prise du repas test est également important et devra être au moins de 4 heures¹⁴.

La mesure de la vidange gastrique par test respiratoire à l'acide octanoïque marqué au Carbone 13 constitue une alternative à la scintigraphie non-invasive, de coût similaire et n'impliquant pas d'expositions à des radiations ionisantes (permettant son emploi chez la femme enceinte, en cours d'allaitement ou chez l'enfant). Le principe est que le taux de vidange gastrique du Carbone 13 est reflété par l'excrétion respiratoire de ¹³CO₂. Ce test est conduit sur

une période de plus de 4 heures après un jeun de 8 heures. Les facteurs confondants de ce test sont une altération de l'excrétion endogène de CO₂ comme une défaillance cardiaque ou pulmonaire et les causes de malabsorptions digestives. Dans les deux méthodes, le temps de demi-vidange gastrique T(1/2) sera calculé par extrapolation de la courbe de vidange gastrique à partir de différents modèles mathématiques (la méthode de régression linéaire principalement)¹³, avec une bonne corrélation entre les deux méthodes ($r=0.89$; $p<0.0001$)¹⁵.

La motricité gastrique dépend principalement des contractions fundiques et antrales d'une part et d'autre part de la relaxation pylorique, qui sont contrôlés par l'activité électrique générée par les cellules interstitielles de Cajal (ICCs). La physiopathologie de la gastroparésie demeure cependant complexe et actuellement partiellement comprise¹⁴. Parmi les différentes étiologies de gastroparésie, la physiopathologie de la gastroparésie diabétique est la plus étudiée. Différents mécanismes potentiels ont été identifiés pouvant mener à une altération de l'activité motrice gastro-duodénale¹⁶, dont la dénervation du nerf vague¹⁷, une diminution de l'oxyde nitrique synthase (NOS) au sein des neurones du système nerveux entérique¹⁷, une diminution du nombre de cellules interstitielles de Cajal¹⁸ (ICCs), un infiltrat inflammatoire du plexus myentérique¹⁹ et une perte de l'expression neuronale d'oxyde nitrique².

Une réduction du nombre de neurones exprimant la NOS chez les patients gastroparétiques pourrait contribuer à une réduction de la vidange gastrique via une diminution de la coordination du péristaltisme gastrique¹⁷. La diminution du nombre de ICCs retrouvée chez des patients atteints de gastroparésie diabétique et idiopathique pourrait entraîner un ralentissement de la vidange gastrique notamment via une altération de l'activité pacemaker gastrique¹⁹. Cette anomalie serait précédée par un switch d'un phénotype anti-inflammatoire des cellules macrophagiques antrales de type M2 vers un phénotype pro-inflammatoire M1 au niveau de la couche musculaire circulaire et du plexus myentérique qui serait délétère pour les

ICCs²⁰. Une réduction dans le nombre des macrophages de type M2 (CD206+) pourrait en effet affecter la protection des cellules neuronales contre les effets du stress oxydatif et de l'inflammation, deux importants mécanismes impliqués dans la physiopathologie du diabète²⁰. L'hyperglycémie aiguë ($>8\text{mmol.l}^{-1}$) peut également entraîner une altération des contractions fundiques et antrales²¹⁻²² à la fois chez les patients diabétiques et les sujets sains et il a été montré que la vidange gastrique était plus lente pendant des épisodes d'hyperglycémie en comparaison à une glycémie veineuse normale²³.

Le pylorospasme a été décrit pour la première fois chez le patient gastroparétique, à notre connaissance, dans l'étude menée par Mearin et al.²⁴. Cette altération de la contraction pylorique serait due à une défaillance des mécanismes inhibiteurs intrinsèques, comme les neurones nitrergiques qui facilitent la relaxation pylorique, qui visent à contrecarrer la contraction du pylore induite par les neurones excitateurs, comme les neurones cholinergiques²⁵ (Figure 1). Ces effets neuronaux excitateurs et inhibiteurs sont transmis vers les cellules musculaires lisses pyloriques via les ICCs et possiblement via d'autres cellules fibroblastes-like (positives au PDGFR α , platelet-derived growth factor receptor α)¹⁴ qui possèdent une action pacemaker.

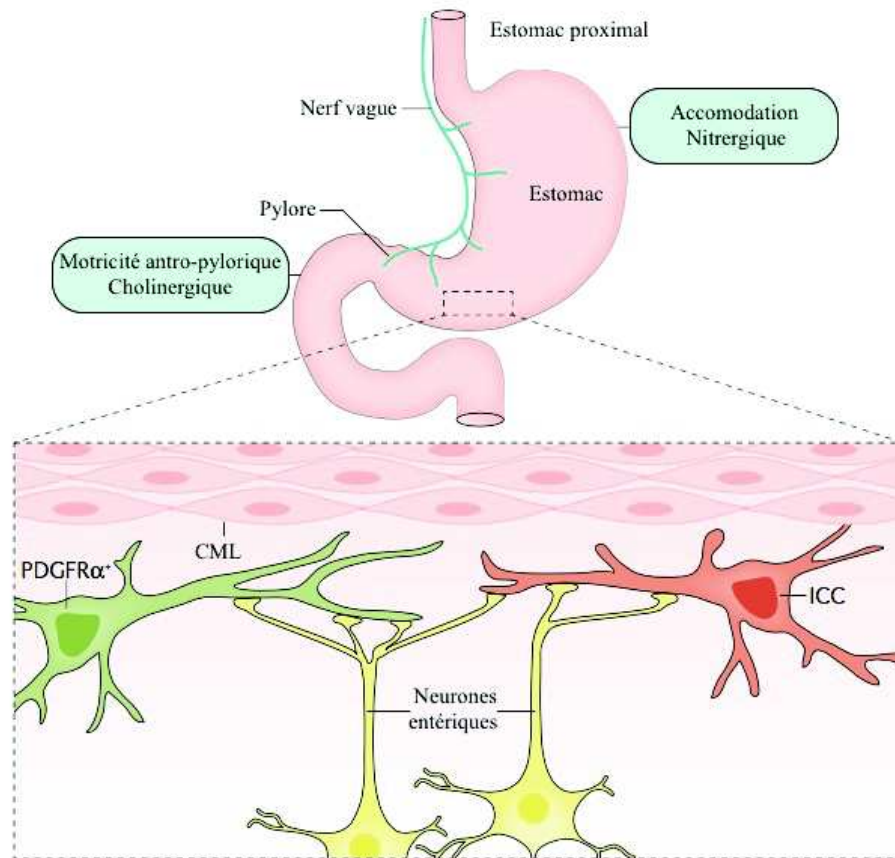


Figure 1. Mécanismes de l'accommodation et de la contraction gastrique. D'après Camillieri et al.¹⁴. CML : cellule musculaire lisse ; ICC : cellule interstitielle de Cajal ; PDGFR α : platelet-derived growth factor receptor α .

Ces mécanismes intrinsèques sont sous la dépendance du système nerveux autonome et notamment du système nerveux parasympathique. Il a ainsi pu être observé après vagotomie une augmentation de l'amplitude des contractions et un plus grand tonus basal du sphincter pylorique chez le chien²⁶. Concernant la gastroparésie, le pylorospasme a pu directement être mis en évidence via une étude manométrique antro-pyloro-duodénale chez 24 patients atteints de gastroparésie diabétique²⁴. A la fois la présence et la durée des épisodes de pylorospasme étaient augmentés chez les patients gastroparétiques diabétiques en comparaison avec les sujets contrôles. Ces épisodes de pylorospasme étaient définis par une durée supérieure à 3 minutes et une contraction tonique supérieure à 10 mmHg (Figure 2). La dysfonction pylorique

influencerait directement la vidange gastrique en augmentant la résistance au flux de particules solides à travers la jonction antro-duodénale et indirectement en affectant la motilité antrale et duodénale.

