HAL
open science

La neuromodulation gastrique dans la prise en charge de la gastroparésie diabétique réfractaire au traitement médical

Caroline Bourgeois

To cite this version:

Caroline Bourgeois. La neuromodulation gastrique dans la prise en charge de la gastroparésie diabétique réfractaire au traitement médical. Sciences du Vivant [q-bio]. 2009. hal-01733493

HAL Id: hal-01733493

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733493

Submitted on 14 Mar 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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE Henri Poincaré, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
2009 N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Caroline BOURGEOIS

Le 27 février 2009

LA NEUROMODULATION GASTRIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA GASTROPARESIE DIABETIQUE REFRACTAIRE AU TRAITEMENT MEDICAL

Examinateurs de thèse :

Monsieur le Professeur Olivier Ziegler	Président
Monsieur le Professeur Laurent Bresler	Juges
Monsieur le Professeur Bruno Guerci	
Monsieur le Docteur Pierre Thouvenot	
Monsieur le Docteur Philip Böhme	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :	
du 1er Cycle :	**M. le Professeur François ALLA**
du 2ème Cycle :	**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
Filières professionnalisées :	**M. le Professeur Christophe CHOSEROT**
Prospective :	**M. le Professeur Laurent BRESLER**
FMC/EPP :	**M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Paul SADOUL – Jacques LACOSTE – Jean BEUREY- Jean SOMMELET
Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH - Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY
Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI-Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT
Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET
Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET
Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER - Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET
Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN – Michel STRICKER - Daniel BURNEL
Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE - Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET- Professeur Bruno CHENUEL
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY- Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie)*

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Denis WAHL

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne)*

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Jean-François CHASSAGNE- Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BEZDETNAYA épouse BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT -Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-Pierre CRANCE

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Président,

A Monsieur le Professeur Olivier Ziegler
Professeur de nutrition

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Merci pour votre accueil et votre accompagnement au sein de votre service que nous affectionnons tout particulièrement.
Votre enseignement et vos cours sont toujours empreints d'une réelle passion pour votre spécialité. Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre sincère reconnaissance.

A nos juges,

A Monsieur le Professeur Laurent Bresler
Professeur de chirurgie générale, Chevalier dans l'Ordre des palmes académiques
Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre travail. Nous vous prions d'accepter notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Bruno Guerci, notre directeur de thèse
Professeur d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Vous nous avez proposé et permis de réaliser ce travail très tôt dans notre cursus. C'est avec joie que nous avons pu travailler sur ce sujet novateur et passionnant. Nous vous remercions de nous laisser régulièrement notre chance pour les communications autour de ce sujet. Nous vous remercions également pour votre enseignement et pour votre réelle disponibilité depuis le début de notre travail. Soyez assuré de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Pierre Thouvenot
Docteur en biophysique et médecine nucléaire
Vous avez très spontanément accepté de juger notre travail et nous vous en remercions. Votre écoute et votre disponibilité dans ce domaine nous ont permis de mener notre travail au mieux. Veuillez trouver ici l'expression de notre considération respectueuse.

A Monsieur le Docteur Philip Böhme
Docteur en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques
Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie du jury de notre thèse. Votre disponibilité et votre accompagnement dès le début de notre cursus nous ont été très précieux. Merci également pour votre gentillesse et votre bonne humeur au quotidien.

A Madame le Docteur Michèle Floriot
Docteur en endocrinologie et maladies métaboliques
Merci pour la relecture méticuleuse que vous avez fait de ce travail.
Votre disponibilité et votre accompagnement dans de nombreux domaines de notre spécialité nous touchent beaucoup et nous vous témoignons notre profonde gratitude envers l'aide que vous nous proposez depuis le début de notre internat

A Monsieur le Docteur Renaud Fay
Docteur en statistiques
Nous vous remercions de votre gentillesse et de votre disponibilité dans le domaine des statistiques. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère considération

A l'ensemble de nos maîtres au cours de notre cursus hospitalier, pour leur enseignement précieux.

A l'ensemble du personnel soignant et non soignant de jour et de nuit de médecine G pour la chaleur de leur accueil au fil du temps. Merci tout particulièrement à Hélène Martin pour sa précieuse aide logistique dans la réalisation de ce travail.

A l'ensemble des personnes avec qui nous avons travaillé depuis notre externat et qui ont fait que nous n'avons jamais regretté le choix de la médecine.

A mes proches,

A Jérôme, que j'aime. Merci pour ton inconditionnel soutien et pour tout ce que tu m'apportes jour après jour. Merci pour ton accompagnement dans les moments difficiles Merci aussi pour ta patience et ta précieuse aide technique dans ce travail et dans bien d'autres…Je nous souhaite tout le bonheur du monde.

A ma maman, qui m'a toujours incité à faire ce que j'aimais et à m'en donner les moyens. Merci pour ton soutien permanent malgré une vie qui n'a pas toujours été des plus joyeuses.

A ma grand-mère, Marie-Thérèse, qui n'aurait jamais imaginé que je déciderai d'exercer la médecine. Merci pour ton affection depuis mon plus jeune âge.

A mon grand-père, Jean qui nous a quitté, pour son aide et son affection. Je regrette fort son absence le jour de ma thèse.

A mon père, qui est parti tôt, qui aurait sans doute été fier sans toutefois me le dire.

A ma belle-famille et au reste de ma petite famille…

A mes amis,

A Nadège qui a confirmé tôt dans mon cursus mon choix de m'orienter vers le domaine passionnant de l'endocrinologie-diabétologie- nutrition. Merci pour ton accompagnement et ton amitié.

A Peggy, mon ami d'enfance et à nos merveilleux souvenirs d'antan

A Myriam et Gregory, pour leur amitié actuelle et pour les longues soirées de cas cliniques bihebdomadaires de notre 6ème année de médecine qui m'ont sans nul doute permis d'accéder à la spécialité que je souhaitais exercer. Je ne garde que les bons côtés de ces soirées parfois animées du fait de nos caractères respectifs. Merci aussi pour votre soutien dans les moments familiaux difficiles de cette année peu sympathique.

A Hélène, avec qui je partage beaucoup plus que ma spécialité. A nos voyages communs passés et futurs, toujours émaillés de grands moment de complicité…et de fous rires.

A Anne-So à qui je souhaite le plus beau bébé du monde, à notre amitié présente et future.

A l'ensemble de mes amis qui m'acceptent malgré mes défauts.

A toutes les personnes non citées, que j'oublie et qui me le pardonneront…et à mon chat, Veloutée que j'adore mais qui me pose quelques problèmes nutritionnels…

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leurs confiances et n'exploiterai pas le pouvoir hérite des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise, dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me sont demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque».

Table des matières

Dédicaces 7

Serment 13

Table des matières 14

Introduction 18

I. Physiologie de la vidange gastrique 21

A) L'estomac au sein du tube digestif 22

1) Anatomie 22
2) Histologie 23
3) Innervation 23
a) Le système nerveux entérique 23
b) L'innervation extrinsèque par le système nerveux autonome : rôle des systèmes nerveux sympathique et parasympathique 24
c) Les fibres nerveuses afférentes sensitives originaires du tube digestif 24
d) Les réflexes gastro-intestinaux 24

B) L'activité électrique du muscle lisse gastro-intestinal 25

C) La vidange gastrique : fonction motrice de l'estomac 26

1) Fonction de stockage de l'estomac 26
2) Activité contractile de l'estomac plein : mélange et propulsion 27
3) La vidange gastrique 27
4) Le contrôle de la vidange gastrique 28
a) Les facteurs gastriques qui favorisent la vidange 28
b) Les puissants facteurs duodénaux qui inhibent la vidange gastrique 28
c) Découvertes récentes au niveau hormonal 30
d) Vue d'ensemble 30

II. La gastroparésie diabétique 31

A) Définition et étiologies de la gastroparésie 32

1) Définition : La gastroparésie en général 32
2) Etiologies des gastroparésies 33

B) Epidémiologie de la gastroparésie diabétique 35

C) Physiopathologie de la gastroparésie diabétique 38

1) Les anomalies gastro-intestinales chez le diabétique 38
2) Les facteurs étiologiques en cause dans le développement de la gastroparésie diabétique 40
a) Rôle de la neuropathie autonome 40
b) Rôle de la neuropathie entérique 41
c) Les anomalies des cellules interstitielles de Cajal (CIC) 42
d) La myopathie entérique 44
e) Glycémie et vidange gastrique 44
f) Autres facteurs impliqués 48

D) Diagnostic de la gastroparésie diabétique 52
1) Présentation clinique de la gastroparésie diabétique 53
a) Le terrain 53
b) Les symptômes gastro-intestinaux 53
c) Une conséquence souvent méconnue de la gastroparésie diabétique : le diabète instable 56
2) Examens complémentaires à réaliser dans le cadre d'une suspicion clinique de gastroparésie diabétique 58
a) Exclusion d'une autre étiologie responsable des symptômes digestifs hauts : intérêt de l'endoscopie digestive haute et des examens barytés 58
b) La scintigraphie de vidange gastrique 60
α) Les facteurs à prendre en compte lors de la mesure de vidange gastrique 62
β) Vers une standardisation : le repas test proposé 64
γ) Les points nécessitant d'être précisés dans le futur 65
c) Les tests respiratoires 67
d) Les autres modalités d'évaluation de la vidange gastrique 69

E) Prise en charge thérapeutique de la gastroparésie diabétique 72
1) Le traitement « classique » 72
a) Traitement médical 72
α) Les mesures diététiques 72
β) Equilibre glycémique 74
γ) Les principaux traitements prokinétiques 75
δ) Les traitements antiémétiques 81
ε) Nutrition artificielle 83
ζ) Place de la prise en charge psychologique ? 84
η) Prise en charge de la douleur 85
b) Place de la chirurgie classique (hors stimulation électrique gastrique) 86
α) La gastrostomie et la jéjunostomie 86
β) Les interventions de gastrectomie 87
γ) La transplantation pancréatique 87
2) Les nouvelles options thérapeutiques 88
a) Les nouvelles molécules en cours de développement 88
b) Les injections intrapyloriques de toxine botulique 94
c) La stimulation électrique gastrique 95
3) Stratégie thérapeutique 96

III. La neuromodulation gastrique 99

A) Historique 100
1) La stimulation électrique gastrique simple canal 100
a) Le pacing gastrique 101
b) La neuromodulation gastrique 102
c) La stimulation électrique gastrique avec des impulsions doubles 103
2) La stimulation électrique à canaux multiples 104
a) La stimulation gastrique neuromusculaire séquentielle 104
b) Le pacing gastrique synchronisé multipoint 105

B) Rationnel de la thérapie ENTERRA TM 106

C) Hypothèses physiopathologiques/ Mécanisme d'action 109
1) Facteurs mécaniques 109
2) Les facteurs nerveux 110
a) Le système nerveux autonome 110
b) Le système nerveux entérique 111
c) Effets de la neuromodulation gastrique sur le système nerveux central 112
3) Les facteurs hormonaux 112
4) En résumé 113

D) Evaluation de la thérapie ENTERRA TM dans la littérature 114
1) Les apports des principales études 114
a) Méthodologie des études et populations étudiées 114
α) Méthodologie des études 114
β) Caractéristiques des populations étudiées 115
b) Critères d'inclusion et de non inclusion 118
α) Critères d'inclusion 118
β) Critères de non inclusion 119
c) Modalités opératoires 119
d) Evaluation de l'efficacité de la neuromodulation gastrique 123
α) Les symptômes gastro-intestinaux 123
β) La vidange gastrique 127
γ) La qualité de vie 132
δ) Evolution nutritionnelle 136
ε) Equilibre métabolique : HbA1c 139
ζ) Traitements médicamenteux associés 140
η) Considérations économiques 141
e) Complications et effets indésirables 143
2) Autres effets de la neuromodulation gastrique :
au-delà du contrôle de la gastroparésie diabétique 145
a) La possibilité ultérieure de transplantations rénales et/ou pancréatiques 145
b) Etude de l'effet de la neuromodulation gastrique sur la fonction pancréatique exocrine 146
c) La question des bons répondeurs à la technique de neuromodulation 146
α) L'intérêt de la stimulation temporaire 146
β) Les cellules de Cajal et la réponse à la neuromodulation gastrique 148
γ) Les facteurs cliniques prédictifs de réponse favorable au traitement 149
d) Améliorer la réponse à la stimulation gastrique électrique :
à propos d'un algorithme énergétique 149
e) Le futur de la neuromodulation gastrique 151
α) Indication de la thérapie Enterra TM dans les gastroparésies post-transplantation cardiaques et/ou pulmonaires 151
β) Intérêt de la neuromodulation gastrique chez les sujets souffrant de nausées et de vomissements avec absence de retard de vidange gastrique 152
γ) L'avènement de la chirurgie robotique appliquée à la neuromodulation gastrique 153
δ) Intérêt de la thérapie Enterra TM chez les enfants souffrant de nausées et de vomissements réfractaires 153

IV. Etude de la prévalence de la gastroparésie diabétique au CHU de Nancy 155

V. La neuromodulation gastrique dans la prise en charge des gastroparésies diabétiques réfractaires au traitement médical : Etude prospective menée sur 10 patients au CHU de Nancy 159

A) Matériel et méthodes 160

1) Recrutement et implantation des patients 160
2) Evaluation de l'efficacité de la thérapeutique 162
a) L'équilibre métabolique global : HbA1c 162
b) L'enregistrement continu du glucose interstitiel par capteur glycémique CGMS® 162
c) Les symptômes gastro-intestinaux 163
d) La qualité de vie 164
e) La scintigraphie de vidange gastrique 165

B) Analyse statistique 167

C) Résultats 168

1) Caractéristiques initiales de la population étudiée 168
a) Démographie 168
b) Profil métabolique 168
c) Caractéristiques du diabète 169
d) Les symptômes digestifs 171
e) La qualité de vie 172
f) Vidange gastrique 173
g) Autres antécédents médicaux notables 173
2) L'intervention et la période péri-opératoire 174
3) Résultats 175
a) Les paramètres métaboliques 175
b) Diabète 180
c) Les symptômes digestifs 191
d) La qualité de vie 200
e) Vidange gastrique 205

D) Discussion 212

Conclusion 217
Liste des abréviations 219
Bibliographie 220
Annexe 1 240
Annexe 2 248
Annexe 3 254

INTRODUCTION

Le diabète touche plus de 200 millions de sujets dans le monde soit plus de 5% de la population d'âge adulte. Avec l'amélioration constante des moyens thérapeutiques dans ce domaine, nous avons assisté à un recul massif de la mortalité liée aux complications macroangiopathiques. Cependant, l'allongement constant de l'espérance de vie fait le lit des complications microangiopathiques de la maladie diabétique. Celles-ci ont peu reculées en dépit des progrès diagnostiques et thérapeutiques. Ces complications sont source d'invalidité et de baisse de la qualité de vie des sujets qui en sont victimes. Elles ont également un retentissement économique majeur sur les systèmes sanitaires.

La gastroparésie est un état chronique caractérisé par un retard de vidange gastrique en l'absence d'obstruction mécanique. C'est une complication peu connue de la maladie diabétique mais elle concerne toutefois 20 à 50 % de la population diabétique de type 1 et se rencontre également dans le diabète de type 2. Elle est volontiers attribuée à la neuropathie autonome. Les formes sévères réfractaires au traitement médical concernent 0,5 à 2 % des patients. Les traitements classiques sont décevants chez ces sujets qui peuvent être lourdement affectés.

Depuis quelques années, une nouvelle option thérapeutique semble offrir une perspective aux sujets les plus sévèrement touchés par la gastroparésie diabétique. Il s'agit de la neuromodulation gastrique ou thérapie Enterra TM. Cette technologie consiste à appliquer une stimulation électrique continue à la partie inférieure de l'estomac. Les résultats des premières études récentes sur ce sujet sont prometteurs avec une amélioration de la symptomatologie digestive mais aussi de l'équilibre métabolique des sujets atteints.

Dans le cadre d'un financement obtenu par le biais des projets innovants de 2003, 10 patients diabétiques de type 1 du service de Diabétologie du CHU de Nancy ont pu bénéficier de l'implantation de dispositifs Enterra TM. Nous avons évalué ces sujets avant et après mise en route des dispositifs. L'évolution des données métaboliques et glycémiques, des paramètres scintigraphiques de vidange gastrique, de la symptomatologie digestive et de la qualité de vie a été analysée.

Après un rappel sur la physiologie gastrique, nous faisons une revue globale de l'ensemble des connaissances actuelles sur la gastroparésie diabétique. Nous nous intéressons ensuite précisément aux résultats des différents essais portant sur la neuromodulation gastrique. Nous présentons alors les résultats d'une étude épidémiologique menée dans le service de Diabétologie du CHU de Nancy ayant pour objet d'évaluer la prévalence de la gastroparésie diabétique

asymptomatique chez les sujets présentant un déséquilibre glycémique persistant en dépit d'un prise en charge diabétologique intensifiée. Enfin, nous détaillerons et essayerons de comprendre les résultats de notre étude sur la neuromodulation gastrique qui doit être considérée comme une étude pilote.

I. Physiologie de la vidange gastrique

A) L'estomac au sein du tube digestif

1) Anatomie

L'estomac se situe à la partie gauche de la région épigastrique. Il mesure environ 25 cm de long et a une forme en « J ». Lorsqu'il est vide son volume est de 50 ml mais compte-tenu de sa structure pariétale, il peut contenir jusqu'à 4 litres. Il fait suite à l'œsophage auquel il est abouché au niveau de son sphincter inférieur tandis qu'il se prolonge par le duodénum.
Il possède plusieurs régions : le cardia, le fundus, le corps et la région antro-pylorique. Il a une portion convexe appelée grande courbure et une portion concave appelée petite courbure (*Figure 1*).

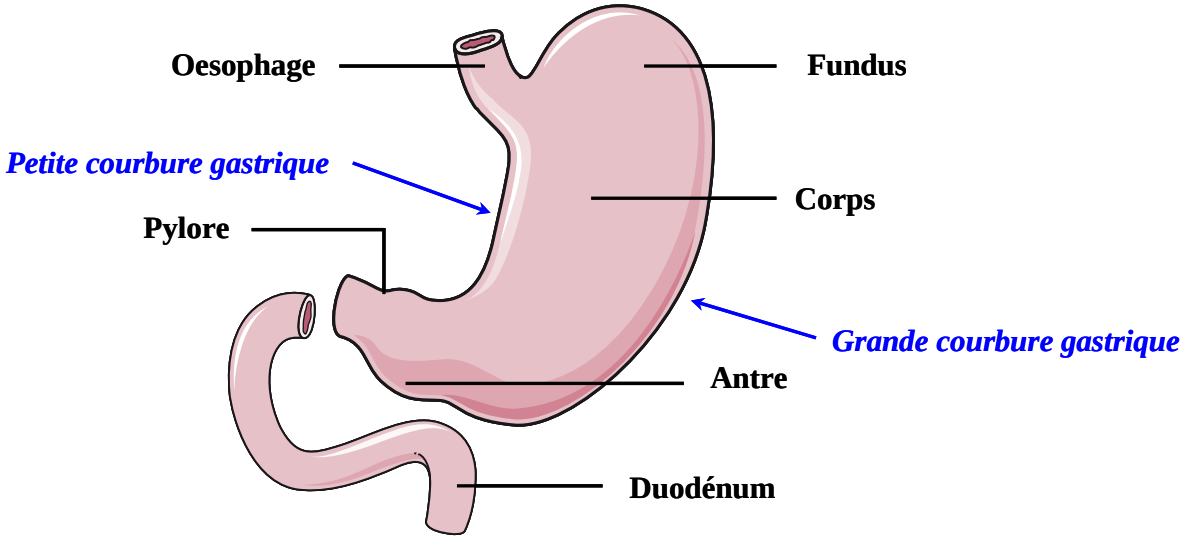


Figure 1 : Vue longitudinale montrant les principales régions anatomiques de l'estomac

Le fundus et le corps ont essentiellement un rôle de stockage de la nourriture alors que la région antrale est le siège de contractions assurant le brassage des aliments et conduisant ainsi à la formation du chyme gastrique.
L'estomac est vascularisé par l'artère coronaire stomachique, l'artère gastro-duodénale et l'artère splénique qui forment un réseau anastomotique dans la sous-muqueuse. Le drainage veineux s'effectue via la veine porte (1).

2) Histologie

L'organisation de la paroi gastrique est similaire à celle des autres organes du tube digestif, celui-ci formant en effet une entité.
De l'extérieur vers l'intérieur, on distingue :

- La séreuse qui lubrifie et favorise le glissement entre les organes digestifs et les organes voisins.
- La musculeuse externe composée de deux couches : une couche musculaire longitudinale externe surtout au niveau des courbures, puissante musculature circulaire et une couche interne de fibres musculaires s'étendant obliquement.
- La sous-muqueuse responsable de l'élastibilité et de la distensibilité.
- La muqueuse, protectrice mais aussi sécrétrice et absorbante qui contient différents types cellulaires : les cellules exocrines responsables de la production de sucs digestifs, les cellules endocrines élaborant des hormones digestives et des cellules épithéliales spécialisées (2).

3) Innervation

a) Le système nerveux entérique

Le tractus gastro-intestinal possède son propre système nerveux appelé système nerveux entérique. Il est constitué par environ 100 millions de neurones soit presque autant que la moelle épinière. Ce système contrôle à la fois les mouvements et les sécrétions gastro-intestinales.
Il est constitué par deux plexus :

- un plexus externe ou plexus myentérique ou plexus d'Auerbach entre les couches musculaires longitudinales et circulaires
- un plexus interne dans la sous-muqueuse ou sous-muqueux ou de Messmer.

Ces deux plexus ont des connexions nerveuses entre eux.
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 il fonctionne également de façon autonome sans ces connections via l'action de nombreux médiateurs (3).

b) L'innervation extrinsèque par le système nerveux autonome : rôle des systèmes nerveux sympathique et parasympathique

Le système nerveux parasympathique a essentiellement un rôle de stimulation des muscles lisses via 2000 efférences vagales rejoignant le tube digestif. Il augmente la motilité et les sécrétions digestives.
Le système nerveux sympathique, au contraire, inhibe les muscles lisses (à l'exception des sphincters). Au niveau gastrique, cette innervation est médiée via le plexus cœliaque. Il inhibe ou ralentit la motilité et les sécrétions digestives (4).

c) Les fibres nerveuses afférentes sensitives originaires du tube digestif

Ces fibres sont stimulées en cas d'irritation de la muqueuse du tube digestif, de distension excessive et en présence de certaines substances chimiques.
En réponse, il se produit une excitation ou au contraire une inhibition des mouvements ou sécrétions de l'intestin.
En plus de ces fibres sensitives, il existe d'autres fibres nerveuses afférentes au niveau du système nerveux entérique et au niveau des ganglions des racines dorsales de la moelle épinière et des ganglions des nerfs crâniens.
Ces fibres transmettent des signaux afférents du tractus gastro-intestinal vers le cerveau et en retour de nombreux signaux réflexes vagaux retournent ensuite vers le tractus gastro-intestinal pour contrôler bon nombre de ses fonctions (3).

d) Les réflexes gastro-intestinaux

Il en existe trois types différents :

- Les réflexes entièrement intégrés dans le système nerveux entérique assurant le contrôle des sécrétions, du péristaltisme, des contractions et ayant des effets inhibiteurs locaux.
- Les réflexes provenant du tube digestif passant par les ganglions sympathiques prévertébraux et retournant au tube digestif assurant la transmission de messages à longue distance. On retrouve parmi ceux-ci le réflexe entéro-gastrique : des signaux en provenance du grêle et du côlon inhibent la motilité et les sécrétions gastriques.
- Les réflexes provenant du tube digestif, passant par la moelle épinière ou le tronc cérébral et retournant vers le tractus gastro-intestinal permettant également de contrôler la motilité et l'activité sécrétoire en particulier au niveau gastrique (cas des réflexes douloureux provoquant une inhibition générale de tout le tractus gastro-intestinal) (3).

B) L'activité électrique du muscle lisse gastro-intestinal

On distingue deux types d'activité électrique : les ondes lentes et les potentiels de pointe qui modifient le potentiel membranaire de repos de la cellule musculaire lisse et occasionnent ainsi la motricité digestive.

Les ondes lentes : le rythme électrique basal de l'estomac

Il s'agit de lents changements ondulants du potentiel membranaire de repos : le rythme de contractions du fundus gastrique s'établit aux alentours de 3/min.
Ces ondes lentes ne sont pas directement à l'origine des contractions musculaires du tube digestif (sauf peut-être au niveau gastrique) : elles contrôlent l'apparition de potentiels de pointe intermittents responsables de l'essentiel de la contraction musculaire.
Le rythme électrique de base est déclenché par les cellules interstitielles de Cajal (CIC) des cellules étoilées rythmogènes (pacemaker) de nature mésenchymateuse qui ressemblent sur certains points à des cellules musculaires lisses et dont les longs prolongements se ramifient abondamment dans le muscle lisse digestif (*Figure 2*). Dans l'estomac, la fréquence du tissu rythmogène va en diminuant au fur et à mesure que l'on avance en direction caudale (3, 4).

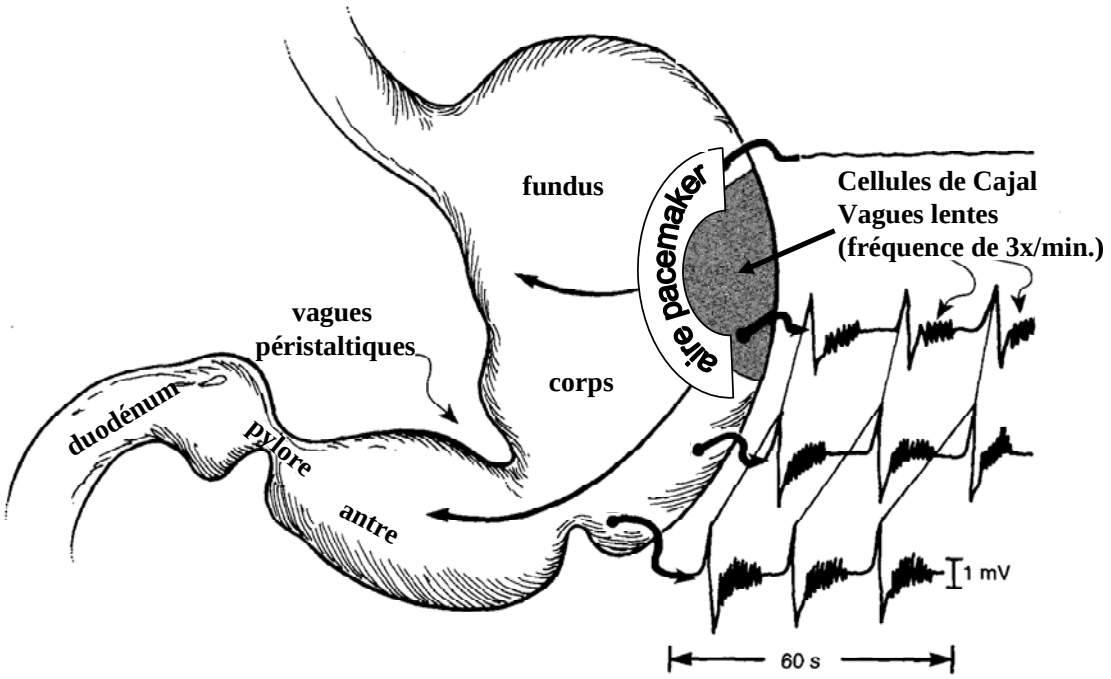


Figure 2 : Anatomie et fonction du muscle gastrique (D'après 5)

Les potentiels de pointe

Ce sont d'authentiques potentiels d'action qui se déclenchent lorsque le potentiel membranaire de repos du muscle lisse devient plus positif que - 40 mV. Plus le sommet de l'onde dépasse les - 40 mV et plus la fréquence des potentiels de pointe sont élevée. Ceux-ci sont responsables de l'entrée de calcium dans les fibres musculaires lisses ce qui engendre leur contraction (3).

Changement du voltage des potentiels membranaires de repos

Si le potentiel membranaire de repos devient moins négatif, les fibres musculaires sont moins excitables, c'est le cas par exemple lorsque le muscle est étiré. Au contraire, s'il est plus négatif les fibres musculaires hyperpolarisées sont moins excitables (3).

Les complexes migrants moteurs

Ils surviennent entre les périodes de digestion : ce sont des cycles d'activité motrice qui migrent de l'estomac vers l'iléon terminal. Chaque cycle a trois phases : une première phase de repos, une seconde phase d'activité électrique et mécanique irrégulière et une troisième phase d'activité régulière. Ces complexes migrent en direction caudale à une vitesse d'environ 5 cm/minute et se répètent toutes les 90 minutes.
Ils 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 du prochain repas, ces complexes sont immédiatement interrompus par la prise alimentaire (3).

C) La vidange gastrique : fonction motrice de l'estomac

De façon anatomique, on distingue deux régions principales au niveau gastrique : le corps et l'antre. De façon physiologique, on distingue une unité motrice proximale constituée par le fundus et le corps ayant un rôle de réservoir et une unité motrice distale constituée par les régions antrale et pylorique assurant le mélange de la nourriture puis la propulsion dans le duodénum (3).

1) Fonction de stockage de l'estomac

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'à un remplissage maximal de 1 litre à 1,5 litre. Ce phénomène est appelé relaxation réceptive.

Cette relaxation dépend du nerf vague et elle est déclenchée par les mouvements du pharynx et de l'œsophage (3).

2) Activité contractile de l'estomac plein : 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'antre 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.
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 le bulbe duodénal. Compte-tenu des fortes pressions dans l'antre, une partie du contenu gastrique est repoussée vers les parties proximales de l'estomac : cette rétropulsion augmente l'efficacité du mélange et de la fragmentation des particules de nourriture dans l'estomac (3,1).

3) La vidange gastrique

Elle est favorisée par les intenses contractions péristaltiques de l'antre gastrique mais contrariée par la résistance du pylore au passage du chyme.
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 et le muscle est contracté de façon presque permanente formant ainsi le sphincter pylorique. Ce sphincter est toutefois suffisamment ouvert pour permettre une vidange aisée de l'eau et des autres liquides gastriques. Au contraire, les aliments ne peuvent franchir le sphincter pylorique que s'ils sont suffisamment mélangés avec le chyme pour obtenir une consistance fluide.
A chaque contraction péristaltique, quelques millilitres de chyme passent alors que la plus grande partie de celui-ci bute sur le pylore fermé et reflue dans l'antre jusqu'à la contraction péristaltique suivante produisant ainsi un brassage vigoureux du chyme (3,2).

4) Le contrôle de la vidange gastrique

La vidange gastrique dépend de nombreux facteurs qui influencent l'activité motrice du tube digestif : l'excitabilité des muscles lisses, les réseaux nerveux intrinsèque et extrinsèque, des facteurs hormonaux. Ces signaux proviennent à la fois de l'estomac et du duodénum mais 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 le grêle (3).

a) Les facteurs gastriques qui favorisent la vidange

Effet du volume des aliments

Une augmentation du volume des aliments accélère la vidange gastrique malgré l'absence d'augmentation significative de la pression intra-gastrique.
L'étirement de la paroi gastrique initie des réflexes myentériques locaux qui augmentent énormément l'activité de la pompe pylorique et inhibent légèrement le pylore (3).

Effet de la gastrine

Sous l'effet de l'étirement pariétal mais également de par certains aliments, il se produit une libération de gastrine par la muqueuse antrale. Celle-ci favorise la sécrétion d'un suc hautement acide, induit une action stimulante légère à modérée sur la motilité du corps de l'estomac et augmente l'activité de la pompe pylorique, celle-ci favorise donc la vidange gastrique (3).

b) Les puissants facteurs duodénaux qui inhibent la vidange gastrique

Effet inhibiteur des réflexes nerveux entéro-gastriques originaires du duodénum.

Ces réflexes ralentissent voire inhibent la vidange gastrique si le volume de chyme dans le duodénum devient trop important.
Trois voies sont possibles pour ces réflexes :
-une voie directe via le système nerveux entérique
-une voie passant par les nerfs extrinsèques se rendant aux ganglions sympathiques pré-vertébraux puis revenant à l'estomac via des fibres nerveuses sympathiques inhibitrices
-une voie passant par les nerfs vagues cheminant jusqu'au tronc cérébral où il y a inhibition des signaux normalement excitateurs transmis à l'estomac par le nerf vague.

Ces différents réflexes sont responsables d'une puissante inhibition des contractions propulsives antrales mais aussi probablement d'une augmentation modérée du tonus du sphincter pylorique.
Ces réflexes peuvent être mis en jeu par différents facteurs : la distension duodénale, une irritation de la muqueuse duodénale, un certain degré d'acidité du chyme duodénal, une hyperosmolarité du chyme duodénal, l'existence de certains produits de dégradation des aliments dans le chyme (les protéines essentiellement et à un degré moindre les lipides) (3).

Le rétrocontrôle hormonal à partir du duodénum inhibe la vidange gastrique via les graisses et la cholécystokinine (*Figure 3*)

Les graisses sont le stimulus principal de la production de certaines hormones digestives : cholécystokinine, sécrétine, peptide inhibiteur gastrique.
Ces hormones sont produites au niveau digestif, cheminent par voie sanguine puis reviennent au niveau de l'estomac où elles inhibent l'activité de la pompe pylorique tout en augmentant légèrement la force de contraction du sphincter pylorique. La plus puissante de ces hormones semble être la cholécystokinine qui agit comme un inhibiteur compétitif pour bloquer la motricité gastrique stimulée par la gastrine.

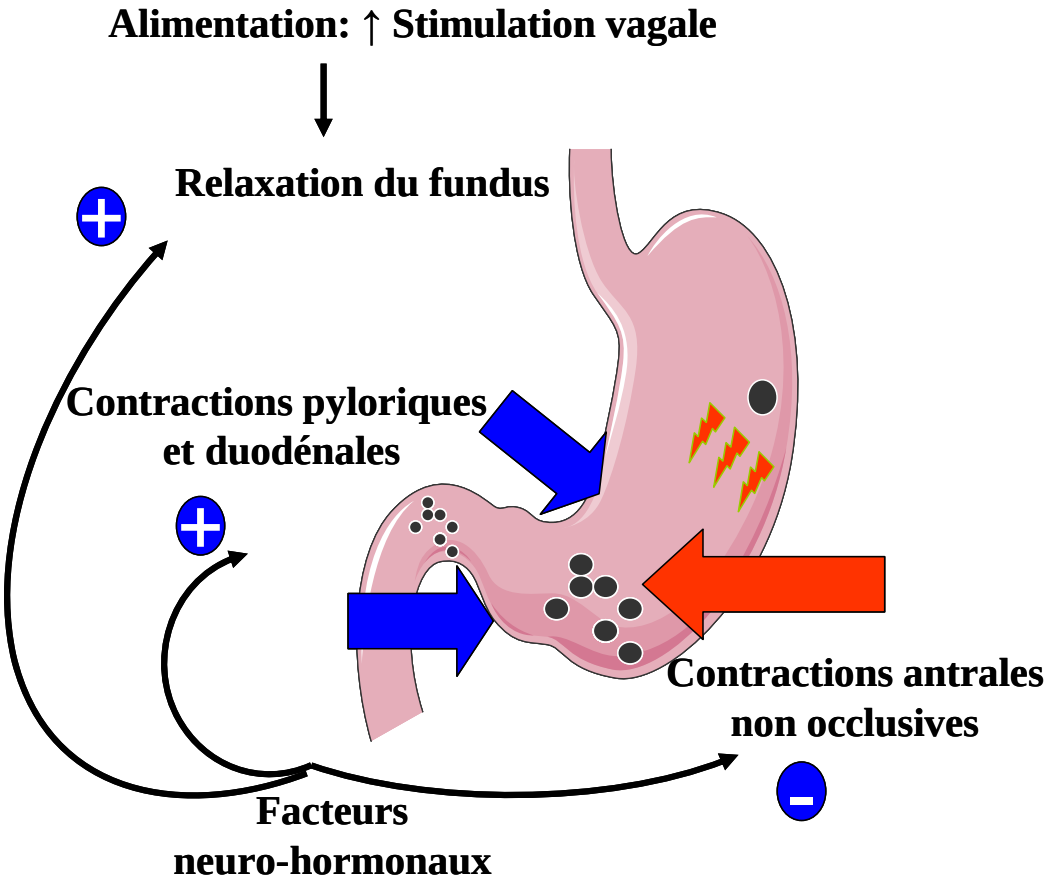


Figure 3 : Physiologie de la vidange gastrique

c) Découvertes récentes au niveau hormonal

Tous les mécanismes expliquant la régulation de la vidange gastrique sont encore imparfaitement connus, en particulier les mécanismes hormonaux.
Les hormones ont à doses élevées des actions qui se chevauchent mais leurs effets physiologiques semblent toutefois relativement peu connus.
Les actions de la gastrine, de la sécrétine, du peptide inhibiteur gastrique et de la cholécystokinine sur la vidange gastrique ont été évoquées ci-dessus.
Le rôle de nombreuses autres hormones a été mis en évidence : le VIP ralentirait la vidange gastrique, la motiline est un important régulateur des complexes migrants moteurs et augmente la motilité digestive entre les repas, la neurotensine inhibe la motilité gastro-intestinale. La somatostatine ainsi que le peptide YY ralentissent la vidange gastrique. Le rôle de la ghréline comme accélérateur de la vidange gastrique est également avéré. Ces nombreuses hormones exercent par ailleurs une action sur le contrôle de la sécrétion gastrique (4).
Par ailleurs, les émotions interfèrent également avec la vidange gastrique via l'action du système nerveux autonome sur l'excitabilité du muscle lisse. Ces effets ont une part imprévisible mais de façon générale, la peur et la tristesse ralentissent la motilité gastrique alors que la colère et l'agressivité la stimulent (2).

d) Vue d'ensemble

Au total, la vidange gastrique est contrôlée pour une part relativement modérée par les facteurs gastriques. Le contrôle le plus important s'effectue via des signaux inhibiteurs originaires du duodénum (réflexes nerveux et rétroactions hormonales). La vitesse de vidange gastrique est limitée par la quantité de chyme que le grêle peut traiter : plus le contenu gastrique approche l'isotonicité et plus il quittera rapidement l'estomac. La demi-vie normale dans l'estomac est de 20 minutes pour les liquides et 2 heures pour les solides.
Les graisses sont le plus puissant des inhibiteurs de la vidange gastrique : l'évacuation d'un repas riche en graisses comme une omelette au lard prend jusqu'à 6 heures au lieu de 3 dans le cas d'un repas protéino-glucidique (de type viande maigre et pâtes) (2).

II. La gastroparésie diabétique

A) Définition et étiologies de la gastroparésie

1) Définition : La gastroparésie en général

La vidange gastrique a été décrite comme retardée pour la première fois en 1925 par Boas. En 1945, Rundles a été le premier à décrire en détail l'association entre vidange gastrique retardée et diabète tout particulièrement chez les sujets avec preuve clinique de neuropathie périphérique. En 1958, Kassander a suggéré que les diabétiques avaient une « auto-vagotomie » du fait de similitudes entre les constatations radiographiques faites dans la gastroparésie et dans l'hypomotilité ou atonie gastrique qui suit une vagotomie chirurgicale. Il inventa le nom de « gastroparesis diabeticorum » (6).
La gastroparésie se définit comme un retard de vidange gastrique en l'absence d'obstruction mécanique.
Elle fait partie des désordres moteurs gastriques au même titre que l'altération de l'accommodation gastrique et le dumping syndrome. Le retard de vidange gastrique peut être occasionné par de nombreuses causes mécaniques et non mécaniques. Les anomalies physiopathologiques les plus notables sont : l'hypomotilité fundique, l'hypomotilité antrale, l'arythmie gastrique et l'absence de coordination antro-pyloro-duodénale (7).

2) Etiologies des gastroparésies

La gastroparésie peut être aigüe ou chronique et certaines causes sont réversibles.
Les causes de gastroparésie sont nombreuses et détaillées ainsi dans le consensus de l'*American Gastroenterological Association* (8) :

- **Idiopathique**
- **Diabète**
- **Après chirurgie** :
  . Résection gastrique partielle / vagotomie
  . Chirurgie bariatrique
  . Fundoplicature de Nissen
  . Transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire
- **Pathologies gastro-intestinales associées à une vidange gastrique retardée** :
  . Désordres gastro-intestinaux moteurs diffus tels que la pseudo-obstruction intestinale chronique
  . Reflux gastro-œsophagien
  . Achalasie
  . Ulcère gastrique
  . Gastrite atrophique
  . Dyspepsie fonctionnelle
  . Sténose pylorique hypertrophique
  . Maladie cœliaque
- **Pathologies non gastro-intestinales associées à une vidange gastrique retardée :**
  . Troubles du comportement alimentaire : anorexie
  . Pathologies neurologiques : tumeurs du système nerveux central, maladie de Parkinson
  . Collagénoses : sclérodermie, lupus érythémateux systémique, amylose
  . Pathologies endocriniennes et métaboliques : dysthyroïdies, dysfonctions parathyroïdiennes, insuffisance rénale chronique
  . Infection gastrique
  . Ischémie chronique mésentérique
  . Association à des pathologies tumorales (paranéoplasique)
  . Association à des prises médicamenteuses

La physiopathologie et l'histoire naturelle de ces anomalies sont complexes et mal comprises. Les données épidémiologiques concernant la prévalence de ces différentes étiologies sont rares et souffrent d'un manque d'harmonisation des moyens diagnostiques.

Une étude publiée par Soykan (9) en 1998 portant sur 146 patients suivis en centre hospitalier universitaire pour gastroparésie a révélé que les trois étiologies majeures étaient idiopathique, diabétique, post-chirurgie gastrique (*Figure 4*).

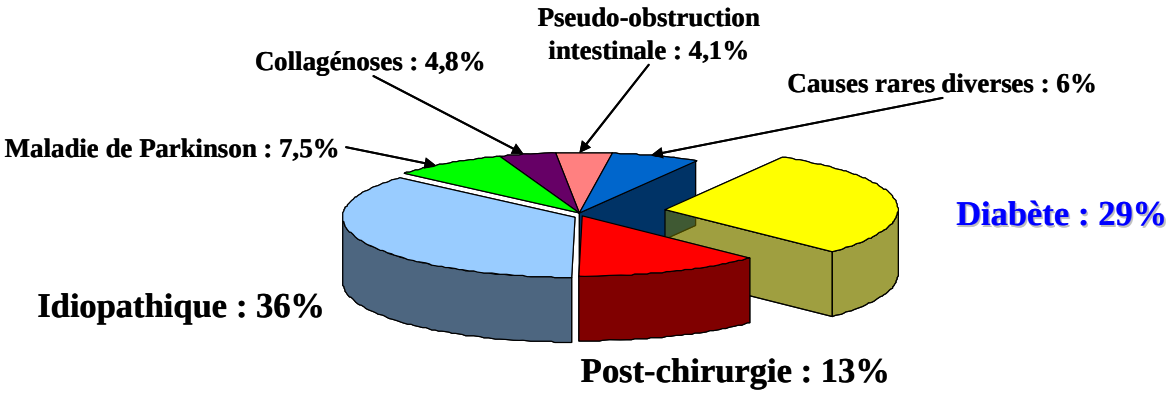


Figure 4 : Prévalence des différentes étiologies de gastroparésie (Selon 9)

Dans cette étude, l'âge moyen au diagnostic était de 33,7 ans et la prépondérance féminine était nette (82% des sujets). Il était par ailleurs rapporté une prévalence accrue d'abus sexuels ou de violences physiques chez les femmes présentant une gastroparésie idiopathique.

Une autre étude plus ancienne publiée par Kendall en 1993 (10) retrouve également les trois mêmes étiologies les plus fréquentes de gastroparésie à savoir diabétique, post-chirurgicale et idiopathique (*Figure 5*).

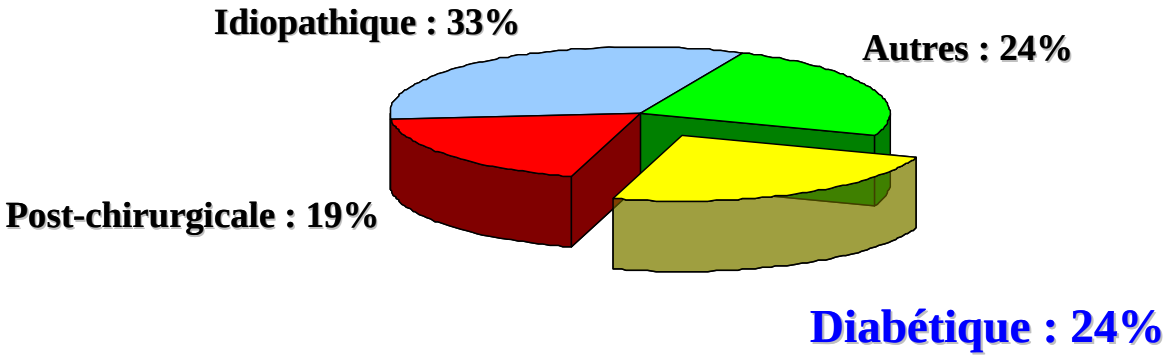


Figure 5 : Principales étiologies de la gastroparésie (Selon 10)

Il est à noter que ces études anciennes portent sur des populations hospitalières universitaires avec un très probable biais de sélection. Les prévalences de ces troubles au sein d'une population communautaire ne sont probablement pas similaires (11).

B) Epidémiologie de la gastroparésie diabétique

L'épidémiologie de la gastroparésie diabétique est difficile à établir compte-tenu du faible effectif des études menées et de l'absence de standardisation des moyens diagnostiques utilisés. Par ailleurs, le plus souvent les paramètres glycémiques ne sont pas pris en compte lors de la réalisation et de l'interprétation de l'examen scintigraphique, alors que comme nous l'avons vu la glycémie influence significativement la vidange gastrique.
Les populations étudiées sont par ailleurs le plus souvent hospitalières ce qui peut constituer un biais de sélection non négligeable.
Dans une vaste étude populationnelle, Bytzer (12) affirme que les patients diabétiques déclarent souffrir davantage de symptômes gastro-intestinaux hauts par rapport aux individus sains. Ceci pourrait, selon lui, être le reflet d'un contrôle glycémique moyen. Toutefois, la gastroparésie diabétique est volontiers asymptomatique sur la plan digestif pour des raisons qui seront détaillées plus loin et au contraire les patients asymptomatiques en particulier les diabétiques atteints de neuropathie autonome peuvent également avoir une vidange gastrique normale voir accélérée (13).
Les principales études scintigraphiques ayant porté sur des populations de sujets diabétiques le plus souvent insulinotraités, symptomatiques ou non retrouvent en général une prévalence de la gastroparésie sur des critères scintigraphiques de vidange des solides et/ou des liquides dans 28 à 68% des cas (13, 14, 15, 16, 17, 18) (*Tableau 2*).