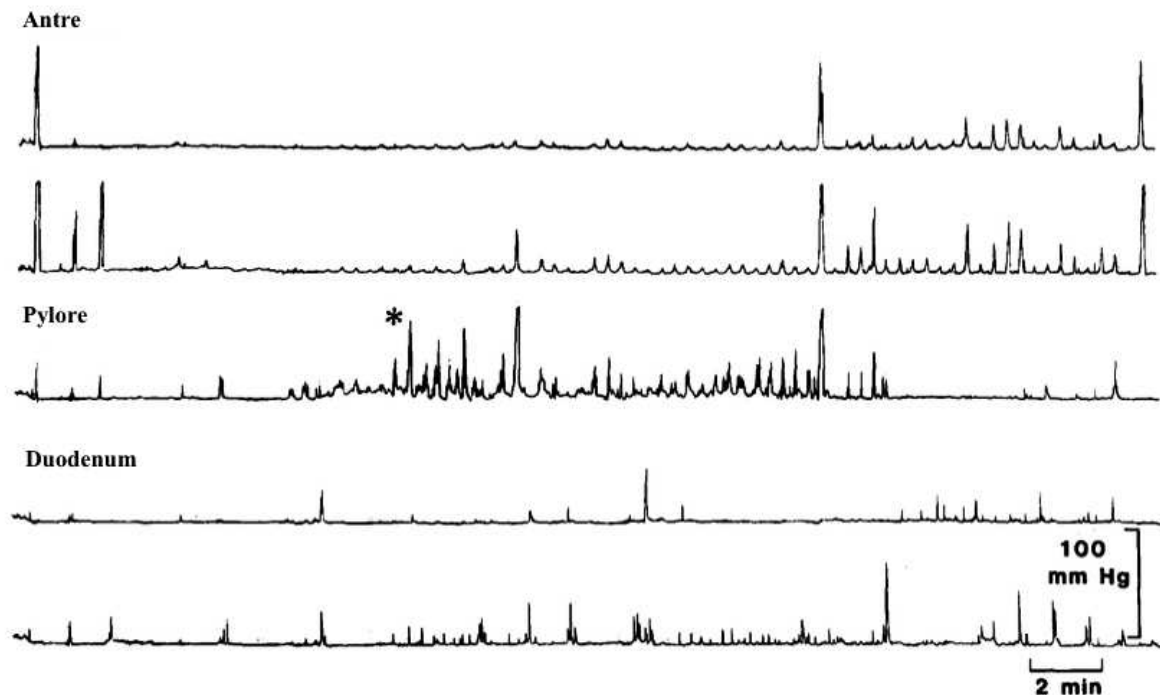


Figure 2. Tracé de manométrie antro-pyloro-duodénale. Présence d'un épisode de pylorospasme (*) sur l'enregistrement manométrique réalisé au niveau du pylore. D'après Mearin et al.²⁴

En revanche, cette étude n'a pas évalué la pression basale du sphincter pylorique, c'est-à-dire la pression entre deux épisodes de contraction phasique. Enfin, même si la manométrie reste le gold standard pour l'évaluation de la dysfonction pylorique chez le patient gastroparétique, cette procédure reste difficile à réaliser en raison de ses contraintes techniques et de sa disponibilité qui reste très limitée. Ces données n'ont donc pas été confirmées à notre connaissance dans d'autres études pour ces raisons. De plus la dysfonction sphinctérienne peut être à la base d'autres pathologies du tractus gastro-intestinal, comme la mauvaise relaxation

du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) dans l'achalasie. Les techniques traditionnelles d'évaluation sphinctérienne sont la manométrie perfusée via l'utilisation de la sonde de Dent²⁷⁻²⁸ et plus récemment l'évaluation par la manométrie haute résolution. Cependant les études manométriques ne reflètent qu'une part de la dysfonction sphinctérienne et il a été montré dans certains cas une mauvaise corrélation avec la force et la compétence sphinctérienne²⁹. La mesure de la fonction sphinctérienne à travers la résistance à la distension a longtemps été pensée comme une meilleure approche, maintenant plus connue sous le nom de distensibilité sphinctérienne. D'autres études sphinctériennes dynamiques ont donc été développées dans ce contexte, dont fait partie le système EndoFLIP®.

B. Le système EndoFLIP®

A notre connaissance, la première étude pilote rapportant l'utilisation du système EndoFLIP® (Functionnal Lumen Imaging Probe) dans le cadre de l'évaluation de la fonction sphinctérienne au niveau de la sphère digestive date de 2005³⁰. Le système EndoFLIP® a été initialement développé pour l'évaluation de la jonction œsogastrique et est basé sur le système de l'impédance planimétrie. Il s'agit d'un ballon non-compliant de 8 cm constitué de polyuréthane qui est rempli de manière croissante (10, 20, 30 et 40 mL ; Figure 3) avec une solution conductrice saline au sein de laquelle un courant continu est conduit. Cette technique permet de mesurer l'aire de section de coupe (« cross sectional area » en anglais) qui est inversement proportionnel au voltage entre les électrodes de détection. L'EndoFLIP® permet grâce à cette technique la mesure de 16 aires de section de coupe (mm²) espacées chacune de 5 mm, mais également la mesure de la pression au sein du ballon (mmHg) via un cathéter situé à l'extrémité distale de celui-ci. Cette technique permet de visualiser la représentation

géométrique du sphincter. La distensibilité sphinctérienne (mm^2/mmHg) est déduite de ces mesures en utilisant la plus petite aire de section de coupe retrouvée lors de la mesure et la pression intra-ballon (Figure 3)³⁰.

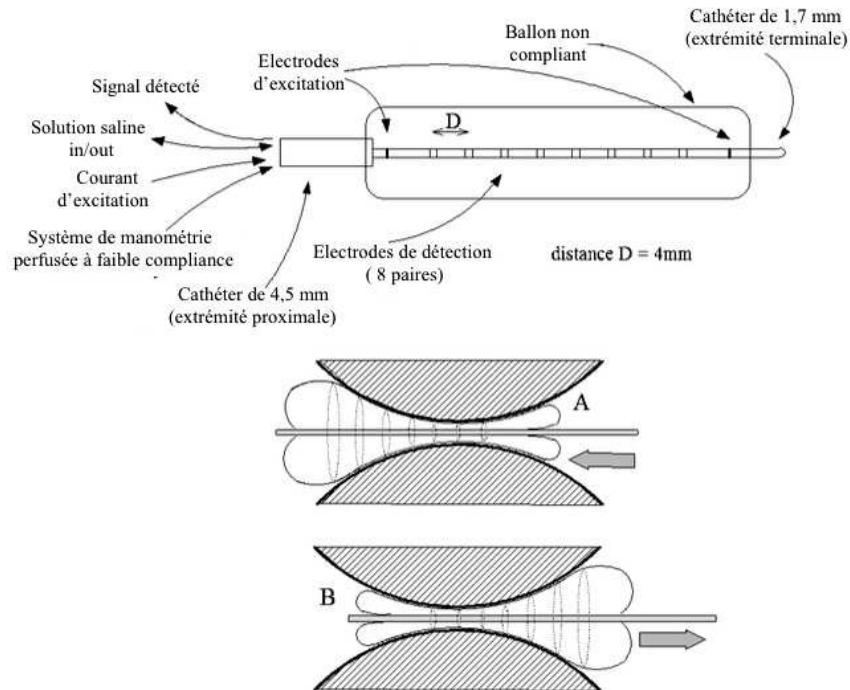


Figure 3. Schématisation du système EndoFLIP®. Les chaînes de signal, de remplissage et de perfusion sont montrées au niveau de l'extrémité proximale. Le ballon peut être mobilisé vers la gauche (A) ou vers la droite (B) sans dislocation de celui-ci. D'après McMahon et al.³⁰

Les mesures réalisées chez des patients volontaires sains ont pu montrer une bonne reproductibilité³⁰⁻³¹, permettant le développement premier de la technique pour l'étude du SIO dans le cadre de l'achalasie et du reflux gastro-œsophagien. Chez les patients atteints de reflux gastro-œsophagien, il a pu être mis en évidence que l'aire de section de coupe (mm^2) au niveau du hiatus du SIO était plus élevée et la pression sphinctérienne plus basse que chez les sujets contrôles. En conséquence, la distensibilité du SIO était 2 à 3 fois plus élevée que les mesures réalisées chez des sujets contrôles³². A distance de la chirurgie (4 à 7 mois), il existait une

amélioration de la distensibilité du SIO lors des périodes de déglutition lors de la réévaluation avec le système EndoFLIP^{®33}. Au contraire, chez les patients atteints d'achalasie et naïfs de traitement, il a pu être mis en évidence que la distensibilité du SIO était inférieure en comparaison aux volontaires sains³⁴ ($0,7 \pm 0,9 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ versus $6,3 \pm 0,7 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$; $p < 0,001$). Cette altération de la distensibilité était également corrélée avec l'intensité des symptômes et une vidange œsophagienne ralentie chez les patients atteints d'achalasie³⁴. Par ailleurs, la mesure de la distensibilité du SIO via le système EndoFLIP[®] a pu permettre d'identifier un sous-groupe de patients atteints d'achalasie malgré une évaluation manométrique normale de la relaxation du SIO³⁴⁻³⁵, démontrant son intérêt en pratique clinique. De plus, l'altération de la distensibilité du SIO chez les patients atteints d'achalasie était améliorée par le traitement par myotomie de Heller et POEM (myotomie per-orale par voie endoscopique)³⁴⁻³⁵⁻³⁶ et cette même mesure était corrélée avec la réponse au symptomatique traitement³⁶, contrairement aux résultats basés sur la pression du SIO.

Une précédente étude prospective ayant utilisé le système EndoFLIP[®] afin d'évaluer les caractéristiques du sphincter pylorique a pu montrer que la distensibilité pylorique mesurée à jeun pouvait être altérée dans un sous-groupe de patients atteints de gastroparésie, représentant ainsi 10/26 patients³⁷. De plus, il existait dans cette étude une association entre l'altération de la distensibilité pylorique et le ralentissement de la vidange gastrique mesurée par le temps de demi-vidange T(1/2). L'altération de la distensibilité pylorique était également corrélée avec une symptomatologie dyspeptique plus sévère et une qualité de vie altérée. En revanche, il n'existait pas aucune association de ces différents éléments avec la pression pylorique. Ces données ont été confirmées ultérieurement sur une population de patients atteints de gastroparésie ou de dyspepsie fonctionnelle³⁸⁻³⁹ avec dans 30 à 50% des cas une altération de

la distensibilité pylorique chez les patients atteints de gastroparésie et ceci sans différence selon l'étiologie de la gastroparésie.

C. Les injections intra-pyloriques de toxine botulique

La toxine botulique est une protéine produite de manière native par la bactérie *Clostridium difficile* et qui bloque la conduction neuromusculaire. Le premier cas d'injections intra-pyloriques de toxine botulique chez un patient atteint de gastroparésie réfractaire a été décrit en 1998⁴⁰. Les effets positifs de ce type d'injection rapportés dans les trois séries prospectives non contrôlées⁴¹ et par une étude rétrospective datant de 2005⁴², montrant une amélioration des symptômes et de la vidange gastrique lors de l'évaluation à 4 semaines. Cependant ces résultats n'ont pas été confirmés dans les deux essais randomisés contre placebo disponibles dans la littérature⁴³⁻⁴⁴. La première de ces deux études⁴³ a été réalisée chez 23 patients atteints de gastroparésie, avec une administration intra-pylorique de 100 unités de botox ou un placebo par patient. Il existait une amélioration du score GCSI (Gastroparesis Cardinal Symptom Index) et de la vidange gastrique dans les groupes interventionnel et placebo. Le second essai clinique a été mené chez 32 patients avec cette fois-ci l'administration de 200 unités de botox® ou un placebo. A 4 semaines, aucune différence n'était rapportée entre le groupe placebo et le groupe interventionnel. En addition, une large étude rétrospective incluant 179 patients atteints de gastroparésie réfractaire a pu identifier l'existence de facteurs prédictifs d'efficacité des injections intra-pyloriques de toxine botulique, à savoir une dose de 200 unités de botox® en comparaison à une dose de 100 unités, le sexe féminin, un âge inférieur à 50 ans et la gastroparésie idiopathique⁴⁵. Les différentes études importantes sur le sujet sont résumées dans le Tableau 3.

Étude	Nombre de patients	Design de l'étude	Etiologies de gastroparésie	Dose de TB (UI)	Évaluation de la fonction pylorique ?	Critère d'évaluation subjectif	Critère d'évaluation objectif
Ezzedine et al, 2002 ⁴¹	6	Prospectif, ouvert	Diabétique	100	Non	Amélioration des symptômes à 6 semaines	Amélioration de la vidange gastrique à 6 semaines
Miller et al, 2002 ⁴⁶	10	Prospectif, ouvert	Idiopathique	80-100	Non	90% d'amélioration des symptômes à 4 semaines	70% d'amélioration de la vidange gastrique des solides à 4 semaines, pas pour les liquides
Bromer et al, 2005 ⁴²	63	Rétrospectif, ouvert	Idiopathique (35), diabète (26), post-opératoire (2)	100 ou 200	Non	43% d'amélioration des symptômes d'une durée de 5 mois environ	Non évalué
Arts et al, 2007 ⁴⁴	23	Randomisé contrôlé, double aveugle, cross-over	Idiopathique (19), diabétique (2), post-opératoire (2)	100	Non	Pas de différence	Pas de différence
Friedenberg et al, 2008 ⁴³	32	Randomisé contrôlé, double aveugle	Diabétique (18), idiopathique (13), post-opératoire (1)	200	Non	Pas de différence	Amélioration de la vidange gastrique à 4 semaines
Coleski et al, 2009 ⁴⁵	179	Rétrospectif, ouvert	Diabétique (81), idiopathique (79)	100, 150 ou 200	Non	51% d'amélioration à 1-4 semaines	Non évalué
Hooft et al, 2014 ⁴⁷	13	Rétrospectif, ouvert	Post-opératoire	100	Non	Non évalué	76% d'amélioration de la vidange gastrique à 4 semaines

Tableau 3. Principales études réalisées dans le cadre des injections intra-pyloriques de toxine botulique pour gastroparésie réfractaire.

Cependant, les patients inclus dans les essais randomisés contre placebo n'ont pas pu bénéficier de mesures directes des paramètres moteurs du sphincter pylorique afin d'identifier les potentiels meilleurs candidats à un tel traitement. De même, les modalités de réalisation des injections intra-pyloriques de toxine botulique ne sont pas homogènes entre les différentes études (Tableau 3). Nous avons par conséquent posé l'hypothèse que l'altération de la

distensibilité pylorique pouvait être prédictive de la réponse positive aux injections intra-pyloriques de toxine botulique parmi les patients gastroparétiques.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer si la mesure de la distensibilité pylorique à jeun pouvait être prédictive de la réponse symptomatique aux injections intra-pyloriques de toxine botulique parmi les patients gastroparétiques, mais également de l'amélioration de la qualité de vie et de la vidange gastrique mesurée par $T(1/2)$.

II. MATERIELS ET METHODES :

A. Accords réglementaires :

Cette étude a reçu l'agrément du comité d'éthique local (Comité d'Ethique de la Recherche Non-Interventionnelle, CERNI, No E2018-68). Tous les patients ont donné leur consentement éclairé avant toute utilisation de leurs données.

B. Patients :

Tous les patients avec un diagnostic antérieur de gastroparésie réfractaire au traitement médical (à savoir une résistance à tous les prokinétiques de première et seconde ligne à la posologie maximale possible en France, incluant metoclopramide par voie orale 40mg par jour, domperidone par voie orale 40mg par jour and erythromycin 750mg par voie orale par jour ¹⁾) ont été inclus de manière consécutive dans l'étude. Une origine organique aux troubles gastro-intestinaux avait été préalablement écartée par réalisation de tests biologiques standards et d'une gastroscopie avec prélèvements à visée anatomopathologique. Les patients ayant pu bénéficier d'un traitement antérieur endoscopique ou chirurgical du pylore dans le cadre de leur gastroparésie étaient exclus de l'étude. L'amélioration à trois mois des scores symptomatiques, de qualité de vie et de la mesure de la vidange gastrique par T(1/2) ont été utilisés comme évaluation du traitement.

C. Évaluation clinique :

Chaque symptôme de dyspepsie (incluant le vomissement, la nausée, la douleur épigastrique, les ballonnements, la pesanteur épigastrique et la satiété précoce) était quantifié avant et à 3 mois après injections intra-pyloriques de toxine botulique en utilisant des échelles de symptômes. Chaque item était quantifié en utilisant une échelle de likert à 5 points allant de 0 (absence du symptôme) à 4 (symptôme le plus sévère possible). Le Total Symptomatic Score

(TSS) était défini comme l'agrégation des scores de chaque symptôme évalué individuellement. La qualité de vie était mesurée en utilisant le score Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI), qui s'échelonne de 0 (qualité de vie la plus médiocre) à 144 (meilleure qualité de vie possible)⁴⁸. Le score GIQLI est spécifique des pathologies digestives et a également été validé en français ce qui en facilite l'utilisation⁴⁹. Chaque questionnaire a été renseigné par le patient de manière prospective durant leur hospitalisation avant et à 3 mois des injections intrapyloriques de toxine botulique.

D. Test respiratoire à l'acide octanoïque marqué au ^{13}C :

Chaque patient bénéficiait de la réalisation d'une mesure de la vidange gastrique par test respiratoire à l'acide octanoïque marqué au ^{13}C avant et à 3 mois après injections intrapyloriques de toxine botulique. Les mesures de vidange gastrique étaient réalisées après un arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons supérieur à sept jours. Après 12 heures de jeûne, le test respiratoire à l'acide octanoïque marqué au ^{13}C était réalisé selon une méthode précédemment publiée⁵⁰⁻⁵¹. Le test respiratoire débutait le matin entre 8:00 et 9:00 après ingestion d'un repas test de 250 kcal contenant 19% de protéines, 43% de carbohydrates, 38% de lipides et consistant en 50g de pain blanc, 17g de beurre et un œuf marqué avec 91 mg d'acide octanoïque marqué au ^{13}C (Euriso-Top, Saint Aubin, France). Les échantillons d'air expiré étaient collectés immédiatement après ingestion du repas puis toutes les 15 minutes pendant au moins 8 heures. La présence de $^{13}\text{CO}_2$ était recherchée dans l'air expiré par réalisation d'une spectrométrie infrarouge de dispersion isotope sélective (IRIS; Wagner/Analysen Technik, Bremen, Germany). Le temps de demi-vidange gastrique $T_{(1/2)}$ était calculé par une analyse de régression linéaire via le logiciel IRIS software GE2.DEM.