Etude	**Nombre de sujets**	**Paramètre(s) scintigraphique(s) évalué(s)**	**Proportion de sujets ayant un retard de vidange gastrique**
Lawal(13)	61	Temps de ½ vidange des solides	28%
Ohlsson (14)	20	Temps de ½ vidange des solides	55%
Jones (15)	101	Rétention gastrique à 100 min des solides et des liquides	65%
Faraj (16)	31	Temps de ½ vidange des solides	68%
Punkkinen (17)	27	Temps de ½ vidange des solides et des liquides	37%
Samson (18)	186	Temps de ½ vidange des solides et rétention gastrique à 120 min d'un repas solide	28%

Tableau 2 : Prévalence de la gastroparésie diabétique sur des critères scintigraphiques gastriques

De Block a évalué la vidange gastrique des solides et des liquides par des tests respiratoires à l'acide octanoïque et à la glycine marquée au C13. Il retrouve chez 42 patients diabétiques de type 1 respectivement 40 et 36 % de retard de vidange gastrique (19).
Une étude récente portant sur une population hospitalière constituée de 147 sujets tous diabétiques de type 2 suggère toutefois une prévalence moindre de l'ordre de 20% de retard de vidange gastrique sur des critères scintigraphiques. Ces sujets avaient une durée d'évolution moyenne de leur diabète de 11 ans et n'étaient pas tous symptomatiques au niveau digestif (20).
Ces résultats hétérogènes rendent compte des limites méthodologiques énoncées ci-dessus mais aussi de l'hétérogénéité des populations étudiées. La gastroparésie est a priori plus fréquente chez les diabétiques de type 1 et lorsque la durée d'évolution du diabète augmente. Par ailleurs, il est noté une prédominance du sexe féminin concernant cette complication de la maladie diabétique (9, 15, 20).
Rappelons en outre que le diabète est la cause principale de gastroparésie puisque 1/3 à 1/4 des cas lui sont attribués (9, 10).
Dans l'étude de Kong (21), portant sur 86 sujets diabétiques suivis pendant au moins 9 ans, la gastroparésie n'est pas apparue comme étant un facteur de risque de mortalité accrue après ajustement sur les autres comorbidités.
Comme le souligne Horowitz (22), il faut préciser que le retard de vidange gastrique est le plus souvent modeste. Il propose à ce titre de réserver le terme de gastroparésie aux seuls patients dont la vidange gastrique est sévèrement retardée.
L'accélération de la vidange gastrique concerne une minorité des patients ayant un diabète de type 1 mais celle-ci est fréquente au début de l'histoire naturelle du diabète de type 2 ce qui est une des clés du succès récent des thérapeutiques de la classe des incrétines qui ralentissent l'absorption glucidique et limitent ainsi l'hyperglycémie post-prandiale améliorant par conséquent l'équilibre métabolique global. Cette classe thérapeutique doit bien évidemment être prohibée chez le sujet atteint de gastroparésie.
Les études à grande échelle de la prévalence de la gastroparésie sont également limitées par le fait que la scintigraphie gastrique est un examen onéreux, moyennement accessible et irradiant pour le patient. Si le développement des tests respiratoires est avéré et que leur utilisation est standardisée, ils pourraient constituer un outil applicable sur des populations plus vastes.
Une étude publiée par Wang (23) en 2004, s'est intéressée par ailleurs à l'aspect médico-économique de la gastroparésie. Pour cela, il a été analysé les données des hospitalisations pour prise en charge de la gastroparésie entre 1995 et 2004 sur un échantillon représentatif de la population américaine. Il a été noté une augmentation nette du nombre d'hospitalisations pour lesquelles le diagnostic principal était la gastroparésie avec par conséquent un impact économique significatif, ceci d'autant plus que les coûts et durées de séjour de ces

hospitalisations étaient relativement élevés. Ces données suggèrent ainsi une augmentation de la prévalence de la gastroparésie et sans doute également un meilleur diagnostic de cette pathologie dont le poids économique tend à augmenter.

C) Physiopathologie de la gastroparésie diabétique

1) Les anomalies gastro-intestinales chez le diabétique

Le retard de vidange gastrique est fréquent dans la population diabétique et celui-ci peut se manifester par des symptômes gastro-intestinaux hauts, un déséquilibre glycémique persistant, des troubles nutritionnels et une absorption défectueuse des médicaments oraux.
Cependant la physiopathologie de ce trouble reste complexe et mal comprise. La plupart des connaissances scientifiques de cette pathologie dérivent d'études expérimentales menées sur des modèles animaux de diabète : souris db/db C57 BLKS/J (24), souris ob/ob (25), modèles murins (26)…
Les données humaines sont pauvres et souvent insuffisantes pour valider les données obtenues à partir de modèles expérimentaux animaux comme cela a récemment été souligné par Vittal (27).
Koch a répertorié (28) les principales anomalies neuromusculaires gastriques retrouvées chez le diabétique, la gastroparésie étant l'anomalie la plus sévère (*Figure 6*).

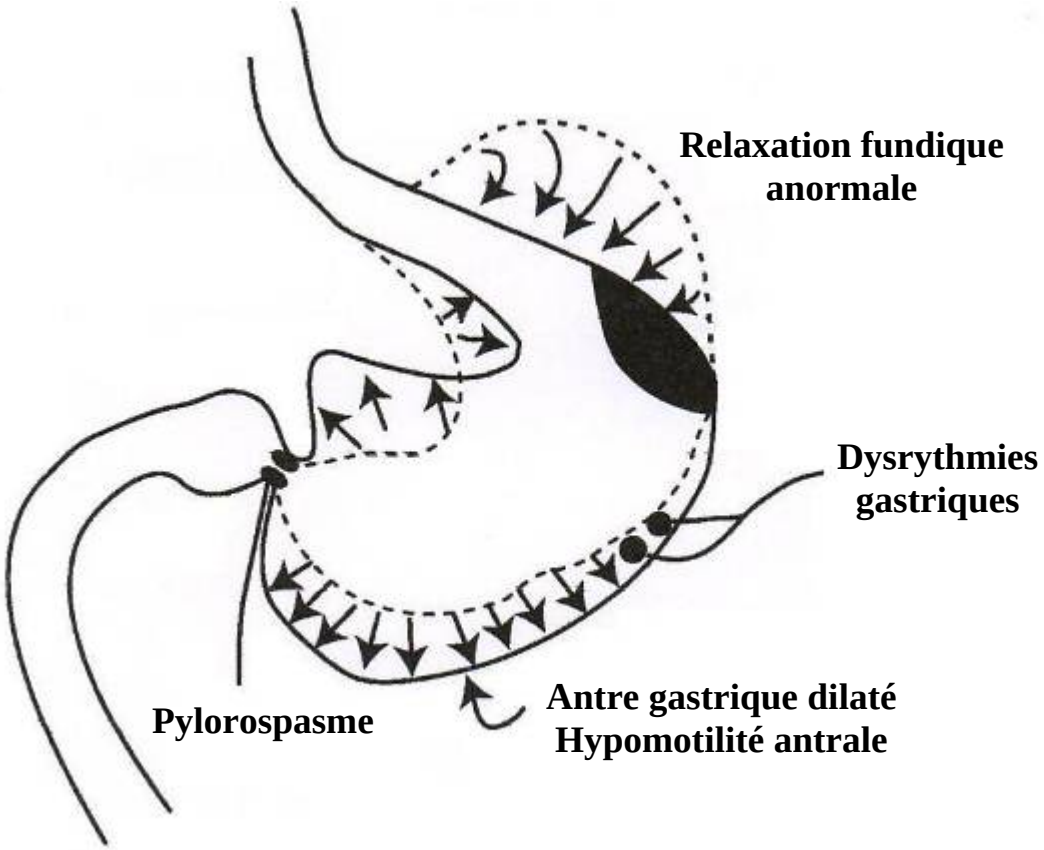


Figure 6 : Principales anomalies neuromusculaires gastriques pouvant être rencontrées dans la gastroparésie diabétique, adapté de Koch KL (28)

Les dysrythmies gastriques sont fréquentes. Il s'agit de perturbations de l'activité gastrique myoélectrique générée par les cellules interstitielles de Cajal. Elles sont enregistrées à partir d'électrodes placées à la surface de l'épigastre au cours d'un examen appelé électrogastrographie. Comme nous l'avons vu plus haut le rythme électrique gastrique habituel s'établit aux alentours de 3 coups par minute. On parle de bradygastrie lorsque le rythme gastrique est ralenti entre 1,0 et 2,4 coups par minute et de tachygastrie lorsque le rythme gastrique est accéléré entre 3,6 et 9,9 coups par minute. Les sujets diabétiques présentent fréquemment des épisodes de bradygastries et/ou tachygastries. Ces dysrythmies interfèrent avec les contractions péristaltiques normales qui mélangent et évacuent la nourriture de l'estomac et chez les patients présentant ce type d'anomalies, on constate une plus grande fréquence de nausées, de sensation de plénitude gastrique, de ballonnements, d'hyperglycémie ainsi que souvent un retard de vidange gastrique (29).
L'hypomotilité antrale avec des contractions irrégulières ou de faible amplitude conduit également à l'altération de la coordination antro-duodénale gênant l'évacuation du chyme vers le duodénum (30).
La dilatation antrale est également retrouvée chez les diabétiques de type 1 symptomatiques avec nausées et vomissements. Ces sujets présentent par ailleurs des signes en faveur d'une neuropathie vagale (31,32).
Par ailleurs, dans une étude contrôlée portant sur 24 patients diabétiques présentant des épisodes récurrents de nausées et de vomissements, on constate une prévalence importante d'épisodes de contractions toniques anormalement prolongées et intenses du pylore ou pylorospasme (33).
Enfin, il existe fréquemment une hypertonie fundique gastrique qui pourrait jouer un rôle dans les symptômes gastro-intestinaux présentés par les sujets diabétiques atteints de neuropathie autonome (32,34).

Ces différentes anomalies sont le plus souvent associées entre elles mais leur chronologie d'apparition et leur lien avec les symptômes gastro-intestinaux sont mal connus et ce d'autant plus que les recherches ont souvent porté sur des patients présentant des symptômes sévères. Par ailleurs, les patients diabétiques peuvent également présenter des symptômes gastro-intestinaux hauts en l'absence de gastroparésie franche (27).

2) Les facteurs étiologiques en cause dans le développement de la gastroparésie diabétique

a) Rôle de la neuropathie autonome

La gastroparésie diabétique est souvent classée parmi les complications de la neuropathie autonome qui fait elle-même partie de la micro-angiopathie.
Les composantes de la neuropathie autonome sont la neuropathie cardiaque autonome avec son risque d'infarctus myocardique silencieux, d'arythmie cardiaque voire de mort subite ; la neuropathie digestive gastro-intestinale dont la gastroparésie est la complication la plus invalidante ; la neuropathie génito-urinaire autonome pouvant être responsable d'une dysfonction sexuelle et d'une vessie neurogène. La physiopathologie de la neuropathie diabétique est complexe et mal connue mais impliquerait notamment le stress oxydatif, les produits avancés de la glycation, la voie des polyols et l'activation de la protéine kinase C. La prise en charge des différentes composantes de la neuropathie autonome est essentiellement symptomatique mais le contrôle glycémique reste la mesure préventive principale et le pré-requis nécessaire à toute action thérapeutique (35).
La gastroparésie diabétique est fréquemment attribuée à la neuropathie autonome par le fait que des symptômes digestifs similaires ont été observés chez des patients vagotomisés dans une étude ancienne menée par Rundles (36).
Il n'existe pas à ce jour de moyen d'évaluation objective de la neuropathie autonome digestive ; les études ayant pour but d'estimer la relation entre neuropathie autonome et gastroparésie évaluent la neuropathie autonome à partir de la neuropathie cardiaque pour laquelle plusieurs tests diagnostiques non invasifs sont validés. Mais les procédures diagnostiques employées dans les différentes séries souffrent d'un manque de standardisation ce qui limite les possibilités de comparaison. Par ailleurs, l'évaluation du retard de vidange gastrique n'a pas été faite par les mêmes examens. Plusieurs études montrent une corrélation positive entre le retard de vidange gastrique et la neuropathie cardiaque autonome (17, 37, 38, 39, 40).
Une étude menée au sein d'une population de patients diabétiques de type 2 ne confirme cependant pas cette relation chez des patients exempts de neuropathie périphérique mais cette étude a évalué la vidange gastrique par une méthode peu précise : l'utilisation de marqueurs radio-opaques (41). Une autre étude plus récente publiée par Jones (15) portant cette fois sur une population constituée essentiellement de diabétiques de type 1 et utilisant la scintigraphie gastrique comme moyen d'évaluation du retard de vidange gastrique ne retrouve pas non plus de relation significative entre le retard de vidange gastrique et les scores de fonction nerveuse autonome.

L'implication de la neuropathie autonome dans la genèse de la gastroparésie diabétique est donc probable mais peu de preuves histologiques humaines confirment cette hypothèse et les données sont souvent contradictoires (27).
Une étude publiée par une équipe britannique (42) a rapporté le cas de 4 sujets ayant bénéficié d'une gastrectomie partielle dans un contexte de gastroparésies réfractaires sévères. L'analyse histologique des pièces de gastrectomie de ces sujets a révélé qu'il existait des dépôts sévères de collagènes et une fibrose des couches musculaires lisses mais il n'existait pas de changement significatif des plexus myentériques et des nerfs vagues de ces patients.
La neuropathie autonome n'explique donc a priori qu'une part variable de la genèse de la gastroparésie diabétique

b) Rôle de la neuropathie entérique

Le rôle de cette composante est beaucoup moins étudié que celui de la neuropathie autonome. Les études portent de façon quasi-exclusive sur des modèles animaux. En effet, une limite à l'étude de cette composante est la nécessité d'obtenir des prélèvements pariétaux gastriques permettant une étude histologique et immunohistochimique. Ces prélèvements ne peuvent être obtenus en dehors du contexte chirurgical. Sur un modèle de rats rendus diabétiques par la streptozotocine, il a été constaté après 75 jours une diminution significative du nombre de neurones plexiques myentériques au niveau de la petite courbure gastrique en comparaison par rapport à des rats témoins non diabétiques (43). De façon plus récente, il a été démontré chez ce même modèle de souris diabétiques que les effets délétères observés dans des conditions d'hyperglycémie (apoptose des neurones myentériques, baisse de la phosphorylation de Akt, perte des neurones inhibiteurs et altération de la motilité) étaient réversibles par administration de facteur de croissance GDNF (Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor). Ce dernier pourrait ainsi à l'avenir constituer une nouvelle cible thérapeutique (44).
Une étude très récente publiée par Pasricha (45) a porté sur 2 patients diabétiques ayant des symptômes gastro-intestinaux hauts sévères et réfractaires justifiant l'implantation d'un dispositif de neuromodulation gastrique. Ils ont bénéficié lors de l'acte chirurgical de prélèvements pariétaux gastriques. Des prélèvements ont également été faits chez des sujets contrôles obèses non diabétiques lors d'une intervention de chirurgie bariatrique. Il a été retrouvé chez un des 2 patients diabétiques une fibrose augmentée ainsi qu'une diminution des fibres nerveuses et des neurones myentériques, ce sujet présentait un diabète ancien instable. L'autre sujet avait un diabète récent bien équilibré et aucune anomalie histologique significative n'était constatée à ce niveau. Ceci souligne toute la variabilité histologique possible pour des situations cliniques en apparence similaires.

Vittal (27) a également récemment passé en revue les principales études, portant essentiellement sur des modèles animaux de diabète, ayant été menées dans le domaine de la gastroparésie. L'oxyde nitrique (NO) neuronal et l'enzyme responsable de sa synthèse, la NO synthase neuronale (codée par le gène NOS 1) ont émergé comme étant des molécules de choix dans l'étude de la gastroparésie. La première preuve d'un rôle de la NO synthase neuronale dans la pathogénèse de la gastroparésie est venue de l'observation que les souris knock-out NOS 1-/- développaient de gros estomacs dilatés avec hypertrophie de la couche musculaire circulaire et stase gastrique (46). Vittal (27) propose trois mécanismes théoriques qui seuls ou en association pourraient être responsables des altérations de la NO synthase neuronale gastrique constatées dans le domaine du diabète : la perte ou dégénérescence neuronale, l'inhibition de la transcription de la NO synthase neuronale du fait d'une carence en facteur trophiques (insuline ou acétylcholine vagale) et une modification post-transcriptionnelle qui conduirait à une NO synthase neuronale ayant une activité anormale. L'auteur suggère par ailleurs qu'il existe un possible lien entre ces altérations et la neuropathie autonome. Il conclut que l'altération de la fonction neuronale nitrergique semble être la mieux caractérisée dans les études expérimentales ayant porté sur la gastroparésie diabétique. Il est tentant de penser que ces altérations seraient responsables de plusieurs signes physiopathologiques observés dans la gastroparésie mais une quantité substantielle de travaux reste à mener avant que les données expérimentales des études animales puissent être extrapolées aux sujets humains chez qui la situation pourrait être plus complexe. Aucune preuve formelle humaine à ce niveau n'est disponible à ce jour.
Ces données plaident donc en faveur d'une implication de l'atteinte du système nerveux entérique comme pouvant être en partie responsable de la gastroparésie diabétique de certains sujets.

c) Les anomalies des cellules interstitielles de Cajal (CIC)

Il existe au niveau gastrique deux types de cellules interstitielles de Cajal : les CIC musculaires lisses qui relaient l'information des neurones entériques aux cellules musculaires lisses et les CIC du plexus myentérique qui génèrent les dépolarisations rythmiques électriques (vagues lentes) contrôlant la fréquence et la direction des contractions gastriques (47).
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 : génération et propagation de vagues lentes électriques, médiation d'une

communication bi-directionnelle entre le système nerveux autonome et les cellules musculaires lisses (48).
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 baisse significative du nombre de CIC. Cette diminution est surtout notable au niveau de l'estomac distal. 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 (26).
Cette même équipe a ensuite démontré sur des cultures organotypiques d'estomac de souris diabétiques que l'hyperglycémie n'était pas responsable de la déplétion en CIC associée au diabète mais que cette diminution était liée à la baisse de la production d'insuline et d'IGF1 (Insulin-Like Growth Factor 1) (49). 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'une imputabilité de la myopathie dans la gastroparésie diabétique (50).
Ces données animales semblent récemment confortées par des données humaines. Forster (51) a par ailleurs évalué le lien entre l'absence de CIC et la sévérité des symptômes cliniques chez 14 patients atteints de gastroparésie (dont 9 d'origine diabétique). Les patients de cette étude présentaient une gastroparésie réfractaire au traitement médical pour laquelle un traitement par neuromodulation gastrique était envisagé. Ils ont tous bénéficié d'une biopsie profonde de la paroi gastrique antrale au cours de la chirurgie d'implantation du dispositif. Ils ont par ailleurs bénéficié d'un enregistrement électrogastrographique et un questionnaire de symptômes digestifs a été complété. Les CIC étaient absentes chez environ un tiers des patients présentant une gastroparésie et l'absence de ces cellules était associée à des anomalies de vagues lentes électriques, à des symptômes digestifs plus sévères mais aussi à une réponse moindre à la neuromodulation gastrique. Récemment une étude plus vaste publiée par Iwasaki (52) a porté sur 36 hommes ayant un diabète de type 1 chez qui on a effectué des biopsies gastriques lors d'une intervention pour cancer gastrique. Ils ont été comparés à 51 sujets témoins également opérés d'un cancer gastrique. Il a été constaté chez les patients diabétiques par rapport aux témoins des densités moindres en CIC, en NO synthase et en substance P. Les sujets n'avaient cependant pas bénéficié d'évaluation préalable de leur vidange gastrique. Ceci conforte néanmoins le rôle très probable de la disparition des CIC dans la physiopathologie de la gastroparésie diabétique.

Enfin, une étude très récente (53) portant sur un modèle de souris diabétique non obèse suggère qu'une enzyme, l'Hème Oxygénase 1 serait un facteur protégeant les cellules interstitielles de Cajal du stress oxydatif. Elle pourrait empêcher et corriger les anomalies cellulaires constatées au niveau des CIC des sujets atteints de gastroparésie.
Dans le futur, l'enjeu doit être d'identifier les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la perte des CIC lors du diabète pour pouvoir envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques.

d) La myopathie entérique

Cette anomalie qui apparaît également possiblement associée au développement de la gastroparésie diabétique a été moins étudiée que la neuropathie diabétique ou les CIC.
Horváth rapporte pourtant dans l'étude précédemment citée (50), l'existence d'une atteinte musculaire lisse associée au déficit en CIC qui serait également liée au déficit en Stem Cell Factor sur des modèles murins atteints de gastroparésie diabétique. Par ailleurs dans des populations de rats rendus diabétiques par la streptozotocine et de souris db/db spontanément diabétiques, il apparaît que le diabète est associé à une altération précoce et spécifique du contrôle muscarinique des muscles lisses antraux au niveau post-synaptique associée à des anomalies des protéines liant le GTP (Guanidyl Triphosphate) couplées au récepteurs muscariniques (54).
Peu d'études humaines existent cependant. La petite série mentionnée plus haut publiée par Ejskjaer (42) a mis en évidence une dégénérescence et une fibrose musculaire lisse avec inclusion de corps éosinophiles apparaissant propres à cette pathologie suggérant ainsi une gastromyopathie. Ces données sont à rapprocher de celles plus récentes concernant les cas des 2 patients diabétiques atteints de gastroparésie dans des contextes diabétiques différents. Le sujet ayant un diabète de longue durée d'évolution avait une fibrose musculaire augmentée lors de l'examen histologique (45).
Tout ceci suggère que la myopathie entre elle aussi clairement dans la physiopathologie de la gastroparésie diabétique.

e) Glycémie et vidange gastrique

Les relations entre fluctuations glycémiques aiguës et vidange gastrique ont été étudiées à de nombreuses reprises à la fois chez les individus sains et chez les sujets diabétiques qu'ils soient insulinotraités ou non. La plupart de ces études ont évalué la vidange gastrique par des méthodes scintigraphiques et les résultats de ces études sont beaucoup moins hétérogènes que ceux évaluant l'interrelation

entre vidange gastrique et neuropathie autonome. Elles sont en faveur d'une influence notable des fluctuations glycémiques sur les seuils de vidange gastrique.
Fraser (55) a évalué la motilité gastrique de 11 volontaires sains par manométrie en conditions d'euglycémie et d'hyperglycémie. Il a constaté en hyperglycémie une augmentation des contractions pyloriques alors que les contractions antrales étaient inhibées contribuant ainsi au retard de vidange gastrique.
Plusieurs études ont évalué l'influence de l'hyperglycémie lors de la réalisation de la scintigraphie gastrique. Dans une population de 10 sujets ayant un diabète de type 1, deux scintigraphies ont été réalisées de façon successive pour des valeurs euglycémiques (4-8mmol/L) et hyperglycémiques (16-20 mmol/L). Les glycémies étaient maintenues dans ces fourchettes selon la méthode du clamp glycémique. Les principaux paramètres scintigraphiques des solides (lag phase, pourcentage de rétention gastrique à la 100ème 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(56) (*Figure 7*).

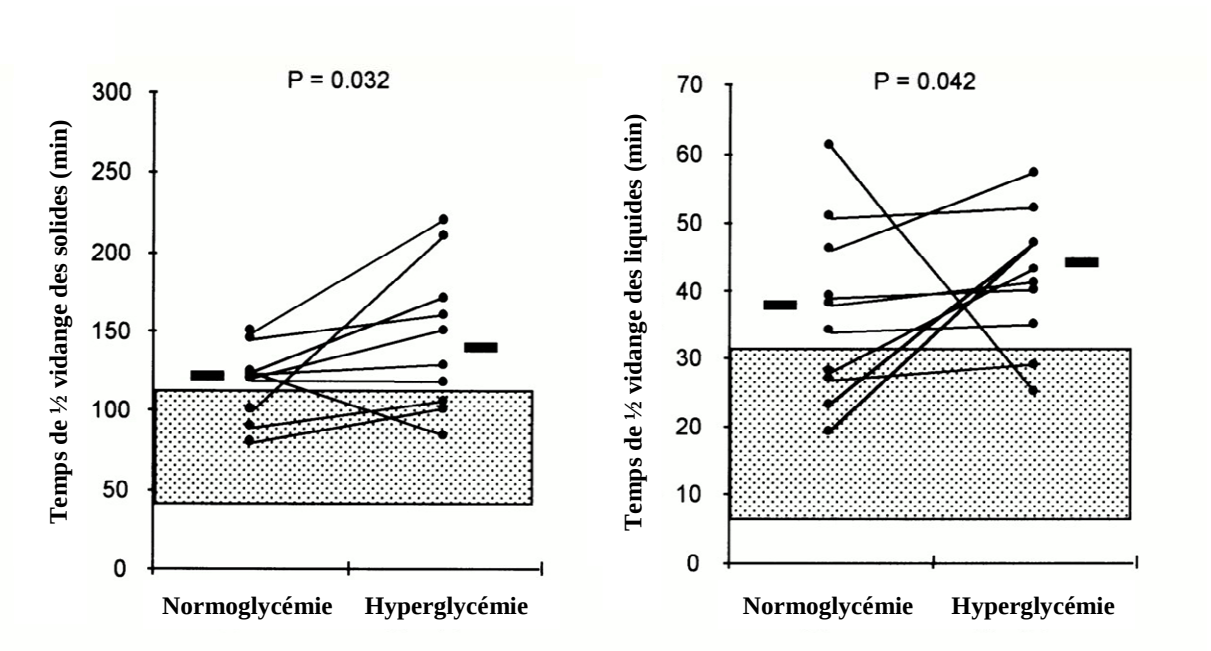


Figure 7 : Influence de l'hyperglycémie sévère (16-20 mmol/L) par rapport à la normoglycémie (4-8 mmol/L) sur la vidange gastrique des solides et des liquides (D'après 56)

Chez 20 sujets diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux ou sous régime seul ayant bénéficié d'une scintigraphie gastrique, il est également démontré qu'il existe un ralentissement de la vidange gastrique qui est par ailleurs associé à un retard de vidange œsophagienne (57).
Dans une étude plus vaste ayant inclus 86 patients diabétiques (dont 66 insulinotraités) qui ont été comparés à 20 sujets volontaires sains, les vidanges gastriques des solides et des liquides sont significativement plus lentes chez les individus ayant les glycémies les plus élevées lors de la réalisation de l'examen justifiant la prise en compte non seulement de la composition du repas ingéré mais aussi des glycémies lors de l'interprétation de la scintigraphie gastrique (58).
L'hypoglycémie a un effet inverse en particulier chez les diabétiques de type 1. La réalisation d'examens scintigraphiques sur deux jours consécutifs en conditions d'euglycémie et d'hypoglycémie a permis de mettre en évidence une vidange gastrique des solides et des liquides significativement plus rapide. Les patients étudiés avaient une longue durée d'évolution du diabète et l'amplitude d'accélération de la vidange gastrique était plus grande lorsque le seuil de vidange gastrique était plus allongé en euglycémie ce qui fait dire que dans des conditions d'hypoglycémie chez des patients atteints de gastroparésie, l'accélération de la vidange gastrique reste un mécanisme de contre-régulation effectif (59).
L'intérêt de l'étude de Schvarcz est d'avoir évalué l'effet des variations de concentrations de glucose dans des seuils restant physiologiques (4 et 8 mmol/L) sur les paramètres scintigraphiques de vidange gastrique. Il a étudié à la fois des sujets sains et des sujets diabétiques insulinotraités. Par des méthodes de clamp insuline/glucose, les glycémies ont été maintenues à 4 mmol/L pour la réalisation d'un premier examen isotopique puis le lendemain à 8 mmol/L pour la réalisation d'un second examen. Les paramètres scintigraphiques des solides (pourcentage de rétention intra-gastrique à la 100ème minute) et des liquides (temps de demi-vidange) étaient significativement allongés pour des valeurs glycémiques à 8 mmol/L par rapport à des valeurs à 4 mmol/L à la fois chez les individus normaux et chez les sujets diabétiques (*Figure 8*). Ceci fait conclure à une influence des glycémies sur la vidange gastrique même pour des fluctuations minimes restant dans les valeurs physiologiques (60).

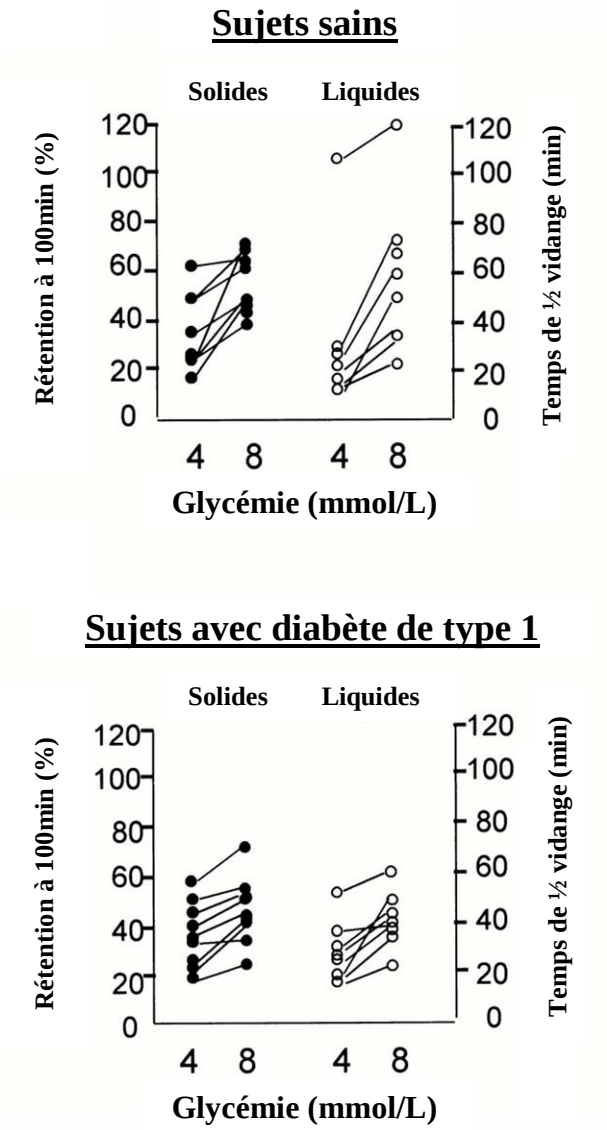


Figure 8 : Effet des fluctuations glycémiques au sein des valeurs physiologiques chez des sujets diabétiques et chez des témoins sains (D'après 60)

Horowitz (61), a par ailleurs étudié la relation entre tolérance orale par rapport aux glucides et vidange gastrique chez des sujets volontaires sains. Il ainsi déterminé que la vidange gastrique rendait compte de 34% de la variance du pic glycémique post-prandial après charge de 75g de glucose oral. Les niveaux glycémiques plasmatiques à 120 min étaient inversement reliés à la vidange gastrique.

Un article récent de Rayner (30) au titre évocateur (*Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes : the chicken and the egg revisited ?*) met en exergue toute la complexité des relations entre glycémie et vidange gastrique chez l'individu diabétique. L'interrelation entre fonctions intestinales supérieures et glycémies post-prandiales est un concept très intéressant dans la prise en charge du diabète étant donné que la glycémie post-prandiale est

probablement le déterminant principal de l'équilibre glycémique global évalué par la mesure de l'HbA1c. (Hémoglobine glyquée) Ainsi, les interventions ralentissant la vidange gastrique sont susceptibles d'être bénéfiques chez les sujets diabétiques de type 2 sous régime seul ou sous hypoglycémiants oraux chez qui il existe une altération du pic précoce de l'insulinosécrétion alors que le pic tardif est respecté. Le témoin de cela est le succès récent de la nouvelle classe thérapeutique des incrétines dont le mécanisme d'action passe en partie par un ralentissement de la vidange gastrique. A ce titre, un essai randomisé récent (62) avec simple aveugle et trois épisodes de cross over a évalué l'effet de l'exénatide sur la vidange gastrique dans le diabète de type 2. Dans cette étude, il existait une relation inverse entre l'augmentation de la glycémie post-prandiale et la vidange gastrique estimée par le temps de ½ vidange. Ainsi, l'exénatide ralentit substantiellement la vidange gastrique dans le diabète de type 2 ce qui pourrait être un mécanisme important contribuant à l'effet bénéfique de l'exénatide sur la glycémie post-prandiale.
De plus, Anitha (44) a montré de façon récente que l'hyperglycémie est responsable d'une apoptose des neurones entériques de rat via une altération de la voie de la Phosphatidyl-Inositol 3 phosphate Kinase, cette apoptose étant prévenue en administrant du GDNF Glial Cell Derived Neurotrophic Factor.
Cependant de nombreuses inconnues persistent à ce jour. En effet, les études portent de façon quasiment exclusive sur l'impact des fluctuations glycémiques aiguës sur le seuil de vidange gastrique. L'influence de l'hyperglycémie chronique a été très peu étudiée. Une étude de Merio (39) menée auprès d'une population de sujets ayant un diabète de type 1 n'a pas mis en évidence de relation entre les niveaux d'HbA1c et la vidange gastrique. De plus, les contributions relatives du déficit ou de la résistance à l'insuline n'ont pas à ce jour été clairement identifiées.
Par ailleurs, la motilité intestinale est altérée dans les minutes suivant l'induction de l'hyperglycémie aiguë chez les humains ce qui est probablement trop rapide pour rendre compte de l'apoptose des neurones entériques (44).
En pratique, l'élément capital à retenir de ces données est qu'il est important de contrôler le niveau glycémique lors de la réalisation de la scintigraphie gastrique.

f) Autres facteurs impliqués

Facteurs hormonaux

Peu de données sont disponibles sur ces facteurs probablement du fait que les données hormonales de la physiologie gastrique sont complexes et encore imparfaitement comprises.

Chez des souris NOD, les niveaux antraux de somatostatine, de Vasoactive Intestinal Peptide et de galanine, ainsi que les niveaux de sécrétine duodénale et de motiline jéjunale étaient plus élevés par rapport à des souris contrôles. Au contraire, le polypeptide duodénal inhibiteur gastrique et les concentrations coliques de peptide YY étaient plus bas. De plus, dans cette même étude, les niveaux de sécrétine et de motiline étaient corrélés à la vidange gastrique chez les souris NOD (63).
Dans une étude récente (64) portant sur 24 sujets atteints de gastroparésie (dont 9 d'origine diabétique) ayant été comparés à 13 individus sains, il a été prouvé une absence d'augmentation significative de la ghréline lors d'un repas chez les individus diabétiques avec gastroparésie par rapport aux personnes atteintes de gastroparésie idiopathique ou par rapport aux personnes saines. Cette anomalie ainsi que l'absence de montée significative des polypeptides pancréatiques post-prandiaux est probablement médiée par la dysfonction vagale entrainant ainsi une altération de la stimulation vagale afférente. Une autre étude très récente (65) portant sur 55 sujets diabétiques atteints ou non de gastroparésie a révélé que les niveaux de ghréline plasmatiques à jeun étaient significativement plus bas chez les diabétiques avec gastroparésie par rapport à des sujets sains. De plus, les patients diabétiques atteints de gastroparésie n'avaient pas de diminution de la ghréline plasmatique après charge en glucose à la différence des diabétiques non atteins de gastroparésie ou des sujets sains. Ces données confirment l'existence d'anomalies neuro-hormonales associées à la ghréline mais la signification physiopathologique de ces anomalies n'est pas claire. En outre, d'autres données (66) récemment publiées confirment cette notion d'absence de diminution post-prandiale de la ghréline chez les sujets souffrant de gastroparésie diabétique.
De façon générale, le relargage des hormones post-prandiales (motiline, cholécystokinine, gastrine, glucagon, polypeptide pancréatique et somatostatine) et des neurotransmetteurs pourrait être anormal chez les patients diabétiques (6). A ce titre une petite étude publiée par Migdalis (67) démontre qu'il existerait un relargage post-prandial augmenté de gastrine chez les individus diabétiques souffrant de gastroparésie dans un contexte de neuropathie autonome. Les effets de ces anomalies hormonales sur la vidange gastrique sont à ce jour mal compris. Il n'y a pour l'instant que très peu d'études évaluant ces cibles thérapeutiques potentielles.

Rôle de l'auto-immunité gastrique

15 à 20% des patients diabétiques de type 1 ont des anticorps anti-cellules pariétales gastriques. Il n'a toutefois pas été mis en évidence de relation entre ces auto-anticorps et la vidange gastrique retardée des solides et des liquides évaluée par des tests respiratoires de mesure de la vidange gastrique au moyen

d'acide octanoïque et de glycine marqués au carbone 13. Les sujets avaient un diabète de type 1 (19).
Des preuves croissantes suggèrent toutefois qu'il existerait une composante auto-immune dans la gastroparésie. Ceci semble établi dans la gastroparésie paranéoplasique mais pour les autres étiologies les preuves sont pour l'instant anecdotiques (27).

Vittal (27) propose des explications physiopathologiques par rapport à la clinique de la gastroparésie (*Tableau 1*). Ce schéma est conceptuellement intéressant mais l'auteur souligne bien que le lien entre anomalies physiopathologiques et symptômes gastro-intestinaux doit être évalué rigoureusement avant d'établir des conclusions formelles.

Anomalie fonctionnelle	Facteurs contributifs	Manifestations cliniques possibles
Vidange gastrique retardée	- Dysrythmies électriques - Hypomotilité et distension antrales - Pylorospasme	- Satiété précoce - Nausées et vomissements - Ballonnements - Anorexie - Inconfort - Formation de bézoard - Contrôle glycémique imprévisible - Modifications de la pharmacocinétique des médicaments
Relaxation fundique altérée	Perte de l'apport nitrergique au muscle lisse	- Satiété précoce - Inconfort postprandial et symptômes provenant de la vidange gastrique rapide des nutriments ingérés après un repas : • Crampes abdominales • Diarrhées • Vertiges • Sudation
Hypersensibilité gastrique	Possibles neuropathies vagales et spinales	- Satiété précoce - Douleur - Nausées

Tableau 1 : Explications physiopathologiques à la clinique de la gastroparésie (D'après 27)

En pratique, beaucoup d'inconnues subsistent dans la physiopathologie de la gastroparésie diabétique. De nombreuses données animales restent à valider chez l'homme mais la faisabilité des études est souvent difficile compte-tenu du caractère nécessairement invasif de l'obtention de tissu gastrique.
Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la genèse de cette complication du diabète est nécessaire et semble avoir commencé. Celle-ci passe par l'utilisation de techniques modernes sophistiquées d'évaluation des différents types cellulaires, anticorps et marqueurs de l'inflammation et elle ouvre possiblement la voie de la recherche vers des nouvelles thérapeutiques plus rationnelles.

D) Diagnostic de la gastroparésie diabétique

La démarche diagnostique suivante a été proposée par l'American Gastroenterological Association pour l'évaluation des patients suspects de gastroparésie (8).

- Investigation initiale

· Interrogatoire et examen clinique
· Examens biologiques
  + Hémogramme
  + Profil métabolique complet : glycémie, kaliémie, créatininémie, protidémie, albuminémie, calcémie
  + Amylasémie si la douleur abdominale est un symptôme significatif
  + Test de grossesse si la situation clinique le justifie
· Clichés radiographiques abdominaux si présence de vomissements, de douleur aiguë ou sévère

- Recherche de pathologies organiques

· Endoscopie digestive haute à la recherche d'une obstruction mécanique ou de lésions muqueuses (de façon alternative, il peut être réalisé un transit baryté gastro-intestinal haut le plus souvent suivi par un transit du grêle)
· Echographie des voies biliaires si la douleur est un symptôme significatif

- Evaluation du retard de vidange gastrique

· Test de vidange gastrique des solides
· Recherche de causes secondaires de gastroparésie
  + Dosage de la TSH (Hormone thyréostimulante)
  + Sérologies rhumatoïdes : anticorps anti-nucléaires, anticorps de la sclérodermie
  + Dosage de l'HbA1c

- Traitement d'épreuve par un agent prokinétique et/ou antiémétique

· Electrogastrographie
· Manométrie antro-duodénale
· Evaluation du grêle par entéroscopie ou transit du grêle
· Examens biologiques supplémentaires si indiqués : anticorps anti-nucléaires, anticorps anti transglutaminases

La gastroparésie est souvent suspectée dans des sous-groupes de patients particuliers avec des profils spécifiques : des symptômes typiques chez un individu ayant un diabète de type 1 de longue durée d'évolution suggèrent une gastroparésie diabétique alors que des symptômes similaires chez une femme jeune sont compatibles avec une gastroparésie idiopathique.
Nous allons détailler ici les spécificités de la gastroparésie du sujet diabétique.

1) Présentation clinique de la gastroparésie diabétique

Comme nous l'avons vu, la gastroparésie est une complication émaillant fréquemment l'évolution de la maladie diabétique mais cette entité est souvent méconnue du clinicien.
Les études portant sur les symptômes digestifs et la vidange gastrique ayant de nombreux biais et les présentations cliniques étant variables, il est extrêmement difficile d'établir une présentation clinique typique du patient diabétique atteint de gastroparésie.

a) Le terrain

La gastroparésie est a priori, comme nous l'avons déjà dit, plus fréquente chez les sujets ayant un diabète de type 1, chez ceux présentant une longue durée d'évolution de leur maladie et il apparaît que les femmes sont plus fréquemment touchées (47).
Dans cette situation, l'attention devra être attirée et le diagnostic de gastroparésie diabétique doit être évoqué.
De façon générale, on peut dire que l'interrogatoire de tout patient diabétique doit comporter un versant « digestif » et qu'il faut à titre systématique rechercher les symptômes gastro-intestinaux hauts les plus fréquemment présents dans la gastroparésie.

b) Les symptômes gastro-intestinaux

Les données de la littérature concernant les symptômes gastro-intestinaux des patients ont le plus souvent été obtenues par auto-questionnaires évaluant les symptômes digestifs hauts et bas les plus fréquents.
Les symptômes gastro-intestinaux hauts les plus couramment attribués à la gastroparésie sont : la satiété précoce, les nausées et vomissements, l'inconfort abdominal, la plénitude post-prandiale et les ballonnements (28).
Les symptômes gastro-intestinaux semblent plus fréquents dans la population diabétique. Une vaste étude a consisté en l'envoi d'un questionnaire évaluant 16 symptômes gastro-intestinaux hauts et bas et 5 associations de symptômes à 15000 personnes issues de la population générale. Le test utilisé dans cette étude est l'outil « Diabetes Bowel Symptom Questionnaire » qui permet d'évaluer la symptomatologie digestive du patient diabétique mais ce test n'est cependant pas spécifique de la gastroparésie diabétique. Le taux de réponse était de 60% et 4,9% des répondeurs déclaraient être diabétiques (plus de 9 individus sur 10 avaient un diabète de type 2). Il a été constaté que l'ensemble des symptômes et

association de symptômes étaient significativement plus fréquents chez les individus diabétiques (12).
Une autre étude menée par Schvarcz (68) utilisant un questionnaire adressé par voie postale a porté sur 110 adultes jeunes diabétiques comparés à 210 témoins sains appariés sur le sexe. Il a été constaté une augmentation significative de plusieurs symptômes gastro-intestinaux : perte d'appétit, nausées, satiété précoce, reflux gastro-œsophagien, plénitude post-prandiale et distension abdominale. En moyenne, les patients diabétiques rapportaient 3,9 symptômes alors que les témoins n'en déclaraient que 2,3.
Une autre vaste étude communautaire menée par Maleki (69) semble cependant contredire ces données. Elle a porté sur 1262 sujets (à la fois diabétiques de type 1, de type 2 et des témoins) à qui il a été envoyé le questionnaire de symptômes validé « Bowel Disease questionnaire ». Les données de cette étude rapportent une prévalence de symptômes gastro-intestinaux identique dans les populations diabétiques et non diabétiques à l'exception d'une prévalence plus faible de brûlures gastriques dans la population diabétique et d'une prévalence plus forte de constipation ou d'utilisation de laxatifs chez les patients diabétiques en comparaison aux sujets contrôles. Les auteurs recommandent par conséquent, en pratique communautaire de ne pas considérer immédiatement que les symptômes gastro-intestinaux des individus diabétiques sont nécessairement une complication du diabète.
Un outil clinique intéressant a été validé en 2004 par Revicki (70). Il s'agit de l'index des symptômes cardinaux de la gastroparésie (GCSI). Cet instrument a été validé sur un échantillon de 169 patients ayant un diagnostic documenté de gastroparésie. Le GCSI est basé sur 3 sous-scores : la plénitude post-prandiale et la satiété précoce évaluées par 4 items, les nausées et vomissements évalués par 3 items, les ballonnements évalués par 2 items. Ce test permet selon les auteurs de mesurer la sévérité des symptômes des patients souffrant de gastroparésie. Toutefois, des données très récentes publiées par Cassilly (71) viennent nuancer ces données encourageantes. En effet, sur une population de 226 patients présentant des symptômes digestifs et adressés pour scintigraphie gastrique, le GCSI n'est pas apparu comme prédisant de façon fiable le diagnostic de gastroparésie à la différence des symptômes isolés de nausées, vomissements et satiété précoce.

De nombreuses études ont tenté d'évaluer s'il existait un lien entre la sévérité des symptômes et l'importance du ralentissement de la vidange gastrique jugée le plus souvent sur des critères scintigraphiques. L'immense majorité des études note l'absence de corrélation entre les symptômes gastro-intestinaux évalués de façon globale et la vidange gastrique (15, 19, 17, 20, 37, 57, 72).
Une étude prospective menée par Ohlsson (14) sur 20 patients diabétiques symptomatiques retrouve toutefois que la plénitude abdominale est le seul des

16 symptômes évalués qui est significativement associé au retard de vidange gastrique.
Sur une population plus vaste de 101 patients diabétiques (dont 79 de type 1), Jones (15) confirme cette notion avec une association significative entre les sensations de ballonnements et plénitude gastrique et le retard de vidange gastrique. Enfin, il est suggéré par Hoogerwerf (73) sur une série de 30 patients souffrant de gastroparésie (dont 7 d'origine diabétique) que la douleur abdominale est présente chez plus de 9 patients sur 10 ce qui incite à ne plus négliger ce symptôme et à ne pas l'attribuer trop vite à une dyspepsie fonctionnelle.
En 2001, Talley a tenté de déterminer si les symptômes gastro-intestinaux pouvaient être liés aux troubles psychologiques parfois rencontrés chez les patients diabétiques. Les patients ont complété un questionnaire portant sur les symptômes gastro-intestinaux, le questionnaire HAD (Hospital Anxiety and Depression) validé pour évaluer l'anxiété et la dépression et enfin un questionnaire permettant le calcul d'un score de névrose. Les symptômes gastro-intestinaux étaient deux fois plus fréquents si le score HAD était en faveur d'anxiété ou de dépression (HAD ≥ 11). L'anxiété, la dépression et la névrose étaient chacun indépendamment associés avec le nombre de symptômes gastro-intestinaux après ajustement sur l'âge, le sexe, la durée et le type de diabète ainsi que sur le contrôle glycémique. Mais il n'est pas possible de savoir si la détresse psychologique est liée causalement aux symptômes gastro-intestinaux en soi ou si elle les majore (74).
Enfin une étude originale conduite par Samsom (18) a évalué de façon prospective, dans une large cohorte de 186 patients diabétiques (dont 106 diabétiques de type 1), la vidange gastrique par le biais d'un test respiratoire d'un repas solide. Les symptômes gastro-intestinaux ont été évalués selon leur ressenti les 2 semaines avant l'examen mais aussi lors de la réalisation du test. Il a été constaté que les sensations évaluées lors du test de vidange gastrique prédisaient d'une certaine façon la vidange gastrique alors que les sensations des deux semaines précédentes ne la prédisaient pas.

Ainsi, plusieurs éléments pourraient expliquer l'absence de corrélation entre les scores globaux de symptômes gastro-intestinaux et le retard de vidange gastrique : un possible biais de mémoire étant donné l'évaluation rétrospective des symptômes sur les semaines précédents les tests de vidange gastrique, une variabilité des repas tests ne coïncidant pas forcément à l'alimentation habituelle du patient, les fluctuations glycémiques responsables de perceptions différentes des symptômes (symptômes absents en situation de normoglycémie mais présents en hyperglycémie).
Les explications proposées par Samsom (18) quant à la possibilité de perception de symptômes gastro-intestinaux en l'absence de retard de vidange gastrique

sont : une altération de l'accommodation gastrique, une hypersensibilité viscérale et une hyperglycémie.
Par ailleurs, la formation d'un bézoard gastrique, accumulation d'aliments non digérés au sein de l'estomac est une complication rare mais bien connue des troubles de la motilité gastrique dans le diabète (75).

Par conséquent, les symptômes gastro-intestinaux, en particulier les ballonnements doivent faire évoquer la possibilité d'une gastroparésie chez un patient diabétique mais ne permettent en aucun cas de l'affirmer.
Au contraire, l'absence de symptômes gastro-intestinaux ne peut faire écarter le diagnostic de gastroparésie et il faut notamment penser à celui-ci en cas de déséquilibre glycémique persistant en l'absence de cause évidente. Ceci est particulièrement vrai chez un sujet ayant un diabète de longue durée d'évolution.

c) Une conséquence souvent méconnue de la gastroparésie diabétique : le diabète instable

Les données divergent selon les études concernant le lien entre équilibre glycémique et vidange gastrique retardée. Nous avons précédemment explicité cela dans la partie physiopathologie.

De façon logique, un retard de vidange gastrique induit une inadéquation entre l'action de l'insuline prandiale en particulier les analogues rapides et l'arrivée des nutriments dans le tube digestif conduisant à des hypoglycémies post-prandiales avec hyperglycémies réactionnelles à distance des repas. Pour cette raison, en pratique, les insulines ordinaires sont volontiers préférées chez les patients atteints de gastroparésie avec réalisation des insulines prandiales juste avant voire à la fin des repas pour tenter de mieux faire coïncider l'action de l'insuline et l'arrivée des nutriments dans le grêle. Il semblerait qu'il y ait peu de problèmes par rapport à l'utilisation des analogues lents de l'insuline. Cependant aucune preuve solide n'existe concernant ces pratiques dans la littérature.

Des difficultés persistantes d'équilibration glycémique sans cause évidente doivent ainsi attirer l'attention du clinicien en particulier s'il existe des symptômes digestifs hauts évocateurs de gastroparésie. Mais rappelons-le, la gastroparésie diabétique peut être asymptomatique d'un point de vue digestif.
Dans les cas les plus sévères on peut observer des diabètes instables définis par une alternance d'hypoglycémies et d'hyperglycémies retentissant sur la qualité de vie et pouvant conduire à des hospitalisations multiples prolongées. Dans ce contexte, porter le diagnostic de gastroparésie peut engendrer des modifications thérapeutiques telles que la réalisation des insulines prandiales au décours du repas. Cette pratique permet de réduire la fréquence des hypoglycémies post-

prandiales, comme cela a été souligné dans l'étude d'un cas publié par Erselcan (76).
Des indices tels que la déviation standard de la glycémie moyenne permettent d'ailleurs de quantifier l'instabilité glycémique comme cela a été détaillé par Selam (77) mais ils sont en pratique relativement peu utilisés.

Les différentes études semblent être en faveur d'une corrélation entre retard de vidange gastrique et/ou symptômes gastro-intestinaux et équilibre glycémique médiocre jugé par une HbA1c restant élevée (12, 19, 68, 78). Mais d'autres données ne confirment pas ce lien (16,18, 39, 40).
Il faut toutefois souligner que les hypoglycémies fréquentes observées chez ces patients peuvent logiquement contribuer à une HbA1c non massivement élevée. Les fluctuations glycémiques peuvent chez ces patients avoir une amplitude considérable.

Signalons par ailleurs qu'un autre problème rencontré est la difficulté que peuvent éprouver les patients atteints de gastroparésie sévère à faire remonter leurs glycémies lors d'épisodes hypoglycémiques. En effet, lorsqu'il existe des symptômes invalidants à type de nausées et de vomissements incoercibles, la difficulté à absorber des glucides pour corriger une hypoglycémie peut être grande et des hypoglycémies sévères peuvent survenir. Nous avions à ce titre décrit le cas d'un patient ayant un diabète de type 1 de longue durée d'évolution chez qui avait été mis en place un anneau gastrique dans un contexte d'obésité morbide et qui avait présenté des vomissements incoercibles avec nécessité d'une hospitalisation pour resucrage au moyen de solutés glucosés par voie veineuse. Nous suspections par ailleurs, au vu du terrain, une gastroparésie en raison de la persistance de difficultés d'équilibration glycémique à distance du retrait de l'anneau gastrique. Ceci n'a malheureusement pu être confirmé en raison de la non-venue du patient aux rendez-vous proposés (79).

Enfin, il apparaît intéressant, dans un certain nombre de cas, de recourir aux capteurs de glycémies permettant d'obtenir des données précises sur les fluctuations glycémiques au cours du nycthémère. Ceci a été proposé comme nouvelle approche pour le diagnostic de gastroparésie diabétique par Tanenberg (80). Les avantages potentiels de cette technique par rapport aux méthodes diagnostiques traditionnelles sont la possibilité de détection d'une vidange gastrique retardée chez les patients asymptomatiques au niveau gastro-intestinal, la mise en évidence d'épisodes hypoglycémiques post-prandiaux précoces, un coût moindre et une simplicité accrue par rapport aux moyens diagnostiques habituels, la possibilité de mesurer la réponse glycémique à une grande variété de repas, la possible détermination de l'effet des différentes insulines et antidiabétiques oraux sur les glycémies, l'évaluation de façon simple des différents prokinétiques proposés pour le traitement de la gastroparésie, la

possible genèse d'hypothèses par rapport aux recommandations et aux traitements métaboliques alternatifs du diabète. Il s'agit par ailleurs d'un système pratique avec une utilisation possible en ambulatoire. Plus d'études sont cependant nécessaires pour évaluer la place réelle des capteurs glycémiques dans la prise en charge de la gastroparésie.

Au total, on peut dire qu'il faut savoir évoquer le diagnostic de gastroparésie chez tout patient diabétique présentant un déséquilibre glycémique persistant non expliqué par ailleurs et savoir envisager un lien entre symptômes digestifs et mauvaise qualité de l'équilibre métabolique. Il faut également penser au fait que les troubles digestifs hauts et le retard de vidange gastrique peuvent altérer voire empêcher l'absorption des autres médicaments pris par voie orale.

2) Examens complémentaires à réaliser dans le cadre d'une suspicion clinique de gastroparésie diabétique

Comme nous l'avons vu, la gastroparésie diabétique peut se présenter sous des formes cliniques multiples. Devant des symptômes digestifs non spécifiques, il convient avant tout d'éliminer d'autres pathologies pouvant être responsables de ces troubles. Si ces pathologies sont écartées, il faudra alors confirmer le diagnostic de gastroparésie diabétique afin de pouvoir envisager une prise en charge thérapeutique appropriée. L'examen de référence actuellement reconnu pour établir ce diagnostic est la scintigraphie gastrique. Un consensus récent a d'ailleurs été proposé pour harmoniser les conditions de réalisation de cet examen afin d'obtenir des critères diagnostiques standardisés ce qui devrait permettre à l'avenir d'obtenir une meilleure comparabilité entre les différentes études réalisées (81).

a) Exclusion d'une autre étiologie responsable des symptômes digestifs hauts : intérêt de l'endoscopie digestive haute et des examens barytés

La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) est proposée en première intention par de nombreux auteurs (8, 11, 22, 47, 82, 83, 84)). Elle permet d'évaluer les muqueuses gastriques et duodénales et d'éliminer une cause obstructive responsable des symptômes présentés par le patient : sténose pylorique, néoplasie, pathologie ulcéreuse évolutive du duodénum, de l'orifice pylorique ou de l'antre pré-pylorique.
Par ailleurs, la présence de résidus alimentaires gastrique après une nuit de jeûne en l'absence de cause obstructive suggère une motilité interdigestive antrale inefficace évocatrice de gastroparésie. Un bézoard peut également être visualisé

dans les formes les plus sévères, il est alors retiré lors de la réalisation de l'endoscopie.
Cet examen est toutefois peu sensible puisque parfaitement normal chez près de 50% des patients ayant un retard de vidange gastrique objectivé par la scintigraphie (73).

Le transit oeso-gastro-duodénal et le transit du grêle sont également proposés par certains afin d'exclure une lésion grêlique qui pourrait être responsable des symptômes. Ils peuvent par ailleurs suggérer une gastroparésie s'il existe un retard majeur d'évacuation du produit de contraste, une dilatation gastrique voire un bézoard gastrique (*Figure 9*). Ces signes sont toutefois peu sensibles pour le diagnostic de gastroparésie.

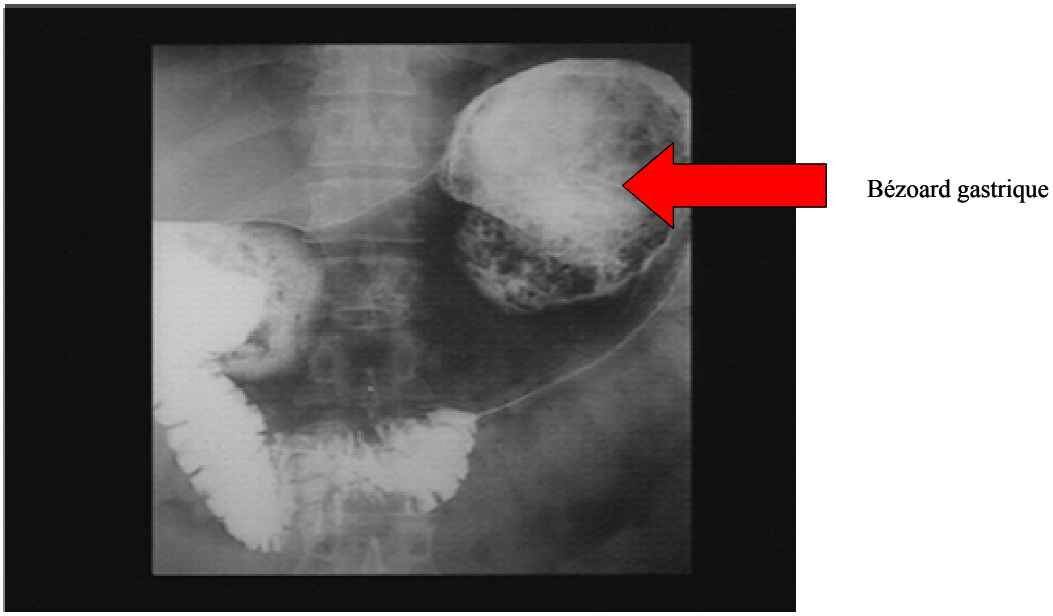


Figure 9 : Transit baryté montrant un bézoard chez un patient ayant une gastroparésie diabétique

Une fois ces investigations réalisées, il est nécessaire de confirmer le diagnostic de gastroparésie diabétique et pour cela il est recommandé d'avoir recours en première intention aux techniques scintigraphiques.

b) La scintigraphie de vidange gastrique

La scintigraphie de vidange gastrique (*Figure 10*) est reconnue comme étant l'examen de référence pour diagnostiquer un retard de vidange gastrique et ce, en dépit de sa variabilité inter et intra-individuelle tant chez les sujets sains que chez les individus diabétiques (85).
En 2000, Tougas (86) a publié les résultats d'une vaste étude internationale multicentrique.
Il a été évalué la vidange gastrique scintigraphique d'un repas pauvre en graisses marqué au Tc99m chez des volontaires sains permettant ainsi de définir les valeurs normales de l'examen (*Figures 11-12-13*). Il a souligné l'intérêt tout particulier d'une rétention de plus de 10% du contenu gastrique à la 4ème heure pour affirmer le diagnostic de gastroparésie.

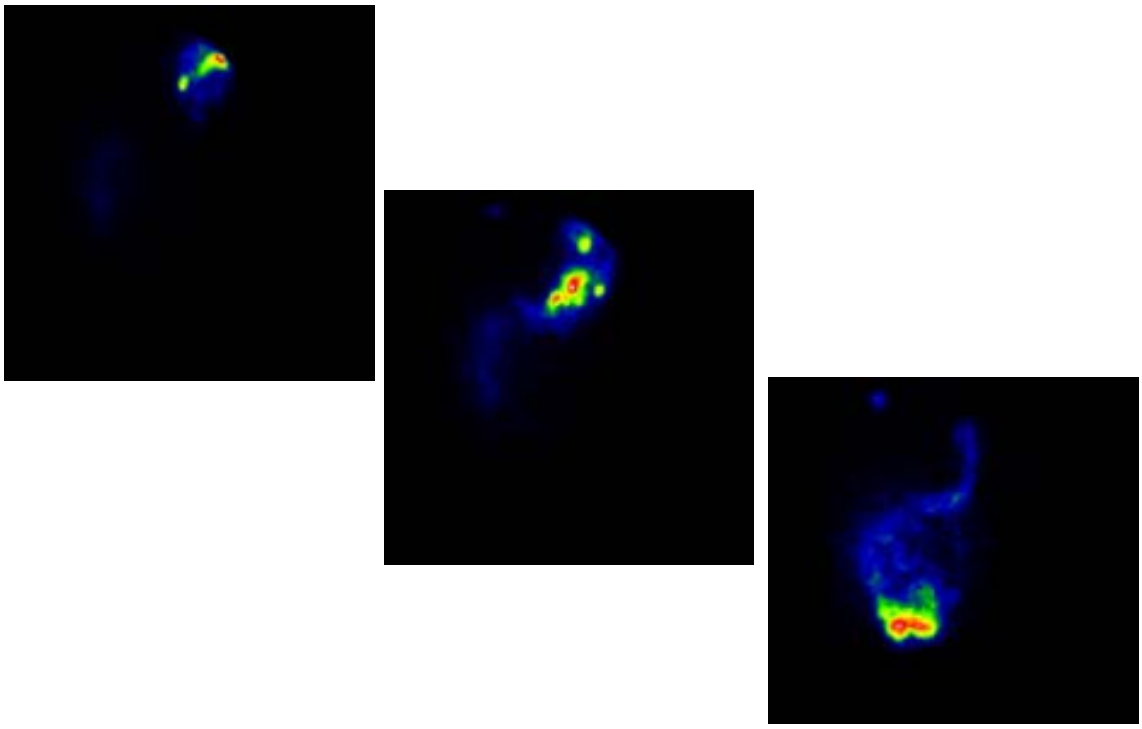


Figure 10 : Scintigraphie gastrique

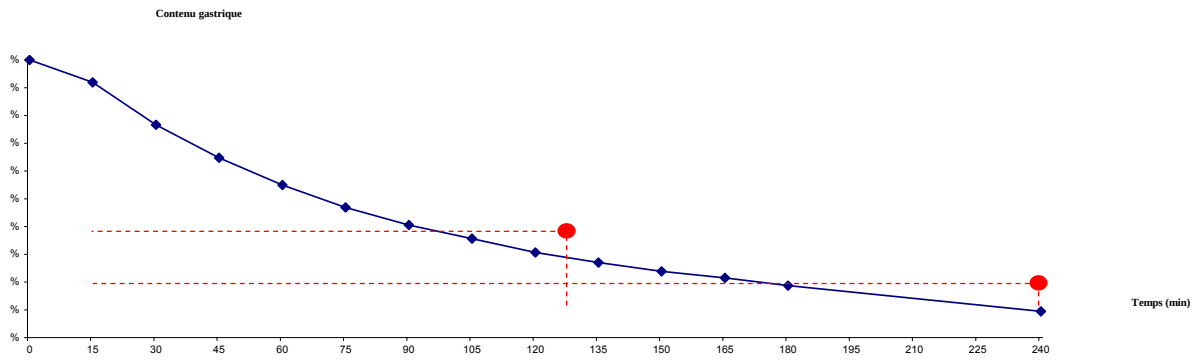


Figure 11 : Vidange gastrique normale

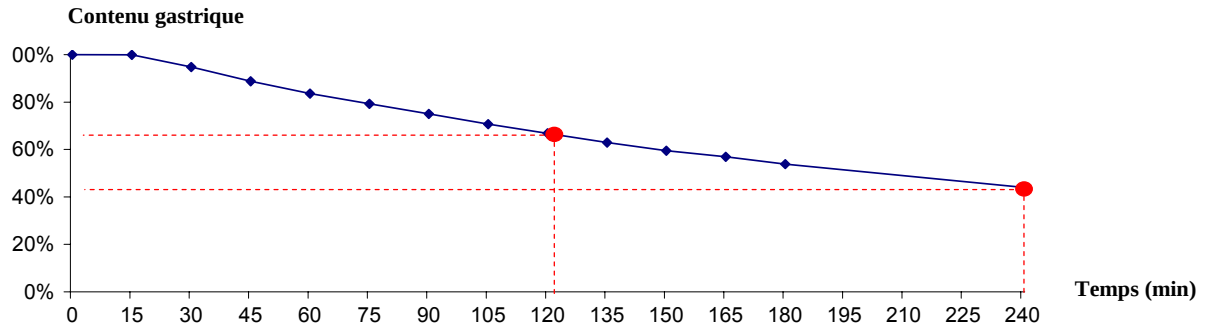


Figure 12 : Vidange gastrique retardée à trois fois la normale

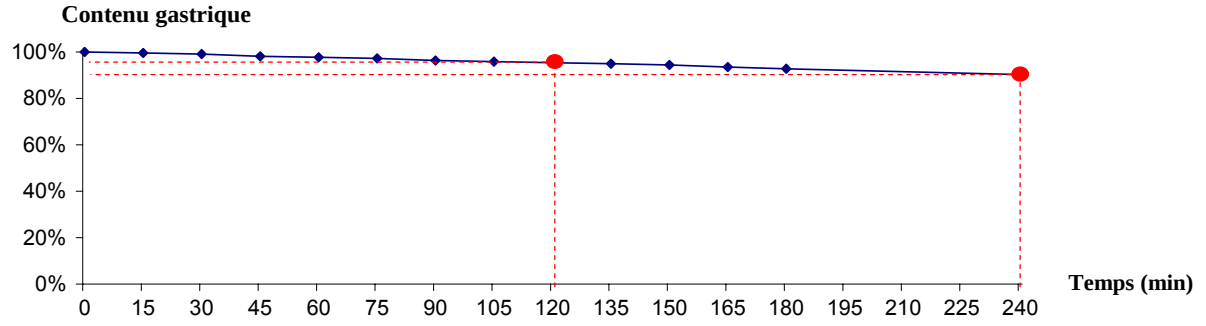


Figure 13 : Absence quasi-totale d'évacuation du contenu gastrique

Malgré ces données, les études réalisées dans le cadre de la gastroparésie et en particulier sur les thérapeutiques susceptibles d'en améliorer la symptomatologie ont utilisé des protocoles d'examen et des paramètres d'évaluation très différents limitant ainsi la comparabilité des données.

Pour remédier à cela, un consensus très récent a été publié de façon conjointe par la société américaine de neurogastroentérologie et la société de médecine nucléaire (81). Les grandes lignes de ce consensus sont détaillées ci-après.
La scintigraphie de vidange gastrique fournit une mesure de la vidange gastrique physiologique, non invasive et quantitative. Après radiomarquage de la composante solide ou liquide d'un repas, la radioactivité gastrique mesurée par scintigraphie est directement corrélée avec le volume du repas restant sans nécessité d'hypothèses géométriques sur la forme de l'estomac. Il a néanmoins été constaté un manque de standardisation du test avec des différences selon les repas utilisés, le positionnement du patient, la fréquence et la durée des acquisitions. Par ailleurs les valeurs normales n'étaient parfois pas définies pour certains des protocoles utilisés dont les performances n'avaient pas été établies ou publiées. Ce manque de standardisation limite l'utilité clinique du test et occasionne des problèmes pour les patients et les médecins. Lorsque ces derniers tentent d'interpréter des examens réalisés dans d'autres institutions, ils sont parfois tentés de répéter le test avec un protocole qui leur est plus familier. Ceci pose par conséquent des problèmes d'ordre économique et peut compliquer la prise en charge thérapeutique si des résultats discordants sont obtenus.
Le but du consensus était donc de proposer un protocole unique standardisé pour la réalisation de la scintigraphie de vidange gastrique.
Ce protocole concerne cependant les aspects que le groupe multidisciplinaire a considéré de la plus grande utilité pour une standardisation immédiate, à savoir :
- le repas
- la fréquence des acquisitions
- la durée du test
- les données normatives

Les problèmes d'ordre technique concernant les paramètres et les processus d'acquisition sont moins controversés et ne contribuent pas à de grandes variations méthodologiques.
Ce consensus a défini les paramètres à prendre en considération lors de la mesure de vidange gastrique, le repas standardisé mais a également souligné les items nécessitant à l'avenir davantage d'investigations.

α) Les facteurs à prendre en compte lors de la mesure de vidange gastrique

Les facteurs pouvant influencer la performance et retentir négativement sur la validité de la scintigraphie gastrique sont :
- une courte durée d'examen
- des mesures de temps de ½ vidange extrapolées
- une composition et une quantité de repas consommée inconnues
- des prises médicamenteuses lors du test

- un contrôle glycémique médiocre ou inconnu lors du test
- des vomissements d'une partie du repas test

* Facteurs reliés au patient et à prendre en compte pour les tests de vidange gastrique

- Les médicaments pris intentionnellement pour altérer la vidange gastrique ou les médicaments dont l'altération de la vidange gastrique est un effet indésirable. Ces traitements doivent être interrompus plus ou moins longtemps avant l'examen selon leur demi-vie, en général 48 à 72 H avant le test. Il faut notamment arrêter les antalgiques opiacés, les agents anticholinergiques et les prokinétiques. Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT3 tels que l'ondansetron qui ont peu d'effets sur la vidange gastrique peuvent être donnés chez les patients ayant des symptômes sévères de nausées et de vomissements avant la réalisation de la scintigraphie.
- Il est également recommandé que les patients s'abstiennent de fumer le matin du test et pendant le temps où la vidange gastrique est mesurée car le tabac pourrait la ralentir.
- L'hyperglycémie doit être contrôlée chez les patients diabétiques lors de la réalisation de l'examen. Il est proposé de ne réaliser l'examen que si la glycémie avant réalisation du test est inférieure à 2,75g/L. Si tel n'est pas le cas, il convient d'administrer au préalable de l'insuline afin de ramener la glycémie en deçà de ce seuil ou de reporter l'examen. Certains centres préconisent toutefois l'obtention d'une glycémie inférieure à 1,80 g/L.
- L'influence des hormones œstro-progestatives sur la vidange gastrique est plus controversée, certains centres préconisent l'emploi de valeurs normales distinctes pour les femmes pré-ménopausées ou de réaliser l'examen en première partie de cycle menstruel.

* Les facteurs techniques dans les tests de vidange gastrique

- Un test de vidange gastrique des solides est utilisé pour documenter la gastroparésie. Les tests de vidange gastrique des liquides ne sont généralement pas utiles en pratique clinique car la vidange gastrique des liquides est fréquemment normale en dépit d'une gastroparésie très sévère pour les solides.
- Le contenu du repas test utilisé est une des variables les plus importantes nécessitant une standardisation car la vidange gastrique dépend de la composition du repas.
- Les paramètres de vidange gastrique sont influencés par la durée du test et la méthode d'analyse. Les temps de demi-vidange (T1/2) peuvent être potentiellement moins précis que les pourcentages de rétention mesurés à des points de temps fixes particulièrement chez les individus avec vidange gastrique très retardée chez qui une extrapolation est nécessaire pour calculer le temps de demi-vidange s'il n'a pas été atteint pendant le test.

Des mesures poursuivies à la 4ème heure augmentent le seuil de détection du retard de vidange gastrique. Cependant ceci accroît le coût de cet examen. Globalement le remboursement de la scintigraphie gastrique est plus bas que d'autres techniques d'imagerie pouvant être réalisées en un temps moindre avec le même équipement.

β) Vers une standardisation : le repas test proposé

Le pourcentage de rétention gastrique a été quantifié à plusieurs points temporels après consommation d'un repas à base de blancs d'œufs et pauvre en graisses. Le repas est radiomarqué au niveau du colloïde des œufs par le sulfure de Tc99m. Il est constitué de deux gros œufs (EggBeater®, configra Foods, inc, Omaha, NE), deux tranches de pain avec de la confiture et de l'eau. Les images sont réalisées avec des projections antérieures et postérieures à seulement 4 temps différents : 0, 1 ,2 et 4 heures. Le retard de vidange gastrique est défini par une rétention gastrique supérieure à 90% à la première heure, supérieure à 60% à la deuxième heure et supérieure à 10% à la 4ème heure.
Cette imagerie simplifiée à 4 points (*Tableau 2*) peut simplifier l'examen et permettre une utilisation plus efficace de l'équipement d'imagerie sans perte majeure dans la précision du test.

Repas test	2 gros œufs dont le colloïde est marqué par du sulfure de Tc 99 m, 2 tranches de pain, de la confiture et de l'eau
Fréquence des acquisitions	1 heure, 2 heures et **4 heures**
Données normatives	Rétention inférieure à 90 % du contenu gastrique à la première heure Rétention inférieure 60 % du contenu gastrique à la deuxième heure **Rétention inférieure à 10 % du contenu gastrique à la quatrième heure**
Consignes à donner au patient	Arrêt des médicaments influençant la vidange gastrique 48 ou 72 heures avant le test Pas de tabac le matin et pendant la scintigraphie
Conditions glycémiques lors du test	Réaliser l'examen si la glycémie est inférieure à 2,75 g/L (ou 1,80 g/L selon les centres)

Tableau 2 : Recommandation pour la réalisation des scintigraphies de vidange gastrique (D'après 81)

γ) Les points nécessitant d'être précisés dans le futur

* Durée optimale de l'imagerie :
- La signification clinique d'une vidange gastrique retardée à seulement certains points est inconnue. L'intérêt d'une mesure à la 3ème heure n'apparaît pas majeur par rapport à la mesure à la 4ème heure.
- Une mesure précoce à la 30ème minute pourrait présenter un intérêt pour dépister les patients ayant une vidange gastrique accélérée

* Composition du repas
- Le consensus propose un repas test pauvre en graisses pour l'évaluation initiale de la vidange gastrique. Cependant, ce repas pourrait ne pas être approprié pour les individus dont les symptômes sont exacerbés après consommation d'un repas riche en lipides.
- Des repas alternatifs devraient être envisagés pour les patients allergiques ou intolérants aux œufs ou pour ceux ayant une intolérance au gluten. Cependant, il

n'y a pas à ce jour de données spécifiques de vidange normale pour ces repas alternatifs.

* Le contrôle glycémique
- Il n'y a pas de réel consensus par rapport à ce qu'il convient de faire avec l'insuline ou les antidiabétiques oraux le jour de l'examen. En général, la moitié de la dose d'insuline prandiale habituelle est administrée avant le repas test radiomarqué.
- Une mesure des glycémies post-prandiales à 2 et 4 heures apparaît souhaitable.

* Monitoring des symptômes
Cliniquement, si le test de vidange gastrique est normal, l'enregistrement simultané des symptômes sera informatif pour savoir si le repas proposé était un test approprié pour induire les symptômes post-prandiaux typiques.

* Evaluation de la sévérité de la gastroparésie
- Le test de vidange gastrique ne devrait probablement pas être utilisé de façon isolée pour grader la sévérité clinique de la gastroparésie.
- La combinaison du degré de retard de vidange gastrique et des besoins ou apports nutritionnels nécessaires au maintien de l'hydratation et de la nutrition du patient fournissent une évaluation plus précise de la sévérité de la gastroparésie et facilitent la prise en charge du patient.

* Evaluation des fonctions gastriques distale et proximale
- Un avantage exclusif de la scintigraphie de vidange gastrique est qu'elle peut approcher la physiologie complexe de la vidange gastrique incluant les fonctions proximale (fundique) et distale (antrale). Ceci permettrait d'estimer les anomalies régionales de la vidange gastrique et leur possible lien avec les symptômes dyspeptiques en particulier lorsque les paramètres de vidange gastrique sont normaux.
- Cependant, il est nécessaire de valider ces notions avant de pouvoir les incorporer à la pratique clinique.

* Autres mesures quantitatives : lag phase, courbe ajustée et comptes abdominaux totaux :
- La lag phase est le temps requis pour que la vidange gastrique des particules solides débute. Elle représente le temps pour que la nourriture solide soit désagrégée en petites particules passant alors à travers le pylore. Elle est mesurée comme le temps entre l'ingestion du repas et la première apparition constatée de solides radiomarqués dans le grêle proximal. Cette approche nécessite une imagerie fréquente pendant au minimum 60 minutes après le début du test car les valeurs normales rapportées sont de 20 ± 10 min. Il n'est pas certain que cette information physiologique soit importante pour la prise en

charge clinique. La lag phase est souvent prolongée dans la gastroparésie mais elle n'apporterait pas d'information supplémentaire par rapport aux pourcentages de rétention à des temps spécifiques.
- Les courbes ajustées et la mesure de la vidange gastrique calculée selon la proportion de coups gastriques par rapport aux coups abdominaux totaux pourraient être intéressantes mais ne sont à ce jour pas validées.

Au total, l'utilisation de ce consensus est importante pour améliorer la façon dont les études de vidange gastrique sont utilisées dans la prise en charge thérapeutique directe des patients avec gastroparésie.
Il faut espérer que l'application de ce consensus permettra une meilleure comparabilité des études ultérieures en particulier sur l'évaluation des différents moyens thérapeutiques

c) Les tests respiratoires

Depuis quelques années, les tests respiratoires se développent comme technique alternative pour l'évaluation de la vidange gastrique.
Lors de ces tests, le carbone 13 marquant des nutriments est l'élément le plus souvent utilisé. Il est lui-même marqué à l'acide octanoïque pour pouvoir être ensuite détecté et mesuré au niveau respiratoire.
Pour que le carbone 13 soit mesuré dans l'air expiré, il doit être vidangé de l'estomac, absorbé par l'intestin, métabolisé par le foie, sécrété dans la circulation systémique et finalement expiré par les poumons. Le seuil de vidange gastrique de la nourriture est alors estimé à partir des valeurs de carbone 13 dans l'air expiré. L'étape limitant le seuil du processus entier est la vidange gastrique et non le métabolisme du substrat. L'analyse du seuil d'excrétion du 13CO2 permet la définition de 4 paramètres : le coefficient de vidange gastrique, le temps de demi-vidange gastrique, le pic d'excrétion et la lag phase.

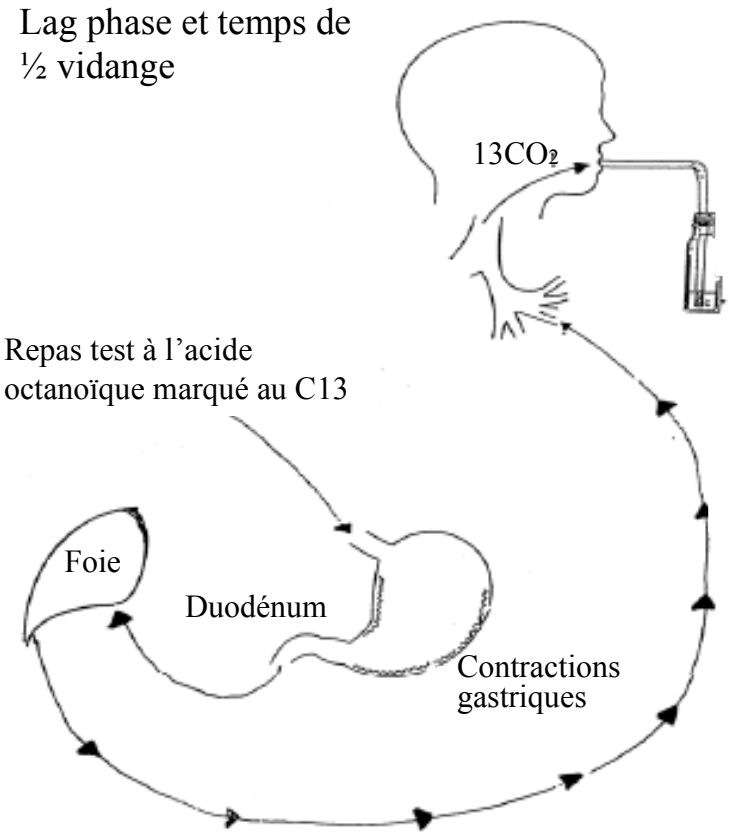


Figure 14 : Principe des tests respiratoires (breath tests) (D'après 87)

Les tests respiratoires sont faciles à réaliser et non invasifs (88, 89). Les résultats sont le plus souvent bien corrélés aux mesures scintigraphiques et ils semblent reproductibles. Par ailleurs, ces tests sont non irradiants ce qui rend possible leur utilisation chez les enfants et les femmes enceintes. Par ailleurs, ils peuvent au besoin être répétés y compris de façon rapprochée, notamment pour évaluer les effets des thérapeutiques mises en place.

En pratique (*Figure 14*), le test respiratoire de vidange gastrique des solides à l'acide octanoïque marqué au carbone 13 est réalisé après une nuit de jeûne. Les patients évitent les repas riches en carbone 13 les 48 heures précédant l'examen pour accroître sa précision. Le repas test consiste en un œuf brouillé ayant le blanc marqué avec 100 mg d'acide octanoïque marqué au 13C, 2 tranches de pain blanc et 5 mg de margarine. Ce repas ayant une valeur calorique de 250 kcal (42% de glucides, 18% de protéines, 40% de lipides) est ingéré en 10 minutes et les patients sont autorisés à boire 150 ml d'eau au cours de la période d'ingestion.

Les échantillons respiratoires sont recueillis pendant 4 heures à des intervalles de 15 minutes. Les mesures de 13CO2 sont réalisées avec un spectromètre de masse à ratio isotopique

En utilisant une valeur seuil de 75 minutes pour le temps de demi-vidange et de 3,1 pour le coefficient de vidange gastrique, les valeurs de sensibilité,

spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative étaient excellentes pour séparer les sujets normaux par rapport aux individus ayant une vidange gastrique retardée.
L'étude de la vidange des liquides peut par ailleurs s'effectuer grâce au carbone 13 marquant la glycine et des tests combinés ont été proposés mais sont peu évalués à ce jour (88).
Des études ont par ailleurs été réalisées dans des échantillons de populations de sujets diabétiques. Une étude publiée par Ziegler (40) a confirmé la validité du test pour évaluer le retard de vidange gastrique chez 34 sujets diabétiques ayant été comparés à 40 sujets sains. Cette étude a en outre retrouvé l'absence d'influence du niveau glycémique lors de la réalisation du test sur les paramètres de vidange gastrique ce qui pourrait constituer un avantage supplémentaire non négligeable par rapport à la scintigraphie.
Une étude prospective menée chez 24 sujets diabétiques par Zahn (72) a par ailleurs confirmé la corrélation hautement positive du test respiratoire à l'acide octanoïque marqué au carbone 13 par rapport aux mesures scintigraphiques de vidange gastrique.
Compte-tenu des avantages potentiels énoncés ci-dessus mais aussi d'un coût moindre par rapport aux méthodes scintigraphiques d'évaluation de la vidange gastrique, cette méthode pourrait s'avérer utile comme outil de dépistage de la gastroparésie mais aussi pour la réalisation de vastes études épidémiologiques. Il est toutefois souligné par l'AGA (American Gastroenterological Association) (8) que certaines pathologies pourraient altérer les seuils de métabolisme de l'octanoate à savoir l'emphysème, la cirrhose, la maladie cœliaque et l'insuffisance pancréatique. En l'absence d'évaluation, l'utilisation du test respiratoire n'est pas recommandée dans les populations affectées par ces pathologies (8).

d) Les autres modalités d'évaluation de la vidange gastrique

La scintigraphie de vidange gastrique est à ce jour considérée comme étant l'examen de référence pour le diagnostic de gastroparésie et les tests respiratoires sont en cours d'évaluation comme méthode alternative par rapport à celle-ci.
D'autres techniques existent mais sont à ce jour réservées à la recherche clinique et sont très peu employées en pratique courante en raison de leur coût et/ou de leur caractère invasif.

Les marqueurs radio-opaques (11)
Il s'agit d'une méthode radiographique développée pour l'évaluation de la vidange gastrique de solides indigestibles. Aucun des 10 marqueurs radio-opaques ingérés ne devrait être visualisé 6H après l'ingestion concomitante d'un

repas. Ce test pourrait être intéressant pour le diagnostic de gastroparésie mais il est à ce jour peu validé et la détermination exacte de la localisation des marqueurs semble délicate.

L'ultrasonographie (11)
Plusieurs auteurs ont proposé cette technique pour l'évaluation de la vidange gastrique en particulier des liquides. La mesure primaire de l'aire antrale transsectionnelle évalue indirectement la vidange gastrique. Cette technique est cependant opérateur-dépendant.

La manométrie antro-duodénale (6, 11)
Elle consiste en la mise en place par voie orale d'un cathéter enregistrant les variations de pression du tractus intestinal. La motilité à jeun est enregistrée pendant 4 à 5H, temps au cours duquel un ou plusieurs complexes migrants moteurs sont habituellement observés. L'activité motrice post-prandiale est ensuite enregistrée 2 heures après la prise d'un repas solide. Certains centres proposent des mesures ambulatoires sur 24H.
Elle mesure les changements phasiques de pression du fait des contractions antrales et fournit des informations sur la coordination des fonctions motrices gastrique, pylorique et duodénale à jeun et en période post-prandiale.
Chez les sujets atteints de gastroparésie, il peut exister une diminution de la fréquence et de l'amplitude des contractions antrales et les complexes de phase III prennent typiquement leur origine dans le duodénum plutôt que dans l'estomac distal. Dans la gastroparésie diabétique, il existe par ailleurs une augmentation de l'activité tonique et phasique du pylore (pylorospasme) et/ou des salves de contractions irrégulières du grêle.
Elle permet de faire le diagnostic différentiel avec des pathologies neuropathiques ou myopathiques du grêle et peut suggérer une obstruction grélique non suspectée par ailleurs ou un syndrome de rumination.
Cependant cette technique est invasive et les enregistrements sont d'interprétation difficile.

L'électrogastrographie (11, 47, 83)
Cette technique enregistre l'activité gastrique myoélectrique via des électrodes cutanées placées en regard de l'estomac. L'activité gastrique myoélectrique est responsable du contrôle de la fréquence maximale et de la propagation aborale des contractions gastriques distales. Un enregistrement électrogastrographique cutané anormal se définit par un temps de dysrythmie supérieur à 30% du temps d'enregistrement et/ou par le fait que l'ingestion d'un repas est incapable d'entraîner une augmentation de l'amplitude du signal enregistré. Les dysrythmies gastriques (bradygastries et/ou tachygastries) précédemment décrites surviennent fréquemment chez les sujets atteints de gastroparésie idiopathique ou diabétique en réponse à l'ingestion d'un repas.

Cette technique serait utile pour l'évaluation étiologique des patients ayant des symptômes réfractaires suggérant un désordre de la motilité gastrique. Néanmoins, à ce jour l'intérêt de cette technique dans la prise en charge des patients atteints de gastroparésie n'est pas démontré. Certaines études suggèrent cependant que la résolution des anomalies électrogastrographiques après traitement est associée de façon plus proche avec l'amélioration des symptômes que l'accélération de la vidange gastrique.

L'ultrasonographie (8)
L'ultrasonographie transabdominale évalue plusieurs paramètres de la fonction gastrique motrice. Les changements de l'aire transsectionnelle antrale permettent de déterminer un index de vidange gastrique. La vidange gastrique est considérée comme totale lorsque l'aire antrale retourne au niveau de base à jeun. Cette technique est toutefois particulièrement opérateur-dépendante, n'est fiable que pour l'étude de la vidange gastrique des liquides et elle est de réalisation difficile chez les sujets obèses. En raison de ces inconvénients, cette technique n'est appliquée que dans le cadre des travaux de recherche.

L'imagerie par résonnance magnétique (8)
Elle peut mesurer la vidange gastrique et l'accommodation en utilisant des coupes axiales transabdominales toutes les 15 minutes. Elle fait la différence entre le volume du repas gastrique et le volume gastrique total ce qui permet la détermination de seuils de sécrétion gastrique. Cependant, l'équipement nécessaire, le temps requis pour l'interprétation et le coût de cette technique ont limité son utilisation à la recherche clinique principalement dans des centres européens.

La tomographie numérisée par émission monophotonique (8)
Cette technique a été proposée comme évaluation non invasive de l'accommodation gastrique mais elle a surtout été étudiée chez les sujets présentant une dyspepsie fonctionnelle.

Les tests de satiété (8)
Un test de satiété avec arrêt de la consommation d'un repas-test liquide lors de la survenue de symptômes a été proposé comme technique non invasive d'évaluation de l'accommodation gastrique. Dans le test de remplissage à l'eau, les patients boivent de l'eau jusqu'à ce qu'ils ressentent une plénitude gastrique.
D'autres investigateurs ont utilisé des repas tests à contenus nutritifs qui sont consommés à un seuil lent fixe jusqu'à ce que la satiété soit atteinte.
Les résultats des tests de satiété sont corrélés avec le degré d'accommodation gastrique tel que mesuré par un barostat gastrique.
Ces tests offrent la possibilité d'évaluer de façon non invasive les anomalies de l'accommodation gastrique et peut-être de la sensibilité viscérale. Cependant, à

ce jour les évaluations de cette méthode potentiellement intéressante ont porté sur des sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle et non de gastroparésie.

Mesure de pH « Smart Pill » (90)
Cette technique récemment proposée consiste à avaler une capsule qui transmet en continu une information sur le pH luminal et la pression digestive à un récepteur porté par le patient. Avec ce test, la vidange gastrique est détectée par l'augmentation abrupte de pH lorsque la capsule passe de l'antre au duodénum.
Les coefficients de corrélation entre la capsule et les temps de scintigraphiques de vidange dépassent 0,8. Cette technique pourrait à l'avenir être employée en ambulatoire mais elle n'est à ce jour pas validée.

E) Prise en charge thérapeutique de la gastroparésie diabétique

Le traitement de la gastroparésie diabétique n'est pas consensuel en raison de l'absence d'études suffisamment puissantes. La plupart des auteurs s'accordent pour proposer des mesures thérapeutiques simples chez les patients présentant des symptômes digestifs typiques dans un contexte clinique évocateur (diabète de longue durée d'évolution, autres complications microangiopathiques…).
Des conseils diététiques sont prodigués par un diététicien habitué à la prise en charge des sujets atteints de gastroparésie et on a volontiers recours assez rapidement à un traitement d'épreuve prokinétique de quelques semaines (4 en général). Ceci permet d'améliorer les symptômes d'un bon nombre de patients. Certains patients sont au contraire non soulagés par ces mesures simples ce qui conduit à envisager d'autres options thérapeutiques. La stimulation électrique gastrique est à ce titre un traitement particulièrement prometteur.

1) Le traitement « classique »

a) Traitement médical (83)

α) Les mesures diététiques (8, 91, 92, 93, 94, 95)

Les principales recommandations diététiques s'appuient sur les connaissances physiopathologiques que nous avons de la gastroparésie. En effet, aucune étude n'a évalué de façon séparée l'efficacité des différentes recommandations formulées ci-dessous.
Les mesures diététiques sont à envisager en première ligne chez tout patient symptomatique suspect de gastroparésie car elles peuvent dans un grand nombre de cas améliorer de façon significative les symptômes et par conséquent la qualité de vie des patients et leur statut nutritionnel.

En premier lieu, compte-tenu du fait que la vidange gastrique des liquides est souvent préservée, on peut recommander de privilégier les apports caloriques sous cette forme avec possibles recours aux suppléments nutritionnels sous forme buvable.
Il convient d'interroger méticuleusement le patient par rapport à ses intolérances alimentaires pour ne pas lui proposer des repas qui ne lui conviendraient pas.
Afin d'éviter au maximum la distension gastrique post-prandiale source d'inconfort digestif, on recommande de fractionner les repas : 4 à 6 repas par jour sont préférables aux 3 repas habituellement proposés.
Par ailleurs les fibres étant connues comme facilitant la formation d'un bézoard gastrique chez les sujets atteints de gastroparésie diabétique, on recommande l'éviction des fibres insolubles et indigestibles.
De plus, les mets riches en lipides ralentissant la vidange gastrique, on propose aux sujets une diminution du contenu lipidique du repas.
Il est également souhaitable de vérifier l'état bucco-dentaire des patients car une mastication altérée résulte en une nourriture faiblement mâchée qui peut aggraver le défaut de désagrégation antrale.
Certains recommandent en outre la pratique de la marche en période post-prandiale ainsi que l'éviction du tabac et de l'alcool.
Il est possible également d'envisager une supplémentation en minéraux et vitamines si les apports s'avèrent insuffisants.
Il est recommandé de faire appel à un diététicien expérimenté qui effectuera une évaluation diététique et nutritionnelle du patient. Il lui proposera alors des ajustements en fonction de la sévérité de ses symptômes et de ses besoins particuliers. Ce diététicien participera ensuite au suivi du patient et en cas de dénutrition persistante, le recours à la nutrition artificielle sera envisagé.
Par ailleurs, en association à ces mesures il convient bien entendu de supprimer au maximum les traitements médicamenteux ralentissant la vidange gastrique (*Tableau 3*) dans la mesure où l'éviction est possible.