E. Mesure de la distensibilité pylorique :

Aucune prise de médicament susceptible d'affecter la motilité gastro-intestinale n'a été notée et les patients étaient évalués après arrêt des agents prokinétiques précédemment cités. La distensibilité pylorique était mesurée après 12 heures de jeûne via l'utilisation du système EndoFLIP® (Medtronic, Crospon Ltd., Galway, Ireland) au cours d'une endoscopie œsogastroduodénale sous anesthésie générale (propofol). Le cathéter du système EndoFLIP® (EF-325N; Medtronic, Crospon Ltd., Galway, Ireland) était d'abord inséré à travers le canal opérateur de l'endoscope. La validation du positionnement correct du cathéter au niveau du pylore était réalisée à la fois par un contrôle visuel direct via l'endoscopie et par la distinction de l'ombre du pylore représentée par une diminution de l'aire de section de coupe ou cross sectionnal area (CSA) en anglais sur le moniteur du système EndoFLIP®. Le ballon de 8 cm situé à l'extrémité du cathéter était rempli avec différents volumes (10, 20, 30, 40 et 50 mL) et pour chaque volume, au moins trois enregistrements étaient réalisés. Les valeurs étaient retenues si la pression pylorique et la CSA étaient stables pendant au moins 5 secondes, de manière à éviter les variations du volume et/ou de la pression pylorique pendant les contractions péristaltiques. De plus, des mesures de la pression antrale étaient réalisées ballon dégonflé avant et après le positionnement intra-pylorique de la sonde EndoFLIP®. Dans notre étude, la pression pylorique était exprimée de manière relative à la pression antrale comme précédemment décrit³⁷. La valeur moyenne des trois mesures du plus petit CSA et de la pression pylorique correspondante étaient utilisées pour l'analyse de chaque sujet. La distensibilité pylorique était calculée en divisant le CSA minimal par la pression à chaque volume de remplissage du ballon. Le seuil de 10 mm²/mmHg à 40 mL d'inflation a été déterminé chez les sujets sains dans une étude précédente³⁷ comme valeur minimale pour la normalité de la distensibilité pylorique. En utilisant ce seuil de 10 mm²/mmHg, les patients étaient classés parmi deux groupes sur la base d'une distensibilité pylorique normale ($> 10 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$) ou diminuée ($< 10 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$).

F. Injections intra-pyloriques de toxine botulique :

Immédiatement après évaluation de la distensibilité pylorique par le système EndoFLIP®, les injections intra-pyloriques de toxine botulique étaient réalisées au cours de la même endoscopie œsogastroduodénale sous anesthésie générale. Une aiguille de sclérothérapie de 0,5 mm de diamètre était introduite par le canal opérateur de l'endoscope. 200 unités de toxine botulique (Dysport; Ipsen/Biotech, France) étaient diluées dans 4 ml de solution saline puis injectée par dose de 1 ml dans chaque cadran du sphincter pylorique.

G. Analyse statistique :

Les données quantitatives intra-individuelles ont été analysées en utilisant un test de Wilcoxon pour données appariées et un $p < 0,05$ était considéré comme significatif. Les études de corrélation ont été réalisées via un test de Spearman. Les résultats sont exprimés comme la médiane et les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel GraphPad Prism version 5.03 pour Windows (GraphPad Software Inc, San Diego, California, USA, www.graphpad.com).

III. RESULTATS :

A. Patients :

Trente-cinq patients atteints de gastroparésie (12 hommes), âge médian de 55,1 ans (rang 25-80), ont été inclus entre Janvier 2016 et Juin 2018. Les étiologies principales de gastroparésie étaient principalement le diabète (11/35 patients ; 31,4%) et la chirurgie (6/35 patients ; 17,1%) avec 6 fundoplicatures de Nissen. 51% (18/35) des patients étaient atteints de gastroparésie. En utilisant le seuil de 10 mm²/mmHg pour une inflation du ballonnet à 40 ml, 19 sur 35 (54,2%) des patients avaient une distensibilité pylorique altérée tandis que 16 sur 35 patients avaient une distensibilité pylorique normale (Figure 4). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 4 et aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes.

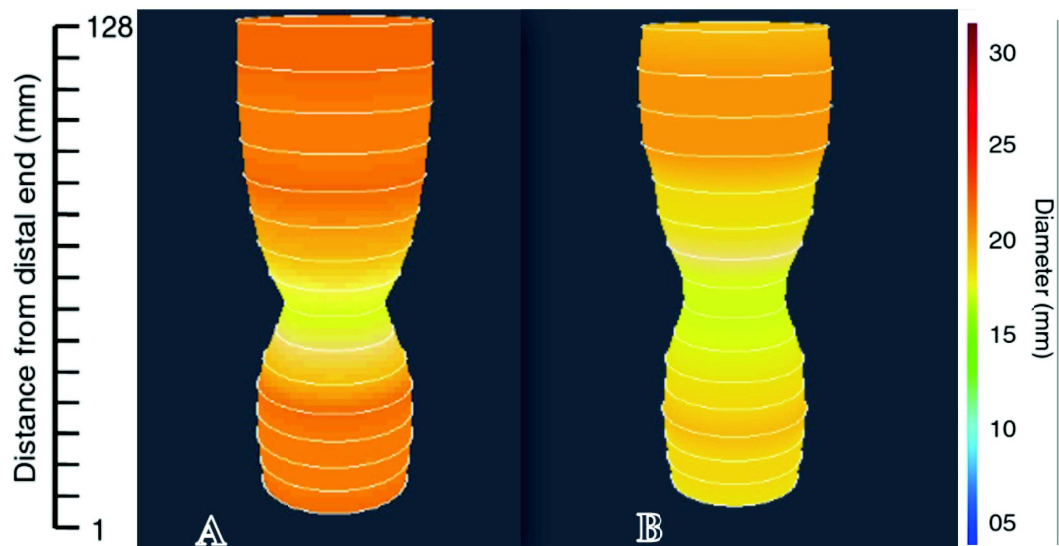


Figure 4. Enregistrement représentatif de la distensibilité pylorique à jeun chez un patient avec une distensibilité pylorique altérée de 6,3 mm²/mmHg (A) et chez un patient avec une distensibilité pylorique normale de 13,4 mm²/mmHg (B). Les mesures ont été réalisées à 40 mL d'inflation.

	Distensibilité pylorique altérée	Distensibilité pylorique normale	p
N	19	16	
Sexe			
Hommes (n)	7	6	
Femmes (n)	12	10	
Etiologie de gastroparésie			
Diabétique	7	4	
Post-fundoplicature	2	4	
Idiopathique	10	8	
IMS (kg.m ⁻²)	22,9	23,1	0,72
Age (années)	56	55	0,66
T1/2 (min)	223 (157-282)	214 (193-240)	0,15
TSS	13,5 (11,0-16,0)	12,0 (9,0-14,5)	0,29
GIQLI	59,5 (38,0-82,0)	75,5 (52,0-87,0)	0,21
Symptômes dyspeptiques			
Douleur épigastrique	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,22
Plénitude gastrique	3,5 (2,3-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,22
Ballonnements	3,0 (2,0-3,8)	2,0 (0,8-4,0)	0,42
Satiété précoce	2,5 (2,0-3,0)	1,5 (1,0-3,3)	0,18
Nausée	2,0 (0,0-3,0)	2,0 (0,8-3,0)	0,99
Vomissement	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,72

IMC, indice de masse corporelle ; TSS, Total symptomatic score ; GIQLI, gastrointestinal quality of life index.

Tableau 4. Caractéristiques des patients avant injections intra-pyloriques de toxine botulique.