Antalgiques	- Opiacés
Antidépresseurs	- Agents anticholinergiques - Antidépresseurs tricycliques
Antihypertenseurs	- Inhibiteurs calciques
Hormones	- Progestérone - Glucagon
Protecteurs gastriques	- Inhibiteurs de la pompe à protons - Antagonistes des récepteurs H2 - Sucralfate - Antiacides à base d'hydroxyde d'alumine
Autres	- Interféron α - L-dopa - Agonistes des récepteurs β adrénergiques - Dexfenfluramine - Diphenhydramine

Tableau 3 : Principaux médicaments ralentissant la vidange gastrique

β) Equilibre glycémique (8, 47, 93, 94, 95)

Comme nous l'avons exposé précédemment, la relation entre vidange gastrique et glycémie est réelle. Même pour des fluctuations glycémiques au sein des valeurs physiologiques, il est avéré que l'élévation de la glycémie induit un ralentissement de la vidange gastrique. Cependant, si le lien entre amélioration de l'équilibre glycémique et amélioration de la vidange gastrique est moins évident, il n'en demeure pas moins que l'équilibre métabolique doit rester un objectif prioritaire car il prévient le développement des complications de la maladie.
Du fait d'une inadéquation entre la cinétique d'action des analogues rapides de l'insuline et l'arrivée des nutriments dans le tube digestif, l'équilibration métabolique est souvent difficile chez le sujet diabétique insulino-traité souffrant de gastroparésie. Ce dernier est en effet exposé à la survenue d'hypoglycémies post-prandiales avec rebond hyperglycémique à distance du repas. De façon logique, on propose le remplacement des analogues rapides de l'insuline par des insulines rapides ordinaires qu'il convient de réaliser juste avant voire après les repas. Mais comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, aucune étude ne vient toutefois appuyer cette option thérapeutique logique qui permet dans un certain nombre de cas d'améliorer l'équilibre glycémique des

patients. L'utilisation d'analogues lents de l'insuline (detemir ou glargine) ne semble pas occasionner de problème particulier, il faut au contraire soutenir leur utilisation compte-tenu d'un risque hypoglycémique moindre par rapport aux insulines ordinaires.
La pompe à insuline sous-cutanée peut également représenter une option thérapeutique intéressante avec notamment possible réalisation de bolus carrés lors des repas.
L'efficacité des traitements prokinétiques sur l'équilibre glycémique est incertaine.
Dans le cas particulier du sujet diabétique de type 2 non insulino-requérant atteint de gastroparésie, la cinétique d'action des antidiabétiques oraux peut être altérée avec risque hypoglycémique majeur pouvant faire poser l'indication d'une insulinothérapie.

γ) Les principaux traitements prokinétiques

Il est présenté ici les principales molécules employées ou ayant été employées dans le cadre de la gastroparésie. Les études ayant évalué ces molécules sont toutefois, à l'instar des autres moyens thérapeutiques envisagés dans la gastroparésie, de petite taille, le plus souvent non contrôlées et de courte durée. Il existe peu d'études comparant directement les molécules entre elles. Ceci ne facilite pas le choix du clinicien qui fonde le plus souvent ses prescriptions sur son expérience personnelle en pratique clinique.

Le métoclopramide (Primpéran®) (8, 28, 47, 91, 94, 95)

Ce traitement médicamenteux appartient à la classe des antagonistes des récepteurs dopaminergiques. C'est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 à la fois centraux et périphériques, un agoniste 5HT4, un antagoniste 5HT3 et un inhibiteur de la cholinestérase. Il reste actuellement le seul médicament approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le traitement de la gastroparésie. Il stimule la motilité du tractus gastro-intestinal haut sans stimulation des sécrétions gastriques, biliaires ou pancréatiques. Il facilite le relargage d'acétylcholine ou sensibilise les tissus à son action. Il augmente par ailleurs le tonus fundique et l'amplitude des contractions antrales et pourrait induire une relaxation du sphincter pylorique et augmenter le péristaltisme du duodénum et du jéjunum. Il existe globalement une amélioration de la coordination antro-pyloro-duodénale. Tout ceci induit une accélération de la vidange gastrique et du transit grêlique. Il n'y a en revanche pas ou peu d'effets sur les motilités coliques et vésiculaires.

En plus de ses effets prokinétiques, il possède des propriétés antiémétiques qui résulteraient d'un antagonisme des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques 5HT3 centraux et périphériques au niveau de l'area post-rema. L'administration peut se faire par voie orale (comprimés ou suspension buvable), en suppositoire, en sous-cutané, en intramusculaire ou par voie intraveineuse, cette dernière forme étant intéressante pour les patients hospitalisés présentant une exacerbation de leurs symptômes. La posologie recommandée pour la voie orale est de 5 à 20 mg avant chaque repas.
Les effets indésirables résultent des actions anti-dopaminergiques au niveau du système nerveux central car la molécule traverse la barrière hémato-encéphalique. Ceux-ci concernent approximativement un quart des patients. Il s'agit principalement de gynécomastie avec galactorrhée, d'aménorrhée et d'impuissance via la levée d'inhibition dopaminergique occasionnant une hyperprolactinémie. Une somnolence est rapportée par certains patients. Des cas de dépression ont été notés de même qu'une fatigue anormale, une agitation, une irritabilité, une akathisie et une anxiété. Les dyskinésies aiguës (spasme facial, crise oculogyrique, trismus et torticolis) survenant 24 à 48 heures après l'introduction du traitement à des doses habituelles concernent environ un patient sur 500. Ces troubles sont le plus souvent réversibles. Des syndromes parkinsoniens ont été notés lors des traitements prolongés et ils ont en général régressé 2 à 3 mois après l'interruption du traitement. Les dyskinésies tardives se caractérisent par de mouvements involontaires de la face, de la langue ou des extrémités. Elles sont potentiellement irréversibles et leur survenue est imprévisible. Leur incidence augmente avec la durée et la durée cumulée de traitement. Il y a une prévalence pouvant atteindre 10% au-delà de 3 mois de traitement et les femmes sont plus fréquemment atteintes. Il n'y a pas de traitement possible de ces dyskinésies ce qui nécessite d'informer méticuleusement le patient et de peser la balance bénéfice-risque de cette prescription au long cours. Ceci devra être consigné dans le dossier médical du patient.
En cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/minute, la posologie doit être diminuée de moitié.
Les contre-indications de ce traitement sont le phéochromocytome, les hémorragies, les obstructions ou perforations gastro-intestinales.
Ce traitement est peu onéreux et disponible sous forme de génériques.
Les investigateurs d'au moins 5 essais contrôlés et 4 séries ouvertes ont évalué le métoclopramide chez les patients diabétiques avec symptômes de gastroparésie. Les symptômes se sont améliorés dans 7 études et l'accélération de la vidange gastrique a été notée dans 5 études. Les patients peuvent développer une accoutumance à l'action prokinétique du métoclopramide mais les effets antiémétiques persistent. L'amélioration des symptômes ne s'accompagne pas nécessairement d'une accélération de la vidange gastrique. L'utilité à long terme de cette molécule n'a pas été prouvée à ce jour.

La dompéridone Motilium ® (8, 28, 47, 91,92, 94, 95)

Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs périphériques dopaminergiques D2 ayant des effets bénéfiques similaires à ceux du métoclopramide.
A la différence de celui-ci, il ne traverse que très peu la barrière hémato-encéphalique et les effets indésirables sur le système nerveux central sont négligeables. Il n'agit pas sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT3 ou 5HT4. Ce médicament augmente la pression du sphincter œsophagien inférieur et accélère la vidange gastrique en partie par l'inhibition de la relaxation réceptive fundique, l'amélioration des contractions antrales et l'amélioration de la coordination gastro-duodénale.
Il est disponible et remboursé en France sous forme de comprimé, de lyoc, de sachet effervescent et également en suspension buvable. Une forme intraveineuse était antérieurement commercialisée mais a été retirée du marché en raison de la survenue d'arythmies cardiaques fatales. Aux Etats-Unis, il est seulement disponible de façon récente à travers un programme d'étude des nouvelles thérapeutiques coordonné par la FDA. La posologie habituellement recommandée est de 10 à 20 mg avant chaque repas et au coucher.
Les contre-indications sont : les dyskinésies tardives reliées aux neuroleptiques, les hémorragies, obstructions ou perforations gastro-intestinales.
La posologie devra être adaptée en cas d'insuffisance rénale.
L'effet indésirable le plus fréquent est l'hyperprolactinémie avec ses conséquences classiques. Elle est due à la nature poreuse de la barrière hémato-encéphalique au niveau de l'antéhypophyse.
En raison du caractère exceptionnel des effets indésirables sur le système nerveux central, ce traitement apparaît comme étant le traitement oral de choix pour la prise en charge symptomatique de la gastroparésie. Il accélère la vidange gastrique mais agit également sur le centre du vomissement qui se situe à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique. L'utilisation de cette molécule sur une période de 4 semaines a permis une amélioration significative des symptômes et de la qualité de vie avec un profil de tolérance satisfaisant. Comme pour le métoclopramide, l'amélioration des symptômes peut être notée en l'absence d'accélération franche de la vidange gastrique ; par conséquent, la réduction des symptômes n'est pas seulement due aux effets prokinétiques du traitement médicamenteux, elle est également occasionnée par ses propriétés antiémétiques. Cette molécule éradique par ailleurs les dysrythmies gastriques.
Une étude multicentrique en double aveugle a comparé le dompéridone et la métoclopramide. Elle a montré une efficacité équivalente par rapport au soulagement des symptômes de nausées, vomissements, satiété précoce et ballonnements/distension abdominale chez 93 sujets diabétiques. Le profil de tolérance était en revanche meilleur avec la dompéridone ce qui doit faire préférer ce traitement en première intention. Les bénéfices de la dompéridone concernant les symptômes et la qualité de vie sont prolongés alors que les effets

prokinétiques s'épuisent avec le temps mettant ainsi une nouvelle fois l'accent sur l'importance de ses actions antiémétiques. Un test thérapeutique de 80 mg/J pendant 4 semaines permet de juger de l'efficacité de ce médicament chez un patient donné.

L'érythromycine Erythrocine® (8, 28, 47, 83, 91, 92, 93, 94, 95)

C'est un antibiotique appartenant à la classe des macrolides. Il s'agit par ailleurs d'un agoniste des récepteurs de la motiline qui accélère la vidange gastrique en produisant de puissantes contractions antrales oblitérant la lumière digestive. En effet, il occasionne une stimulation des neurones cholinergiques de l'antre qui induisent des contractions phasiques coordonnées et l'activation des nerfs inhibiteurs du pylore, ce qui favorise la relaxation pylorique. Son principal effet symptomatique concernerait le soulagement des ballonnements plus que la satiété précoce ou les nausées.
Ce traitement est utilisé hors autorisation de mise sur le marché dans la plupart des pays pour la prise en charge de sujets atteints de gastroparésie.
L'érythromycine est disponible en suspension buvable, en comprimé mais aussi en forme injectable par voie intraveineuse pour les hôpitaux. La posologie recommandée est de 125 à 250 mg trois à quatre fois par jour avant les repas.
Les effets indésirables possibles sont : des troubles digestifs à type de nausées, des gastralgies, des vomissements, des diarrhées et des dysgueusies pouvant être confondus avec les signes cliniques de la gastroparésie. De rares cas de réactions cutanées allergiques, d'épisodes maniaques et d'hépatites toxiques ont été rapportés.
Les contre-indications concernent surtout l'insuffisance hépatique sévère, la grossesse et l'allaitement. La posologie devra être réduite de moitié en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).
L'érythromycine induit par ailleurs de nombreuses interactions médicamenteuses. L'utilisation d'érythromycine chez les patients traités de façon concomitante par des médicaments métabolisés par le cytochrome p450 peut être associée à une augmentation des niveaux sériques de ces autres thérapeutiques. Des interactions ont notamment été rapportées avec la carbamazépine, la ciclosporine, le tacrolimus, la phénitoïne, le cisapride, la disopyramide, la lovastatine, la bromocriptine et le valproate. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'emploi simultané de l'érythromycine et de la lovastatine. Lors de la coadministration de cisapride et d'érythromycine, il est signalé des allongements du QT, des arythmies cardiaques, des tachycardies ventriculaires, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointe. Ces effets indésirables cardiaques sont probablement dus à l'inhibition du métabolisme hépatique du cisapride.
Lorsque ce traitement est administré de façon aiguë par voie intraveineuse (3mg/kg poids corporel/ 8 H) il s'agit du médicament le plus puissant pour

produire une accélération de la vidange gastrique. Par conséquent, il est souvent utilisé en première ligne lors du traitement initial des patients présentant une forme sévère de gastroparésie. Le traitement oral est moins puissant mais peut toutefois être utilisé en relais si un bénéfice significatif est noté pour le traitement par voie intraveineuse. La forme buvable est la forme orale qu'il convient de privilégier. Le bénéfice ne se maintient malheureusement pas toujours au long cours probablement du fait de l'existence d'une down-régulation des récepteurs de la motiline. Certains auteurs proposent d'introduire l'érythromycine en suspension buvable à faible dose (par exemple 50 mg 30 minutes avant les repas et une dose au coucher) et selon la réponse d'augmenter la dose par ailleurs de 25 à 50 mg après quelques jours jusqu'à une dose maximale de 250 mg.
L'hyperglycémie doit être corrigée au mieux puisqu'elle atténue les effets de l'érythromycine sur la vidange gastrique. Le problème principal posé par l'emploi de cette thérapeutique au long cours est le fait qu'il s'agisse d'un antibiotique avec le risque inhérent de résistance microbienne qui en découle.
Cette thérapeutique est dépourvue d'action antiémétique et du fait de la tachyphylaxie fréquente, son utilisation au long cours n'est pas toujours bénéfique. Beaucoup de tentatives, à ce jour peu fructueuses sont menées pour développer des agonistes de la motiline dépourvus d'activité antimicrobienne.

Autres traitements prokinétiques

Le cisapride Prépulsid® (8, 47, 83, 91, 96)

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs 5HT4 ayant de faibles propriétés antagonistes 5HT3 qui facilitent le relargage de l'acétylcholine des nerfs myentériques cholinergiques à travers l'intestin. Il stimule les contractions antrales et duodénales, améliore la coordination antro-duodénale et accélère la vidange gastrique mais aussi les péristaltismes grêlique et colique. Il soulage les symptômes des patients diabétiques atteints de gastroparésie et ce de façon durable. Il n'est toutefois pas associé à une amélioration de l'équilibre glycémique.
Dans les suites de sa mise sur le marché, il a été identifié un certain nombre de cas d'arythmies cardiaques et de morts subites. Ces effets passeraient par une action directe du cisapride sur les canaux cardiaques potassiques le classant ainsi en anti-arythmique de classe III. Par conséquent ce traitement a été retiré du marché dans la plupart des pays. Il reste utilisé dans des cas exceptionnels chez des patients minutieusement sélectionnés. Les contre-indications formelles à son emploi sont un allongement du QT à plus de 450ms, des perturbations électrolytiques, l'utilisation concomitante de médicaments qui inhibent le cytochrome p4503A4 en prolongeant le QT.

La posologie doit être aussi basse que possible (idéalement moins de 40 mg/J)

Le tégaserod (8, 95)

Il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs 5HT4 qui accélère la vidange gastrique dans certaines études. Les effets sur les symptômes sont peu évidents. Le marketing de ce produit utilisé aux Etats-Unis a été suspendu en raison d'une possible incidence accrue d'évènements ischémiques cardio-vasculaires. Des études additionnelles sont en cours pour déterminer les patients qui seraient le plus à même de bénéficier de cette thérapeutique.

En résumé

Molécule	Bénéfices sur les symptômes	Accélération de la vidange gastrique	Tachyphylaxie	Effets indésirables
Métoclopramide (Primpéran®)	+ +	++	+	++
Dompéridone (Motilium ®)	+++	++	+	+
Erythromycine (Erythrocine ®)	+++	+++	++	+++

Tableau 4 : Effets des principaux traitements prokinétiques disponibles à ce jour (D'après 97)

Une méta-analyse publiée par Sturm (97) a étudié les effets des principaux traitements prokinétiques dans la prise en charge des sujets atteints de gastroparésie : le métoclopramide, la dompéridone, l'érythromycine et le cisapride. Il apparaît que l'érythromycine est le traitement le plus puissant en ce qui concerne l'accélération de la vidange gastrique et l'érythromycine et la dompéridone sont tous les deux les plus efficaces par rapport à l'amélioration du score de symptômes gastro-intestinaux (*Tableau 4*). Une constatation commune à ces études était l'absence d'association entre les changements de seuil de vidange gastrique et l'amélioration des symptômes. Il y aurait des avantages thérapeutiques à employer des traitements combinés mais cette option a été peu étudiée à l'exception du dompéridone et du cisapride mais la disponibilité de ce dernier est très limitée.

δ) Les traitements antiémétiques (8,47, 91, 93, 94, 95)

Ces traitements sont le plus souvent utilisés en association au traitement prokinétique comme adjuvants. Il s'agit principalement des phénothiazines. Les antiémétiques sérotoninergiques et les butyrophénones sont des alternatives mais leur rôle réel dans la prise en charge de la gastroparésie est mal défini et leur coût est non négligeable. Il est possible que certaines formes de gastroparésie puissent montrer des réponses significatives par rapport aux antiémétiques. Chez les patients présentant des formes réfractaires de gastroparésie, les prokinétiques et les antiémétiques sont volontiers employés en association pour tenter d'obtenir un meilleur contrôle des symptômes.
Le principal avantage de tous ces traitements repose sur le fait qu'ils peuvent être administrés par voie parentérale. Ces agents n'ont cependant pas d'action stimulatrice motrice.

Les phénothiazines

Les principales molécules de ce type sont le prochlorperazine, la thietylperazine et le triméthabenzamide. En France le métopimazine (Vogalène®) est le seul traitement commercialisé appartenant à cette classe.
Ce sont des antagonistes dopaminergiques et cholinergiques au niveau du tronc cérébral. Elles agissent au niveau de l'area post-rema de la medulla oblongata au niveau d'une région appelée « chemoreceptor trigger zone ».
Ces traitements sont disponibles sous forme de gélules, de lyocs, de suppositoires, de solutés buvables, de gouttes et peuvent également être administrés par voie injectable en intramusculaire ou en intraveineux.
La tolérance est habituellement satisfaisante mais des effets indésirables peuvent survenir lors de fortes doses : somnolence, sécheresse buccale et de façon exceptionnelle constipation, troubles extrapyramidaux, hyperprolactinémie, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, hypotension orthostatique (lors de l'administration par voie intraveineuse). Des cas d'hépatites cholestatiques ont par ailleurs été rapportés.
L'association est déconseillée avec les neuroleptiques, la levo-dopamine et les agonistes dopaminergiques. Le traitement est contre-indiqué s'il existe un risque de glaucome par fermeture de l'angle et un risque de rétention urinaire par obstacle urétro-prostatique. Son emploi n'est pas possible en cas de grossesse.

Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT3

Ils incluent l'ondansetron, le granisetron, le dolasetron et le tropisetron.
Ces traitements ont une utilité prouvée dans la prophylaxie des nausées et vomissements chimio-induits par la chimiothérapie ainsi que dans la prise en charge des symptômes survenant en post-opératoire ou dans les suites d'une

radiothérapie. Ils interfèrent a priori peu avec la vidange gastrique. Ils peuvent agir à la fois au niveau de l'area post-rema et sur les fibres nerveuses afférentes vagales périphériques.
Bien que fréquemment employées, l'efficacité de ces thérapeutiques dans la gastroparésie n'est à ce jour validée par aucune étude. Compte-tenu du coût non négligeable de ces molécules récentes, leur emploi en première intention n'est pas recommandé.
Il n'y a aucune contre-indication à l'emploi de ces produits ; la posologie doit simplement être réduite en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Les autres agents antiémétiques

Les antihistaminiques agissant sur les récepteurs H1 tels que le dimenhydrinate, le medizine et le promethazine ont des effets antiémétiques centraux. Ils influencent peu la vidange gastrique.

Les antagonistes des récepteurs muscariniques M1 tels que la scopolamine, la hyoscyamine, le clinidium sont fréquemment employés dans les troubles impliquant les voies vestibulaires (maux des transports). La scopolamine transdermique est utilisée occasionnellement pour traiter les nausées et les vomissements dans la gastroparésie bien qu'il n'y ait pas de données publiées validant cette pratique. Par ailleurs, cette classe thérapeutique pourrait ralentir la vidange gastrique.

Les benzodiazépines telles que le lorazepam et le diazepam et les médicaments cannabinoïdes tel que le tétrahydrocannabinol ont été étudiés pour soulager les effets indésirables de la chimiothérapie mais leur rôle n'a pas été établi dans la prise en charge thérapeutique de la gastroparésie.

Les antiémétiques les plus récents comme l'aprepitant sont des antagonistes des récepteurs de la neurokinine NK1 qui sont disponibles pour la prophylaxie et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. L'intérêt de ces traitements dans la gastroparésie doit être évalué par des études contrôlées.

Les antidépresseurs tricycliques tels que la desipramine, la nortryptiline et l'amitryptiline sont fréquemment prescrits par les gastro-entérologues dans les troubles fonctionnels gastro-intestinaux et les vomissements fonctionnels avec des résultats satisfaisants. Une étude rétrospective chez des diabétiques présentant des nausées et vomissements réfractaires a montré une diminution voire une disparition de ceux-ci chez 1/3 des patients. Des essais contrôlés sont par conséquent également souhaitables dans cette voie thérapeutique. Les effets indésirables sont cependant fréquents (effets anticholinergiques) et conduisent à

une interruption thérapeutique dans à peu près 25% des cas surtout lors de l'emploi à fortes doses. Pour cette raison, on préconise d'initier le traitement à faibles doses et d'augmenter celles-ci très progressivement.

L'acupuncture et le gingembre ont également été proposés à visée antiémétique.

Ainsi les antiémétiques réduisent les vomissements en agissant sur diverses catégories de sous-types de récepteurs au niveau des systèmes nerveux central et périphérique. Si le clinicien est amené à prescrire un antiémétique, il doit prendre en compte de nombreux facteurs : ses effets indésirables, le risque d'interactions médicamenteuses, la possibilité d'une tachyphylaxie et le coût. Les médicaments antiémétiques les plus fréquemment prescrits sont les phénothiazines.

ε) Nutrition artificielle (47, 91, 93, 94)

La plupart des sujets atteints de gastroparésie sont soulagés par les mesures diététiques et/ou par les traitements prokinétiques.
Cependant dans un certain nombre de cas ces mesures sont insuffisantes. Les symptômes digestifs sévères, en particulier les nausées et les vomissements, présentés par ces patients peuvent retentir sévèrement sur leur état clinique.
Les indications justifiant le recours à une supplémentation nutritionnelle sont :
- une perte de plus de 10% du poids du corps en 3 à 6 mois
- une incapacité à maintenir le poids corporel recommandé malgré le suivi des mesures diététiques
- des symptômes sévères nécessitant des hospitalisations itératives ou des interventions non pharmacologiques telles que la pose d'une sonde naso-gastrique pour soulager les nausées et les vomissements
- des perturbations hydro-électriques

L'évaluation nutritionnelle est donc la base de toute décision thérapeutique. Il faut en premier lieu évaluer la perte pondérale, puis dépister les éventuelles carences en vitamines et micronutriments.
On peut de façon simple proposer des suppléments nutritionnels liquides à haute densité énergétique en particulier chez les patients dont la vidange des liquides est moins altérée que celle des solides.
Si ces mesures simples s'avèrent insuffisantes, la nutrition entérale doit être envisagée. Elle est toujours préférable à la voie parentérale qui expose à de multiples complications : infections, pathologies hépato-biliaires…
Il faut expliquer au patient les bénéfices escomptés de la nutrition entérale car il y est souvent réfractaire et il est nécessaire de souligner l'aspect rationnel et logique de cette option thérapeutique.

Il convient d'essayer en première intention la mise en place d'une sonde naso-gastrique. Si la tolérance est satisfaisante une gastrostomie pourra être envisagée à visée de décharge et pour le passage des poches d'alimentation liquides.
Si la tolérance n'est pas satisfaisante, on a peut avoir recours à une sonde naso-jéjunale qui « court-circuite » l'estomac et permet possiblement d'obtenir un soulagement des symptômes. Dans ce cas, une jéjunostomie par voie endoscopique ou chirurgicale pourra être envisagée dans les suites afin d'assurer la nutrition du patient au long cours.
Dans tous les cas (abord gastrique ou grêlique), la nutrition sera débutée à un débit faible, de l'ordre de 25 à 50 ml par heure qui sera progressivement augmenté par paliers de 10 à 25 ml par heure toutes les 4 à 12 heures selon la tolérance clinique du patient et jusqu'à ce que l'apport calorique optimal soit obtenu.
Il est recommandé d'éviter tout apport alimentaire autre pendant les 48 à 72 premières heures afin de déterminer réellement la tolérance du patient à la nutrition entérale. De plus, on passe initialement la nutrition en continu sur 24 heures pour envisager ensuite un passage exclusivement nocturne. Ceci a pour but de permettre aux patients de conserver un apport diurne alimentaire exogène et de respecter leurs activités. Le suivi du patient doit être méticuleux. Le schéma insulinique devra être adapté au rythme de passage des poches d'alimentation.
Dans les rares cas d'échec de la nutrition entérale, en particulier chez les patients présentant une dysmotilité grêlique sévère associée, le recours à la nutrition parentérale doit être envisagé. Ce recours sera idéalement temporaire pour passer un cap compte-tenu des risques de complications énoncées ci-dessus.

ζ) Place de la prise en charge psychologique ? (47, 94)

Dans les formes réfractaires de gastroparésie, les symptômes peuvent retentir sévèrement sur la qualité de vie du patient. Ceux-ci peuvent altérer sa vie sociale, professionnelle et personnelle.
Comme nous l'avons vu précédemment, les troubles psychiatriques à type de dépression et d'anxiété sont volontiers plus fréquents dans cette pathologie (9).
La prise en charge du patient doit être empathique. Il faut dépister les troubles psychiatriques sévères justifiant une prise en charge spécialisée.
Les interventions psychothérapeutiques sont probablement bénéfiques mais il n'y a pas réellement d'étude validant les effets d'une telle prise en charge.

η) Prise en charge de la douleur (84, 94)

Comme nous l'avons vu, la gastroparésie est associée dans un certain nombre de cas à des douleurs abdominales. Celles-ci peuvent conduire à une morbidité et à une consommation de ressources sanitaires significative. Les douleurs sont essentiellement post-prandiales et il convient d'essayer de les soulager au mieux car la qualité de vie des patients peut se trouver sévèrement compromise. La physiopathologie de ces douleurs est imparfaitement comprise ; elles sont probablement liées à la neuropathie autonome. Une étude suggère cependant que les formes sévères de neuropathies viscérales afférentes sont plutôt associées à une prévalence de symptômes moindre.
Il n'y a pas d'essai contrôlé pour guider le choix de l'agent thérapeutique qu'il est préférable d'utiliser chez les sujets atteints de gastroparésie présentant des douleurs abdominales.
En pratique, on peut utiliser les agents traditionnellement proposés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques : les antidépresseurs (de faibles doses d'antidépresseurs tricycliques ou d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine tels que la paroxétine ou la duloxetine), la prégabaline, la gabapentine ou encore le topiramate. Ces agents sont volontiers utilisés chez les patients ayant une neuropathie périphérique diabétique symptomatique. Les données concernant ces traitements manquent toutefois en ce qui concerne la neuropathie autonome en général et la gastroparésie en particulier.
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont idéalement évités du fait de leur potentiel de détérioration rénale chez les sujets diabétiques. Ils amélioreraient cependant les dysrythmies de vague lente gastrique.
Le tramadol et les opiacés sont déconseillés en raison de leurs effets inhibiteurs sur la motilité gastrique mais aussi de leur risque d'addiction. Leur utilisation est cependant parfois rendue nécessaire du fait de l'absence de réponse thérapeutique aux différents traitements médicamenteux proposés ci-dessus. Les traitements doivent au mieux être envisagés de façon intermittente pour limiter au maximum les phénomènes de dépendance et de tachyphylaxie. Le tramadol aurait moins d'effets indésirables que les opiacés forts, ce qui doit le faire préconiser en première intention.
Des essais sont en cours pour essayer de développer des antagonistes des récepteurs opiacés périphériques qui bloquent les effets périphériques des médicaments narcotiques mais préservent leurs effets analgésiques centraux. Les résultats préliminaires de l'almivopan, une molécule de cette classe, semblent cependant décevants au niveau gastrique.

b) Place de la chirurgie classique (hors stimulation électrique gastrique)

En 2003, une méta-analyse a passé en revue les données de la littérature de 1966 à 2001 concernant la prise en charge chirurgicale de la gastroparésie. Il s'avère que toutes les données disponibles concernent des études rétrospectives ou non contrôlées de courtes durées avec des populations de patients relativement hétérogènes ce qui limite la possible extrapolation des résultats. Par ailleurs, les études concernent volontiers des sujets ayant une gastroparésie post-chirurgicale multi-opérés au niveau gastrique alors que les sujets diabétiques sont minoritaires.
Il a été conclu à l'impossibilité de proposer des conclusions significatives concernant la prise en charge chirurgicale des sujets ayant une gastroparésie diabétique réfractaire. Les techniques proposées exposant par ailleurs à un risque non négligeable de complications, leur utilisation doit rester exceptionnelle. La chirurgie classique ne se conçoit que chez des diabétiques sévèrement atteints, soigneusement sélectionnés et dans des centres spécialisés (98).

α) La gastrostomie et la jéjunostomie (6, 8, 91)

Ces interventions chirurgicales peuvent être réalisées par voie laparoscopique ou lors d'une chirurgie ouverte mais elles sont aujourd'hui plus volontiers réalisées par radiologie interventionnelle ou par voie endoscopique.
Comme nous l'avons vu précédemment, lorsque les symptômes digestifs sont invalidants (nausées et vomissements incoercibles) et réfractaires et que le maintien d'un état nutritionnel satisfaisant est difficile, la nutrition entérale artificielle est envisagée.
La gastrostomie et la jéjunostomie assurent une décharge du contenu gastrique mais permettent aussi le passage des poches d'alimentation au long cours. Ces techniques peuvent être envisagées si les tentatives de mises en place de sondes naso-gastrique ou naso-jéjunale se sont avérées bénéfiques.
Il y a peu d'études concernant ces procédures, en particulier concernant le suivi des patients, mais elles semblent permettre une amélioration de l'état nutritionnel, des symptômes voire de la qualité de vie des patients les plus sévèrement atteints. Cependant, les complications, en particulier après jéjunostomie, sont fréquentes. Il existe en particulier un risque non négligeable de complications infectieuses pariétales.

β) Les interventions de gastrectomie (6, 8, 22, 47, 84, 91, 94)

Ces procédures auraient surtout un intérêt chez les patients ayant une gastroparésie post-chirurgicale. Chez les sujets atteints de gastroparésie diabétique, l'intérêt est moins évident.
Il faut garder à l'esprit le fait que la gastroparésie peut s'inscrire dans le cadre plus vaste de la neuropathie autonome digestive du sujet diabétique avec possibilité d'atteinte grêlique. Il semble donc nécessaire dans ce cas d'avoir recours à la manométrie grêlique dans l'évaluation des patients car une atteinte de l'intestin grêle pourrait limiter sensiblement les bénéfices escomptés d'une chirurgie de résection gastrique.
Ce type de chirurgie ne peut être envisagé qu'en dernier recours chez des patients attentivement évalués avec stase gastrique profonde.
La technique la plus souvent réalisée est une gastrectomie partielle avec une gastro-jéjunostomie Roux-En-Y.
Deux petites séries (4 et 7 patients) de sujets diabétiques de type 1 ayant une gastroparésie réfractaire avec vomissements incoercibles ont subi une gastrectomie subtotale (70%) associée à une résection de l'antre et du pylore, à la clôture du duodénum et à un rétablissement de la continuité gastro-intestinale avec une boucle gastro-jéjunale Roux-En-Y de 60 cm.
Un bénéfice symptomatique a été obtenu chez ces sujets, mais dans la seconde série 3 patients sur les 7 ont développé une insuffisance rénale et deux sont décédés dans les 5 mois ayant suivi la chirurgie. Ceci incite plutôt à décourager au maximum ce type de chirurgie.

γ) La transplantation pancréatique (8, 94)

Cette procédure s'adresse le plus souvent aux patients ayant une insuffisance rénale terminale chez qui on réalise de façon concomitante une transplantation rénale. Ceci permet ainsi de corriger à la fois l'urémie et l'hyperglycémie
La transplantation pancréatique a montré qu'elle arrêtait la progression de la neuropathie périphérique voire qu'elle l'améliorerait. Les études concernant la vidange gastrique sont plus rares : une étude sur 8 patients a rapporté une amélioration de la vidange gastrique des liquides mais l'absence d'amélioration de la vidange gastrique des solides 6 mois après transplantation. Certains ont rapporté une amélioration des symptômes et des dysrythmies gastriques après transplantation en dépit d'une accélération seulement modeste de la vidange gastrique.

2) Les nouvelles options thérapeutiques

a) Les nouvelles molécules en cours de développement (7)

Compte-tenu de la chronicité de la pathologie et de l'absence de moyen thérapeutique permettant à ce jour de soulager au long cours les patients, la recherche est active et de nombreuses molécules sont à l'étude. De façon parallèle, la stimulation électrique gastrique émerge comme une alternative thérapeutique intéressante par rapport à la prise en charge des formes réfractaires.
Les nouvelles molécules sont volontiers testées chez les sujets atteints de gastroparésies diabétiques, idiopathiques et post-chirurgicales mais aussi fréquemment chez les sujets présentant une dyspepsie fonctionnelle. Ces derniers ont souvent une symptomatologie digestive similaire en l'absence de retard de vidange gastrique.

Les agonistes des récepteurs de la motiline (6, 7, 91)

L'érythromycine appartient à cette classe médicamenteuse mais elle pose le double inconvénient d'être un antibiotique et d'occasionner une tachyphylaxie lors des traitements chroniques.

Le mitemcinal, dérivé des macrolides est quasiment dépourvu d'activité antibiotique. Il s'agit d'un agoniste des récepteurs de la motiline ayant des propriétés prokinétiques. Il a été étudié dans une vaste étude publiée par Mc Callum (99) portant sur 247 sujets diabétiques symptomatiques. Cette étude d'une durée de trois mois a été menée en double aveugle. Les résultats mettent en évidence des effets significatifs sur les symptômes digestifs hauts. Sur la durée de l'étude, il n'a pas été noté de phénomène de tachyphylaxie. Les patients symptomatiques n'avaient cependant pas tous une vidange gastrique retardée et ceux ayant une vidange gastrique normale ont été davantage améliorés, ce qui souligne une nouvelle fois la faible relation entre symptômes et retard de vidange gastrique chez les sujets diabétiques. Une évaluation plus prolongée doit être menée pour confirmer le caractère prometteur de cette molécule dans la prise en charge symptomatique de la gastroparésie diabétique.

L'atilmotin, autre agoniste des récepteurs de la motiline a montré lors de son administration par voie intraveineuse chez les sujets sains une accélération de la vidange gastrique des solides et des liquides. Les effets de cette molécule sur les symptômes et sur la vidange gastrique des sujets atteints de gastroparésie ne sont pas connus.

La ghréline

Il s'agit d'une substance découverte récemment et structurellement proche de la motiline (36% d'homologie). Elle est produite par la muqueuse gastrique et semble jouer un rôle important dans la régulation de l'appétit et du poids corporel. Elle stimule par ailleurs le relargage de l'hormone de croissance ainsi que la sécrétion acide gastrique. Elle a en outre des propriétés prokinétiques stimulant la motilité chez les animaux chez qui elle induit une activité motrice de haute fréquence dans l'estomac et dans le grêle. Il a été récemment démontré qu'elle occasionnait une accélération de la vidange gastrique avec induction de la phase 3 du complexe migrant moteur lors d'un repas test chez les sujets diabétiques ayant une vidange gastrique retardée. Elle agirait sur les motoneurones du plexus myentérique, activerait un réflexe vaso-vagal et stimulerait des voies d'action centrale. L'effet serait exercé directement ou indirectement via une activation vagalement médiée des neurones cérébraux à neuropeptide Y.

Chez des sujets atteints de gastroparésie idiopathique, l'administration de ghréline a été suivie par une amélioration de la vidange gastrique et par une baisse des symptômes reliés au repas. Ces effets intéressants ont toutefois été observés pour des administrations de ghréline par voie intraveineuse. Une étude menée chez 10 sujets diabétiques par Murray (100) a également retrouvé une accélération de la vidange gastrique, néanmoins les symptômes n'étaient pas soulagés. Il faut par ailleurs signaler que les doses requises pour obtenir une accélération de la vidange gastrique sont pharmacologiques et un rôle physiologique de la ghréline dans la régulation de la motilité gastro-intestinale reste discuté en dépit des découvertes récentes (65, 66).

Il est nécessaire de disposer de davantage d'investigations pour voir si des molécules « ghréline-like » pourraient avoir un intérêt dans le traitement de la gastroparésie en pratique clinique.

ABT-229, un autre agoniste de la motiline a vu son développement arrêté en raison d'une aggravation des symptômes de nausées et de vomissements chez des sujets diabétiques et chez d'autres patients atteints de dyspepsie fonctionnelle en comparaison par rapport au placebo.

Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques (29, 91)

Le métoclopramide et la dompéridone sont les molécules actuellement utilisées dans cette classe thérapeutique ; d'autres molécules de cette classe sont actuellement en cours d'évaluation dans la prise en charge de la gastroparésie.

Le lévosulpiride

Il s'agit d'un bloqueur dopaminergique utilisé dans certaines pathologies psychiatriques notamment psychotiques. Le traitement possède des propriétés prokinétiques. Des études préliminaires contre placebo montrent une supériorité de la molécule par rapport au placebo et une efficacité qui pourrait être identique à celle obtenue avec le cisapride quant au soulagement des nausées et des vomissements. L'HbA1c des sujets diabétiques serait par ailleurs améliorée avec cette molécule, renforçant son utilité potentielle. Les études ultérieures devront confirmer l'intérêt de cette thérapeutique au long cours et idéalement comparer celle-ci aux molécules de référence de la même classe. Le lévosulpiride n'est pour l'instant pas disponible en Europe.

L'itopiride

Il s'agit d'un nouvel antagoniste D2 ayant des propriétés anti-cholinestérasiques. Il possède une action prokinétique dans les expérimentations animales et a montré des résultats prometteurs dans la dyspepsie fonctionnelle avec une efficacité qui serait comparable à celle de la dompéridone. Les études chez les sujets sains ne montrent cependant pas d'effets sur la vidange gastrique. Une étude récente dans la gastroparésie diabétique montre une accélération modeste de la vidange gastrique des liquides mais pas des solides. Cependant, à ce jour, les éventuels bénéfices cliniques de l'itopiride ne sont pas connus.

Les agonistes des récepteurs 5HT4 (94)

Les principales molécules ayant été développées sont le cisapride et le tégaserod que nous avons précédemment détaillé.

Le mosapride

Ce traitement accélère la vidange gastrique chez les sujets sains et chez les individus diabétiques atteints de gastroparésie. Il améliorerait par ailleurs l'équilibre glycémique de ces derniers. Contrairement au cisapride, il a peu d'effets sur l'activité des canaux potassiques et apparaît donc comme ayant un potentiel dysrythmogénique cardiaque moindre. Ces propriétés intéressantes restent à confirmer.

Le renzapride

Il s'agit d'un agent combinant des propriétés agonistes des récepteurs 5HT4 et antagonistes des récepteurs 5HT3. Il n'a toutefois pas encore été évalué dans la gastroparésie diabétique.

Les autres traitements prokinétiques potentiels (6, 8, 11 22, 28, 47, 91, 94, 95)

D'autres agents ont été proposés pour stimuler la motricité gastrique mais les études sont le plus souvent anecdotiques.

Le bethanechol

Il s'agit d'un agoniste non spécifique des récepteurs cholinergiques muscariniques des muscles lisses qui augmente l'activité phasique motrice antrale et le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage. Cependant, les contractions générées ne sont pas péristaltiques et ne favorisent pas l'évacuation gastrique ni la vidange grêlique. Par conséquent, il ne s'agit pas d'un réel agent prokinétique. De plus, il possède de nombreux effets indésirables problématiques : flushes, hypersudation, nausées, vomissements, inconfort abdominal, bronchoconstriction, incontinence urinaire, hypotension et fibrillation atriale, flou visuel. Par conséquent, il est rarement employé pour traiter la gastroparésie. Certains cliniciens l'emploient à faibles doses en association aux autres agents prokinétiques mais cette pratique n'a pour l'instant pas encore été validée.

La physostigmine et la néostigmine

Ces inhibiteurs de l'acétylcholinestérase stimulent l'activité motrice intestinale en augmentant les niveaux d'acétylcholine. Cette augmentation induit une activation consécutive des récepteurs muscariniques. En revanche, ces agents n'améliorent pas la coordination antro-duodénale et ont des effets inconstants sur la vidange gastrique. Dans les études animales, le transit intestinal est accéléré par de faibles doses mais inhibé par de plus fortes doses. Cet effet dual pourrait être lié à l'activation de différents sous-types de récepteurs muscariniques. L'utilité de ces molécules dans la gastroparésie n'a pas été étudiée.

Le nizatidine

Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs H2. Cette molécule possède elle aussi une acticité anticholinestérasique et stimulerait la vidange gastrique. Cependant son efficacité au long cours dans le traitement de la gastroparésie est inconnue

La clonidine

Cet agoniste des récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques réduit le tonus gastrique proximal et la perception douloureuse lors distension gastrique chez les sujets sains. Chez les sujets dyspeptiques, elle réduit les symptômes en améliorant l'accommodation gastrique. Elle montre des résultats contradictoires sur la vidange gastrique. Une étude sur des sujets atteints de gastroparésie diabétique rapporte une accélération de la vidange gastrique mais un autre essai rapporte au contraire une vidange gastrique retardée.

Le sumatriptan

Ce traitement induit une relaxation de l'estomac proximal via une voie médiée par l'oxyde nitrique et pourrait être intéressant si les symptômes sont en rapport avec une augmentation de la sensibilité des mécanorécepteurs. Cependant, comme la clonidine, le sumatriptan ralentit probablement la vidange gastrique.

Le dexloxiglumide

Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs de la cholécystokinine. Il montre une accélération de la vidange gastrique dans certaines études mais ces résultats nécessitent d'être confirmés. Le dexloxiglumide agirait en réduisant l'inhibition de la vidange gastrique par le feedback du grêle, mais cela a été observé chez des sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle.

Le sildenafil

Cette molécule appartient à la classe des inhibiteurs des phosphodiestérases 5. Elle a corrigé le retard de vidange gastrique sur des modèles de rats diabétiques. Elle a par ailleurs réduit les dysrythmies gastriques lors d'une hyperglycémie induite expérimentalement chez les sujets humains. Cependant, le sildenafil a montré un ralentissement de la vidange gastrique des liquides (mais pas des solides) et une inhibition de l'activité interdigestive motrice de l'antre et du duodénum dans d'autres études humaines. Les données sont limitées et inconstantes chez les sujets atteints de gastroparésie diabétique. Cette thérapeutique occasionnerait par ailleurs des effets indésirables gastro-intestinaux hauts.

L'epalrestat

Cet inhibiteur de l'aldose réductase améliorerait la neuropathie autonome et normaliserait la vague lente gastrique des diabétiques de type 2.

La fédotozine

Cet agoniste opiacé κ a également été proposé dans la prise en charge de la gastroparésie. Ses résultats semblent toutefois décevants dans la gastroparésie diabétique.

Les antioxydants

Ils permettraient de corriger le retard de vidange gastrique occasionné par le glucagon chez les rats.

Le celecoxib

Il corrigerait le retard de vidange gastrique causé par le glucagon chez les chiens mais les données manquent sur des populations humaines.

La phytothérapie

Certaines substances telles que le rikkunshi-to et le zhishi-xiaopiwan accélèreraient la vidange gastrique et amélioreraient les symptômes gastro-intestinaux hauts dans de petites études.

L'acupuncture

Les effets sur la motilité gastro-intestinale semblent inconstants. L'acustimulation du point chinois traditionnel P6 réduit les nausées du 1er trimestre de la grossesse, mais aussi les nausées post-opératoires et induites par la chimiothérapie. Les nausées idiopathiques réfractaires au traitement médicamenteux seraient également améliorées. Un groupe d'investigateurs suggère des bénéfices de l'acupuncture chez les diabétiques atteints de gastroparésie mais le niveau de preuve est très faible.

Ginger

Ce remède chinois a des propriétés antagonistes 5HT3 et des actions antiémétiques selon certaines études mais son bénéfice dans la gastroparésie n'a pas été exploré.

b) Les injections intrapyloriques de toxine botulique

La toxine botulique inhibe le relargage d'acétylcholine et provoque une paralysie transitoire lors de son injection dans les muscles lisses. La toxine botulique est utilisée avec succès dans l'achalasie où il existe une hypertonie du sphincter inférieur de l'œsophage.
On retrouve dans la gastroparésie une hypercontractilité pylorique qui explique en partie le retard de vidange gastrique. Différentes études récentes semblent souligner l'intérêt des injections intra-pyloriques de toxine botulique dans la prise en charge thérapeutique des sujets atteints de gastroparésie.
La série humaine princeps a été publiée en 2002 par Ezzedine (101). Dans cette étude prospective ouverte, 6 patients avec gastroparésie diabétique et vidange gastrique retardée des solides ont bénéficié d'une endoscopie digestive haute au cours de laquelle 100 unités de toxine botulique ont été injectées à l'intérieur du sphincter pylorique. Il a été constaté une amélioration des symptômes et de la vidange gastrique 2 et 6 semaines après l'injection.
En 2004, Lacy (102) confirme ces résultats favorables chez 8 sujets diabétiques ayant reçu cette fois 200 unités de toxine botulique en intra-pylorique : les symptômes s'améliorent chez tous les patients mais la vidange gastrique scintigraphique ne s'est améliorée que dans la moitié des cas.
En 2005, une série rétrospective publiée par Bromer (103) a repris les données d'une plus vaste cohorte de 63 patients ayant reçu des injections intra-pyloriques de toxine botulique dans le cadre de gastroparésies réfractaires au traitement médical habituel (26 gastroparésies avaient une étiologie diabétique). Les patients avaient un suivi moyen de 9,3 mois. Il a été noté 43% de réponses symptomatiques (avec une résolution complète dans la moitié des cas). La durée moyenne de réponse a été évaluée à 5,1 mois. Les hommes étaient meilleurs répondeurs que les femmes et si les vomissements étaient le symptôme prédominant, la réponse apparaissait moindre. La mesure scintigraphique de vidange gastrique n'a pas été répétée dans cette étude.
En 2006, une étude menée par Arts (104), constituée principalement de sujets ayant une gastroparésie idiopathique, est réalisée en ouvert avec une évaluation de la vidange gastrique au moyen de tests respiratoires. Cette étude montre une nouvelle fois des résultats satisfaisants. Les symptômes et la vidange des solides (mais pas des liquides) sont améliorés un mois après injection de 100 unités de toxine botulique en intra-pylorique lors d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale. Cette étude était cependant ouverte et non contrôlée.
Ben-Youssef (105) souligne aussi l'intérêt possible de cette technique chez les sujets ayant une gastroparésie réfractaire persistante malgré une transplantation pancréatique réussie.
En 2007, une méta-analyse publiée par De Santis (106) conclut à une possible efficacité de la toxine botulique A dans la prise en charge de la gastroparésie diabétique réfractaire mais souligne toutefois la survenue possible, bien

qu'exceptionnelle de réactions sérieuses d'hypersensibilité. Les effets indésirables sont toutefois inexistants dans la plupart des séries publiées.
De façon récente, deux essais contrôlés ont été publiés. Un premier essai réalisé par Arts (107) a évalué l'efficacité de la toxine botulique chez 23 sujets ayant une gastroparésie avérée (l'étiologie était le plus souvent idiopathique). L'étude a été réalisée de façon randomisée en double aveugle avec un cross over au bout de 4 semaines : ils ont reçu de façon alternative une injection intra-pylorique de toxine botulique et une injection de sérum physiologique. La vidange gastrique a été évaluée au moyen de tests respiratoire et les symptômes ont été côtés au moyen du questionnaire GCSI. Les évaluations ont été répétées. Il a été noté après la première injection une amélioration significative de la vidange et du score de symptômes mais sans aucune différence entre le sérum physiologique et la toxine botulique.
Une seconde étude a été publiée peu de temps après par Friedenberg (108). 32 patients présentant une gastroparésie réfractaire (dont 18 d'étiologie diabétique) ont été randomisés au cours d'une étude monocentrique menée en double aveugle et ont reçu 200 unités de toxine botulique ou de sérum physiologique en intra-pylorique. Les réponses en termes de symptômes (évalués par le GCSI) et de vidange gastrique étaient une nouvelle fois non différentes entre la toxine botulique et le placebo.
Ces deux dernières études ne permettent donc pas de recommander le traitement par toxine botulique dans la prise en charge thérapeutique de la gastroparésie. Cette piste thérapeutique novatrice s'avère donc a priori décevante possiblement du fait que l'hypertonie pylorique n'est qu'une des composantes de la physiopathologie complexe de la gastroparésie.

c) La stimulation électrique gastrique

Il s'agit de la technique de neuromodulation gastrique approuvée en 2003 par la FDA comme dispositif médical humain d'exception. Les résultats sont à ce jour particulièrement encourageants dans la prise en charge des gastroparésies réfractaires au traitement médical. Ceci sera exposé ultérieurement.

3) Stratégie thérapeutique

Le dernier consensus américain sur les modalités de prise en charge thérapeutique de la gastroparésie a été publié en 2006 et il émane de l'« *American Motility Society Task Force on gastroparesis* » (94).
Il propose l'emploi d'une échelle simple de graduation de la sévérité clinique de la gastroparésie. Cet outil nécessite toutefois d'être validé.
La classification définit 3 stades : gastroparésie mineure, gastroparésie compensée et gastroparésie avec défaillance viscérale gastrique.

Classification proposée selon la sévérité de gastroparésie

Grade 1 : gastroparésie mineure, bénigne (grade 1)
Symptômes relativement facilement contrôlés
Capacité à maintenir son poids et son état nutritionnel avec un régime habituel ou des modifications diététiques mineures.

Grade 2 : gastroparésie compensée
Symptômes modérés avec contrôle partiel par les agents pharmacologiques habituels
Capacité à maintenir son statut nutritionnel avec des modifications de l'alimentation et du mode de vie
Hospitalisations peu fréquentes.

Grade 3 : gastroparésie avec défaillance viscérale gastrique
Symptômes réfractaires malgré le traitement médical
Incapacité à maintenir son état nutritionnel avec une alimentation par voie orale
Admissions aux urgences ou hospitalisations fréquentes.

Principes généraux du traitement de la gastroparésie
- Corriger et prévenir les perturbations hydro-électrolytiques et nutritionnelles
- Soulager les symptômes
- Identifier et si possible corriger la cause sous-jacente de la gastroparésie.

La prise en charge des patients repose le plus souvent sur les modifications diététiques, les médicaments qui stimulent l'activité motrice gastrique et les thérapeutiques antiémétiques.

Prise en charge thérapeutique selon le grade de la gastroparésie

GRADE 1
Les modifications diététiques doivent être envisagées.
Si cela est possible, les patients doivent éviter la consommation d'agents thérapeutiques qui ralentissent la vidange gastrique.
Si nécessaire, de faibles doses d'antiémétiques ou de prokinétiques peuvent être prescrites.

Chez les sujets diabétiques, il faut optimiser l'équilibre glycémique afin de minimiser les effets de l'hyperglycémie sur la vidange gastrique.

GRADE 2
Les recommandations préconisent d'associer les médicaments prokinétiques et antiémétiques qui sont donnés à des intervalles de temps réguliers pour soulager les symptômes plus chroniques de nausées, vomissements, plénitude gastrique et ballonnements.
Ces agents ont fréquemment peu ou pas d'effet sur la douleur et l'inconfort pouvant être associés à la gastroparésie. Chez ces patients, les mesures permettant de contrôler la douleur sans exacerber les autres manifestations cliniques de la gastroparésie doivent être envisagées.

GRADE 3
Des traitements plus agressifs incluant l'hospitalisation pour hydratation par voie intraveineuse, administration d'insuline et administration intraveineuse d'agents prokinétiques et antiémétiques sont possibles.
La prise en charge chronique de ces individus peut inclure un support nutritionnel entéral et/ou parentéral avec intervention chirurgicale et/ou endoscopique.

Dans les suites de ce consensus, Camilleri (84) a lui aussi proposé une stratégie thérapeutique pour la prise en charge thérapeutique de la gastroparésie diabétique. Cette stratégie repose sur les propositions du consensus de *l'American Gastroenterology Association* de 2004. Les recommandations sont basées sur le degré de retard de la vidange gastrique jugé par la rétention gastrique scintigraphique à la 4ème heure (*Tableau 5*). Les grandes lignes de ces recommandations sont présentées ci-après. Il faut toutefois savoir rester prudent car comme nous l'avons exposé le retard de vidange gastrique n'est pas corrélé de façon étroite aux symptômes digestifs.

Traitement	Sévérité de la gastroparésie diabétique (taux de rétention à 4 h)		
	Minime (10 à 15%)	Modérée (16 à 35%)	Sévère (> 35%)
Aliments mixés	En cas de symptômes	En cas de symptômes	En routine + suppléments nutritionnels
Compléments alimentaires	-	Suppléments nutritionnels sous forme liquide Jéjunostomie si besoin	Jéjunostomie si besoin
Médicaments	Métoclopramide	Métoclopramide Dompéridone Erythromycine	Métoclopramide Dompéridone Erythromycine Ondansetron
Traitements non pharmacologiques	-	-	Stimulateur gastrique Nutrition parentérale

Tableau 5 : Stratégie thérapeutique de la gastroparésie diabétique basée sur le degré de rétention gastrique (D'après 84 et 94)

III. La neuromodulation gastrique

A) Historique

L'idée d'un stimulateur gastrique ressemblant à un stimulateur cardiaque a été envisagée il y a de nombreuses années. Cette idée a été renforcée par la découverte de dysrythmies gastriques s'apparentant aux arythmies cardiaques chez les sujets présentant des nausées et vomissements réfractaires ou inexpliqués.
Les premiers enregistrements de l'activité électrique gastrique remontent à 1922. Depuis cette date, les enregistrements de cette activité ont été facilités et de nombreux auteurs ont tenté de stimuler l'activité électrique gastrique de façon analogue au myocarde avec des techniques et résultats variables (109).
En 1965, Bilgutay et al ont étudié la faisabilité de la stimulation électrique du tractus gastro-intestinal pour traiter l'iléus paralytique post-opératoire. Des expériences ont porté sur des populations canines et humaines avec stimulation via des électrodes par une sonde naso-gastrique. Ils ont ainsi permis d'augmenter les contractions ainsi que la vidange gastrique. Mais ces études n'ont pas enregistré l'activité gastrique ou électrique et les travaux ultérieurs n'ont pas retrouvé d'effet de ce type de stimulation.
Vers la fin des années 60 et le début des années 70, de nombreux travaux expérimentaux ont été réalisés chez le chien et ont permis de mieux connaître la nature de l'activité gastro-intestinale myoélectrique et sa relation à l'activité contractile. Ces résultats ont permis de faire progresser les techniques de stimulation électrique gastrique avec de nombreuses études portant sur des populations animales essentiellement canines et humaines. On choisit habituellement les chiens comme modèles d'études pour la neuromodulation gastrique car la nature de l'activité gastrique myoélectrique et la motilité sont similaires chez les chiens et chez les humains et le modèle humain est actuellement considéré comme idéal pour l'étude de la physiologie de la motilité gastrique (110, 111). De nombreuses techniques ont été proposées pour tenter de restaurer la motilité gastrique et/ou améliorer les symptômes des sujets ayant une gastroparésie.

1) La stimulation électrique gastrique simple canal

Il s'agit des techniques les plus fréquemment employées. De façon schématique, 2 approches peuvent être distinguées (*Figure 15*) :
- La stimulation gastrique électrique basse fréquence ou pacing gastrique dont l'effet principal est d'accélérer la vidange gastrique.
- La stimulation gastrique électrique haute fréquence permettant en général d'améliorer la symptomatologie digestive haute de nausées et de vomissements avec le plus souvent peu d'effets sur la vidange gastrique (112).

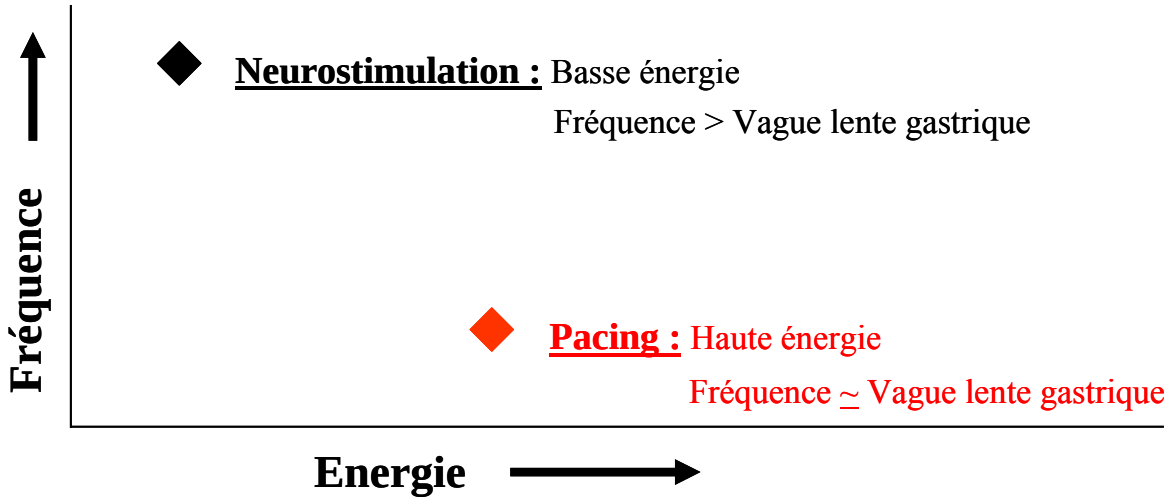


Figure 15 : Deux principaux modes de stimulation gastrique

a) Le pacing gastrique

Cette technique emploie habituellement une stimulation basse fréquence égale ou légèrement supérieure à la fréquence de la vague lente gastrique normale, une haute énergie et des impulsions de longue durée de l'ordre de 300 ms (111, 112). La stimulation électrique est le plus souvent appliquée au niveau de l'aire pacemaker gastrique où se trouvent les cellules interstitielles de Cajal. Les électrodes de stimulation habituellement employées sont de même nature que celles usuellement employées pour le pacing cardiaque. Le stimulus de pacing consiste en une série d'impulsions habituellement de forme rectangulaire délivrées avec un courant constant (110).
Les chercheurs ont perturbé la rythmicité de la vague lente gastrique sur des modèles canins de façon variée (vagotomie et injections de glucagon, injections d'atropine…). Sur ces modèles animaux, la stimulation électrique gastrique délivrée à une fréquence physiologique ou discrètement supra-physiologique a permis de normaliser les dysrythmies gastriques et d'améliorer la vidange gastrique. En revanche, ce type de stimulation n'a eu aucun effet significatif sur la motilité gastrique de chiens sains (110, 113).
En 1987, Belhacène a tenté d'appliquer cette technique de pacing à un patient présentant une gastroparésie diabétique réfractaire malgré une antrectomie. Un dispositif de stimulation externe délivrant une stimulation au rythme de 3 coups/min a ainsi permis d'obtenir une amélioration de la vidange gastrique (110, 114).
Par la suite, certaines études ont tenté de définir les paramètres optimaux de pacing gastrique. 4 fils de pacing cardiaque temporaires ont été insérés dans la séreuse lors de la chirurgie de mise en place d'une sonde de jéjunostomie. 2

électrodes servaient à délivrer le stimulus, les deux autres permettant d'enregistrer l'activité gastrique myoélectrique résultante. Des enregistrements ont été effectués avant stimulation puis avec différents paramètres de stimulation. Au vu de ces expériences, il apparaît que si le stimulus électrique est délivré à une fréquence 10% plus élevée que le rythme de vague lente gastrique normal, il est possible d'entraîner les vagues lentes et de normaliser les dysrythmies gastriques des sujets souffrant de gastroparésie sévère (110, 114).
Ces résultats ont été confirmés par Mac Callum qui a étudié 9 sujets souffrant de formes réfractaires de gastroparésie (5 sujets étaient diabétiques). L'application d'un stimulus électrique gastrique délivré à une fréquence 10% supérieure au rythme de vague lente gastrique pendant un mois, au moyen d'un stimulateur gastrique portable, a permis de diminuer les symptômes gastro-intestinaux. En outre, le statut nutritionnel était amélioré avec arrêt possible de l'alimentation entérale par jéjunostomie et un recours globalement moindre aux suppléments nutritionnels. Cette forme de stimulation a par ailleurs permis une accélération de la vidange gastrique à la 2ème heure chez 6 patients. Cette étude était toutefois non contrôlée et l'usage des prokinétiques était autorisé ce qui doit rendre prudent quant à la validité de ces résultats (110, 113, 114).
Il faut par ailleurs souligner que des données animales contrôlées confortent la normalisation des dysrythmies gastriques et l'accélération de la vidange gastrique. Cependant l'amélioration des symptômes gastro-intestinaux ne semble pas confirmée (111).
Le problème majeur de cette technique est l'absence de dispositif implantable avec nécessité du port d'un dispositif externe encombrant du fait de l'importance du courant nécessaire pour délivrer la stimulation. Ceci limite grandement l'applicabilité de ce dispositif en pratique courante. Les dispositifs implantables sur le marché ne permettent pas de délivrer des impulsions d'une durée supérieure à 2 ms. Du fait de cette limite, les études humaines restent marginales.

b) La neuromodulation gastrique

Cette technique utilise une stimulation supra-physiologique haute fréquence, le plus souvent 4 fois supérieure à la fréquence de vague lente gastrique soit 12 coups/min. L'énergie délivrée est relativement basse et les impulsions sont de courte durée de l'ordre de 300 microsecondes (112).
Plusieurs études canines princeps ont montré des résultats encourageants. Les fréquences de stimulation utilisées étaient variables entre 3 et 1200 coups/minute. Les chiens étaient anesthésiés ou conscients et la vidange gastrique était altérée par des méthodes variables. La méthodologie des études était fluctuante et les résultats non équivoques. Cependant, on constatait

volontiers une augmentation des contractions gastriques et parfois une accélération de la vidange gastrique (110, 113).
Familoni (115) avait trouvé que sur une population canine, la plus importante augmentation de l'activité contractile était retrouvée pour une stimulation 4 fois supérieure à l'activité gastrique myoélectrique normale. A partir de ces données, il a alors appliqué la stimulation électrique gastrique à un patient souffrant d'une forme réfractaire de gastroparésie d'origine diabétique. Des électrodes temporaires puis définitives ont été appliquées au niveau du corps gastrique. La mesure de la vidange gastrique des liquides a été répétée et s'est avérée améliorée avec des symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) qui étaient moins sévères.
Sur la base de ce résultat encourageant, Medtronic® a développé un dispositif totalement implantable appelé Enterra capable de délivrer une stimulation électrique avec des paramètres similaires à ceux employés par Familoni (110).
Ce dispositif implantable a été commercialisé à la fin des années 90. Dans les suites ont été menées l'étude de faisabilité GEMS (Gastro Electro Mechanical Stimulation) (119) et l'étude internationale multicentrique WAVESS (Worldwide Anti-Vomiting Electrical Stimulation Study) (117) ont été menées. Cette dernière étude a conféré au système Enterra la reconnaissance aux Etats-Unis du statut de dispositif humain d'exception. Ce dispositif a par ailleurs reçu en 2000 l'approbation de la Food and Drug Administration américaine en tant que dispositif humain d'exception pour les patients présentant des nausées et vomissements réfractaires du fait de gastroparésies réfractaires d'origine diabétique ou idiopathique.
Cette thérapeutique a été étudiée ensuite par de nombreuses études dont les résultats seront exposés ultérieurement.

c) La stimulation électrique gastrique avec des impulsions doubles

La stimulation électrique gastrique basse fréquence avec des impulsions de longue durée entraîne les vague lentes, normalise les dysrythmies gastriques et améliore possiblement la vidange gastrique, mais a peu d'effets sur les nausées et les vomissements. Au contraire, la stimulation électrique haute fréquence avec des impulsions électriques de courte durée est efficace sur la symptomatologie de nausées et vomissements mais n'est pas efficace sur le reste des anomalies. Ainsi, de façon logique, une modalité thérapeutique a récemment été proposée pour corriger à la fois l'altération de la motilité gastrique et les symptômes digestifs.
Il s'agit de la stimulation électrique gastrique à impulsions doubles (*Figure 16*) combinant des impulsions de courte et de longue durée. Une étude canine récente a montré une normalisation des dysrythmies gastriques et une amélioration des symptômes de nausées et de vomissements induits par l'infusion de vasopressine (111). Une étude récente canine publiée par Lei (118)

montre que cette technique permet de diminuer le tonus et d'augmenter la compliance de l'estomac. Ce même auteur prouve également que l'augmentation du nombre d'impulsions de courte durée par rapport aux impulsions de longue durée permettrait d'affecter le fonctionnement du système nerveux autonome.
Ces données sont toutefois très préliminaires et à ce jour aucune étude humaine n'a été publiée avec cette technique de stimulation.

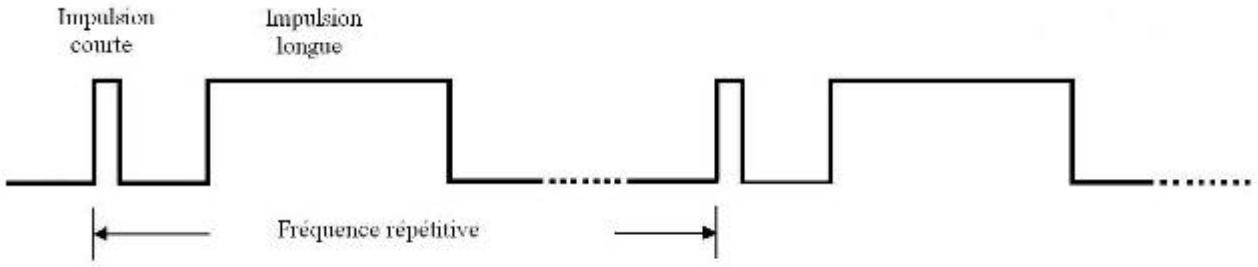


Figure 16 : Stimuli électriques dans la méthode de stimulation électrique gastrique à impulsions doubles (D'après 111)

2) La stimulation électrique à canaux multiples

Ces techniques ont à ce jour été beaucoup moins étudiées que les techniques précédemment décrites mais les résultats préliminaires semblent néanmoins encourageants. L'idée de cette technique est née du fait que lors de la stimulation électrique proximale simple canal, on espère que l'effet de la stimulation va se propager et ainsi normaliser les anomalies de l'estomac distal. L'estomac distal ayant un rôle crucial par rapport à la vidange gastrique des solides, la stimulation de celui-ci est importante pour que la vidange gastrique puisse être accélérée. Cependant, la stimulation monocanal ne peut être appliquée à l'estomac distal sinon il y rétropulsion et retard de vidange gastrique. Partant de ce concept, certains auteurs ont proposé des stimulations de nature différente (110, 111).

a) La stimulation gastrique neuromusculaire séquentielle

Mintchev a récemment étudié ce mode de stimulation sur des populations canines. Des anneaux successifs d'électrodes sont fixés à la séreuse gastrique. Ceux-ci délivrent selon un mode séquentiel des impulsions électriques à une fréquence de 1000 fois la vague lente gastrique électrique normale. Ces impulsions se propagent de l'estomac proximal à l'estomac distal. Les études montrent une amélioration de la vidange gastrique des liquides et des solides par induction de contractions gastriques. Cependant, ces études ont été menées chez

des chiens anesthésiés n'ayant pas d'anomalie sous-jacente de la motilité gastrique et justifient donc d'être complétées par des études à plus long terme et contrôlées (110, 112, 113). Un dispositif implantable a été récemment conçu et devrait permettre l'évaluation de l'efficacité de cette technique (112).

b) Le pacing gastrique synchronisé multipoint

Cette méthode a été évaluée sur un modèle canin et elle est désormais au stade préliminaire d'essais chez les sujets diabétiques atteints de gastroparésie.
Sur les modèles canins, il a été possible d'entraîner les vagues lentes gastriques avec une fréquence de pacing à 1,1 fois la fréquence gastrique normale. Par ailleurs la vidange gastrique était améliorée au moyen d'une énergie bien plus faible qu'avec des stimulations électriques à canal unique.
Dans les études préliminaires humaines sur la gastroparésie diabétique, les électrodes sont placées à 4, 8, 12 et 16 cm du pylore. La stimulation est réalisée via l'électrode de stimulation 16 cm au dessus du pylore puis par l'électrode à 8 cm de telle façon que les impulsions électriques sont synchronisées pour obtenir un pacing gastrique (*Figure 17*). Les autres paires d'électrodes sont des électrodes de détection qui permettent une synchronisation (112, 119). Récemment, sur une population canine, Chen montre que ce type de stimulation restaure une accommodation gastrique satisfaisante et améliore les vagues lentes gastriques. Ces effets seraient médiés par une voie nitrergique (120).

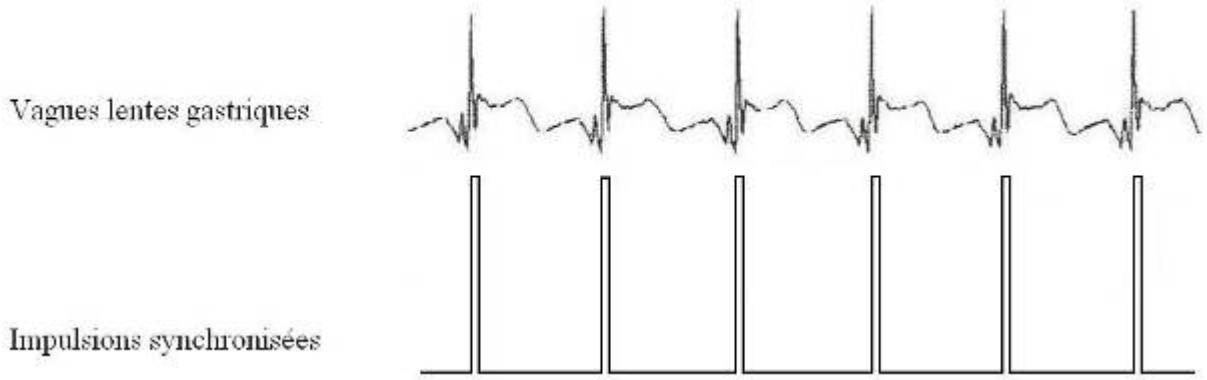


Figure 17 : Stimulation électrique gastrique synchronisée (D'après 111)

B) Rationnel de la thérapie ENTERRA TM

Le traitement Enterra TM est réversible et consiste en la stimulation électrique de la partie inférieure de l'estomac (antre).
La thérapie Enterra TM a obtenu le marquage CE en août 2002 et elle est indiquée pour le traitement des patients souffrant de nausées et vomissements chroniques, réfractaires aux médicaments et secondaires à la gastroparésie.
Le système de stimulation gastrique Enterra est contre-indiqué chez les patients ne pouvant pas subir d'interventions chirurgicales en raison de conditions physiques ou mentales. L'innocuité n'a pas été établie pour les femmes enceintes ou les patients de moins de 18 ans ou plus de 70 ans.
Cette stimulation est générée par un système entièrement implantable qui se compose de 2 fils (électrodes) intramusculaires unipolaires (modèle 4351 de Medtronic) et d'un neurostimulateur (modèle 3116 de Medtronic) (*Figure 18*). Le neurostimulateur a une longueur de 60 mm, une largeur de 50 mm et une épaisseur de 12 mm. Le stimulateur et les électrodes sont implantés chirurgicalement. Les différents paramètres du stimulateur peuvent être ajustés de manière non invasive en utilisant le programmateur (Medtronic N' Vision). Celui-ci communique avec le stimulateur implanté par télémétrie. Les paramètres initiaux de stimulation sont : une amplitude de 5 mA, une durée d'impulsion de 330 microsecondes, une fréquence de 14 Hz et un cycle de 0,1 seconde ON et 5,0 secondes OFF (*Figure 19*).

Figure 18 : Neurostimulateur, électrodes et programmateur du dispositif Enterra TM

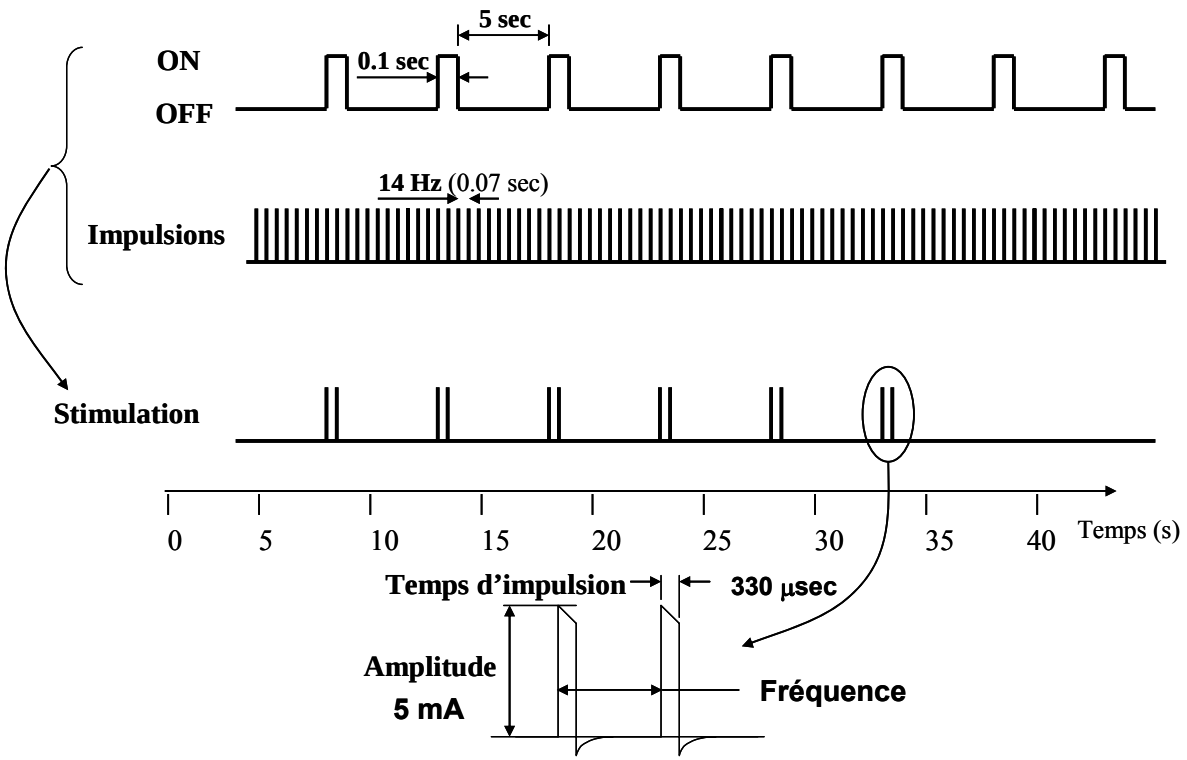


Figure 19 : Paramètres de la neuromodulation gastrique

Il y a deux approches chirurgicales différentes (laparotomie ou laparoscopie) pour l'implantation des deux électrodes musculaires. La laparoscopie est moins envahissante et le temps de récupération plus rapide, mais l'implantation des électrodes est plus facile par laparotomie.
Les deux électrodes sont insérées à environ un cm d'écart dans la paroi musculaire (musculeuse de l'estomac) de la grande courbure, approximativement à 10 cm du pylore (*Figure 20*). Cela correspond à limite entre le corps et de l'antre de l'estomac.

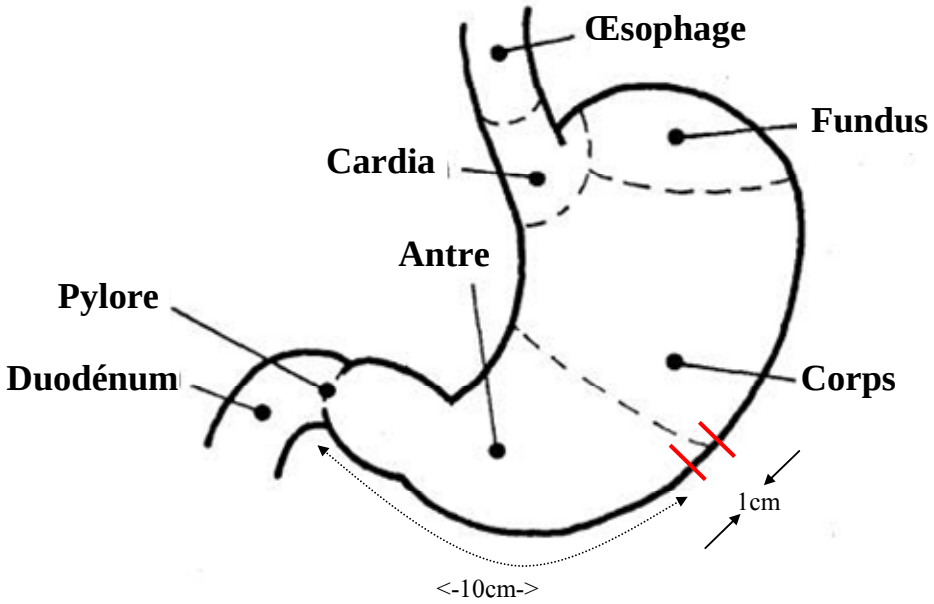


Figure 20 : Position des électrodes

Pendant l'implantation des électrodes, il est préconisé de visualiser les parois internes de l'estomac par endoscopie afin de vérifier que l'aiguille et l'électrode n'ont pas perforé l'estomac. Pour s'assurer que les électrodes sont bien en place, il est recommandé de vérifier l'impédancemétrie du système (norme : 200-800 Ohms) et donc le fonctionnement de l'électrode active. Les électrodes sont ensuite fixées au niveau proximal par les systèmes d'ancrage et au niveau distal par un disque de silicone suturé. Ensuite, les électrodes sont connectées au neurostimulateur. Le stimulateur est finalement placé dans une poche sous-cutanée de la paroi abdominale, généralement dans le quart abdominal supérieur (*Figure 21*).
Selon la corpulence du patient, le neurostimulateur peut se remarquer par une petite bosse sous la peau.

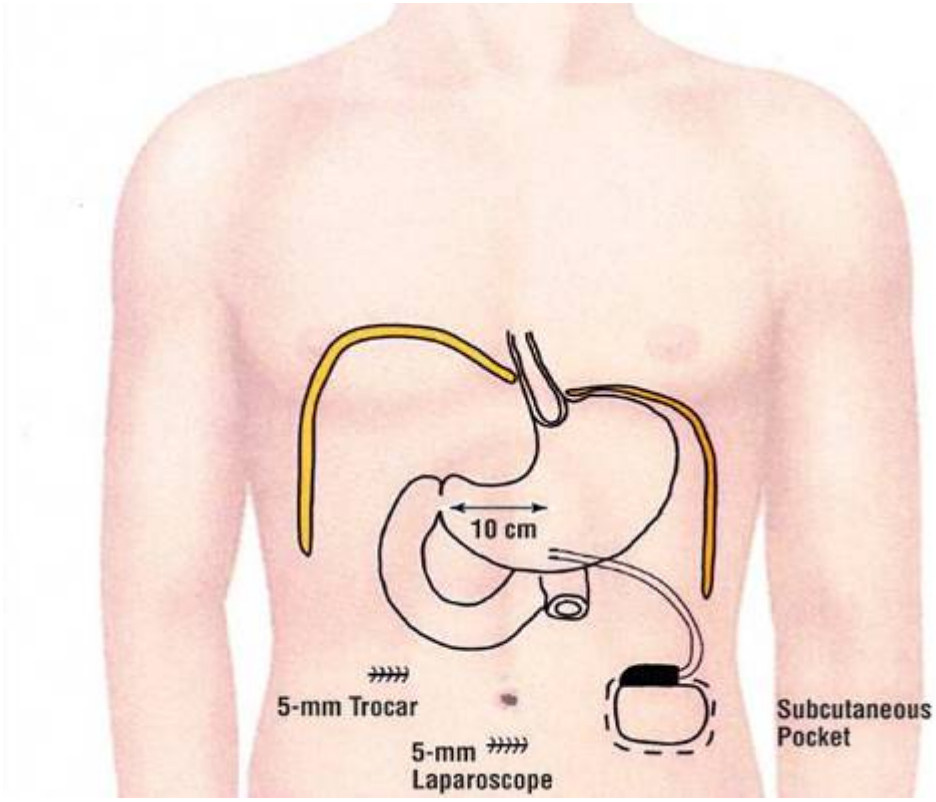


Figure 21 : Position l'ensemble du dispositif (D'après 121)

Après la fermeture de la poche, on recommande de vérifier l'impédancemétrie finale puis de mettre le stimulateur en position OFF. L'activation du dispositif sera faite par le médecin, une fois le patient sorti du bloc opératoire.
Le patient reçoit une carte d'identification après l'intervention chirurgicale. Elle comporte des informations relatives au système et l'identification de son médecin. Il est conseillé au patient de porter cette carte dans les aéroports car le système implanté peut déclencher les détecteurs électroniques de métaux. La durée de vie de la pile du neurostimulateur dépend des réglages de celui-ci. Il est

possible de déterminer la durée de vie de la pile après programmation du système. Selon les réglages nominaux prévus pour la thérapie Enterra, la durée de vie d'une pile est de 5 à 10 ans. Au-delà, la pile étant scellée dans le neurostimulateur, tout le dispositif doit être remplacé.
A ce jour, il existe plus de 3000 patients implantés dans le monde (dont plus de 300 en Europe) et la thérapie Enterra est actuellement indiquée pour le traitement des patients souffrant de nausées et de vomissements chroniques secondaires à une gastroparésie et réfractaires au traitement médicamenteux.

C) Hypothèses physiopathologiques/ Mécanisme d'action

Familoni (115) avait constaté une amélioration nette des symptômes digestifs mais aussi de la vidange gastrique. Il a supposé que les actions favorables de cette technique résultaient d'un relargage facilité d'acétylcholine et/ou impliquaient les canaux ioniques calciques. Selon lui, ceci entraînait l'activité rythmique électrique et par conséquent la motilité gastrique. Cependant ces considérations n'étaient pas appuyées par des données objectives les justifiant.
Globalement, beaucoup d'hypothèses ont été émises concernant le fonctionnement de la neuromodulation gastrique. Cependant, les études concernent toujours des effectifs relativement restreints de patients et de nombreuses données animales restent à valider chez l'homme.
Les auteurs s'accordent volontiers pour dire que l'origine de l'amélioration symptomatique obtenue par la neuromodulation gastrique a une origine multifactorielle. Les hypothèses les plus souvent émises sont basées sur les connaissances physiopathologiques que nous avons de la gastroparésie, en sachant qu'à ce jour celles-ci ont-elles aussi un niveau de preuve relativement faible.
Pour essayer de synthétiser ces données, on peut dire qu'il existe des facteurs mécaniques, des facteurs nerveux et des facteurs hormonaux qui sont susceptibles d'expliquer les bénéfices de la neuromodulation gastrique. La plupart des études ayant étudié spécifiquement le mécanisme d'action de la stimulation électrique gastrique sont publiées seulement sous forme d'abstract.

1) Facteurs mécaniques

De nombreux auteurs expliquent en partie l'amélioration symptomatique par une meilleure relaxation fundique qui augmente la capacité de l'estomac à recevoir les aliments (111, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131).
Cette relaxation fundique améliorée permettrait une meilleure accommodation gastrique mais ceci est controversé (132).

L'étude principale ayant évalué cette donnée est celle de Tack (133) publiée seulement sous forme d'abstract. 8 patients inclus dans l'étude GEMS ont été évalués pour tenter de déterminer les effets de la stimulation électrique gastrique sur la sensibilité à la distension gastrique et sur le tonus gastrique proximal. Il faut souligner que l'ensemble des sujets de cette étude avaient une gastroparésie d'origine idiopathique. Les sujets ont bénéficié d'une étude gastrique barostatique avec distension isobarique graduée : le dispositif de neuromodulation était tantôt actif tantôt désactivé. Les changements volumiques et barométriques ont ainsi été évalués et la perception des symptômes a été cotée au moyen d'un questionnaire. En outre, 3 patients ont bénéficié d'investigations supplémentaires étudiant l'effet de la neuromodulation gastrique sur l'accommodation gastrique à un repas. Ceci a permis le calcul de l'amplitude de relaxation fundique. Il a ainsi été démontré que la stimulation électrique gastrique diminuait la sensibilité à la distension gastrique et améliorait l'accommodation gastrique à un repas chez les patients souffrant de gastroparésie idiopathique sévère.
Cette notion de sensibilité diminuée à la distension gastrique a aussi été notée par Cocjin (132) et Mac Callum (134).

2) Les facteurs nerveux

Les facteurs nerveux impliqués dans la physiopathologie de la gastroparésie sont comme nous l'avons déjà vu complexes. Il en est de même des facteurs nerveux possiblement impliqués dans l'amélioration symptomatique observée avec la neuromodulation gastrique.

a) Le système nerveux autonome

La majorité des auteurs valide cette hypothèse comme participant aux bénéfices de la technique de neuromodulation gastrique (110, 113, 123, 124, 125, 128, 129, 130, 131, 136, 137, 138).
Une étude canine menée par Chen (138) faisait émettre l'hypothèse d'une participation vagale dans les effets favorables de la neuromodulation gastrique. L'auteur avait utilisé de la vasopressine pour induire des dysrythmies gastriques et des vomissements à la fois chez des animaux sains et chez des animaux vagotomisés. La stimulation électrique gastrique haute fréquence appliquée chez ces animaux avait permis une amélioration significative des vomissements seulement chez les chiens non vagotomisés ce qui faisait suspecter une action vagalement médiée du dispositif. Cette action ne peut toutefois pas expliquer de façon exclusive les bénéfices symptomatiques de la neuromodulation gastrique. En effet, une étude plus récente publiée par Abell (116) a montré que la

neuromodulation gastrique avait un effet antiémétique chez les sujets atteints de gastroparésie post-chirurgicale y compris chez les sujets ayant eu une vagotomie ou des interventions à risque de blessure vagale. Mac Callum a plus spécifiquement évalué 10 patients gastroparétiques avant puis 6 et 12 semaines après implantation. La fonction autonome de ces patients a été analysée via une analyse de puissance spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque. Cette analyse a révélé que la balance sympatho-vagale était significativement diminuée après traitement par neuromodulation gastrique, indiquant ainsi une augmentation significative de l'activité vagale (134).
Luo a lui aussi évalué le système nerveux autonome et rapporte son expérience sous forme d'abstract (139) auprès de 39 patients ayant été inclus dans les études GEMS et WAVESS. Au moyen de tests (non détaillés dans l'abstract), il décrit une baisse de la fonction adrénergique sympathique et une augmentation modeste de la fonction cholinergique vagale ce qui le fait conclure à un possible blocage sympathique et à une possible stimulation cholinergique chez des sujets dont le score total de symptômes gastro-intestinaux s'est significativement amélioré.

b) Le système nerveux entérique

Pour cette entité également, certains auteurs soulignent un possible effet de la neuromodulation gastrique (116, 121, 123, 128, 136, 137).Néanmoins, une nouvelle fois, peu de données objectives viennent préciser ces notions sans doute du fait de la difficulté d'évaluation.
Tougas souligne que les paramètres utilisés lors de l'application de la technique Enterra TM ne peuvent probablement pas induire un pacing efficace de l'activité de vagues lentes mais sont possiblement des modulateurs de l'activité neurale ou afférente gastrique (140). Luo (139) a constaté une tendance à la normalisation des anomalies électrogastrographiques lors des contrôles de ces examens après implantation par dispositif de neuromodulation gastrique. Il conclut lui aussi que la stimulation électrique gastrique pourrait être un modulateur de la fonction nerveuse entérique.
Les études canines soulignent toutefois l'absence d'effet de la stimulation sur les vagues lentes gastriques (138, 141). Ceci fait conclure Yiannopoulos que ce dispositif agit effectivement plutôt comme un stimulateur électrique que comme un réel pacemaker électrique (127). Cependant, si les vagues lentes ne sont pas stimulées, Lin (128) a toutefois constaté qu'il existait une augmentation de la vélocité de propagation et une augmentation de l'amplitude des vagues lentes gastriques, ce qui pourrait selon lui expliquer en partie l'amélioration significative des symptômes de nausées et vomissements des 15 patients qu'il a été étudié.

c) Effets de la neuromodulation gastrique sur le système nerveux central

Cette voie est de loin la plus unanimement proposée par les auteurs pour expliquer l'amélioration volontiers spectaculaire des symptômes de nausées et vomissements chez les patients souffrant de gastroparésie (110, 111, 112, 113, 119, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 134, 135, 137, 142, 143, 144, 145).
Lin (125, 143) souligne que l'activation des mécanismes de contrôle centraux des nausées et vomissements au niveau du système nerveux central en stimulant les voies afférentes dirigées vers les structures centrales de perception des nausées et vomissements est la théorie la plus probable et la plus consensuelle pour expliquer l'efficacité symptomatique de la neuromodulation gastrique. Il constate néanmoins que peu de données objectives appuient ces hypothèses. Yiannopoulos (127) précise que la résolution des nausées et vomissements passerait par l'inhibition des voies afférentes du centre des vomissements dans le cerveau.
Des données relativement récentes publiées par Mac Callum (134, 145) viennent peut-être donner une légitimité à cette hypothèse. Chez 10 patients implantés, il a été réalisé avant puis 6 et 12 semaines après l'implantation, une tomographie par émission de positons au 18 Fluorodéoxyglucose. Le but était d'évaluer si cet examen pouvait localiser les régions cérébrales humaines qui pourraient être activées par la stimulation électrique gastrique haute fréquence basse énergie. Les données de cet examen étaient analysées en aveugle par deux médecins nucléaires. Toutes les régions cérébrales ont été étudiées avec une évaluation spécifique des changements quantitatifs du métabolisme au moyen d'une échelle de couleur en 10 points. Un score total de symptômes gastro-intestinaux a par ailleurs été mesuré de façon répétée. Chez tous les patients il a été noté une augmentation d'au moins un point dans l'échelle de couleur (10%) au niveau de l'activité thalamique bilatérale reflétant ainsi une *up-regulation* substantielle de l'activité métabolique à cet endroit.
Ces données valident donc le fait que l'activation de mécanismes de contrôles centraux des nausées et vomissements lors du traitement par stimulation électrique gastrique est une des explications de l'efficacité clinique de ce traitement pour les sujets ayant une gastroparésie.

3) Les facteurs hormonaux

L'implication hormonale est également énoncée par un certain nombre (113, 117, 124, 125, 128, 129, 131) mais il existe finalement très peu d'études qui se sont intéressées à cette donnée. Selon Luo (146), par le biais de l'amélioration de la fonction cholinergique vagale, la neuromodulation gastrique semble à même de promouvoir la sécrétion pancréatique exocrine comme cela était reflété

par l'augmentation des concentrations d'élastase pancréatique et de polypeptide pancréatique. Ainsi, en produisant une sécrétion plus isotonique, la neuromodulation gastrique pourrait conduire à un chyme duodénal moins hypertonique ce qui pourrait possiblement participer à une diminution des symptômes de nausées et de vomissements. Il attribue cet effet positif sur le débit pancréatique exocrine à un blocage adrénergique ou à l'association d'une stimulation cholinergique vagale et d'un blocage adrénergique sympathique.
Ces données restent toutefois très préliminaires.

4) En résumé

Abell (116, 115) suggère que la baisse de la sévérité des symptômes est le facteur initial conduisant ultérieurement à une augmentation des apports alimentaires, à un gain pondéral et à une utilisation réduite des médicaments prokinétiques et antiémétiques. En effet, les patients ayant des nausées et vomissements sévères modifient fréquemment leurs habitudes alimentaires pour minimiser leurs symptômes.
L'association faible entre amélioration symptomatique et amélioration de la vidange gastrique conduit à affirmer qu'il est très probable que les effets de la neuromodulation gastrique sont très certainement dus à des facteurs au-delà de la motilité gastrique (48).
L'hypothèse la plus attractive à l'heure actuelle semble être celle apportée par le PET-Scan (Tomographie par émission de positons) mais tout comme la physiopathologie de la gastroparésie reste obscure, le mécanisme d'action de la neuromodulation gastrique fait grandement débat et tant que des études contrôlées en aveugle bien menées ne seront pas publiées il est difficile de ne pas être spéculatif et quelques auteurs soulignent la possibilité d'un effet placebo.