B. Impact de la distensibilité pylorique sur le score TSS et les symptômes dyspeptiques à 3 mois des injections de toxine botulique :

Vingt-huit des 35 patients ont répondu aux questionnaires et ont été inclus dans l'analyse statistique. Les raisons pour lesquelles certaines données étaient manquantes sont résumées dans la Figure S1. Parmi les patients du groupe avec altération de la distensibilité pylorique, le score TSS était diminué à 3 mois de 13,5 (11,0-16,0) à 10,5 (8,5-13,0 ; $p<0,01$), tandis que le score TSS demeurait relativement inchangé à 3 mois chez les patients du groupe sans altération de la distensibilité pylorique, passant de 12,0 (9,0-14,5) to 13,0 (8,8-16,0 ; $p=0,7$; Figure 5). Concernant les symptômes dyspeptiques, les symptômes « pesanteur épigastrique » et « ballonnements » étaient améliorés chez les patients du groupe avec altération de la distensibilité pylorique, avec diminution des scores passant respectivement de 3,5 (2,3-4,0) à 2,5 (1,8-3,0 ; $p=0,03$) et passant de 3,0 (2,0-3,8) à 2,0 (1,8-3,0; $p=0,01$). Aucun des symptômes de dyspepsie n'était amélioré chez les patients du groupe avec distensibilité pylorique normale. Les résultats concernant les symptômes dyspeptiques sont détaillés dans le Tableau 5. De plus, des résultats similaires étaient obtenus lorsque le seuil de distensibilité pylorique était posé à 8 et 9 mm²/mmHg (données non montrées).

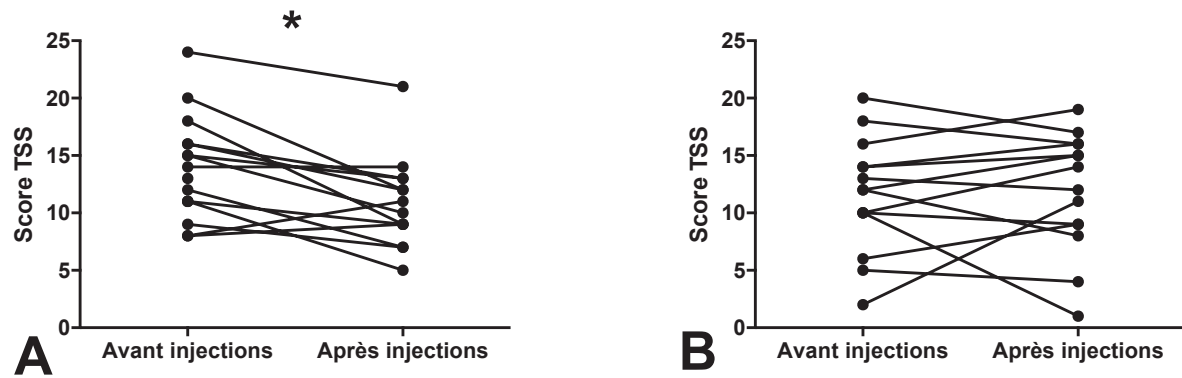


Figure 5. Évolution du score TSS 3 mois après les injections intra-pyloriques de toxine botulique chez des patients avec distensibilité pylorique altérée (A) et chez les patients avec distensibilité pylorique normale (B). Le score TSS était diminué à 3 mois des injections chez les patients avec altération de la distensibilité pylorique ($p < 0,01$), tandis qu'aucune différence n'était notée chez les patients avec distensibilité pylorique normale.

		Distensibilité pylorique normale	Distensibilité pylorique altérée
Vomissement	<i>Avant injections</i>	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-3,0)
	<i>Après injections</i>	0,0 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-0,0)
	<i>p</i>	0,63	0,06
Nausée	<i>Avant injections</i>	2,0 (0,8-3,0)	2,0 (0,0-3,0)
	<i>Après injections</i>	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (0,8-2,0)
	<i>p</i>	0,32	0,08
Douleur épigastrique	<i>Avant injections</i>	2,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)
	<i>Après injections</i>	2,0 (0,8-3,3)	2,0 (2,0-3,0)
	<i>p</i>	0,90	0,24
Ballonnements	<i>Avant injections</i>	2,0 (0,8-4,0)	3,0 (2,0-3,8)
	<i>Après injections</i>	2,0 (1,0-3,3)	2,0 (1,8-3,0)
	<i>p</i>	0,62	0,01*
Plénitude gastrique	<i>Avant injections</i>	3,0 (2,0-4,0)	3,5 (2,3-4,0)
	<i>Après injections</i>	3,0 (1,0-3,3)	2,5 (1,8-3,0)
	<i>p</i>	0,60	0,03*
Satiété	<i>Avant injections</i>	1,5 (1,0-3,3)	2,5 (2,0-3,0)
	<i>Après injections</i>	2,0 (1,8-3,0)	2,5 (1,0-3,0)
	<i>p</i>	0,66	0,37

Tableau 5. Évolution des symptômes dyspeptiques à 3 mois des injections intra-pyloriques de toxine botulique chez les patients avec distensibilité pylorique altérée et chez les patients avec distensibilité pylorique normale.

C. Impact de la distensibilité pylorique sur le score de qualité de vie à 3 mois des injections de toxine botulique :

Parmi les patients du groupe avec distensibilité pylorique altérée, la qualité de vie était améliorée à 3 mois, avec une augmentation du score GIQLI de 59,5 (38,0-82,0) à 76,5 (66,5-91,0 ; $p=0,03$), tandis que le score GIQLI à 3 mois demeurait relativement similaire chez les patients du groupe avec distensibilité pylorique normale, passant de 75,5 (52,0-87,0) to 67,0 (48,0-89,5 ; $p=0,43$; Figure 6). De plus, des résultats similaires étaient obtenus lorsque le seuil de distensibilité pylorique était posé à 8 et 9 mm²/mmHg (données non montrées).

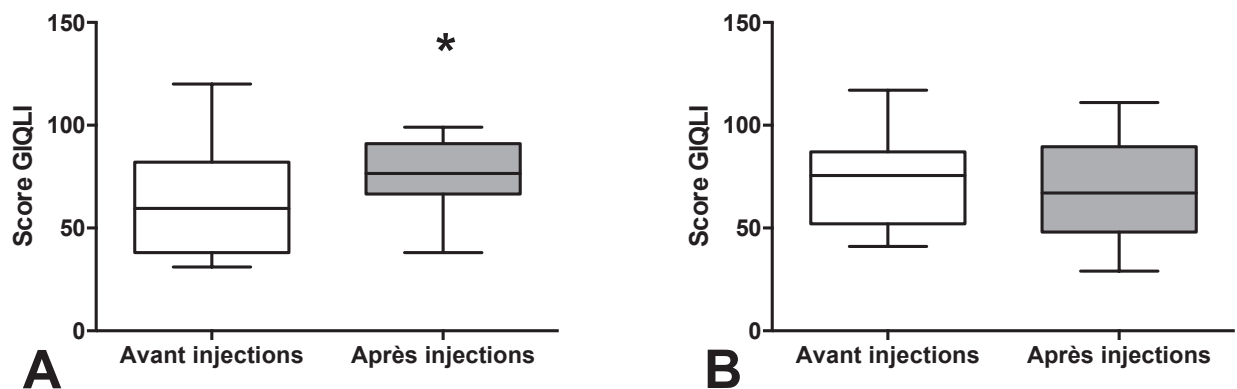


Figure 6. Évolution du score GIQLI à 3 mois des injections intra-pyloriques de toxine botulique chez les patients avec altération de la distensibilité pylorique (A) et chez les patients avec une distensibilité pylorique normale (B). Les résultats sont exprimés en utilisant des boxplots (la médiane est exprimée comme la ligne inférieure de la box, les 25^{èmes} et 75^{èmes} percentiles sont représentés comme les points limites inférieurs et supérieurs de la box). Le score GIQLI était amélioré à 3 mois chez les patients avec distensibilité pylorique altérée ($p=0,02$) tandis qu'il restait inchangé chez les patients avec distensibilité pylorique normale.

D. Impact de la distensibilité pylorique sur la vidange gastrique mesurée par $T_{(1/2)}$ à 3 mois des injections de toxine botulique :

Vingt-huit des 35 patients ont pu réaliser une mesure de la vidange gastrique par test respiratoire à l'acide octanoïque marqué au ^{13}C et ont été inclus dans l'analyse statistique (les raisons pour lesquelles certaines données étaient manquantes sont résumées dans la Figure S1). Le temps de demi-vidange gastrique était diminué de 223 (157-282) min à 190 (151-242) min à 3 mois de la réalisation des injections intra-pyloriques de toxine botulique ($p=0,02$) chez les patients du groupe avec distensibilité pylorique altérée. En revanche, pour les patients du groupe avec distensibilité pylorique normale, le temps de demi-vidange gastrique restait relativement inchangé, passant de 214 (193-240) min à 210 (149-243) min à 3 mois des injections ($p=0,6$; Figure 7). Enfin, des données similaires étaient obtenues lorsque le seuil de distensibilité pylorique était abaissé à 8 et 9 mm^2/mmHg (données non montrées).

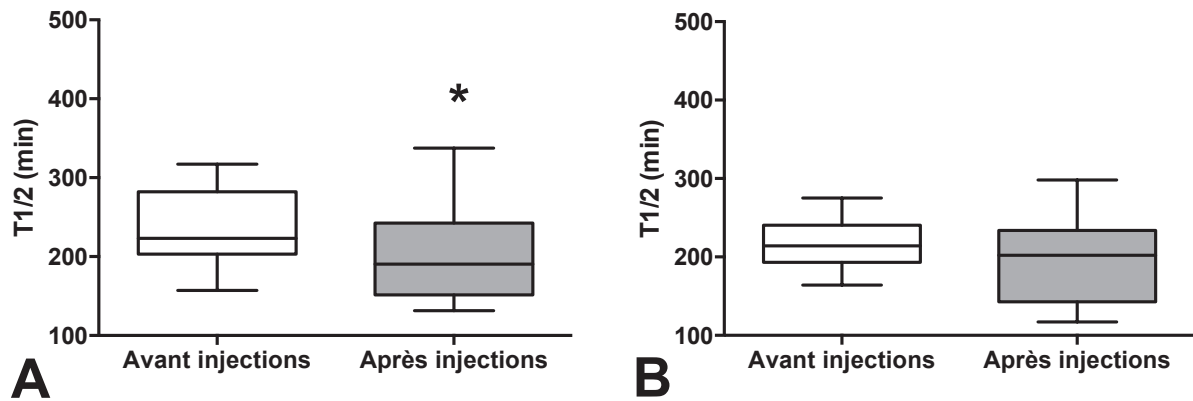


Figure 7. Évolution du temps de demi-vidange ($T_{1/2}$) pour la vidange gastrique à 3 mois des injections intra-pyloriques de toxine botulique chez les patients avec altération de la distensibilité pylorique (A) et chez les patients avec distensibilité pylorique normale (B).

Les résultats sont exprimés en utilisant des boxplots (la médiane est exprimée comme la ligne inférieure de la box, les 25^{èmes} et 75^{èmes} percentiles sont représentés comme les points limites inférieurs et supérieurs de la box). Le $T_{1/2}$ était diminué chez les patients avec altération de la distensibilité pylorique à 3 mois ($p=0,02$) tandis qu'aucune différence n'était notée chez les patients avec une distensibilité pylorique normale.

IV. DISCUSSION :

A notre connaissance, il s'agit ici de la première étude à avoir évalué l'efficacité des injections intra-pyloriques de toxine botulique chez les patients atteints de gastroparésie, sur la base de la présence d'une altération de la distensibilité pylorique à jeun. Dans notre étude, une altération de la distensibilité pylorique mesurée à jeun était associée avec une amélioration des scores symptomatiques (TSS, symptômes « pesanteur épigastrique » et « ballonnements ») et de qualité de vie, contrairement à la gastroparésie associée avec une distensibilité pylorique normale. De plus, seule une altération de la distensibilité pylorique mesurée à jeun était associée à une diminution du temps de demi-vidange gastrique. Ces résultats représentent donc un premier signal basé sur la physiopathologie de la gastroparésie afin de permettre de mieux sélectionner les patients atteints de gastroparésie candidats à des traitements ciblant le pylore. Des études ultérieures sont bien sûr nécessaires afin de confirmer que ce marqueur soit bien prédictif de la réponse aux traitements ciblant le pylore dans le cadre de la gastroparésie.

Nous avons choisi la mesure de la distensibilité pylorique à jeun afin d'évaluer l'efficacité des injections intra-pyloriques de toxine botulique dans cette étude pour plusieurs raisons. Il a en effet été démontré que la distensibilité pylorique, et non la pression pylorique, était différente entre les patients atteints de gastroparésie et les sujets sains³⁷⁻³⁸. De plus, une altération de la distensibilité pylorique était également prédictive d'une vidange gastrique ralentie, de symptômes plus sévères et d'une qualité de vie altérée³⁷⁻³⁸, concordant avec les résultats de l'étude présentés ici. Par ailleurs, même si une seconde mesure de la distensibilité pylorique après réalisation des injections de toxine botulique n'a pas été réalisée dans notre étude, il a été démontré dans un travail antérieur qu'une dilatation hydrostatique du pylore, chez 10 patients atteints à la fois de gastroparésie et avec une distensibilité pylorique altérée, permettait une amélioration de la distensibilité pylorique de 7.4 to 20.1 mm²/mmHg³⁷.

Concernant les injections intra-pyloriques de toxine botulique, l'efficacité de ce traitement reste actuellement controversée à la lumière de l'analyse des deux essais randomisés contre placebo disponibles dans la littérature. L'équipe de Arts et al.⁴⁴ n'a pas trouvé de différence dans l'amélioration des symptômes après injection intra-pylorique de toxine botulique ou de solution saline, suggérant un important effet placebo du traitement pylorique par voie endoscopique. Mais dans cette étude, la population étudiée était hétérogène avec principalement des patients atteints de gastroparésie idiopathique et le nombre de patients inclus dans cette étude était limité à 23 avec une faible puissance statistique rapportée par les auteurs. De manière similaire, l'étude de Friedenberg et al.⁴³ n'a pas montré d'amélioration des scores symptomatiques et de la qualité de vie à distance des injections. Ces résultats similaires pourraient s'expliquer par l'effet probablement surestimé des injections intra-pyloriques de toxine botulique sur la base des essais réalisés en ouvert, mais également par l'absence de données concernant la distensibilité pylorique. Il pourrait être intéressant de réaliser des études ultérieures randomisées contre placebo utilisant le système EndoFLIP® afin d'évaluer la distensibilité pylorique et secondairement confirmer l'association entre l'altération de la distensibilité pylorique et la réponse aux injections intra-pyloriques de toxine botulique. Une des limites des injections de toxine botulique est la nécessité de répéter ces injections tous les 6 à 9 mois en fonction de leur efficacité parmi les patients. C'est pourquoi d'autres traitements ciblant le pylore ont été développés récemment et certaines de ces techniques sont prometteuses en terme d'efficacité⁵². Sur la base de nos résultats, il pourrait être intéressant de reproduire des mesures de la distensibilité pylorique afin d'évaluer l'efficacité de ces différentes interventions et si possible d'évaluer leur efficacité à une évaluation supérieure à 3 mois. Une récente étude prospective française⁵³ a évalué l'efficacité de la pyloro-myotomie endoscopique per orale (G-POEM) avec évaluation des caractéristiques du pylore via le système EndoFLIP®. Sur la base de leurs résultats, un seuil de distensibilité pylorique inférieur à 9,2 mm²/mmHg avant la

réalisation du G-POEM chez des patients gastroparétiques permettait de discriminer les patients répondeurs et non-répondeurs, cependant tous les patients étaient répondeurs à 3 mois dans cette étude.

La facilité d'utilisation et la reproductibilité des mesures réalisées via le système EndoFLIP® dans le cadre de l'évaluation de la fonction pylorique ont également été démontrées via l'utilisation soit du canal opérateur de l'endoscope, avec l'insertion facile du cathéter directement au niveau du pylore et ajustement sous contrôle endoscopique³⁸ ou via insertion trans-nasale directe sous anesthésie locale³⁷ avec contrôle par fluoroscopie. Nous avons trouvé une mesure moyenne de distensibilité pylorique à jeun de 10.04 ± 1.67 mm²/mmHg à 40 ml d'inflation dans notre cohorte de patients atteints de gastroparésie, révélant des résultats similaires avec des études précédentes³⁷⁻³⁸ réalisées sous anesthésie locale ou générale. Seule la distensibilité pylorique peut être mesurée à jeun à cause de la faisabilité de la technique et de la possibilité de complications si la mesure est réalisée en phase post-prandiale. A notre connaissance, seule la mesure de la distensibilité pylorique à jeun est disponible dans la littérature. Dix-neuf patients sur 35 présentaient une altération de la mesure de la distensibilité pylorique dans notre étude, en utilisant le seuil de 10 mm²/mmHg précédemment démontré³⁷. Ce seuil a été fixé dans une précédente étude sur la base de la mesure de la distensibilité pylorique chez des sujets volontaires sains, en utilisant le 90^{ème} percentile des résultats de la distensibilité pylorique à 40 ml d'inflation. Nos résultats sur les scores symptomatiques, de qualité de vie et de mesure de la vidange gastrique étaient similaires avec un seuil fixé à 8 et 9 mm²/mmHg à 40 ml d'inflation (données non montrées). De plus, nous avons trouvé une corrélation entre les résultats de distensibilité pylorique mesurés avec un volume d'inflation du ballonnet fixé à 40 ml et 50 ml (IC₉₅[0,7407-0,9340] ; p<0,0001).