D) Evaluation de la thérapie ENTERRA TM dans la littérature

1) Les apports des principales études

La thérapie Enterra TM a été développée par Medtronic dans les suites du cas index publié par Familoni (115) que nous avons précédemment détaillé. Le dispositif implantable a été commercialisé à la fin des années 90.
La première étude publiée a été celle de Forster en décembre 2001 (122). Elle a été suivie par les grandes études de faisabilité GEMS (116) et WAVESS (117) qui ont permis au dispositif d'être approuvé par la FDA en 2003 en tant que dispositif humain d'exception. Un certain nombre d'études ont été publiées dans les suites. Nous allons évaluer l'apport de ces séries pour tenter d'évaluer l'efficacité et l'applicabilité de la neuromodulation gastrique. Nous allons aussi essayer de comprendre le mécanisme d'action de ce dispositif dans la gastroparésie réfractaire du sujet diabétique.

a) Méthodologie des études et populations étudiées

α) Méthodologie des études

Les études portant sur la neuromodulation gastrique sont toutes non randomisées (116, 117, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 135, 142, 143, 147, 148, 149, 150, 151). La plupart de celles-ci sont prospectives (116, 117, 121, 122, 123, 124, 126, 142, 143, 147, 149, 150, 151) et monocentriques (121, 122, 124, 125, 126, 135, 142, 143, 147, 149, 150, 151). Seules trois études sont multicentriques : les études de faisabilité GEMS (116) et WAVESS (117) ainsi qu'une vaste étude rétrospective ayant permis l'évaluation de 5568 patients-mois. Le niveau de preuve de ces études est donc relativement modeste et une seule étude, l'étude WAVESS (117) comprend une période initiale randomisée avec cross-over de deux fois un mois en double aveugle. Les dispositifs ont été mis sur ON et OFF en alternance au cours de cette phase de l'étude.
La plupart des patients de ces séries ont un suivi de 12 mois (116, 117, 122, 124, 125, 142, 143, 150, 151). Deux études prospectives monocentriques de patients opérés par un chirurgien unique possèdent un recul de seulement 6 mois et 38 semaines en moyenne (126, 149). Une autre étude a un suivi médian de 20 mois (121).
Seules quatre études ont un recul d'au moins 3 ans (123, 135, 147, 148) et seulement deux de ces études sont prospectives (123, 147).
L'immense majorité des patients implantés l'ont été aux Etats-Unis et un même patient a parfois été inclus dans plusieurs séries ce qui doit nous rendre particulièrement prudent quant à l'interprétation des résultats. Une étude française a cependant été publiée en 2007 (130).

β) Caractéristiques des populations étudiées

Etudes			Nombre de sujets inclus	Age moyen des sujets	Proportion de femmes
Forster	(122)	12/2001	25	41	76%
Abell	(116)	08/2002	38	38	76%
Abell	(123)	07/2003	12	36	67%
Abell	(117)	08/2003	33	-	73%
Forster	(124)	12/2003	55	-	-
Lin	(125)	05/2004	48	38	69%
Van Der Voort	(142)	01/2005	17	-	71%
Cutts	(147)	02/2005	9	39	67%
Lin	(143)	07/2005	37	41	78%
Mason	(121)	09/2005	29	-	76%
Lin	(135)	01/2006	55	41	76%
De Csepel	(126)	02/2006	16	38	75%
Anand	(148)	02/2007	156	42	79%
Mac Kenna	(149)	10/2008	19	49	74%
Brody	(150)	10/2008	50	41	90%
Velanovich	(151)	10/2008	42	41	69%
		Moyenne	**40**	**40**	**84%**

Tableau 6 : Principales caractéristiques des sujets inclus

Nombre de patients inclus (*Tableau 6*)
Les études principales ont inclus entre 9 (147) et 156 patients (148). Cette dernière série a inclus un total de 214 sujets avec gastroparésie mais tous les sujets n'ont pas été implantés avec le système Enterra TM.

Sexe des patients (*Tableau 6*)
La majorité des patients implantés sont de sexe féminin. Au minimum 2/3 des sujets implantés étaient des femmes ce qui correspond à l'épidémiologie de la gastroparésie où il est noté une prépondérance féminine. Les proportions vont de 67% (123, 147) à 90% (150).

Age des patients (*Tableau 6*)
Les sujets implantés sont en moyenne relativement jeunes avec des âges extrêmes allant de 18 à 87 ans. Les sujets inclus dans ces études ont en moyenne 40 ans.

Nature de la gastroparésie chez les sujets implantés (*Tableau 7*, *Figure 22*)
L'immense majorité des sujets ont des gastroparésies de nature diabétique, idiopathique ou post-chirurgicale ce qui représente les trois principales étiologies de gastroparésie. Un seul sujet avait une gastroparésie étiquetée secondaire à une blessure cérébrale traumatique. Par ailleurs la série récente publiée par Brody (150) a inclus trois sujets ayant des gastroparésies secondaires à des connectivites (deux cas de sclérodermie et une pathologie d'Ehler-Danlos). Seules deux études ont inclus des populations exclusivement diabétiques (125, 142). Les sujets diabétiques représentent entre 11 et 100 % des populations étudiées. En moyenne, 52 % des sujets sont diabétiques soit plus de la moitié des sujets implantés. Les sujets ayant une gastroparésie post-chirurgicale sont minoritaires et représentent environ 8,3% des effectifs. Les autres étiologies sont anecdotiques.

Etudes			**Nombre de sujets inclus**	**Etiologie**			
				Diabète	**Idiopathique**	**Post-chirurgicale**	**Autre**
Forster	(122)	12/2001	25	76%	12%	12%	0%
Abell	(116)	08/2002	38	24%	63%	13%	0%
Abell	(123)	07/2003	12	25%	75%	0%	0%
Abell	(117)	08/2003	33	52%	48%	0%	0%
Forster	(124)	12/2003	55	71%	13%	16%	0%
Lin	(125)	05/2004	48	100%	0%	0%	0%
Van Der Voort	(142)	01/2005	17	100%	0%	0%	0%
Cutts	(147)	02/2005	9	11%	89%	0%	0%
Lin	(143)	07/2005	37	65%	22%	13%	0%
Mason	(121)	09/2005	29	83%	17%	0%	0%
Lin	(135)	01/2006	55	71%	16%	13%	0%
De Csepel	(126)	02/2006	16	44%	44%	6%	6%
Anand	(148)	02/2007	156	21%	68%	11%	0%
Mac Kenna	(149)	10/2008	19	53%	31%	16%	0%
Brody	(150)	10/2008	50	40%	50%	4%	6%
Velanovich	(151)	10/2008	42	57%	41%	2%	0%
		Moyenne	**40**	**52%**	**39%**	**8%**	**<1%**

Tableau 7 : Etiologies de la gastroparésie chez les sujets implantés

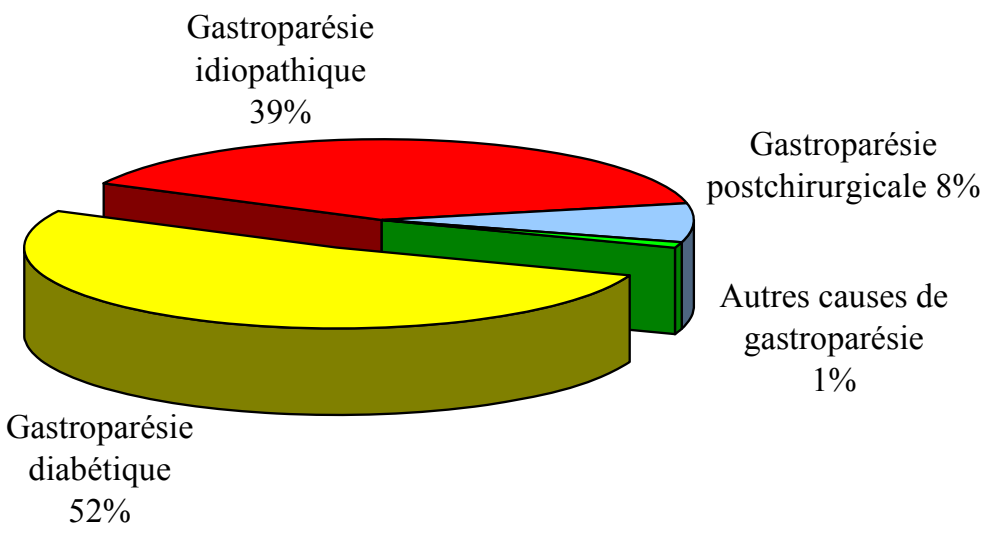


Figure 22 : Population moyenne des séries étudiée

Caractéristiques des sujets diabétiques implantés.

Les données concernant les caractéristiques des sujets diabétiques sont totalement inexistantes dans la plupart des études (116, 117, 121, 123, 124, 126, 147, 148, 149, 150, 151). Ces séries ne fournissent pas de précision sur le type ou sur la durée d'évolution du diabète.

Les autres études précisent le plus souvent qu'il s'agit de sujets « insulinodépendants » ou « insulinotraités ». Compte-tenu de l'âge, de l'indice de masse corporelle et de la durée d'évolution de leur diabète on peut penser que l'immense majorité des sujets ont un diabète de type 1.

Dans les séries où les durées d'évolution sont rapportées de façon précise, le diabète est toujours très ancien avec en moyenne 19 années d'évolution de la maladie (*Tableau 8*). Un sujet de l'étude de Forster (122) avait toutefois un diagnostic de diabète qui évoluait depuis seulement un an.

Etudes			**Nombre de sujets (Diabétiques)**	**Durée moyenne d'évolution du diabète**
Forster	(122)	12/2001	25 (19)	19 ans
Lin	(125)	05/2004	48 (48)	19 ans
Van Der Voort	(142)	01/2005	17 (17)	Au moins 10 ans
Lin	(143)	07/2005	37 (24)	19 ans
Lin	(135)	01/2006	55 (39)	18 ans

Tableau 8 : Durée d'évolution du diabète chez les sujets implantés

b) Critères d'inclusion et de non inclusion

α) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont plus ou moins stricts selon les études.
La totalité des principales études rend nécessaire l'existence d'un retard de vidange gastrique des solides et/ou des liquides confirmé de façon isotopique (110, 117, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 142, 147, 148, 149, 150, 151). Cependant, les modalités diagnostiques ne sont pas toujours précisées et comme nous l'avons déjà souligné les examens scintigraphiques ont souffert jusque récemment d'un réel manque d'harmonisation entre les différents centres d'imagerie.
L'inclusion rendait aussi nécessaire l'existence de symptômes cliniques réfractaires. Les précisions quant à la nature de ces symptômes étaient variables. Le plus souvent, il était question de nausées et/ou de vomissements incoercibles et les symptômes devaient, dans de nombreuses études, évoluer depuis au moins 12 mois lors de l'inclusion (116, 117, 121, 125, 135, 142, 143, 147, 150). Par ailleurs ces symptômes devaient être réfractaires aux principaux traitements médicamenteux antiémétiques et prokinétiques (116, 117, 121, 123, 125, 142, 143, 147).
A ce titre, les critères d'inclusion les plus précis étaient ceux de l'étude WAVESS (117) :
- Présence de plus de 7 épisodes de vomissements par semaine
- Présence d'un retard de vidange gastrique avec plus de 60% de rétention à la 2ème heure et plus de 10% de rétention à la 4ème heure sur la base d'une méthode scintigraphique utilisant l'ingestion d'un repas solide radiomarqué
- Symptômes de gastroparésie évoluant depuis plus de 12 mois
- Inefficacité ou intolérance à 2 ou 3 classes de médicaments prokinétiques (agents cholinergiques, agonistes des récepteurs de la motiline et antagonistes des récepteurs de la dopamine) et à 2 ou 3 classes d'antiémétiques (antihistaminiques, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques, antagonistes des récepteurs dopaminergiques).

Ces critères ont d'ailleurs été repris par plusieurs autres études (121, 135, 142, 143).

β) Critères de non inclusion

Dans de nombreuses séries, les critères d'exclusion ne sont pas mentionnés (116, 122, 123, 124, 149, 150, 151).
L'étude WAVESS (117) excluait les situations cliniques suivantes :
- Pseudo-obstruction intestinale
- Chirurgie gastrique antérieure
- Vagotomie
- Transplantations d'organes
- Epilepsie
- Troubles de la déglutition
- Dépendance médicamenteuse
- Grossesse
- Vomissements psychogènes
- Patients médicalement instables ou à haut risque chirurgical.

Les autres études reprenaient la plupart de ces critères en association parfois à des critères plus spécifiques : la sclérodermie et l'incapacité à recevoir la plupart des soins médicaux dans le CHU (Centre Hospitalier Universitaire) d'origine (147), l'existence d'une pathologie maligne évolutive (135, 143), une sclérose systémique et des problèmes thyroïdiens ou surrénaliens (135). L'étude menée De Csepel (126) préconisait simplement l'exclusion des sujets mineurs et des patientes enceintes.

c) Modalités opératoires

Les débuts de l'utilisation de la technologie Enterra TM ont été marqués par une implantation par laparotomie avec une incision médiane haute ce qui conduisait à des durées d'hospitalisation non négligeables d'environ une semaine (121, 122). En 2005, De Csepel (152) a publié le premier cas d'implantation de dispositif de neuromodulation gastrique par laparoscopie. 4 points d'accès sont nécessaires: deux points de 10 mm dans le quadrant supérieur gauche et l'ombilic pour le matériel vidéographique et deux points de 5 mm dans les quadrants inférieur gauche et supérieur droit pour les instruments chirurgicaux (*Figure 23*).

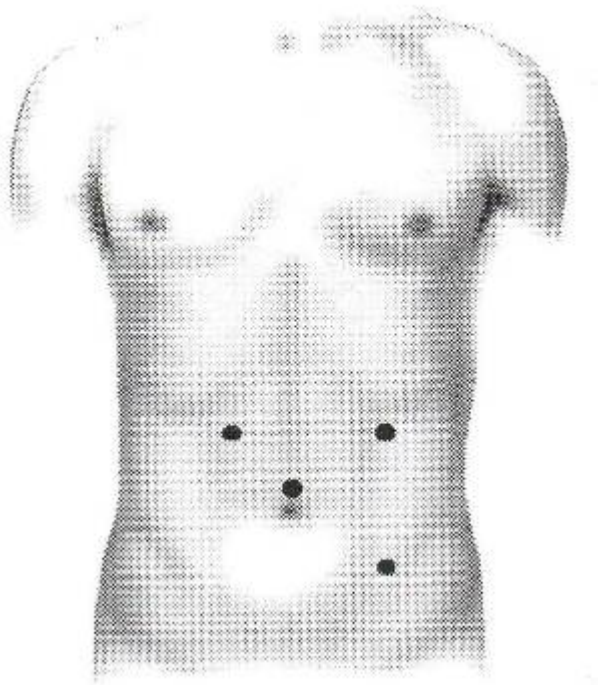


Figure 23 : Points de mise en place des instruments nécessaires pour l'implantation laparoscopique du stimulateur (D'après 152)

Le chirurgien est placé à droite du patient. Le pylore est repéré et un point est identifié à 10 cm de celui-ci le long de la grande courbure. Cette région correspond à l'aire pacemaker gastrique physiologique où se trouvent les cellules interstitielles de Cajal. Les électrodes sont placées à cet endroit au sein des couches musculaires de l'estomac. Une gastroscopie s'assure alors que la muqueuse gastrique n'a pas été traumatisée. Une procédure du même type est répétée pour l'implantation de la seconde électrode à 1 cm de la première. Les électrodes sont ensuite sécurisées en plaçant un disque et deux clips (*Figure 24*). Une poche abdominale sous-cutanée est alors constituée 4 travers de doigts en-dessous de la marge costale inférieure. Les fils sont alors tunnelisés depuis le port du quadrant supérieur gauche à la poche sous-cutanée où ils sont connectés au neurostimulateur.

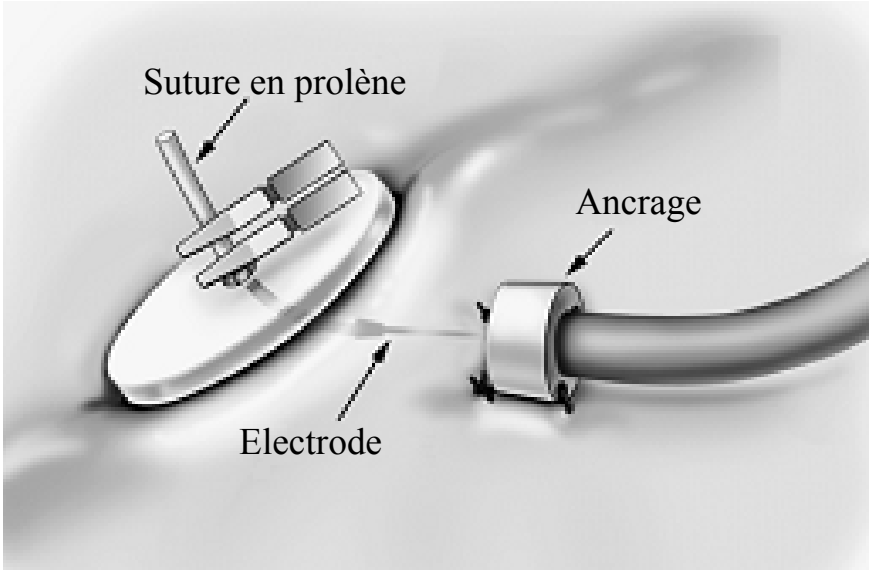


Figure 24 : Fixation sécurisée des électrodes selon la technique laparoscopique (D'après 152)

De Csepel a ainsi considéré que l'implantation laparoscopique conférait les avantages reconnus d'une approche peu invasive.
Peu de temps après cette primo-description, Al-Juburi (153) a publié une étude comparant 18 patients ayant bénéficié d'une implantation de dispositifs Enterra TM par laparoscopie à 18 patients ayant eu une implantation de ces mêmes dispositifs par laparotomie. Il s'est avéré que les temps opératoires des 2 techniques n'étaient pas significativement différents (103,6 minutes en moyenne pour le groupe laparoscopie contre 99,3 minutes en moyenne lors de l'implantation par voie ouverte, $p > 0,3$). Cependant la durée de séjour pour la laparotomie était de 6,4 jours alors qu'elle n'était que de 1,1 jour pour la laparoscopie. Les groupes n'étaient toutefois pas parfaitement comparables car les patients du groupe laparotomie avaient des scores plus élevés de vomissements et davantage d'antécédents de chirurgie abdominale. Par ailleurs, la mortalité à long terme était plus élevée dans le groupe laparotomie suggérant que l'état de santé de ces derniers était peut-être plus critique. Il a été conclu que la mise en place laparoscopique des dispositifs de GES pouvait être préférable si elle était techniquement envisageable en raison des économies potentielles.
En faveur de l'utilisation de cette technique, la procédure laparoscopique a l'avantage important, dans cette population de patients, d'être associée à une récupération plus rapide de la fonction motrice gastro-intestinale. Il a également été suggéré que la courbe d'apprentissage de cette technique serait pratiquement inexistante en raison de sa facilité relative et de sa sécurité (154).
Les études les plus récentes (121, 126, 149, 150, 151) ont ainsi utilisé préférentiellement ou exclusivement la laparoscopie.
Dans la série de Mason (121), la laparotomie était réservée aux patients ayant eu des interventions chirurgicales antérieures abdominales. 5 sujets étaient

concernés sur les 29 de la série : 2 chirurgies de l'aorte abdominale, une transplantation rein-pancréas, une cure de hernie et une sonde de jéjunostomie d'alimentation par voie ouverte. Comparativement à la laparotomie, les temps post-opératoires étaient significativement moindres avec la laparoscopie : 2 jours (1 à 10) contre 7 jours (3 à 11).
On peut ainsi raisonnablement recommander l'emploi de la laparoscopie à chaque fois que cette option est techniquement envisageable.
Concernant les autres éléments de la prise en charge chirurgicale, le dispositif était mis en marche en salle d'intervention ou dans les 48 heures suivant l'opération. Les paramètres employés étaient ceux recommandés par le constructeur : 330 µs, 5 mA, 14 Hz, 0,1 s ON /5,0 s OFF. Il est quelquefois précisé qu'il était employé une antibioprophylaxie à la fois per et post-opératoire (125, 143, 151). De plus, la réalisation d'une gastroscopie per-opératoire est quasiment systématique dans les études afin de s'assurer que les électrodes du stimulateur ne perforent pas la muqueuse gastrique. Les dispositifs employés sont les dispositifs Medtronic ITRELL II et III (7423 et 7424) puis 7425. Les premiers dispositifs conduisaient à des problèmes de désactivation inopinés (dispositifs de sécurité, champs magnétiques) mais ces problèmes ne concernent a priori plus les dispositifs les plus récents.
A signaler que Velanovich (151) a récemment décrit une technique dite hybride à mi-chemin entre la laparoscopie et la laparotomie. Celle-ci a été utilisée chez les sujets de sa série n'ayant pas d'antécédents de chirurgie abdominale. Cette technique permettrait de réduire considérablement le temps d'intervention (30 minutes selon ses dires contre 2 heures pour l'approche laparoscopique habituelle). Cette option chirurgicale propose d'utiliser dés le début de l'intervention le site où se trouve la poche d'implantation du boîtier. Ainsi, ce type d'intervention ne change ni le nombre ni la longueur des incisions nécessaires. Une étude comparative de cette technique par rapport à la laparoscopie standard serait intéressante.

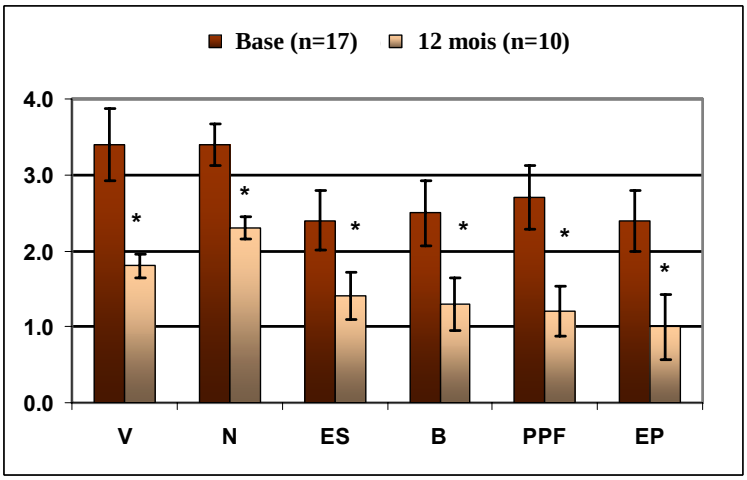
d) Evaluation de l'efficacité de la neuromodulation gastrique

α) Les symptômes gastro-intestinaux

L'amélioration des symptômes gastro-intestinaux étant l'objectif principal des études, ils ont bien entendu été évalués. Cependant, les outils concernant cette évaluation diffèrent. A ce titre, comme nous l'avons vu, peu d'outils sont validés pour évaluer les symptômes dans la gastroparésie. Seul le GCSI (70) semble intéressant mais sa validation reste postérieure à la plupart des études publiées à ce jour sur la stimulation électrique gastrique et très récemment sa validité a été remise en question (71).
Familoni (115) décrit dans son étude princeps une diminution des symptômes subjectifs de nausées et de vomissements et de la douleur qui sont passés de 3 épisodes par jour à 3 par semaine. Cette diminution des symptômes est associée à une meilleure tolérance de la nourriture.
Les questionnaires employés dans les séries publiées sont des auto-questionnaires avec les biais que cela peut comporter. Les patients répondaient à ces questionnaires en considérant les symptômes qu'ils avaient ressentis au cours des 2 ou 4 semaines précédant le jour de l'évaluation. En raison d'une variabilité plus grande des symptômes chez les sujets atteints de gastroparésie diabétique, il est recommandé de considérer chez ces derniers plutôt une période de 4 semaines pour l'évaluation (48). Les symptômes évalués diffèrent selon les études. Les nausées et vomissements sont toujours étudiés alors que de nombreuses études comportent également un score global de symptômes. Les résultats détaillés des sous-scores de symptômes manquent souvent.
Les nausées et vomissements sont volontiers étudiés selon un score de fréquence et de sévérité (116, 117, 122, 124, 125, 126, 135, 142, 148, 149, 150, 151). Ceux-ci constituent fréquemment un sous-score des scores totaux de symptômes.
Le questionnaire de symptômes le plus souvent employé est celui des vastes études GEMS (116) et WAVESS (117) évaluant la sévérité de 6 symptômes fréquemment associés à la gastroparésie : vomissements, nausées, satiété précoce, ballonnements, plénitude post-prandiale et douleur épigastrique. Chaque symptôme est évalué sur une échelle allant de 0 à 4 :
- 0 : Absence de symptôme
- 1 : Symptômes modestes (n'influençant pas les activités quotidiennes)
- 2 : Symptômes modérés (perturbant mais n'entraînant pas de modification des activités quotidiennes)
- 3 : Symptômes sévères (influençant les activités usuelles de façon suffisamment importante pour engendrer des modifications de celles-ci)
- 4 : Symptômes très sévères (nécessitant le repos au lit).

La somme des seuils de sévérité de ces 6 symptômes permet le calcul d'un score total de symptômes côté sur 24.

D'autres études ont des scores totaux de symptômes variant modestement par rapport au score ci-dessus.
En revanche, Mason (121) a utilisé une méthode peu classique pour évaluer le devenir des patients implantés puisqu'il a étudié la sévérité et l'impact clinique de 3 symptômes (nausées , vomissements et douleurs épigastriques) selon des variables dichotomiques : prise de prokinétiques ou non, emploi de narcotiques analgésiques ou non, hospitalisations répétées ou non, recours ou non à des procédures de soins additionnelles. Un score de devenir clinique était alors calculé. Le résultat de ce score va de 0 si la réponse à toutes ces questions est négative à 4 s'il existe au moins 3 réponses affirmatives ce qui correspond à un devenir clinique jugé médiocre. L'évolution des sujets a ainsi été jugée bonne à excellente dans 70 % des cas et moyenne à médiocre dans 30 % des cas. Mais les données étaient recueillies téléphoniquement et ne concernaient qu'un nombre restreint de patients ce qui nous incite à rester prudent quant à l'interprétation des résultats.
De façon notable, les nausées, vomissements et/ou les scores totaux de symptômes se sont améliorés dans toutes les études avec une significativité atteinte dans l'immense majorité des cas (116, 117, 122, 123, 124, 125, 126, 135, 142, 143, 147, 148, 150, 151).
Regardons en détail les données des études GEMS (116) et WAVESS (117).
Dans GEMS, la réduction des symptômes a été massive avec une diminution de la fréquence des vomissements de plus de 90 % en moyenne et une amélioration maintenue après un an de neuromodulation. La fréquence médiane des nausées a elle aussi été diminuée de façon drastique passant de 28 épisodes par semaine en moyenne à un seul épisode par semaine après un an de neuromodulation. Lors de la programmation du dispositif sur OFF à 6 mois chez 18 sujets pendant une semaine, 10 sujets ont constaté une augmentation de leurs symptômes, 8 étaient identiques et 2 sujets se sont améliorés. Ceci incite à réfléchir sur le mode d'action de cette technologie (possibilité d'un réentraînement gastrique ?).
Dans WAVESS, l'amélioration symptomatique était également massive avec une amélioration de 82 % de la fréquence des vomissements à 6 mois par rapport à la base pour le sous-groupe diabétique et de 63 % après 12 mois. Au total, 70 % des diabétiques affichaient une réduction de plus de 50% des vomissements. Seuls 13 % des individus étaient considérés comme non répondeurs avec une diminution moyenne de la fréquence de leurs vomissements inférieure à 25% (*Figure 25*).



V = vomissement
N = nausée
ES = satiété précoce
B = ballonnements
PPF = pesanteur postprandiale
EP = douleur épigastrique

*** p < 0,05**

Figure 25 : Evolution des sous-scores de symptômes cliniques chez les individus diabétiques pendant la phase ouverte de l'étude WAVESS

De façon intéressante, l'étude WAVESS comportait une phase initiale où les patients étaient randomisés pour que leur dispositif soit mis sur ON ou OFF pendant 2 fois un mois (*Figure 26*).

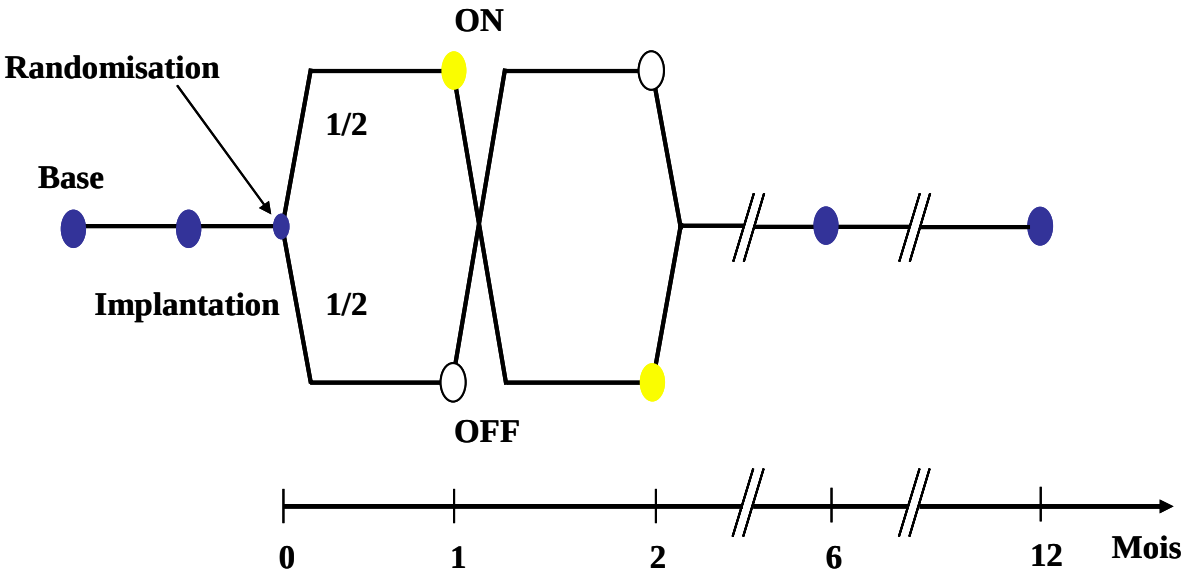


Figure 26 : Schéma de l'étude WAVESS

Globalement, la fréquence hebdomadaire des vomissements était moindre en période ON par rapport à la période OFF pour le groupe entier de patients mais la significativité n'était pas atteinte lors de l'analyse en sous-groupe. ¾ des patients préféraient le mode ON (*Figure 27*). En revanche, les scores totaux de symptômes n'étaient pas significativement différents.

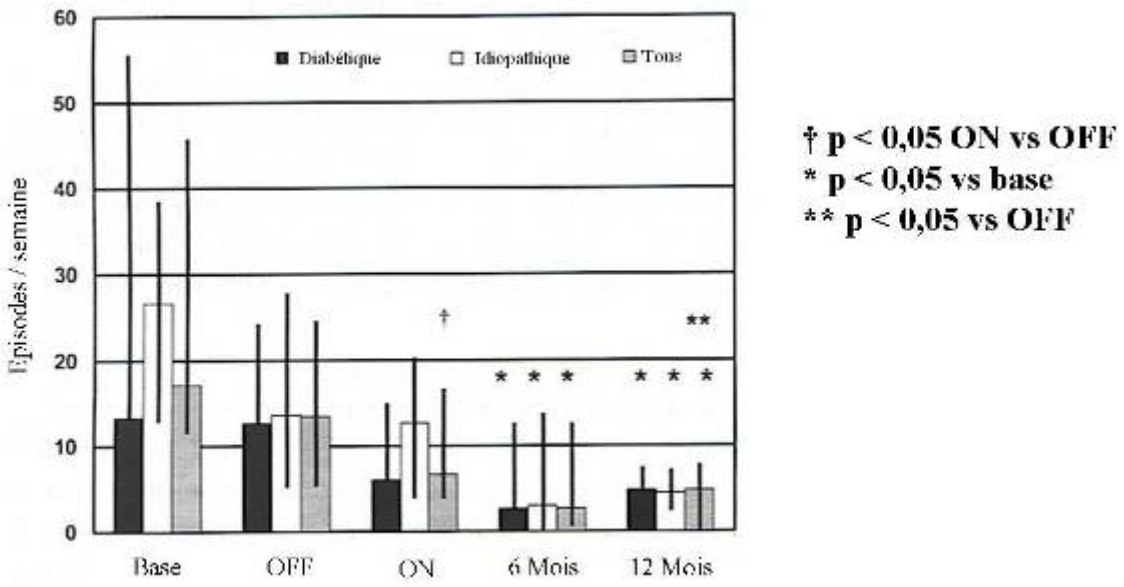


Figure 27 : Fréquence hebdomadaire des vomissements au cours de l'étude WAVESS (D'après 91)

Le reproche fait à cette étude est que la période ON/OFF était probablement trop courte pour pouvoir effectivement constater des différences notables, ceci d'autant plus que la stimulation était initiée directement en période post-opératoire.

Récemment, Brody (150) a utilisé un score global de 9 symptômes. Les symptômes d'épigastralgies, douleurs thoraciques et brûlures épigastriques étaient ajoutés aux 6 symptômes précédemment décrits pour évaluer une éventuelle symptomatologie de reflux gastro-œsophagien. Si l'amélioration globale du score total de symptômes est significative, il note toutefois que les scores moyens de douleur thoracique, douleur épigastrique, satiété précoce et douleur thoracique ne sont pas significativement améliorés. La sévérité de la plénitude post-prandiale est améliorée significativement, mais non la fréquence.

L'auteur souligne donc le fait qu'il faut rester prudent quant à l'indication de la neuromodulation gastrique chez les sujets pour qui la douleur est le symptôme prédominant.

Velanovich (151) a quant à lui utilisé un autre score de symptômes gastro-intestinaux, le GSRS (*Gastro Intestinal Symptom Rating Scale)* évaluant de façon assez complexe 3 types de symptômes gastro-intestinaux : les symptômes dyspeptiques, les symptômes de maldigestion, les symptômes de dysfonctionnements intestinaux. Cet outil est fiable et valide pour un certain nombre de pathologies gastro-intestinales mais il n'a toutefois pas été évalué dans la gastroparésie. Il constate lui aussi que les sujets dont la plainte principale concerne les nausées et vomissements sont volontiers mieux soulagés que ceux souffrant davantage de douleurs abdominales et ballonnements. Dans cette série,

les constantes de neuromodulation gastrique ont été incrémentées selon l'algorithme que nous détaillerons ensuite (155). Ainsi l'amélioration des symptômes était constatée assez rapidement après quelques semaines de neuromodulation seulement. La mesure de la vidange gastrique n'a pas été répétée au cours du suivi dans cette étude.

Les résultats concernant les symptômes digestifs semblent moins fluctuants que ceux concernant la vidange gastrique. De nombreux auteurs (116, 117, 124, 125, 143, 149, 150) concluent qu'il n'existe pas de lien évident entre amélioration de la vidange gastrique et amélioration symptomatique. Pour cette raison, les hypothèses proposées concernant le mécanisme d'action de cette technique sont controversées mais ne passent a priori pas nécessairement par une amélioration de la vidange gastrique. Cette notion sera discutée ultérieurement.

β) La vidange gastrique

La vidange gastrique a été évaluée dans l'immense majorité des études portant sur la neuromodulation gastrique. Le retard de vidange gastrique était le plus souvent un critère d'inclusion comme nous l'avons évoqué plus haut.
Les modalités d'évaluation scintigraphique ne sont pas toujours détaillées et il existe volontiers des différences méthodologiques selon les études ce qui limite leur comparabilité. Ce point a d'ailleurs été largement souligné par le consensus récent (81) avec des solutions proposées pour tenter d'harmoniser les conditions de réalisation de cet examen.
Dans le cas index de Familoni (115), seule la vidange gastrique des liquides avait été étudiée car les solides n'étaient absolument pas tolérés. La vidange gastrique était très retardée (98% de rétention à la 2ème heure). Celle-ci s'est normalisée de façon spectaculaire après 15 semaines de stimulation électrique continue au niveau antral. La stimulation au niveau du corps gastrique (fundus) offrait des résultats moins favorables (*Figure 28*).

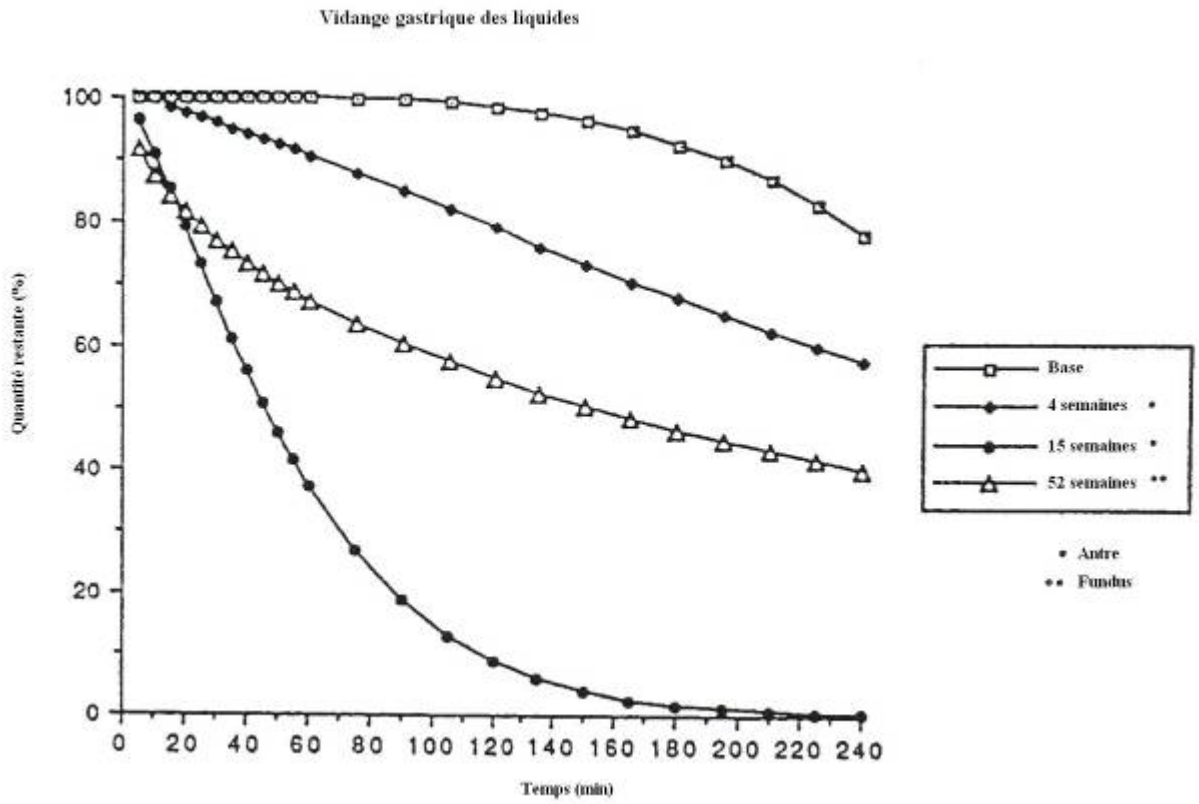


Figure 28 : Vidange gastrique des liquides avant et après neuromodulation gastrique au niveau de l'antre et du fundus (D'après 115)

Certains auteurs ne précisent pas ou peu le contenu du repas test utilisé (116, 117, 122, 124, 142, 148, 149, 151). Les séries donnant des précisions sur le repas test ont très souvent utilisé le repas proposé par Tougas lors de la vaste étude multicentrique (86). Il s'agit d'un repas de 255 kcal constitué par 120 g de substituts d'œufs brouillés (60 kcal) dont la colloïde est marquée par 1 mCi de Tc99m, 2 tranches de pain blanc (120 kcal), 30 g de confiture de fraise (75 kcal) et 120 ml d'eau. Ce repas est constitué de 72% de glucides, 24% de protides, 2% de lipides et 2% de fibres. Des images antérieures et postérieures sont réalisées toutes les heures pendant 4 heures. Le test est reporté si la glycémie est inférieure à 0,75 g/L ou supérieure à 2,75 g/L. Le retard de vidange gastrique est affirmé s'il existe une rétention de plus de 60 % du contenu gastrique à la 2ème heure et/ou de 10 % du contenu gastrique à la 4ème heure. Ce repas proposé dans plusieurs études (121, 124, 143, 150) a, à ce titre, été repris par le consensus américain récent (81). Les prokinétiques doivent être arrêtés avant le test.
Deux études n'ont par ailleurs pas fourni de précision sur la vidange gastrique des sujets (135, 147). Dans l'étude récente publiée par Velanovich (151), la scintigraphie gastrique n'est pas répétée au cours du suivi. Il est par ailleurs précisé par certains auteurs (116) que quelques sujets ne pouvaient bénéficier d'examen scintigraphique interprétable en raison de la survenue de vomissements lors des tests.

Dans certains cas, l'accélération de la vidange gastrique est modeste et non significative (116, 124, 126, 143).
Quelques études indiquent toutefois des résultats plus favorables sur les paramètres gastriques. Ainsi, Forster (122) note une amélioration statistiquement significative de la vidange gastrique des solides à 3 mois alors que cette amélioration n'est plus significative après 6 et 12 mois de stimulation. 2/3 des patients avaient une amélioration de la vidange gastrique après 3 mois de neuromodulation.
Dans la vaste étude WAVESS (117), l'amélioration de la vidange gastrique était significative à la 2ème heure à 6 mois et à la 2ème et à la 4ème heure à 12 mois lorsque l'ensemble des sujets étaient étudiés. La significativité n'était toutefois pas atteinte dans le sous-groupe de patients diabétiques à la 2ème heure alors qu'elle l'était à la 4ème heure sans qu'il y ait toutefois normalisation de la vidange gastrique (rétention de 16 % du contenu gastrique en moyenne à la 4ème heure).
Lin (125) constate dans sa population exclusivement diabétique une amélioration initialement significative à 6 mois de la rétention gastrique des solides à la 2ème et à la 4ème heure par rapport à l'inclusion (65,5 et 38,5 % respectivement contre 76,6 et 50% initialement) mais cette significativité n'est plus atteinte après un an de neuromodulation (74,5 et 38,0 % de rétention gastrique en moyenne). Toutefois, à un an, les données étaient manquantes chez un nombre non négligeable d'individus.
De façon surprenante, Van Der Voort (142) qui a publié la seconde série exclusivement diabétique concernant la neuromodulation gastrique constate une amélioration spectaculaire de la vidange gastrique avec une normalisation chez tous les sujets à la 2ème heure de la scintigraphie gastrique et chez la plupart des individus à la 4ème heure (*Tableau 9*). L'auteur ne fournit pas d'explication particulière quant à ces résultats particulièrement positifs.

Temps de l'évaluation	Rétention gastrique à la 2ème heure	Rétention gastrique à la 4ème heure
M0	83% ± 3%	38% ± 5%
M6	35% ± 10% * **	14% ± 5% * **
M12	25% ± 5%	17% ± 2%

* $p < 0,01$
** $p < 0,05$

Tableau 9 : Evolution de la rétention gastrique des solides dans la série de Van Der Voort (142)

Sur une population majoritairement diabétique, Mason (121) a également noté une augmentation significative du seuil de vidange gastrique en post-opératoire. Cependant, la répétition des examens scintigraphiques n'était pas systématique et seuls la moitié des patients ont effectivement été évalués en post-opératoire. Ceci limite la portée de ces résultats.
Sur la vaste série reprise récemment par Anand (148), la vidange gastrique était retrouvée comme significativement améliorée à la 2ème et à la 4ème heure lors de la dernière visite de suivi par rapport à l'inclusion. La rétention gastrique à la 2ème heure passe de 55 à 42 % ($p<0,001$) et à la 4ème heure de 26 à 17 % (*Figure 29*).

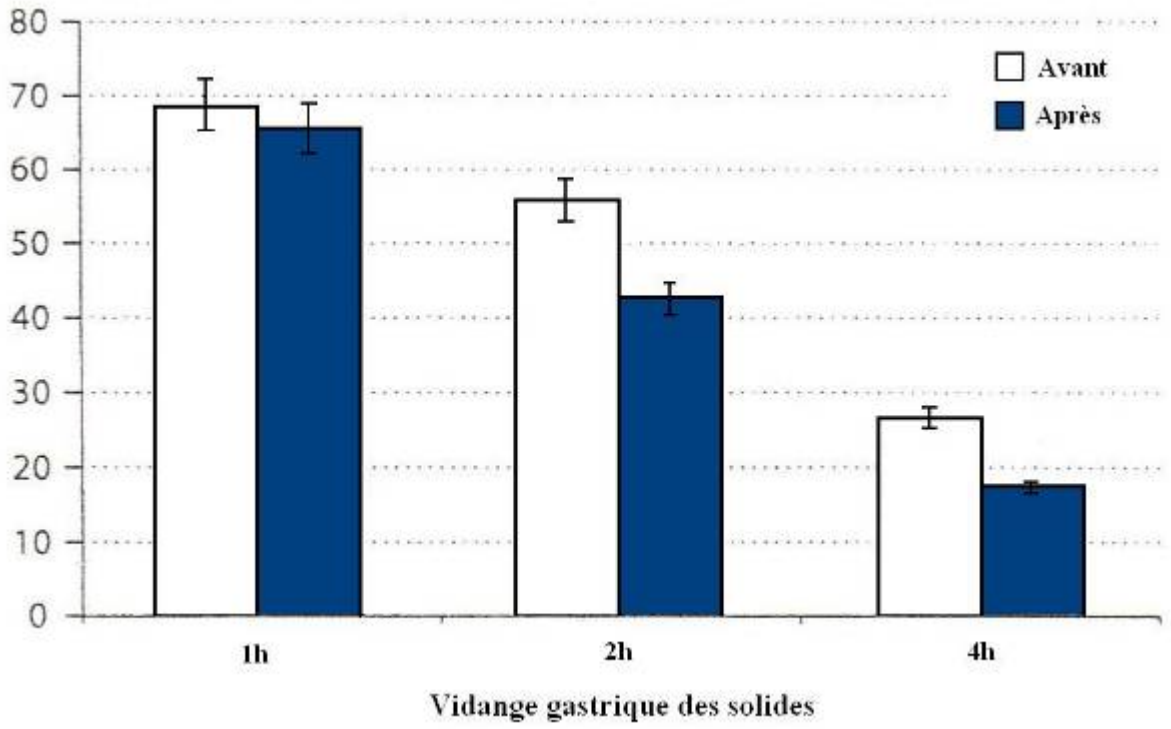


Figure 29 : Evolution de la rétention gastrique des solides dans la série de Anand (148)

Mac Kenna (149) rapporte une normalisation plus fréquente de la vidange gastrique après 6 mois de neuromodulation gastrique chez les sujets diabétiques par rapport aux sujets ayant une gastroparésie d'autre étiologie. L'effectif des sujets évalués était toutefois relativement restreint.
Brody (150) note quant à lui, après un an de neuromodulation, une amélioration de la vidange gastrique à la 2ème et à la 4ème heure, avec une significativité atteinte seulement à la 2ème heure. Dans cette série, 41% des sujets étudiés ont normalisé leur vidange gastrique et 37% l'ont amélioré de plus de 50%.