Une limite de notre étude est le nombre de données manquantes (voir les données supplémentaires/Figure S1), avec un nombre important de sujets ayant refusé de remplir les questionnaires (7/35) ou qui n'ont pas pu réaliser la mesure de vidange gastrique par test respiratoire à l'acide octanoïque au ^{13}C (7/35). Il faut également souligner que les injections intra-pyloriques de toxine botulique dans le cadre de gastroparésie réfractaire ne sont actuellement pas remboursées en France et que notre Centre Hospitalier a accepté un support financier dans des cas exceptionnels. Cependant, malgré le faible nombre de patients inclus, une différence significative a été trouvée, à la fois sur la réponse symptomatique et sur la mesure de la vidange gastrique, révélant une puissance statistique suffisante. De plus, dans les précédents essais randomisés contre placebo, le nombre de patients inclus était similaire⁴⁴⁻⁴³. Les injections intra-pyloriques de toxine botulique ont un effet local neurolytique et sa durée de réponse est probablement limitée par la régénération axonale des neurones cholinergiques. Même si une évaluation à 3 mois peut sembler prématurée, il y a souvent un effet décroissant de la toxine botulique à partir de ce moment. Dans les essais randomisés contre placebo en revanche, l'évaluation était plus précoce et réalisée à un mois de suivi⁴⁴⁻⁴³.

Enfin, nous n'avons pas utilisé le score Gastroparesis Cardinal Score Index (GCSI) ⁵⁴ dans notre étude car à notre connaissance ce score n'avait pas encore été validé en français au moment où l'étude a été débutée. Par ailleurs, le score TSS ⁵⁵⁻⁵⁶⁻³⁷ est basé sur les mêmes items que le score GCSI, et seule l'échelle de likert et le sous-groupe de symptômes « nausée/vomissement » composé des items « nausea », « retching » et « vomiting » diffèrent du score TSS. En fait, la traduction littérale du terme « retching » en français est similaire à celle de « nausea ». Nous n'avons pas utilisé le questionnaire de qualité de vie PAGI-QOL (Patient Assessment of Upper GastroIntestinal Disorders-Quality of Life) ⁵⁷. Ce questionnaire a été développé afin d'évaluer la qualité de vie de patients atteints de troubles du haut appareil

digestif, mais le nombre de patients atteints de gastroparésie dans l'étude de développement du score était faible (seulement 28 patients) et aucun patient ne parlait français dans ce sous-groupe. Chaque item du score PAGI-QOL est gradué sur échelle de six points, avec des difficultés de traduction en français entre ces six points. En revanche, le score GIQLI a été validé en français ⁴⁹ et utilise une échelle de cinq points pour chaque item, même si moins spécifiques des troubles du haut appareil digestif. Enfin, tous les questionnaires ont été renseignés de manière prospective par chaque patient au moment de l'évaluation.

V. CONCLUSION :

Nous avons montré dans cette étude que la mesure de la distensibilité pylorique à jeun avant réalisation d'injections intra-pyloriques de toxine botulique était prédictive de la réponse symptomatique et en termes de qualité de vie à 3 mois après la réalisation de ces injections. De études ultérieures seront nécessaires afin de confirmer si ce marqueur est réellement intéressant afin de prédire les effets des traitements ciblant le pylore dans le cadre de gastroparésie réfractaire et de mieux sélectionner les patients candidats à ces traitements.

VI. BIBLIOGRAPHIE :

1. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical Guideline: Management of Gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18–38.
2. Moshiree B, Potter M, Talley NJ. Epidemiology and Pathophysiology of Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019;29:1–14.
3. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380–1392.
4. Parkman HP, Hallinan EK, Hasler WL, et al. Nausea and vomiting in gastroparesis: similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:1902–1914.
5. Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, et al. Factors related to abdominal pain in gastroparesis: contrast to patients with predominant nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:427–438, e300-301.
6. Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, et al. Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1492–1502.
7. Jung H-K, Choung RS, Locke GR, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009;136:1225–1233.
8. Bharucha AE. Epidemiology and natural history of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:9–19.
9. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, et al. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1998;43:2398–2404.
10. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, Mechanisms and Management of Diabetic Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:5-e7.

11. Camilleri M, Iturrino J, Bharucha AE, et al. Performance characteristics of scintigraphic measurement of gastric emptying of solids in healthy participants. *Neurogastroenterology & Motility* 2012;24:1076-e562.
12. Szarka LA, Camilleri M, Vella A, et al. A stable isotope breath test with a standard meal for abnormal gastric emptying of solids in the clinic and in research. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:635-643.e1.
13. Marie I, Gourcerol G, Leroi A-M, et al. Delayed gastric emptying determined using the ¹³C-octanoic acid breath test in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2346–2355.
14. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, et al. Gastroparesis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018;4:41.
15. Ghoo YF, Maes BD, Geypens BJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104:1640–1647.
16. Camilleri M, Brown ML, Malagelada JR. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1986;91:94–99.
17. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, et al. Cellular Changes in Diabetic and Idiopathic Gastroparesis. *Gastroenterology* 2011;140:1575-1585.e8.
18. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2008;135:2055–2064, 2064.e1–2.
19. Harberson J, Thomas RM, Harbison SP, et al. Gastric Neuromuscular Pathology in Gastroparesis: Analysis of Full-Thickness Antral Biopsies. *Dig Dis Sci* 2010;55:359–370.
20. Grover M, Bernard CE, Pasricha PJ, et al. Diabetic and idiopathic gastroparesis is associated with loss of CD206-positive macrophages in the gastric antrum. *Neurogastroenterology & Motility* 2017;29:e13018.

21. Chang J, Rayner CK, Jones KL, et al. Diabetic gastroparesis and its impact on glycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:745–762.
22. Barnett JL, Owyang C. Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. *Gastroenterology* 1988;94:739–744.
23. Jones KL, Russo A, Stevens JE, et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1264–1269.
24. Mearin F, Camilleri M, Malagelada JR. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 1986;90:1919–1925.
25. Grider JR, Makhlof GM. Regulation of the peristaltic reflex by peptides of the myenteric plexus. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1990;303:232–251.
26. Maier WP, Masloff ML, Rosemond GP. Changes in the Pylorus Following Vagotomy in Dogs. *Arch Surg* 1968;97:108–110.
27. Dent J. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* 1976;71:263–267.
28. Nicodème F, Lin Z, Pandolfino JE, et al. Esophagogastric Junction pressure morphology: comparison between a station pull-through and real-time 3D-HRM representation. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e591–e598.
29. McMahon BP, Drewes AM, Gregersen H. Functional oesophago-gastric junction imaging. *World J Gastroenterol* 2006;12:2818–2824.
30. McMahon BP, Frøkjaer JB, Liao D, et al. A new technique for evaluating sphincter function in visceral organs: application of the functional lumen imaging probe (FLIP) for the evaluation of the oesophago-gastric junction. *Physiol Meas* 2005;26:823–836.
31. McMahon BP, Frøkjaer JB, Kunwald P, et al. The functional lumen imaging probe (FLIP) for evaluation of the esophagogastric junction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G377-384.

32. Kwiatek MA, Pandolfino JE, Hirano I, et al. Esophagogastric junction distensibility assessed with an endoscopic functional luminal imaging probe (EndoFLIP). *Gastrointest Endosc* 2010;72:272–278.
33. Kwiatek MA, Kahrilas K, Soper NJ, et al. Esophagogastric junction distensibility after fundoplication assessed with a novel functional luminal imaging probe. *J Gastrointest Surg* 2010;14:268–276.
34. Rohof WO, Hirsch DP, Kessing BF, et al. Efficacy of treatment for patients with achalasia depends on the distensibility of the esophagogastric junction. *Gastroenterology* 2012;143:328–335.
35. Ponds FA, Bredenoord AJ, Kessing BF, et al. Esophagogastric junction distensibility identifies achalasia subgroup with manometrically normal esophagogastric junction relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
36. Pandolfino JE, Ruigh A de, Nicodème F, et al. Distensibility of the esophagogastric junction assessed with the functional lumen imaging probe (FLIP™) in achalasia patients. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:496–501.
37. Gourcerol G, Tissier F, Melchior C, et al. Impaired fasting pyloric compliance in gastroparesis and the therapeutic response to pyloric dilatation. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:360–367.
38. Malik Z, Sankineni A, Parkman HP. Assessing pyloric sphincter pathophysiology using EndoFLIP in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:524–531.
39. Snape WJ, Lin MS, Agarwal N, et al. Evaluation of the pylorus with concurrent intraluminal pressure and EndoFLIP in patients with nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:758–764.
40. Anon. Sharma VK, Glassman SB, Howden CW, et al. Pyloric intrasphincteric botulinum toxin (Botox) improved symptoms and gastric emptying in a patient with diabetic

gastroparesis (abstr) *Am J Gastroenterol*. 1998;93:456.