Ces données suggèrent qu'il existe un effet de la stimulation électrique gastrique sur la vidange gastrique mais cet effet ne semble pas systématique.
Ainsi, les résultats concernant la vidange gastrique après neuromodulation gastrique sont loin d'être homogènes et comme nous allons le voir, les études retrouvent le plus souvent une absence de corrélation entre l'amélioration de la vidange gastrique et l'amélioration des symptômes.

γ) La qualité de vie

Elle a été étudiée moins systématiquement que la symptomatologie. Les études ayant évalué ce paramètre ont utilisé le plus souvent soit le questionnaire validé SF 36 (Short-Form Health Survey) (117, 124, 125, 143, 149, 151) soit un score dénommé IDIOMS (Independent Outcome Measure System) (121, 147) que nous allons expliciter.

Evaluation de la qualité de vie au moyen du score SF 36

Le SF 36 est un questionnaire de qualité de vie validé pour évaluer l'état de santé des individus. Plusieurs dimensions de la qualité de vie sont évaluées par ce score :

- Evolution de la santé perçue
- Activité physique
- Limitations dues à l'état physique
- Limitations dues à l'état psychique
- Douleurs physiques
- Vitalité
- Santé psychique
- Vie et relation avec les autres
- Santé perçue

Les scores physique (PCS) et psychique (MCS) sont des scores résumés de ces différents items (*Figure 30*).

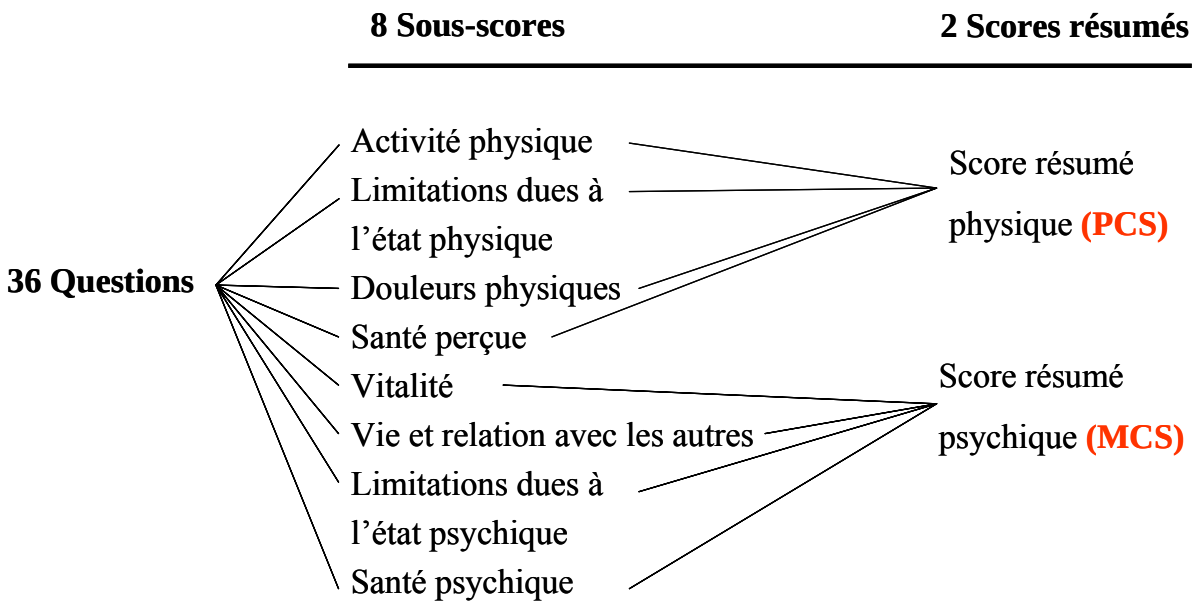
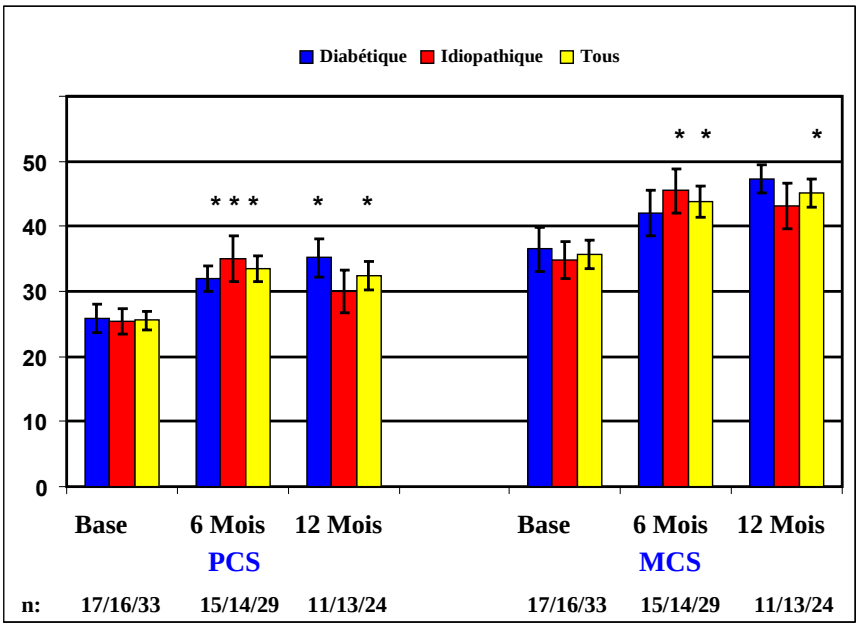


Figure 30 : Constitution du score SF36

Dans WAVESS (117), les scores moyens étaient à la base relativement altérés. Il a été noté des améliorations statistiquement significatives des scores physique et mental à la fois à 6 et 12 mois de neuromodulation gastrique. Lors de l'analyse en sous-groupes (diabétiques et idiopathique) seule l'amélioration du score physique restait statistiquement significative pour le sous-groupe diabétique (*Figure 31*).



PCS = physical composite score **MCS = mental composite score**

*** p < 0,025**

Figure 31 : Amélioration de la qualité de vie dans WAVESS (D'après 117)

Dans la série de Forster (124), il est simplement noté que la qualité de vie est améliorée sans autre précision sur les scores SF 36.
Dans la série de Lin (125), les scores physiques et mentaux ont été significativement améliorés à 6 et 12 mois, avec un score mental pouvant en moyenne être considéré comme normal (46,0 ± 2,0 M12 vs 36,9 ± 1,8 M0).
Dans une autre étude publiée par Lin (143), les scores physiques et mentaux étaient également significativement améliorés après un an de stimulation électrique gastrique que les patients aient poursuivi ou non leurs prokinétiques (*Tableau 10*).

	PCS (moyenne ± écart type)		MCS (moyenne ± écart type)	
	Base	1 an	Base	1 an
Patients sous prokinétiques (n=19)	23,7 ± 1,9	35,9 ± 2,1 *	37,0 ± 2,3	48,6 ± 2,1 *
Patients sans prokinétiques (n=8)	22,6 ± 2,1	38,8 ± 4,1 * †	35,0 ± 4,1	48,2 ± 4,5
Patients sous antiémétiques (n=17)	21,1 ± 1,4	30,6 ± 2,2 *	36,4 ± 2,3	48,5 ± 2,4 *
Patients sans antiémétiques (n=9)	23,8 ± 2,0	41,2 ± 4,3 *	34,8 ± 4,0	49,6 ± 2,8 *

* $p < 0,05$ par rapport à la base
† $p < 0,05$ par rapport aux patients sous prokinétiques après 1 an de neuromodulation

Tableau 10 : Evolution de la qualité de vie après un an de neuromodulation gastrique dans la série de Lin (D'après 143)

Dans la série récente de Mac Kenna (149), il n'a toutefois pas été noté d'amélioration des scores du SF36. Cependant, seule la moitié des sujets de cette série avait bénéficié de mesures répétées de ce score ce qui rend probable un manque de puissance pour pouvoir observer une différence significative.
Velanovich (151) présente les résultats détaillés des différents scores du SF36. Il note une amélioration globale de l'ensemble des sous-scores mais la significativité n'est atteinte que pour les items « évolution de la santé perçue » et « vie et relation avec les autres ». L'item « santé perçue » est évalué par la question suivante : « Par rapport à un an auparavant, comment trouvez-vous votre santé en général ? ». Les patients répondent selon une échelle de 1 à 5 ; 1 correspondant à un état de santé jugé bien meilleur qu'un an auparavant et 5 à un état de santé bien pire. Dans cette série, le score est ainsi passé d'une médiane de 4 à l'inclusion à 1,5 lors après neuromodulation gastrique.
L'auteur conclut ainsi que l'amélioration des symptômes des sujets implantés peut permettre d'améliorer la vie sociale des individus qui se trouvent moins perturbés au quotidien.

Evaluation de la qualité de vie par le score IDIOMS (*Independant Outcome Measure Score)*

Ce score a été proposé dans l'étude de Cutts (147), ayant comparé une prise en charge médicale à une prise en charge par neuromodulation gastrique chez des patients souffrant de gastroparésies réfractaires au traitement médicamenteux. L'étude possède un recul de 3 ans.

Le score IDIOMS est une mesure de la qualité de vie reliée à la santé. Cette mesure est significativement corrélée avec les mesures standardisées de qualité de vie reliées à la santé et avec les auto-évaluations de la sévérité des symptômes.
Trois paramètres associés à l'utilisation des ressources sanitaires sont évalués :
- l'intensité de la consommation de ressources sanitaires
- la sévérité du retentissement de la maladie
- le nombre de pathologies non gastro-intestinales associées.

Chaque paramètre est coté sur une échelle de 0 à 10 avec un score total allant de 0 à 30. Le score a été évalué avant traitement (médical ou neuromodulation) puis après 1, 2 et 3 ans de traitement.
A chaque évaluation, les patients étaient vus par deux personnes : un médecin soignant et un chercheur de l'essai clinique. Les 2 scores moyens obtenus permettaient de calculer le score composite IDIOMS.
Avant traitement, les scores étaient identiques entre les deux groupes ; après traitement le score était amélioré à chaque visite annuelle de suivi dans le groupe neuromodulation gastrique. Au contraire, dans le groupe bénéficiant d'une prise en charge médicale, ce score se détériorait avec le temps avec une significativité atteinte à 3 ans (*Figure 32*).

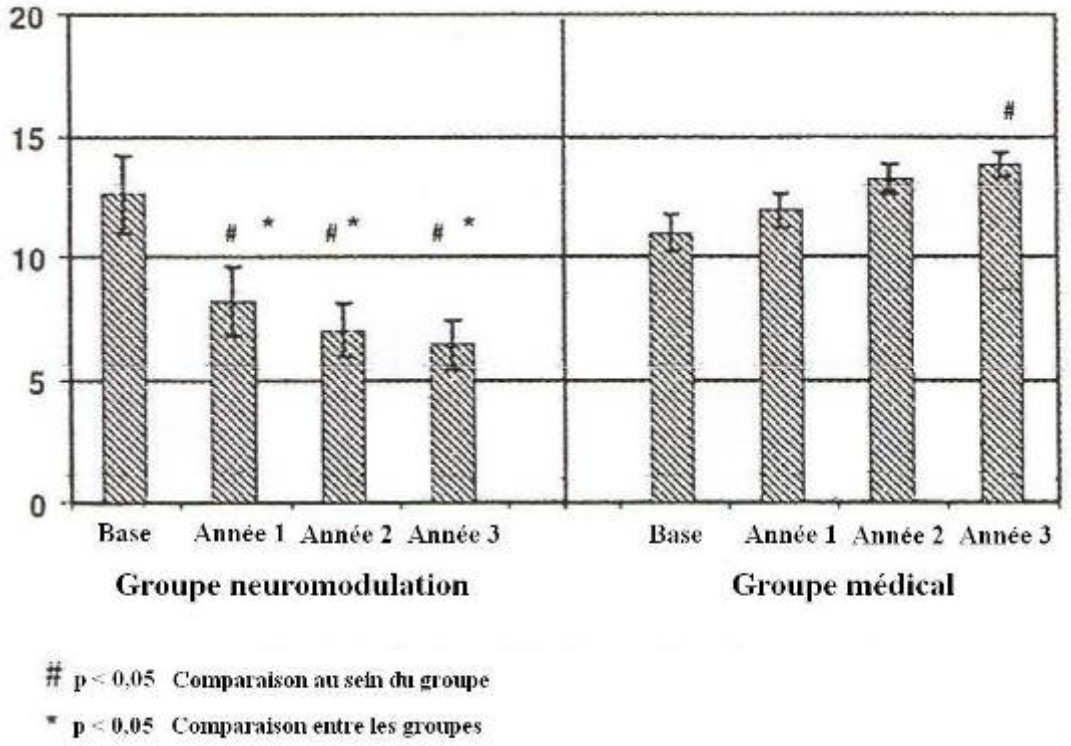


Figure 32 : Evolution du score IDIOMS lors du traitement médical et du traitement par neuromodulation gastrique des patients atteints de gastroparésie (D'après 147)

Dans la vaste étude récente publiée par Anand (99), sur près de 156 sujets implantés il a été constaté une diminution statistiquement significative du score IDIOMS entre l'inclusion et la dernière mesure du suivi (16,3 vs 10,6 ; $p<0,005$) chez des sujets ayant pour la plupart un suivi excédant 3 ans.

De façon plus anecdotique, deux études ont évalué la qualité de vie de façon différente.
L'étude menée par Abell (123), sous-groupe de l'étude GEMS (116) a évalué la qualité de vie des patients au moyen d'un auto-questionnaire permettant le calcul d'un score allant de -3 à +3 (pire qualité de vie à meilleure qualité de vie). La qualité de vie globale a été améliorée de + 2,1 points en moyenne alors que la qualité de vie reliée à la nutrition, aspect spécifique de l'étude a été améliorée en moyenne de 1,2 points. Il n'est pas fourni de précision quant à la significativité de cette amélioration.
Dans l'étude de De Csepel (126), la qualité de vie a été évaluée au moyen du questionnaire de santé RAND 36. Il est noté une amélioration globale de la qualité de vie avec une amélioration statistiquement significative concernant les limitations dues à l'état physique, l'énergie et la fatigue, le bien-être émotionnel et le fonctionnement social. Il a été rapporté une tendance à une amélioration de l'activité physique, des limitations dues à l'état émotionnel, de la douleur et de la santé globale. Mais dans cette étude seuls 10 patients sur les 16 implantés ont été évalués.

Ainsi, il est fort probable que la stimulation électrique gastrique soit associée à une amélioration de la qualité de vie. Ceci apparaît logique si l'on s'en réfère à la baisse des symptômes digestifs ressentie par la plupart des sujets implantés. Cependant, en l'absence d'étude randomisée prolongée il semble difficile de conclure avec certitude sur ce point.

δ) Evolution nutritionnelle

Les principaux paramètres évalués étaient le poids et la nécessité de recours à des suppléments nutritionnels. Cependant, ces données manquent ou sont incomplètes dans un très grand nombre de séries (121, 124, 126, 142, 143, 147, 148, 149, 150, 151).

Le poids (*Tableau 11*)
Du fait des symptômes digestifs sévères et invalidants, avec en particulier des nausées et des vomissements réfractaires, de nombreux patients affichaient une perte pondérale lors de l'inclusion.

Lorsque cette information est disponible, il a été noté le plus souvent une augmentation pondérale très précoce au cours du suivi avec un maintien du gain pondéral à moyen et long terme.

Etudes			Moyenne en kg					
			M0	**M3**	**M6**	**M12**	**> 3 ans**	**5 ans**
Forster	(122)	12/2001	60,1	-	62,6	-	-	-
Abell	(123)	07/2003	68,1	72,3	73,6	74,1	-	71,4
Abell	(117)	08/2003	Valeurs non précisées : + 0,9 kg à un an					
Lin	(125)	05/2004	64,5	-	66,5	67,3	-	-
Mason	(121)	09/2005	IMC passant de 22,9 kg/m² à l'inclusion à 25,1 kg/m² après 20 mois de suivi					
Lin	(135)	01/2006	63	-	-	64	68	-

Tableau 11 : Evolution pondérale des sujets implantés

Les prises pondérales sont le plus souvent modestes mais la perte pondérale occasionnée par les symptômes digestifs est néanmoins stoppée. Mason (121) rapporte même qu'un régime amaigrissant a du être proposé à 2 sujets chez qui l'inflation pondérale était trop importante.
Une étude s'est intéressée plus précisément à l'aspect nutritionnel de la neuromodulation gastrique, il s'agit de la série de Abell (123), sous-population de la plus vaste cohorte GEMS. L'albumine, les niveaux de cholestérol et de lymphocytes circulants ont été évalués et il n'était pas constaté de variation significative de ces paramètres. Dans cette série, le gain pondéral était significatif au cours de la première année mais les données à 5 ans ne retrouvent plus d'amélioration pondérale significative.

Le recours à l'alimentation artificielle (*Tableau 12*)

Les sujets inclus dans de nombreuses études rencontraient volontiers de sérieuses difficultés pour maintenir leur poids et leur état nutritionnel.
Ainsi, le recours aux techniques d'alimentation artificielle (nutrition entérale voire parentérale) était loin d'être exceptionnel dans les séries publiées.
Sur ce point encore, les données ne sont pas renseignées par tous les auteurs.
Familoni (115), constatait chez le sujet index qu'il avait implanté avec un dispositif de neuromodulation gastrique une meilleure tolérance de l'alimentation orale.
Dans de nombreuses séries (116, 117, 121, 122, 125, 135, 143), plus de la moitié des sujets nécessitait le recours à une alimentation artificielle. Il s'agissait le plus souvent d'une nutrition entérale mais parfois le recours à la nutrition parentérale était nécessaire avec tous les risques que cela comporte (en

particulier infectieux). Il est notable de constater que le recours à l'alimentation artificielle a massivement diminué permettant un gain net en termes de coût et de qualité de vie.

Etudes			Nombre de sujets inclus	Inclusion	Dernier point du suivi
Forster	(122)	12/2001	25	14NE	3NE
Abell	(116)	08/2002	38	14NE 5NP	3NE 2NP
Abell	(123)	07/2003	12	2NE	1NE
Abell	(117)	08/2003	33	5NE 9NP	7NE ou NP
Lin	(125)	05/2004	48	13NE 9NP	5NE 0NP
Lin	(143)	07/2005	37	19NE 1NP	7NE 0NP
Mason	(121)	09/2005	29	19NE ou NP	0NE 0NP
Lin	(135)	01/2006	55	15NE	5NE
Mac Kenna	(149)	10/2008	19	2NE	0NE
Brody	(150)	10/2008	50	2NE 1NP	3NE
Velanovich	(151)	10/2008	42	6NE	1NE

NE = Nutrition entérale
NP = Nutrition parentérale

Tableau 12 : Evolution des besoins en alimentation artificielle

Mason (121) rapporte à ce titre des résultats éloquents puisque dans sa série 45 % des sujets affichaient une perte pondérale d'au moins 4,5 kg (*Figure 33*) et 2/3 des sujets dépendaient d'une alimentation artificielle. Le gain pondéral significatif était associé à un arrêt des supports nutritionnels à 20 mois de suivi en moyenne chez la totalité des sujets qu'ils souffrent de gastroparésie diabétique ou idiopathique.

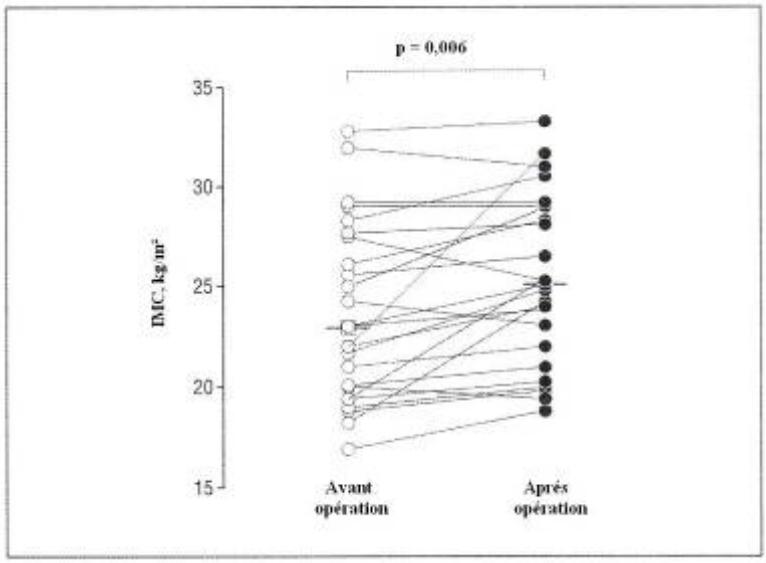


Figure 33 : Evolution de l'indice de masse corporel (IMC) à 20 mois en moyenne dans la série de Mason (D'après 121)

Ces données semblent indiquer l'intérêt de cette technique chez les sujets les plus sévèrement atteints du fait de leur gastroparésie.

ε) Equilibre métabolique : HbA1c

Peu de séries se sont intéressées précisément à l'aspect métabolique des individus diabétiques (*Tableau 13*).
La première étude ayant évalué le devenir métabolique des sujets diabétiques est celle publiée par Forster en 2003 (124). De façon tout à fait intéressante, il a été noté une réduction de l'HbA1c dès 6 mois de traitement. Cette réduction est encore plus nette après un an de neuromodulation (-1,3 % en moyenne par rapport à l'inclusion, $p < 0,05$). Certes l'HbA1c restait élevée mais chez ces sujets en échec thérapeutique, le plus souvent depuis de nombreuses années, cette amélioration peut être considérée comme remarquable.
Par la suite, deux séries ont porté sur l'évaluation de la stimulation électrique gastrique dans des populations exclusivement diabétiques (125, 142). Après 12 mois de stimulation, les patients ont diminué leurs HbA1c de respectivement -1,0 et -2,2%.
Une série publiée par Lin en 2006 (135) possède désormais un recul de 3 ans et confirme l'amélioration statistiquement significative de l'HbA1c au long cours.

Etudes			HbA1c initiale	6 mois	12 mois	36 mois	Différence vs initiale		
							6 mois	12 mois	36 mois
Forster	(124)	2003	9,8%	9,0%	8,5%	-	-0,8	-1,3 *	-
Lin	(125)	2004	9,4%	8,7%	8,4%	-	-0,7	-1,0 *	-
Van Der Voort	(142)	2005	8,7%	6,2%	6,5%	-	-2,5 #	-2,2 #	-
Lin	(135)	2006	9,5%	-	8,4%	7,9%	-	-1,1 *	-1,6 *

* $p < 0,05$
# $p < 0,01$

Tableau 13 : Evolution de l'HbA1c après neuromodulation chez les sujets diabétiques

Récemment, Brody (150) signale toutefois que les individus diabétiques de sa série n'ont pas amélioré leur HbA1c. Cependant, il ne fournit pas les données chiffrées concernant cet élément au sein de sa publication.

Au-delà du soulagement symptomatique, cette thérapeutique semble néanmoins offrir une réelle perspective métabolique chez des sujets diabétiques considérés comme étant en échec thérapeutique.

ζ) Traitements médicamenteux associés

Si le caractère réfractaire est bien souvent un critère nécessaire pour inclure les sujets au sein des études, les données concernant les prises d'antiémétiques et de prokinétiques ne sont que très rarement détaillées dans les séries publiées. Dans les études où cela est précisé (116, 135, 143), près de la moitié des sujets consommaient une ou plusieurs classes médicamenteuses à l'inclusion et dans tous les cas, les traitements étaient significativement moins nombreux après stimulation électrique gastrique comme cela est illustré par la figure ci-après (*Figure 34*) illustrant les résultats de l'étude GEMS.

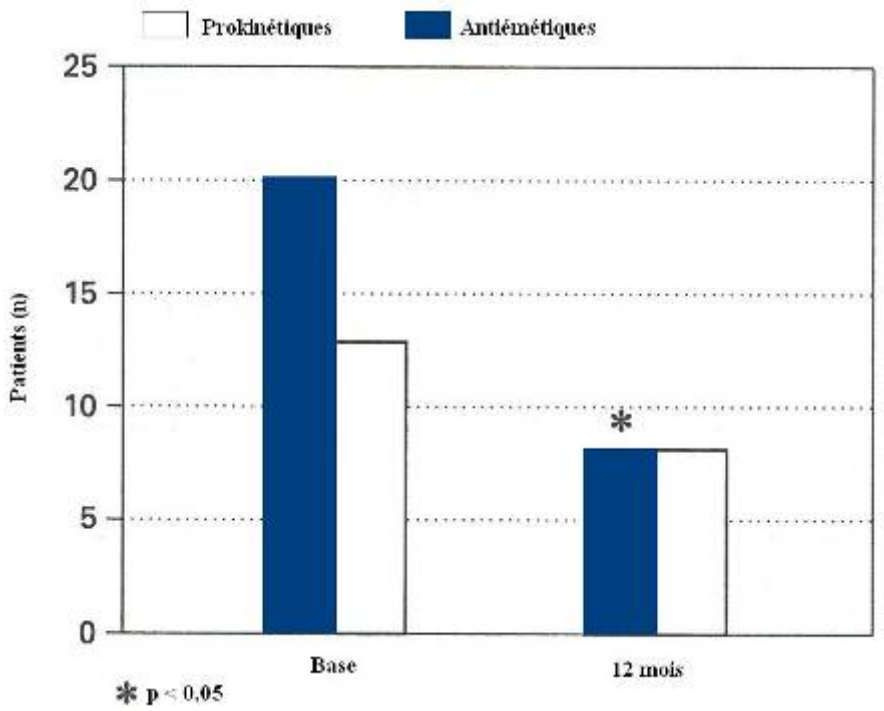


Figure 34 : Evolution de la consommation de prokinétiques et antiémétiques dans l'étude GEMS (D'après 116)

Concernant ce paramètre, l'étude de Lin (143), est intéressante car elle a évalué le devenir en termes de symptômes des patients implantés avec un dispositif Enterra selon qu'ils aient ou non arrêté leurs traitements prokinétiques. Dans les deux cas, la diminution des symptômes après un an de neuromodulation gastrique était statistiquement significative mais il est toutefois constaté une plus grande efficacité de la neuromodulation seule par rapport à sa combinaison avec les agents prokinétiques et/ou antiémétiques. Il explique cette constatation par le fait que les patients ayant diminué ou arrêté leurs traitements médicamenteux avaient probablement une gastroparésie moins sévère ou une meilleure réponse aux paramètres de neuromodulation.

η) Considérations économiques

Peu d'auteurs se sont réellement intéressés à l'aspect économique de la neuromodulation. Pourtant, les patients atteints de formes réfractaires de gastroparésie nécessitent de fréquentes hospitalisations avec un coût majeur pour la société. Evaluer les aspects médico-économiques du traitement par stimulation électrique gastrique semble donc être de la plus grande importance au vu du contexte médico-économique actuel.
En 2005, Cutts (147) a pour la première fois publié des données évaluant précisément l'aspect économique de la prise en charge thérapeutique des patients souffrant de gastroparésies réfractaires.

Il a ainsi comparé sur plus de 3 ans 9 sujets implantés avec un stimulateur gastrique (Groupe GES) à 9 sujets bénéficiant d'une prise en charge médicale intensive (Groupe MED). La prise en charge médicale intensive consistait en un programme de soins ambulatoires soutenu incluant : une évaluation par une équipe multidisciplinaire (médecin hépato-gastro-entérologue, médecin psychiatre, infirmier, médecin nutritionniste, médecin rééducateur et assistant social). Des examens biologiques étaient également répétés permettant l'évaluation des statuts nutritionnels et hydro-électrolytiques. Les consultations se faisaient avec un rythme régulier soutenu (2 à 3 fois par semaine) et la prise en charge consistait selon les nécessités en une hydratation intraveineuse, l'administration d'antiémétiques, d'analgésiques et de prokinétiques par voie orale ou intraveineuse. Pour évaluer les coûts des soins des patients, toutes les charges ont été additionnées (hospitalisations, médicaments, supports nutritionnels, soins délivrés incluant le coût du dispositif de neuromodulation gastrique) pour chacune des 3 années de suivi.
La période de suivi de 3 ans a commencé immédiatement après implantation du dispositif pour le groupe GES (la première année a donc inclus le coût de ce dernier et de son implantation) et après inclusion dans le programme de suivi ambulatoire pour le groupe MED.
Les coûts annuels de chaque année après inclusion ont ensuite été comparés aux coûts avant inclusion (*Tableau 14*).

Coûts annuels ($)	An -1	An 1	An 2	An 3
Groupe GES	83700 (±27900)	79200 (±26400)	23700 (±79000)	22100 (±63400)
Groupe MED	80200 (±26700)	85700 (±28600)	71900 (±24000)	63400 (±22400)

Tableau 14 : Evolution des coûts annuels dans les groupes MED et GES dans la série de Cutts (147)

Avant traitement par neuromodulation gastrique les coûts entre les deux groupes n'étaient pas significativement différents.
Pour le groupe GES, les coûts ont significativement diminué au cours du temps alors que cela n'était pas le cas dans le groupe MED où il existait une diminution mais qui n'était pas significativement différente par rapport aux coûts avant inclusion. Ainsi après 3 ans, le coût du traitement pour le groupe GES est en moyenne 41300 Dollars moindre que pour le groupe MED. Il faut toutefois souligner que 3 patients de la série MED sont décédés au cours du suivi du fait de complications reliées aux voies d'abord nutritionnelles.
L'auteur a par ailleurs évalué les durées d'hospitalisation. Dans les deux groupes, celles-ci étaient significativement diminuées passant de 36,4 jours en

moyenne dans le groupe MED avant inclusion à 2,76 jours en moyenne la troisième année de suivi et de 35,6 jours en moyenne dans le groupe GES avant inclusion à 6,48 jours. La différence entre les deux groupes n'était pas significative.
Cette étude laisse donc entrevoir un possible gain financier pour ces sujets souffrant de formes réfractaires de gastroparésies.

Lin (143), constatait par ailleurs lui aussi une diminution significative des jours d'hospitalisation passant de 50 ± 10 jours par an (0-220) avant inclusion à 14 ± 3 jours par an (0-69) après un an de traitement par stimulation électrique gastrique. Les hospitalisations avant implantation étaient dues principalement aux symptômes invalidants de nausées et de vomissements. Après implantation, les hospitalisations étaient dues à des problèmes d'équilibration glycémique chez les diabétiques, à quelques récurrences de nausées et de vomissements, aux complications des sondes d'alimentation et à des problèmes d'infection ou de blessures au niveau du site de générateur de pulses.
Dans l'étude qu'il a publiée ultérieurement (135), Lin confirme les données ci-dessus. En effet, le nombre médian de jours d'hospitalisation avant neuromodulation gastrique est de 31 jours (0-252). Dans les suites, à la fois en analyse per-protocole et en analyse en intention de traiter, les jours d'hospitalisation étaient significativement réduits avec un bénéfice qui semble maintenu au-delà de 3 ans puisque pour les 35 patients où il existait des données de suivi à 3 ans, les hospitalisations étaient diminuées à 14 jours par an (0-69). 29 % des patients n'avaient aucune admission après un an de neuromodulation gastrique. Pour ces mêmes sujets, au cours de la dernière année de suivi, la moyenne des jours d'hospitalisation n'est plus que de 6 jours par an (0-90) et 69 % des patients n'avaient aucune admission.
Ainsi, cette thérapeutique, certes initialement coûteuse permet probablement au-delà de la première année une nette diminution de la consommation sanitaire. Ceci doit être conforté à plus grande échelle lors d'études contrôlées.

e) Complications et effets indésirables

Les sujets atteints de gastroparésie sont volontiers fragiles. C'est particulièrement le cas des sujets ayant un diabète de longue durée d'évolution avec complications multiples.
La complication la plus fréquemment attribuée au dispositif est l'infection de la poche d'implantation touchant en moyenne environ 10 % des sujets (*Tableau 15*).

Etudes			Nombre de sujets inclus	Nombre d'infections (%)
Forster	(122)	12/2001	25	3 (12%)
Abell	(116)	08/2002	38	4 (11%)
Abell	(117)	08/2003	33	2 (6%)
Lin	(125)	05/2004	48	3 (6%)
Lin	(135)	01/2006	55	4 (7%)
Anand	(148)	02/2007	156	7 (4%)

Tableau 15 : Complications infectieuses dans les différentes séries

Les sujets diabétiques sont a priori plus à risque par rapport à ce type de complications (122). Les auteurs proposaient volontiers l'irrigation de la poche sous-cutanée d'antibiotiques pour limiter le risque infectieux (121). Les séries les plus récentes (149, 150, 151) ne rapportent toutefois pas de complications infectieuses, possiblement du fait de l'évolution des techniques opératoires et de l'emploi plus systématique de l'antibioprophylaxie.

Les autres complications notables imputables au dispositif signalées sont :
- Une désactivation par inadvertance par des domaines magnétiques. Ces incidents survenaient avec le générateur de pulses Medtronic 7424. Le dispositif 7425 qui a remplacé celui-ci n'occasionne plus ce type d'ennui (116).
- Une perforation gastrique par les électrodes du dispositif (117, 121, 151). Le cas index a été publié par Becker en 2004 (156).
- Un inconfort du fait de la migration du générateur de pulses ayant nécessité une intervention pour repositionner et refixer le dispositif (117, 121, 126, 149, 150).
- Un volvulus du grêle ayant conduit à une résection partielle grêlique (125, 135).
- Une explantation du stimulateur pour érosion cutanée après traumatisme pariétal abdominal (126).
- Un hématome de la poche d'implantation du dispositif (151).

Anand (148) qui a publié à ce jour la plus vaste série de patients implantés retrouve 7,1 % de cas d'explantation dont environ 2/3 des cas pour infection et 1/3 des cas pour des raisons techniques. La plupart des patients ont cependant pu être réimplantés avec succès dans les suites.
Récemment, Liu (157) a publié deux cas d'érosions des électrodes gastriques survenues de façon relativement tardive 16 et 21 mois après implantation. Il conclut qu'il s'agit d'une complication peu fréquente ayant lieu plusieurs mois après l'implantation. Ainsi, chaque patient ayant une infection tardive ou un dysfonctionnement du dispositif de neuromodulation gastrique devrait bénéficier

d'une évaluation complète à la recherche d'une potentielle érosion des électrodes. Les investigations indiquées en première intention sont un abdomen sans préparation, une vérification de l'impédance des électrodes et une gastroscopie. Les électrodes érodées peuvent être retirées en toute sécurité et replacées par laparoscopie.
De nombreux autres effets indésirables (évènements cardiovasculaires, complications liées à une transplantation d'organes…) ont été constatés au cours du suivi après implantation. Ceux-ci surviennent volontiers chez des sujets particulièrement fragiles et sont selon les auteurs non directement imputables au dispositif de neuromodulation (116, 121, 122, 125, 135, 148, 151).
Ainsi, au vu de ces données et des éléments bénéfiques précédemment détaillés, il apparaît que cette technologie semble être une thérapeutique prometteuse pour des patients sévèrement atteints sans espoir thérapeutique autre par ailleurs.

2) Autres effets de la neuromodulation gastrique : au-delà du contrôle de la gastroparésie diabétique

Nous reprenons ici quelques études ayant souligné des points intéressants concernant l'application et les modalités du traitement par neuromodulation gastrique.

a) La possibilité ultérieure de transplantations rénales et/ou pancréatiques

De Csepel (158) rapporte en 2006 le cas de 2 sujets qui présentaient une insuffisance rénale terminale pour laquelle ils étaient auparavant des candidats inacceptables pour la transplantation rénale. En effet, en raison d'une gastroparésie réfractaire, les sujets étaient sévèrement malnutris. Par ailleurs du fait des vomissements répétés, la tolérance des immunosuppresseurs n'était pas possible. Dans ce contexte, ils ont bénéficié de l'implantation de dispositifs de neuromodulation gastrique. Compte-tenu de l'efficacité majeure de la mise en place des dispositifs sur les symptômes digestifs de ces deux patients, chacun d'entre eux a pu subir moins de deux ans après l'implantation du stimulateur une transplantation rénale avec succès.
Ainsi, cette option thérapeutique semble pouvoir être proposée pour les patients chez qui il existe une forme réfractaire de gastroparésie qui empêcherait l'absorption des immunosuppresseurs, conduisant ainsi le patient au risque de rejet du greffon.

b) Etude de l'effet de la neuromodulation gastrique sur la fonction pancréatique exocrine

De façon originale, Luo (146), a étudié l'effet de la neuromodulation gastrique sur la fonction pancréatique exocrine des sujets atteints de gastroparésie. De façon intéressante, il a constaté que les niveaux d'élastase fécale étaient plus élevés lorsque le dispositif de neuromodulation gastrique était activé que lorsqu'il ne l'était pas. L'élastase fécale était par ailleurs plus basse chez les sujets non implantés souffrant de gastroparésie (réfractaire au traitement médical ou non) en comparaison par rapport aux individus sains.
Par ailleurs, le niveau post-prandial du polypeptide pancréatique était plus élevé lorsque le dispositif était activé. De plus, lorsque le dispositif fonctionnait, il était noté un pourcentage plus bas de variation de la fréquence cardiaque associé à un score total de symptômes plus bas.
Il est ainsi conclu par l'auteur que le dispositif améliorerait le relargage pancréatique exocrine et le contrôle autonome. Cette étude est la seule à avoir étudié le rôle de la neuromodulation gastrique dans le traitement de l'insuffisance pancréatique possiblement associée à la gastroparésie.

c) La question des bons répondeurs à la technique de neuromodulation

Depuis l'avènement de la laparoscopie, la technique de neuromodulation gastrique apparaît comme une approche relativement moins invasive. Il n'en demeure pas moins qu'implanter un dispositif coûteux et exposer le sujet à un risque non nul de complications (en particulier infectieuses) justifie que la gastroparésie soit effectivement réfractaire aux autres options thérapeutiques. Cependant, on sait que le succès, bien que fréquent ne concerne pas 100 % des implantés et il semble par conséquent indispensable d'essayer de trouver des moyens de sélectionner les sujets qui tireront un bénéfice par rapport à cette nouvelle possibilité thérapeutique.
Plusieurs options non validées à ce jour sont proposées dans la littérature sur ce sujet.

α) L'intérêt de la stimulation temporaire

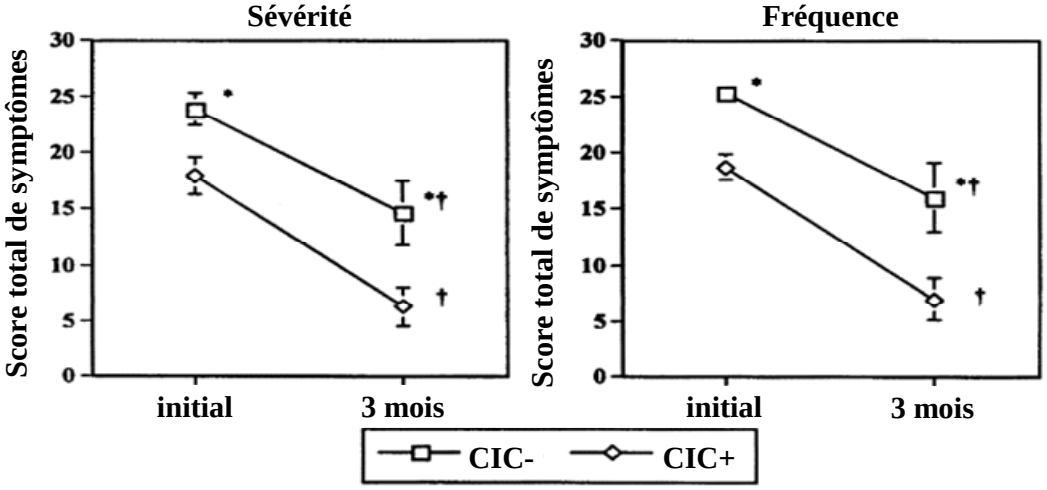
Dans le cas index de Familoni (115), un dispositif transitoire a été utilisé : deux électrodes modifiées de scalp fœtal ont été mises en place via une gastrostomie percutanée préexistante et ancrées au niveau de la muqueuse de la petite courbure (la grande courbure n'étant pas accessible par cette technique). Ces électrodes ont été employées pour stimuler et enregistrer l'activité électrique. Constatant une réponse favorable avec ce dispositif, il avait implanté d'autres

électrodes par laparotomie ayant permis la réalisation d'une stimulation gastrique pendant 12 mois.
Dans l'étude GEMS (116), 38 patients hautement symptomatiques avec gastroparésie réfractaire au traitement médical ont initialement été inclus et ont reçu une stimulation temporaire via des électrodes percutanées pendant 2 à 4 semaines. Celles-ci étaient connectées à un dispositif externe générant les impulsions. Sur la base d'une amélioration significative de leurs nausées et de leurs vomissements, 33 patients ont été considérés comme répondeurs à la technique et ont été implantés avec le dispositif permanent Enterra.
En 2005, Ayinala (159) a comparé la mise en place d'électrodes temporaires de stimulation électrique gastrique endoscopiquement ou via une sonde de gastrostomie percutanée. Il a ensuite évalué l'utilisation temporaire et l'implantation définitive du neuromodulateur gastrique. Sur les 20 patients ayant reçu le dispositif temporaire (6 via des électrodes placées endoscopiquement et 14 via des électrodes placées par le biais d'une gastrostomie percutanée), 13 ont ensuite bénéficié de l'implantation d'un dispositif définitif. La stimulation électrique gastrique temporaire était souvent réalisée chez des sujets trop sévèrement atteints pour pouvoir bénéficier d'une chirurgie ouverte ou encore chez des sujets en attente d'un stimulateur gastrique électrique définitif en raison de problèmes de prise en charge des frais sanitaires.
Au vu des résultats de cette série, la mise en place des électrodes via une endoscopie ou une gastrostomie endoscopique percutanée apparaît comme étant une solution sûre et efficace. L'amélioration symptomatique à court terme est prédictive de la réponse à la neuromodulation gastrique permanente. Il a cependant été noté que la technique via la gastrostomie endoscopique permanente est techniquement plus aisée.
Il est ainsi conclu que la stimulation électrique gastrique temporaire pourrait être utilisée pour sélectionner les patients répondeurs qui pourraient bénéficier de l'implantation d'un stimulateur permanent.
De façon plus récente, Elfvin (160), a décrit une nouvelle technique d'implantation des électrodes sur des modèles animaux puis sur des sujets humains. Il a développé un principe pour l'implantation percutanée des électrodes. Les fils ont été construits de telle sorte que leur extrémité peut être accrochée à la sous-muqueuse gastrique sous contrôle gastroscopique. Les sujets évalués par cette technique étaient adressés pour nausées et vomissements dans des contextes d'indication non établies de la neuromodulation gastrique (pseudo-obstruction intestinale chronique, dyspepsie fonctionnelle sans gastroparésie). Aucune perforation de la muqueuse gastrique ou autre complication n'a été notée. Cette technique ne nécessite pas d'anesthésie générale. Le temps requis pour l'implantation est inférieur à 20 minutes chez les 3 patients implantés même pour un des patients dont l'anatomie était compliquée. Cette technique de positionnement semble également intéressante de part la possibilité de réalisation d'enregistrements électrogastrographiques.

Ainsi, l'implantation peut être réalisée en utilisant une procédure ambulatoire et ce principe pourrait améliorer la sélection des patients éligibles pour la neuromodulation gastrique mais aussi ouvrir de nouvelles voies pour étudier la physiopathologie de la motilité gastrique.

β) Les cellules de Cajal et la réponse à la neuromodulation gastrique

De façon originale, Forster (51), a eu l'idée de pratiquer des biopsies de l'aire pacemaker gastrique où se trouvent les cellules de Cajal chez des sujets atteints par une gastroparésie réfractaire au traitement médical et qui étaient traités par neuromodulation gastrique depuis au moins 3 mois. Tous les sujets avaient bénéficié d'une biopsie de toute l'épaisseur de la paroi gastrique dans la zone pacemaker au cours de la chirurgie d'implantation. 14 individus ont été étudiés (dont 9 ayant une gastroparésie d'étiologie idiopathique) et un enregistrement électrogastrographique a été effectué à distance de la chirurgie. Il est constaté que les cellules interstitielles de Cajal étaient absentes chez un certain nombre de sujets (jusque 1/3) avec gastroparésies idiopathiques ou diabétiques et l'absence de ces cellules était associée à des anomalies de vagues lentes gastriques, à des symptômes digestifs plus invalidants et à une amélioration moindre avec la technique de neuromodulation gastrique (*Figure 35*).



CIC = Cellules Interstitielles de Cajal

*** p<0,05 CIC+ *vs* CIC-**

† p<0,05 à 3 mois *vs* initial

Figure 35 : Relation entre la sévérité et la fréquence des symptômes gastro-intestinaux, le degré de déplétion en cellules de Cajal et l'efficacité à 3 mois de la neuromodulation gastrique (D'après 51)

Ainsi, les biopsies pourraient également permettre de mieux sélectionner les patients susceptibles d'évoluer favorablement avec le traitement par neuromodulation gastrique. Les patients ayant peu ou pas de cellules de Cajal seraient peut-être des candidats à d'autre techniques de stimulation gastrique telles que par exemple des techniques de pacing gastrique.

γ) Les facteurs cliniques prédictifs de réponse favorable au traitement

Récemment, Maranki (161) a tenté de déterminer les facteurs associés à une réponse favorable à la thérapie Enterra. Les données étaient disponibles pour 28 patients implantés qui avaient un suivi moyen de 148 jours. Le GCSI ainsi que des questions additionnelles concernant la douleur abdominale et la réponse clinique globale ont été employés.
Une amélioration clinique a été notée chez 50 % des sujets de cette série et trois paramètres étaient associés à une réponse plus favorable :
- L'étiologie diabétique plutôt que idiopathique
- Les nausées et vomissements en symptômes principaux plutôt que les douleurs abdominales
- L'indépendance par rapport aux analgésiques opiacés avant l'implantation du stimulateur.