41. Ezzeddine D, Jit R, Katz N, et al. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:920–923.
42. Bromer MQ, Friedenberg F, Miller LS, et al. Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2005;61:833–839.
43. Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, et al. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 2008;103:416–423.
44. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1251–1258.
45. Coleski R, Anderson MA, Hasler WL. Factors associated with symptom response to pyloric injection of botulinum toxin in a large series of gastroparesis patients. *Dig Dis Sci* 2009;54:2634–2642.
46. Miller LS, Szych GA, Kantor SB, et al. Treatment of idiopathic gastroparesis with injection of botulinum toxin into the pyloric sphincter muscle. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1653–1660.
47. Hooft N, Smith M, Huang J, et al. Gastroparesis is common after lung transplantation and may be ameliorated by botulinum toxin-A injection of the pylorus. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2014;33:1314–1316.
48. Eypasch E, Williams JJ, Wood-Dauphinee S, et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 1995;82:216–222.
49. Slim K, Bousquet J, Kwiatkowski F, et al. [First validation of the French version of the Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:25–31.
50. Ghooos YF, Maes BD, Geypens BJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids

by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104:1640–1647.

51. Gourcerol G, Benanni Y, Boueyre E, et al. Influence of gastric emptying on gastro-esophageal reflux: a combined pH-impedance study. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:800-e634.

52. Ahuja NK, Clarke JO. Pyloric Therapies for Gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15:230–240.

53. Jacques J, Pagnon L, Hure F, et al. Peroral endoscopic pyloromyotomy is efficacious and safe for refractory gastroparesis: prospective trial with assessment of pyloric function. *Endoscopy* 2018.

54. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, et al. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. *Qual Life Res* 2004;13:833–844.

55. Davis BR, Sarosiek I, Bashashati M, et al. The Long-Term Efficacy and Safety of Pyloroplasty Combined with Gastric Electrical Stimulation Therapy in Gastroparesis. *J Gastrointest Surg* 2017;21:222–227.

56. Grover I, Kim R, Spree DC, et al. Gastric Electrical Stimulation Is an Option for Patients with Refractory Cyclic Vomiting Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:643–649.

57. Loge C de la, Trudeau E, Marquis P, et al. Cross-cultural development and validation of a patient self-administered questionnaire to assess quality of life in upper gastrointestinal disorders: the PAGI-QOL. *Qual Life Res* 2004;13:1751–1762.

VII. ANNEXE :

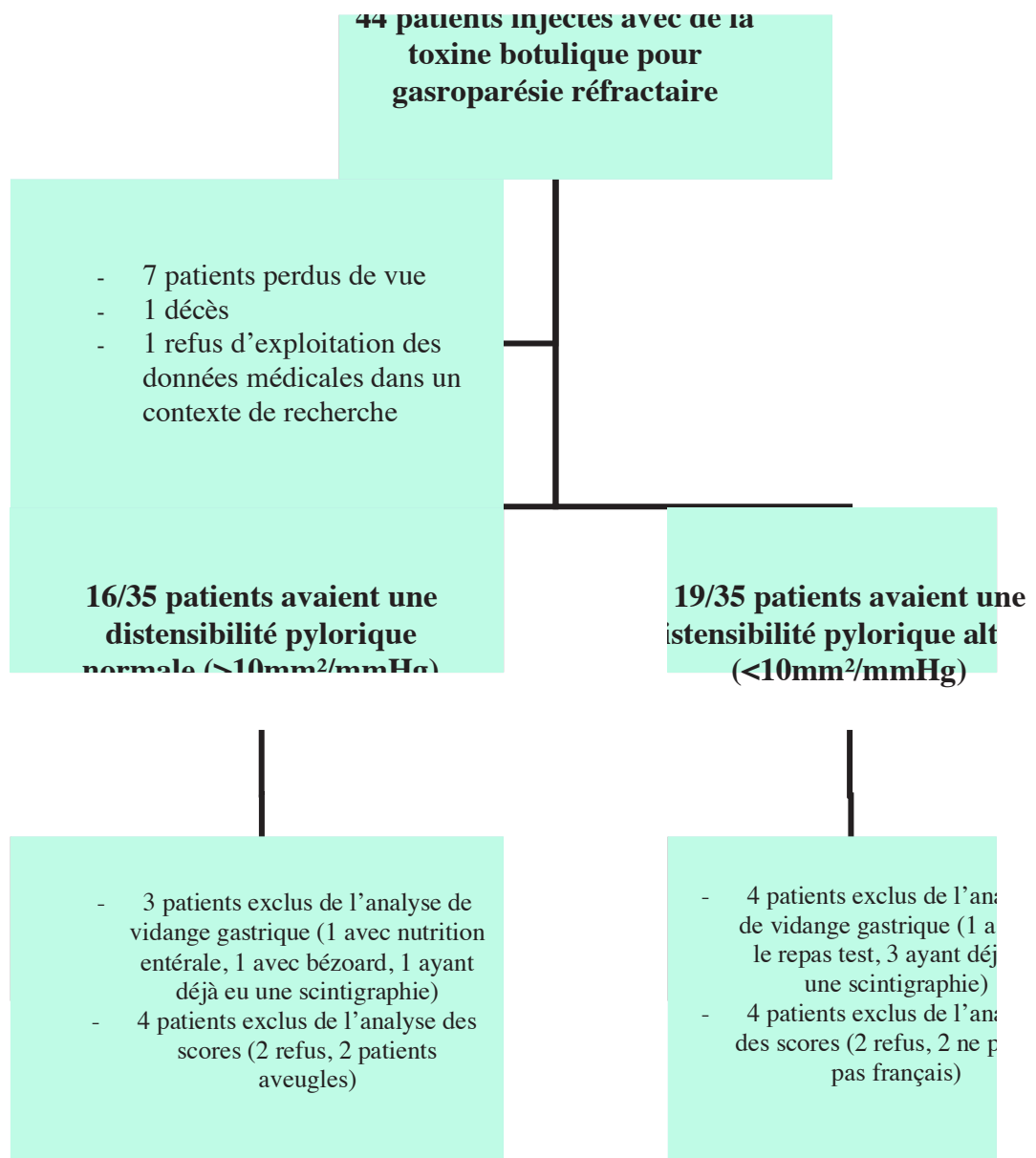


Figure S1. Flow chart des patients ayant pu bénéficier des injections intra-pyloriques de toxine botulique.

VIII. RESUME :

Introduction et objectif : De récentes études ont rapporté que la distensibilité pylorique pouvait être altérée chez 30 à 50% des patients atteints de gastroparésie et qu'il existait une corrélation avec le ralentissement de la vidange gastrique et la sévérité des symptômes.

L'objectif de cette étude était d'évaluer si la mesure de la distensibilité pylorique pouvait être prédictive de la réponse symptomatique aux injections intra-pyloriques de toxine botulique.

Méthode : La distensibilité pylorique était mesurée en utilisant le système EndoFLIP® avant injections intra-pyloriques de toxine botulique. La distensibilité pylorique altérée était définie comme inférieure à 10 mm²/mmHg. Le score Total symptomatic score (TSS), les symptômes dyspeptiques, le score Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) et la vidange gastrique étaient étudiés prospectivement avant et après la réalisation des injections de toxine botulique.

Résultats : Dix-neuf sur 35 patients avaient une distensibilité pylorique altérée. Chez ces patients, le score TSS était diminué à 3 mois de 13,5 à 10,5 ($p < 0,01$), tandis qu'il restait inchangé chez les patients avec distensibilité pylorique normale ($p = 0,7$). La plénitude gastrique (de 3,5 à 2,5 ; $p = 0,03$) et les ballonnements (de 3,0 à 2,0 ; $p = 0,01$) étaient les seuls symptômes améliorés chez les patients avec distensibilité pylorique altérée, alors qu'aucun symptôme dyspeptique n'était amélioré chez les patients avec distensibilité pylorique normale. Le score GIQLI était augmenté de 59,5 à 76,5 chez les patients avec distensibilité pylorique altérée ($p = 0,02$) tandis qu'il n'y avait aucune différence chez les patients avec distensibilité pylorique normale ($p = 0,43$). Chez les patients avec distensibilité pylorique altérée, le temps de demi-vidange gastrique était de 223 min avant versus 190 min à 3 mois des injections ($p = 0,02$), tandis qu'il restait inchangé chez les patients avec une distensibilité pylorique normale ($p = 0,6$).

Conclusion : La mesure de la distensibilité pylorique était prédictive de la réponse symptomatique et de la qualité de vie 3 mois après la réalisation des injections intra-pyloriques de toxine botulique chez les patients atteints de gastroparésie réfractaire.

Mots-clés : gastroparésie, dyspepsie, toxine botulique, pylore, distensibilité.