Ainsi la prise en compte de ces 3 facteurs pourrait permettre une meilleure sélection des candidats à la technique de neuromodulation gastrique.
Récemment, Brody (150) note que les patients se présentant avec des douleurs abdominales sont moins à même de bénéficier de cette option thérapeutique.
Velanovich (151) souligne lui aussi l'importance d'identifier les non-répondeurs prévisibles à la technique de neuromodulation gastrique. Dans sa série, il note également que les sujets présentant principalement des nausées et vomissements sont volontiers davantage contrôlés que ceux ayant majoritairement des ballonnements et de douleurs abdominales.

d) Améliorer la réponse à la stimulation gastrique électrique : à propos d'un algorithme énergétique

En 2006, Abidi (155) a publié une étude qui s'intéresse aux sujets ne répondant pas de façon optimale aux paramètres initiaux de stimulation gastrique. 22 patients implantés ont ainsi été analysés (12 avaient une gastroparésie d'étiologie idiopathique, 4 diabétique et 6 post-chirurgicale).
Il a ainsi évalué la relation entre symptômes gastro-intestinaux et paramètres de stimulation. Ces 22 patients faisaient partie d'une plus vaste cohorte de 200 sujets implantés. En cas de non réponse ou de réponse insuffisante aux

paramètres de neuromodulation au-delà de 3 mois, il a été proposé un algorithme (*Figure 36*) pour changer les paramètres de neuromodulation chez les patients non répondeurs. Tous les patients ont utilisé le même algorithme et les changements ont été faits selon l'ordre spécifié ci-dessous.

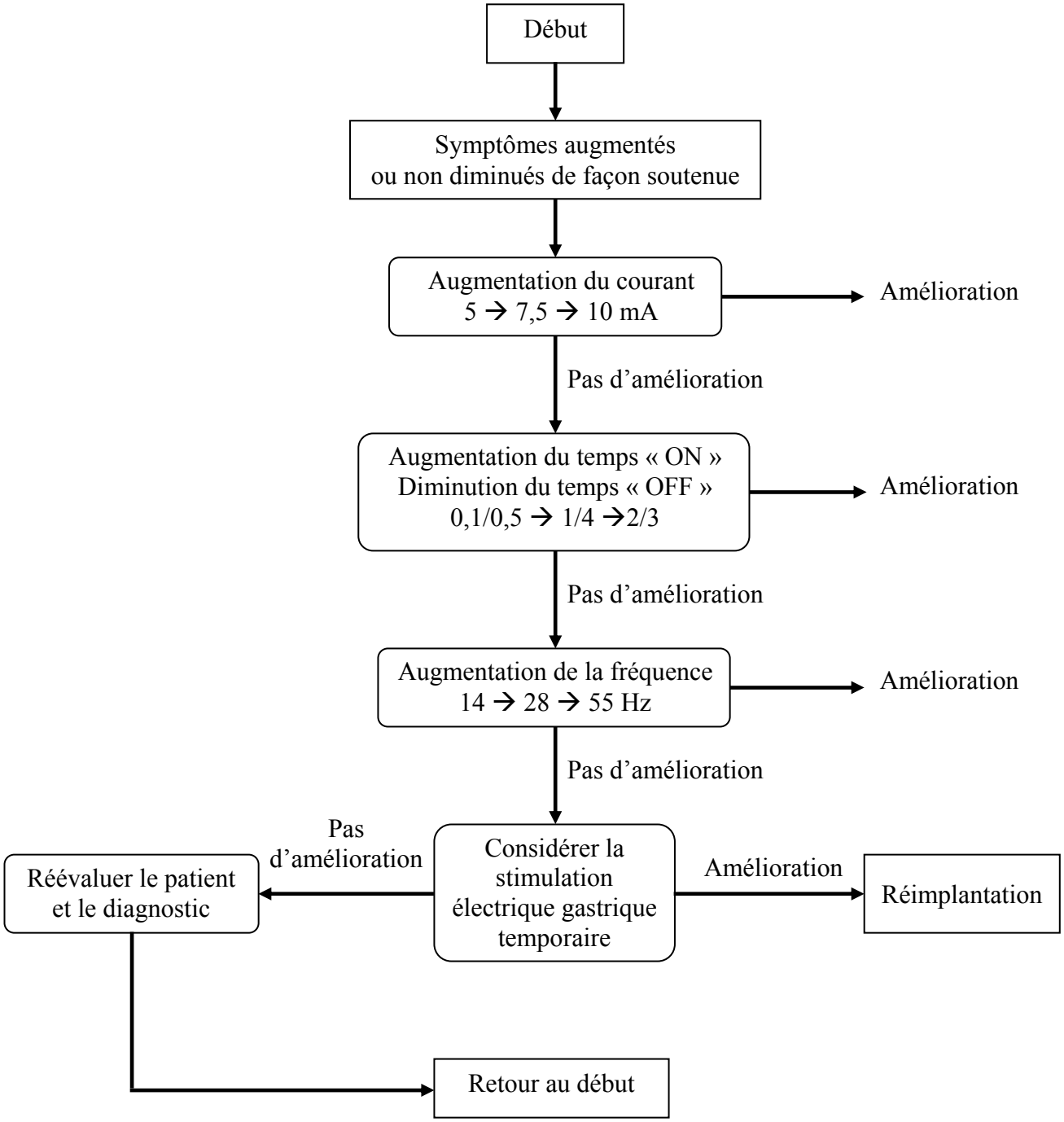


Figure 36 : Algorithme utilisé pour obtenir une amélioration symptomatique chez les patients initialement non répondeurs à la neuromodulation gastrique (D'après 155)

En utilisant cet algorithme, 18 patients sur les 22 ont obtenu au moins 50 % d'amélioration des symptômes par rapport à l'état basal. Aucun patient n'a aggravé ses symptômes du fait des changements effectués avec l'algorithme. Toutefois, environ 10 % des patients ne se sont pas améliorés quelque soient les changements effectués. Les auteurs recommandent donc l'utilisation de cet algorithme avant d'abandonner la stimulation électrique gastrique chez un sujet non répondeur aux paramètres initiaux.
Récemment, Velanovich (151) nous fait part d'une approche relativement originale. Les sujets implantés de sa série ont été évalués de façon très rapprochée en période post-opératoire. La réponse en termes de symptômes était évaluée toutes les 2 à 4 semaines. Si la réponse était jugée insuffisante, les constantes de neuromodulation étaient ajustées comme cela est défini dans l'algorithme d'Abidi. Ces ajustements étaient répétés jusqu'à ce que le patient soit soulagé ou jusqu'à ce que les niveaux des constantes soient à leur seuil maximal. En l'absence d'effet le dispositif était inactivé et si l'état clinique restait similaire après désactivation, on proposait aux sujets l'explantation du dispositif. Sur les 11 sujets non répondeurs des 50 de la série, 5 ont subi l'explantation du dispositif. Cette approche est assez novatrice puisque jusqu'alors la plupart des auteurs proposaient d'attendre plusieurs mois voire jusqu'un an avant de conclure que les sujets étaient non-répondeurs aux paramètres initiaux. La réponse avec cette approche est plus rapide, généralement quelques semaines suffisent. La limite évoquée est que le recours à des paramètres de stimulation plus énergétiques raccourcit la durée de vie de la batterie. Néanmoins, les patients répondeurs chez qui il a été tenté de diminuer les constantes de neuromodulation pour préserver la batterie ont rapidement affiché une nouvelle aggravation de leurs symptômes.

Il serait idéal de réaliser un essai randomisé pour tenter de valider cette approche algorithmique.

e) Le futur de la neuromodulation gastrique

α) Indication de la thérapie Enterra TM dans les gastroparésies post-transplantation cardiaques et/ou pulmonaires

En 2004, Yiannopoulos (127) décrit le premier cas de sujet transplanté pulmonaire ayant bénéficié de l'implantation d'un neuromodulateur gastrique. Dix semaines après transplantation pulmonaire réussie, le sujet ne pouvait plus tolérer aucun apport oral en raison de symptômes sévères de nausées, vomissements, satiété précoce et douleurs abdominales. Il affichait une perte pondérale de plus de 15 kg. En l'absence d'amélioration nette malgré une nutrition entérale par jéjunostomie, il a bénéficié de l'implantation d'un

stimulateur électrique gastrique 6 mois après la transplantation pulmonaire. Ceci a permis de soulager rapidement ses symptômes et de restaurer une alimentation normale.
Tout récemment, Filichia (162), a rapporté les données concernant trois sujets ayant bénéficié de la technique de neuromodulation gastrique dans le cadre de gastroparésies post-transplantation pulmonaires et transplantation cardio-pulmonaires. L'évolution de ces sujets a été comparée à celle d'autres sujets implantés en raison de gastroparésies diabétiques ou idiopathiques. Il a rapporté chez ces sujets une amélioration de la qualité de vie, des nausées, des vomissements, de la satiété précoce, de l'appétit et des douleurs abdominales. Les améliorations symptomatiques étaient toutefois statistiquement non significatives probablement en raison de l'effectif réduit de l'étude.
Très récemment, Filichia (163) a publié le cas d'un sujet ayant bénéficié dans le même temps d'une implantation d'un dispositif de neuromodulation gastrique et d'une fundoplicature de Nissen. Dans les suites d'une transplantation pulmonaire réussie, le sujet avait en effet développé une gastroparésie réfractaire et un reflux gastro-œsophagien sévère. Les suites de ces deux interventions ont été favorables avec une évolution clinique tout à fait satisfaisante.

Ces résultats apparaissent donc encourageants. En effet, la gastroparésie post-transplantation est particulièrement problématique par rapport au risque de non absorption des traitements immunosuppresseurs et par conséquent au risque de rejet. Cette nouvelle perspective thérapeutique semble donc être une option raisonnable pour les patients souffrant de gastroparésies après transplantation d'organes.

β) Intérêt de la neuromodulation gastrique chez les sujets souffrant de nausées et de vomissements avec absence de retard de vidange gastrique

En 2007, l'équipe française du CHU de Rouen (130), a publié les résultats de la première série française de sujets implantés. L'originalité de cette étude prospective repose sur le fait que la moitié des sujets implantés souffraient de nausées et de vomissements en l'absence de retard de vidange gastrique. L'évolution de ces sujets a été comparée à celle de sujets souffrant de nausées et/ou de vomissements réfractaires attribués à un retard de vidange gastrique objectivé par scintigraphie gastrique ou test respiratoire. Il s'avère que 6 mois après le début de la stimulation, les symptômes gastro-intestinaux évalués par le questionnaire GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index) et les scores de nausées et vomissements étaient significativement améliorés dans les 2 groupes de sujets.

Le postulat de cette étude était que les différentes séries publiées rapportaient le plus souvent l'absence de lien entre l'amélioration des symptômes digestifs et l'amélioration de la vidange gastrique. Ces résultats préliminaires suggèrent que la stimulation électrique gastrique haute fréquence pourrait être un traitement efficace pour traiter les nausées et vomissements sévères que la vidange gastrique soit ou non retardée.

γ) L'avènement de la chirurgie robotique appliquée à la neuromodulation gastrique

La chirurgie robotique connaît actuellement un essor important. Gould (164) a rapporté l'an passé les données concernant 7 sujets implantés par voie robotique pour l'implantation de dispositifs de neuromodulation gastrique. Ces derniers ont été comparés à 15 sujets implantés par laparoscopie. Ce type d'approche pour l'implantation des électrodes de neuromodulation gastrique apparaît faisable et sûre. Comparativement aux techniques laparoscopiques standards, l'insertion est plus précise et l'accrochage des fils peut être accompli plus efficacement et plus confortablement via les techniques robotiques. Les perforations muqueuses gastriques au premier passage des électrodes sont moindres et il n'y a pas d'allongement du temps opératoire global. Le suivi de ces patients à long terme apparaît toutefois nécessaire pour évaluer si cette technique procure des avantages cliniques significatifs pour les patients.

δ) Intérêt de la thérapie Enterra TM chez les enfants souffrant de nausées et de vomissements réfractaires

Récemment, Islam (165) a publié la première série pédiatrique d'implantation de dispositifs de neuromodulation. Les 9 enfants implantés étaient âgés de 8 à 17 ans et 8 des sujets étaient de sexe féminin. Les enfants souffraient de nausées et de vomissements réfractaires. Ils n'avaient pas tous une vidange gastrique retardée. L'étiologie des symptômes était le plus souvent idiopathique avec une survenue dans les suites d'une infection virale chez 3 sujets. Un enfant avait une gastroparésie post-chirurgicale.
Après mise en place d'un dispositif temporaire, l'amélioration symptomatique a été notable chez les 9 enfants, conduisant à la mise en place d'un dispositif permanent de même nature que celui utilisé chez les adultes. Dans cette série l'amélioration des nausées, des vomissements et des scores totaux de symptômes était significative. A signaler que les 5 derniers enfants implantés de la série ont bénéficié de biopsies gastriques et que l'absence de cellules interstitielles de Cajal était associée à une évolution moins favorable.

Les enfants de cette série étaient sévèrement touchés avec nécessité d'hospitalisations itératives, déscolarisation et le plus souvent complications nutritionnelles. Cette étude offre une perspective nouvelle en pédiatrie chez les enfants souffrant de nausées et de vomissements réfractaires. Il est toutefois nécessaire de disposer de données à plus long terme.

IV. Etude de la prévalence de la gastroparésie diabétique au CHU de Nancy

La gastroparésie est, comme nous l'avons vu, relativement fréquente en particulier chez les sujets ayant un diabète de longue durée d'évolution.
Une étude a été menée au CHU de Nancy ayant pour objet d'estimer la prévalence de la gastroparésie diabétique asymptomatique chez les sujets présentant un déséquilibre glycémique persistant malgré un traitement insulinique intensifié.
Les patients ont été sélectionnés sur les critères suivants :

1) Diabète de type 1 ou 2 évoluant depuis plus de 20 ans
2) Equilibre glycémique médiocre : HbA1C > 7% et fréquentes hypoglycémies post-prandiales
3) Absence de signes cliniques évidents de gastroparésie

Les patients ont été sélectionnés parmi la population de sujets suivis régulièrement dans le service de diabétologie du CHU de Nancy.
314 patients présentaient les critères d'inclusion définis ci-dessus et ont été suivis sur une période de 6 mois pendant laquelle ils ont bénéficié :
- D'une éducation diabétologique pour renforcer l'ajustement des doses d'insuline et l'autosurveillance glycémique
- D'un suivi diététique
- D'une mesure de l'HbA1c à l'inclusion, à 3 et à 6 mois (*Figure 37*)
- D'une quantification du nombre d'hypoglycémies pendant cette même période (*Figure 38*).

A l'issue de cette période, 36 patients (*Tableau 16*) conservaient les critères d'inclusion énoncés ci-dessus et ont bénéficié d'une scintigraphie de vidange gastrique avec ingestion d'un repas solide radiomarqué standardisé.
Les caractéristiques de ces patients sont présentées ci-dessous.

Type de diabète	31 type 1 (86%)/ 5 type 2 (14%)
Sexe	23 femmes (64%)/ 13 hommes (36%)
Durée du diabète	33,2 ± 8,9 ans
IMC	25,2 ± 5,5 kg/m²
Besoins insuliniques	0,6 ± 0,2 U/kg/J
Type de traitement	31 multi-injections (86%) / 5 pompes portables (14%)

Tableau 16 : Caractéristiques des 36 patients inclus

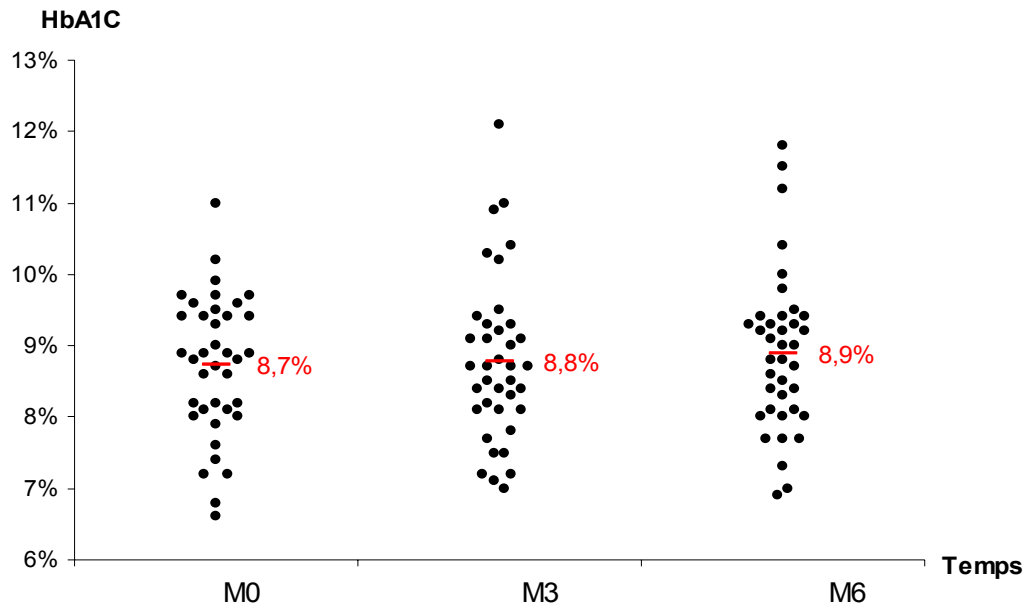


Figure 37 : Evolution de l'HbA1c au cours des 6 mois de suivi des 36 sujets inclus

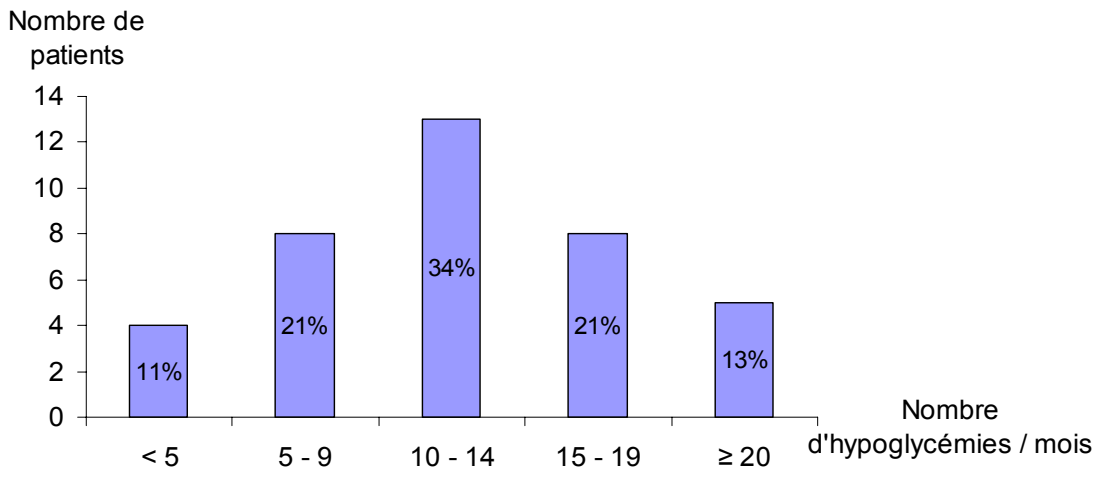


Figure 38 : Nombre d'hypoglycémies chez les 36 sujets inclus

La rétention gastrique scintigraphique moyenne était de 70± 15 % à la deuxième heure et de 39 ± 24% à la 4ème heure. Ainsi selon les critères scintigraphiques définis par Tougas (67), 32 sujets présentaient une gastroparésie sur les 36 patients ayant bénéficié d'un examen scintigraphique dans cette population de diabétiques difficiles à équilibrer au niveau glycémique avec un diabète de longue durée d'évolution le plus souvent multicompliqué. 89 % des sujets présentaient donc une gastroparésie asymptomatique sur des critères de retard de vidange gastrique radiomarquée.

Nous confirmons par cette étude le fait que les symptômes gastro-intestinaux sont mal corrélés aux mesures de vidange gastrique chez les sujets diabétiques. La gastroparésie asymptomatique a une prévalence sous-estimée dans le cadre des diabètes demeurant instables malgré un traitement intensifié : elle doit être suspectée dans cette population de patients.

V. La neuromodulation gastrique dans la prise en charge des gastroparésies diabétiques réfractaires au traitement médical : Etude prospective menée sur 10 patients au CHU de Nancy

Grâce à un financement obtenu par le service de diabétologie du CHU de Nancy dans le cadre des projets innovants de 2003, une étude a pu être menée afin d'évaluer l'intérêt de la neuromodulation gastrique chez des patients souffrant de gastroparésies diabétiques réfractaires au traitement médical.

A) Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle non randomisée.
Les critères d'inclusion étaient les suivants :
- Existence d'une symptomatologie gastro-intestinale haute
- Déséquilibre glycémique chronique objectivé par une HbA1c ≥ 8% et/ou une instabilité glycémique avec des hypoglycémies sévères ou fréquentes
- Dans tous les cas le diagnostic de gastroparésie diabétique était affirmé par une scintigraphie gastrique.

Les patients ont été évalués à l'inclusion, à 3 mois, à 6 mois puis à un an par les différents éléments suivants :
- L'HbA1c était comme habituellement mesurée tous les 3 mois
- L'enregistrement continu du glucose interstitiel était effectué par un CGMS® (Continuous Monitoring Glucose System) sur 72 heures
- Un calendrier permettant la cotation des symptômes gastro-intestinaux (**Annexe 1**)
- Un questionnaire de qualité de vie SF36 (**Annexe 2**) permettant d'évaluer les scores physiques et mentaux
- La scintigraphie gastrique d'un repas solide radiomarqué était également répétée.

1) Recrutement et implantation des patients

Sur la base des critères d'inclusion énoncés ci-dessus, les patients étaient recrutés au sein de la population de patients habituellement suivis au CHU de Nancy dans le service de diabétologie.
Les patients ont bénéficié d'une information orale et écrite sur les bénéfices et risques escomptés de l'implantation du stimulateur électrique gastrique. Une fois les premiers patients implantés, les candidats ultérieurs avaient la possibilité s'ils le souhaitaient de s'entretenir avec les sujets implantés.
Lorsque les patients étaient considérés éligibles à l'inclusion dans l'étude, ils étaient adressés en consultation dans le service de chirurgie générale digestive et endocrinienne du CHU de Nancy auprès du Professeur Laurent Bresler. Les patients étaient alors informés quant à la nature de l'intervention et il était procédé à une évaluation des possibilités opératoires. Les patients bénéficiaient dans les suites d'une consultation d'anesthésiologie.

La laparoscopie est la technique qui été retenue pour l'implantation des patients chaque fois que cela était possible. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, cette technique (*Figure 38*) est moins invasive et le temps de récupération est moindre par rapport à une implantation par laparotomie conventionnelle. Trois trocarts sont nécessaires : le trocart inférieur est employé pour la caméra tandis que les deux autres (supérieurs) sont utilisés pour les instruments chirurgicaux. Un de ces deux trocarts est aussi employé pour l'implantation des électrodes dans l'estomac.

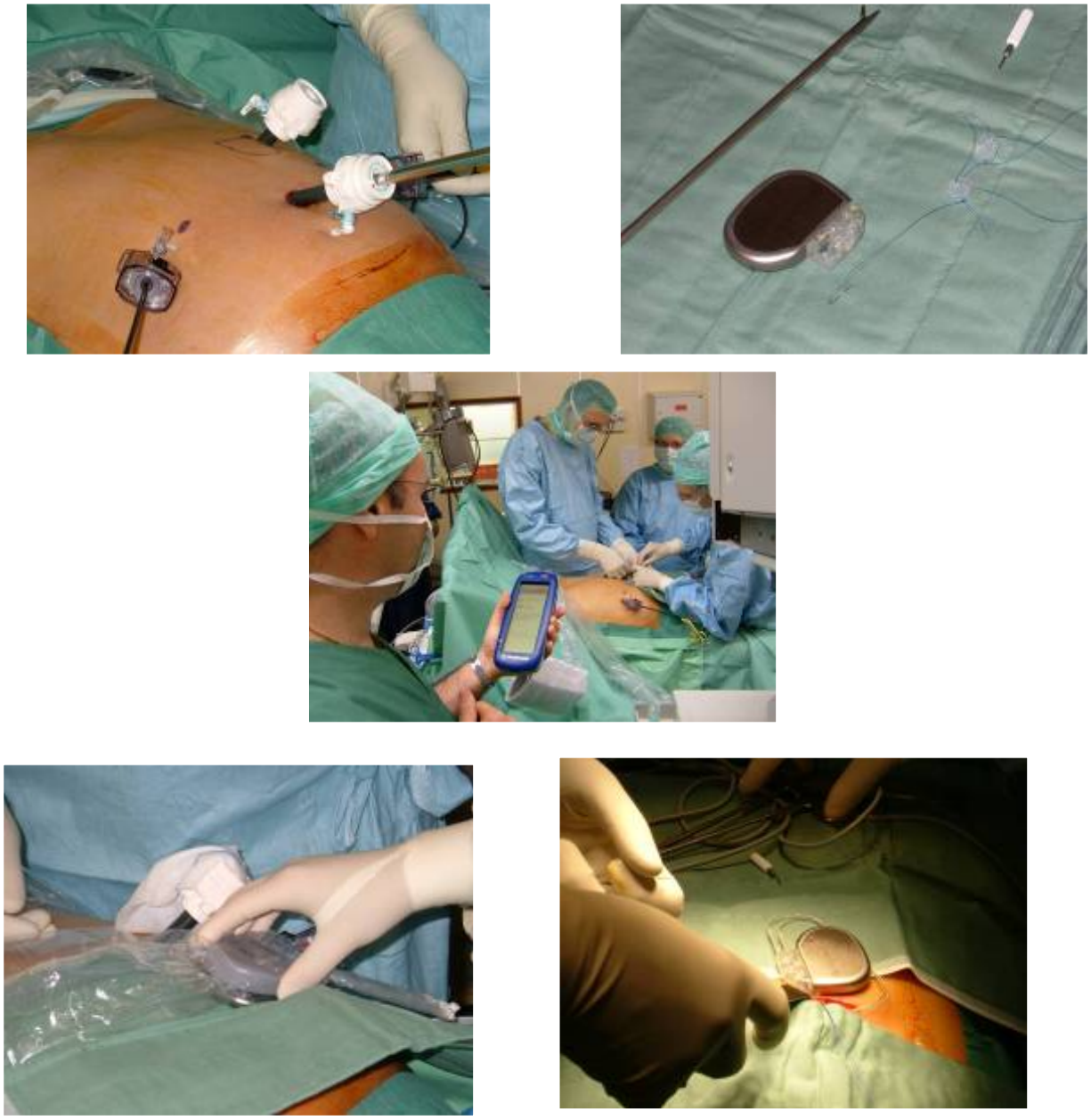


Figure 38 : Grands principes de l'implantation laparoscopique du boîtier de neuromodulation gastrique

Les deux électrodes sont insérées à environ un centimètre d'écart dans la paroi musculaire (musculeuse de l'estomac) de la grande courbure de l'estomac à environ 10 cm du pylore.
Pendant l'implantation des électrodes, les parois internes de l'estomac sont visualisées par endoscopie afin de vérifier que l'aiguille et l'électrode n'ont pas perforé l'estomac. Les électrodes sont fixées au niveau proximal par le système d'ancrage et au niveau distal par un disque de silicone suturé. Pour s'assurer que les électrodes sont bien en place, il est recommandé de vérifier l'impédancemétrie du système (norme 200-800 Ohms) et donc le fonctionnement de l'électrode active à l'aide du programmateur externe. Le neurostimulateur est finalement placé dans une poche sous-cutanée de la paroi abdominale, généralement dans le quart abdominal supérieur.

48 heures après l'intervention, les patients étaient transférés dans le service de diabétologie. Une surveillance clinique (contrôle de la cicatrisation) et métabolique était effectuée de principe sur 72 heures, le patient sortant après 6 jours d'hospitalisation. Un contrôle en consultation entre 2 et 4 semaines était programmé pour évaluation de la symptomatologie digestive, évaluation de l'équilibre glycémique et de la cicatrisation des points de laparoscopie ainsi que de la poche d'implantation du stimulateur. Les visites ultérieures étaient programmées à 3, 6 et 12 mois puis le rythme habituel de suivi du patient était repris.

2) Evaluation de l'efficacité de la thérapeutique

a) L'équilibre métabolique global : HbA1c

Comme cela est recommandé, l'HbA1c était dosée tous les trois mois. A l'inclusion et lors des visites de suivi, les dosages étaient réalisés dans le laboratoire de l'hôpital Jeanne d'Arc du CHU de Nancy. Ainsi, les fluctuations du fait de la variabilité imputable aux techniques de dosage étaient limitées.

b) L'enregistrement continu du glucose interstitiel par capteur glycémique CGMS®

Le CGMS® (Continuous Glucose Monitoring System) (*Figure 39*) est le système de capteur de glucose le plus employé à ce jour. Il est commercialisé par la société Medtronic. Il s'agit d'une technique électro-enzymatique permettant la mesure en continu de la concentration de glucose dans le liquide interstitiel. Après une étape de calibration nécessitant la réalisation d'au moins 4 glycémies capillaires par jour d'enregistrement, le logiciel effectue

rétrospectivement la conversion des données anthropométriques en une estimation de la glycémie. Ce capteur mesure une glycémie toutes les 5 minutes sur une durée totale de 3 jours, nous disposons donc d'environ 864 glycémies. La précision est satisfaisante pour des concentrations de glucose comprises entre 40 et 400 mg/L. Ce système apparaît fiable mais présente toutefois quelques limites comme cela est souligné par une étude publiée par le service de diabétologie du CHU de Nancy en 2003 (162), notamment avec une sous-estimation des concentrations glycémiques mesurées par le CGMS® de l'ordre de 12 mg/dL plus basse par rapport aux glycémies capillaires et ce, d'autant plus que l'on s'écarte des valeurs de normoglycémie. Dans notre étude, nous avons évalué les paramètres suivants:

- Glycémie moyenne en g/L,
- Déviation standard en g/L
- Pourcentage de valeurs dans la zone « normoglycémique » : 60-160 mg/L
- Pourcentage de valeurs dans la zone « hypoglycémique » : < 60 mg/L
- Pourcentage de valeurs dans la zone « hyperglycémique » : > 160 mg/L

Figure 39 : Capteur de glycémies de type CGMS®

c) Les symptômes gastro-intestinaux

Ceux-ci ont été évalués au moyen d'un calendrier (**Annexe 1**) de symptômes gastro-intestinaux qui dérive de celui employé par les grandes études de faisabilité GEMS et WAVESS (116,117).

Les patients notaient leurs symptômes gastro-intestinaux de façon quotidienne le mois précédant ou suivant leur venue en hospitalisation. Les symptômes évalués étaient les suivants :

- Nombre d'épisodes de vomissements par jour permettant le calcul de la fréquence hebdomadaire des vomissements
- Nombres d'heures par jour avec nausées

- Cotation de la satiété précoce sur une échelle allant de 0 à 4 : 0 = aucune (capacité à manger un repas normal) à 4 = sévère (gêne extrême et incapacité de continuer à manger)
- Cotation du ballonnement abdominal sur une échelle allant de 0 à 3 : 0 = aucun à 3 = sévère (sensation d'une pression et d'une gêne très importante)
- Cotation du bien-être général sur une échelle allant de 0 à 4 : 0 = bon (capable de faire tout ce qui était prévu ce jour) à 4 = épouvantable (incapacité à faire ce qui était prévu ce jour et état si mauvais que le patient a dû rester au lit toute la journée)
- Cotation de la limitation des activités au quotidien : oui/non
- Nombre d'hypoglycémies par jour
- Le recours à la nutrition complémentaire
- La prise quotidienne d'antiémétiques : oui/non
- La prise quotidienne de prokinétiques : oui/non.

Une feuille d'instruction était remise au patient avec le calendrier afin qu'il soit rempli au mieux (**Annexe 1**). Ce questionnaire était répété à 3, 6 et 12 mois et les mesures étaient comparées par rapport à la base

d) La qualité de vie

Une fois le calendrier de symptômes digestifs renseigné, le patient devait remplir un questionnaire permettant d'évaluer sa qualité de vie. Il s'agissait du questionnaire de qualité de vie validé SF 36 (**Annexe 2**). Les scores moyens de qualité de vie de ce questionnaire dans la population française étaient les suivants :

	18-44 ans	45-64 ans
MCS	45,6	46,4
PCS	52,8	49,1

Tableau 17 : Scores moyens de résumé mentaux (MCS) et physiques (PCS) dans la population générale selon la catégorie d'âge

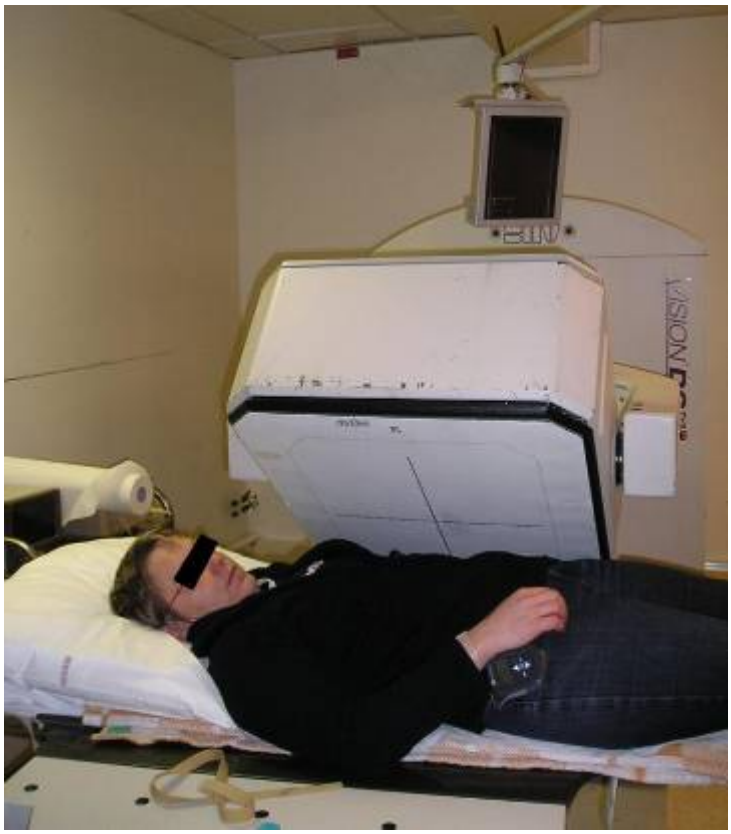
Une fois rempli, au moyen d'un logiciel, il était vérifié qu'il n'y avait pas d'incohérence dans les réponses. Les scores de résumé mentaux (MCS) et physiques (PCS), détaillés précédemment étaient ensuite calculés.

e) La scintigraphie de vidange gastrique

Cet examen a été réalisé dans le service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital Central du CHU de Nancy. L'interprétation était effectuée par une seule personne : Monsieur le Docteur Pierre Thouvenot. Les patients étaient hospitalisés la veille en diabétologie où leur insulinothérapie était adaptée au mieux pour tenter de limiter les épisodes hypo- et hyperglycémiques qui gêneraient la validité des résultats scintigraphiques. Le lendemain, les patients étaient laissés à jeun et conduits pour 11 heures à l'hôpital Central où il leur était administré une ration de 75 grammes de pâtes correspondant à 50 grammes d'amidon soit 55 grammes de glucose. Ce repas était accompagné par 250 ml d'eau (*Figure 40*). Les patients avaient pour consigne d'effectuer la moitié de leur injection habituelle de bolus d'insuline avant le repas test. Les pâtes étaient marquées par 0,5 mCi de Tc99m.

Figure 40 : Repas test radiomarqué ingéré par le patient lors du transit isotopique

Les images scintigraphiques de l'estomac étaient réalisées en incidence oblique antérieure gauche pendant 2 heures (puis 4 heures) (*Figure 41*).



<u>Figure 41 :</u> Scintigraphie de vidange gastrique (Médecine nucléaire, Hôpital Central)

Les mesures réalisées dans les mêmes conditions dans une population de plus de 50 volontaires sains donnaient les valeurs suivantes :
- Temps de lag phase : 17 min ± 4
- Temps de demi-vidange gastrique : 50 min ± 6
- Temps de vidange gastrique totale : 125 min ± 9

Les patients étaient porteurs du CGMS depuis la veille de l'examen. Il a été constaté cependant que malgré nos précautions, les glycémies étaient volontiers en dehors des valeurs recommandées par le consensus américain récent (23) (examen à reporter en cas de valeurs glycémiques < 75 ou > 275 mg/dL voire > 180 mg/dL pour certains)

L'obstacle majeur était une séparation géographique entre le service de Diabétologie du CHU de Nancy situé à Dommartin-Les-Toul et le service de Médecine nucléaire situé au centre de Nancy. Ainsi, les glycémies n'étaient pas corrigées au mieux. Ce problème a été limité à compter de janvier 2007. En effet, sur la base des données de l'insulinothérapie fonctionnelle, le Docteur Michèle Floriot du service de Diabétologie a conçu et mis en place un protocole de stabilisation glycémique transmis aux soignants de l'équipe de médecine nucléaire (**Annexe 3**). Celui-ci a pour but de limiter l'impact des fluctuations glycémiques sur la vidange gastrique.

La scintigraphie de vidange gastrique était répétée à 6 et 12 mois.
Les paramètres suivants étaient évalués : temps de demi-vidange gastrique, lag phase, temps d'évacuation gastrique complète, pourcentage de rétention du contenu gastrique à 2 et 4 heures.

B) Analyse statistique

L'analyse descriptive a consisté en une estimation des moyennes (m), des écart-types (DS) ainsi que des valeurs minimales (mini) et maximales (max) pour les variables quantitatives. Nous avons également calculé les valeurs des médianes (M) et interquartiles (IQ) pour chaque paramètre.
Les pourcentages des effectifs ont été décrits pour les variables quantitatives.

L'évolution des différents paramètres a été comparée à 6 et 12 mois par rapport à l'inclusion. Les données à 3 mois n'ont pas été analysées, en effet de nombreuses données étaient manquantes et les séries publiées sur le sujet concernent les données après au moins 6 mois de neuromodulation gastrique.

Les analyses statistiques ont été faites au moyen du test de Wilcoxon sur séries appariées.
Le seuil de significativité (p) pour l'interprétation des résultats a été fixé à 5%.
Les données ont été saisies et enregistrées sous logiciel Excel 2003®.
L'analyse statistique a été faite au moyen du logiciel SAS V9.1.3 *(Sas Institute, Cary, NC, USA).*

La description initiale de la population concerne les 10 sujets implantés. L'analyse statistique a exclu le sujet (*3*) ayant été explanté et porte donc sur 9 sujets.
En cas de donnée manquante à une des évaluations, la dernière donnée intermédiaire disponible a été retenue.

C) Résultats

1) Caractéristiques initiales de la population étudiée

Nous présentons ici les principales caractéristiques des patients ayant été inclus (*Tableau 18*).

Patient	Sexe	Age	IMC (Kg/m²)	Durée du diabète (années)	HbA1C préopératoire (%)	Rétention gastrique à H2 (%)	Rétention gastrique à H4 (%)
JP-B	H	40	29,0	29	8,4	55	27
J-S	F	54	23,3	31	8,4	87	75
R-D	H	57	24,6	38	8,3	18	0
C-G	F	55	25,4	35	10,3	84	77
V-B	F	40	26,0	21	8,0	68	38
C-B	F	33	23,0	14	10,7	91	86
E-A	H	44	21,6	29	9,5	48	20
J-D	F	42	25,9	26	11,1	89	75
JP-D	H	52	32,9	28	6,6	100	100
E-P	F	41	24,9	31	8,3	89	
Homme 40% Femme 60%		**45,8 ± 8,1**	**25,7 ± 3,2**	**28,2 ± 6,8**	**9,0 ± 1,4**	**72,9 ± 25,6**	**55,3 ± 34,6**

Tableau 18 : Principales caractéristiques des sujets implantés

a) Démographie

La population initiale est constituée de 4 hommes (*1-3-7-9*) et 6 femmes (*2-4-5-6-7-8-10*). Ceci est en accord avec la prévalence féminine accrue de la gastroparésie et par conséquent des sujets implantés.
Lors de l'implantation, les sujets étaient âgés en moyenne de 45,8 ± 8,1 ans (33-57).

b) Profil métabolique

Poids et indice de masse corporel (IMC)

Les sujets avaient un poids moyen de 76,6 ± 22,2 kg avec un indice de masse corporel de 25,7 kg/m². Un sujet (*9*) présentait une obésité de stade I avec un IMC à 32,9 kg/m². Nos patients n'étaient pas dénutris en dépit de leurs symptômes digestifs. A ce titre, aucun sujet n'avait recours à une nutrition artificielle ou à des suppléments nutritionnels.

Paramètres lipidiques

Le profil lipidique des sujets était globalement favorable avec un cholestérol total à 1,73 ± 0,31 g/L, un HDL-cholestérol à 0,55 ± 0,13 g/L et un LDL-cholestérol à 0,98 ± 0,27 g/L. Les triglycérides sont en moyenne à 0,95 ± 0,24 g/L.
Seul un patient (*1*) était sous statine lors de l'inclusion. Le profil lipidique est plutôt classique dans le contexte de diabète de type 1 chez des individus ayant un poids subnormal.

Hypertension artérielle

6 patients (*1-3-4-8-9-10*) ont une hypertension artérielle traitée au moment de l'implantation.

c) Caractéristiques du diabète

Histoire de la maladie diabétique

Les sujets inclus avaient tous un diabète de type 1 évoluant depuis au moins 14 ans. En moyenne, la durée d'évolution de leur maladie était de 28,2 ± 6,8 ans.
Il s'agissait de diabètes de type 1 classiques survenus dans l'enfance ou chez l'adulte jeune.

Traitement du diabète

7 patients (*1-2-3-4-5-7-8*) étaient traités par multi-injections avec un schéma de type « basal-bolus ». Les bolus étant assurés par des insulines ordinaires compte-tenu de la gastroparésie chez 6 de ces sujets. Un seul sujet (*2*) avait des bolus d'analogues rapides de l'insuline.
3 sujets étaient sous pompe sous-cutanée, 2 avaient de l'insuline rapide ordinaire (*6-10*) et un (*9*) avait un analogue rapide de l'insuline mais des bolus carrés étaient effectués au moment des repas chez ce sujet.

Besoins en insuline

Les besoins en insuline de base étaient en moyenne de 24,5 ± 19,0 U/J. Les besoins en bolus étaient en moyenne de 22,5 ± 13,3 U/J. Ces besoins étaient très différents compte-tenu du fait que les sujets avaient des poids allant de 56,0 à 132,9 kg.

HbA1c

L'HbA1c moyenne à l'inclusion était de 9,0 ± 1,4 % (6,6-11,1). Les patients présentaient tous un déséquilibre chronique notable de leur diabète. Le sujet (*9*) ayant une HbA1c à 6,6 % présentait des hypoglycémies sévères fréquentes. Si l'on exclu ce sujet de l'analyse descriptive, l'HbA1c moyenne des sujets est de 9,2 ± 1,2%.

Données du CGMS®

Compte-tenu de leur HbA1c, les patients étaient bien entendu majoritairement en hyperglycémie (55,1 ± 20,8 % du temps d'enregistrement). Le temps passé en normoglycémie était de 41,8 ± 20,4 % alors que les sujets se trouvaient en situation d'hypoglycémie pendant 3,10 ± 3,0 % du temps d'enregistrement.
La déviation standard moyenne était de 0,75 ± 0,2 g/L et la moyenne glycémique était de 2,00 ± 0,31 g/L.

Hypoglycémies sévères

Les données concernant ce paramètre étaient malheureusement peu exploitables au cours du suivi faute de renseignements dans les dossiers médicaux. Dans l'année précédant l'implantation, 6 patients (*3-5-7-8-9-10*) avaient eu au moins une hypoglycémie sévère. 2 patients (*3-8*) présentaient plusieurs épisodes par mois.

Complications dégénératives du diabète

Tous les sujets avaient une rétinopathie diabétique.
9 sujets (*1-3-4-5-6-7-8-9-10*) avaient une polyneuropathie sensitivo-réflexe.
3 sujets (*1-4-8*) avaient une néphropathie diabétique, mais aucun sujet n'avait une insuffisance rénale sévère.
7 sujets (*3-4-5-7-8-9-10*) sur les 8 ayant été évalués quant à ce paramètre présentaient une hypotension artérielle orthostatique. 2 sujets (*1-2*) n'ont pas été évalués avant l'inclusion sur ce point.
Un seul sujet (*9*) avait une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
Aucun sujet n'avait de coronaropathie connue.
Une des patientes (*6*) présentait des diarrhées chroniques invalidantes considérées comme associées à la gastroparésie. Cette même patiente avait par ailleurs des douleurs neuropathiques sévères et une neuropathie vésicale.

Ces données sont concordantes avec le fait que les patients avaient des diabètes de type 1 de longue durée d'évolution.

d) Les symptômes digestifs

Une patiente (*4*) n'a pas renseigné les questionnaires de symptômes digestifs à l'inclusion et au cours du suivi. Au vu des éléments de son dossier médical, elle était symptomatique avec en particulier des symptômes de nausées et de vomissements lors de l'inclusion.

Seuls 4 sujets (*3-5-9-10*) rapportaient des épisodes de vomissements lors de l'évaluation initiale. 3 (*3-9-10*) d'entre eux étaient sévèrement atteints avec en moyenne respectivement 36, 23,5 et 21 épisodes de vomissements par semaine.
Les nausées étaient présentes chez tous les sujets implantés sauf un patient (*7*) qui ne rapportait aucune symptomatologie de nausées au niveau du questionnaire. Cependant, les données des observations médicales de ce sujet retrouvaient l'existence de quelques épisodes nauséeux avant l'implantation. Les nausées duraient en moyenne 3,52 ± 3,84 heures par jour avant implantation. Une patiente (*6*) était nauséeuse 12,5 heure/ jour en moyenne.
Le score initial de satiété était globalement de 2,22 ± 1,48. 2 patients (*1-2*) sur les 9 décrits ne décrivaient pas ce symptôme au cours de l'évaluation à l'état de base.
Les ballonnements étaient présents chez tous les sujets avec un score moyen de 2,44 ± 0,88. Ce signe est en effet retrouvé de façon particulièrement fréquente chez les sujets atteints de gastroparésie.

4 sujets prenaient des médicaments prokinétiques lors de l'implantation. 3 individus (*4-5-7*) étaient sous dompéridone seule. Une patiente (*9*) prenait de l'érythromycine en association à la dompéridone. Aucun sujet ne prenait de médicament antiémétique de façon habituelle.

e) La qualité de vie

La qualité de vie était relativement altérée par rapport aux sujets de la population générale de même âge (*Tableau 19*).

Patient	MCS patient (*Référence population générale*)	PCS patient (*Référence population générale*)
1	15,9 (*45,6)*	54,0 (*52,8*)
2	31,2 (*46,4*)	30,7 (*49,1*)
3	56,3 (*46,4*)	44,2 (*49,1*)
4	57,6 (*46,4*)	42,1 (*49,1*)
5	26,3 (*45,6*)	52,7 (*52,8*)
6	33,8 (*45,6*)	47,7 (*52,8*)
7	33,7 (*45,6*)	39,9 (*52,8*)
8	31,1 (*45,6*)	37,8 (*52,8*)
9	35,3 (*46,4*)	19,8 (*49,1*)
10	29,9 (*45,6*)	27,2 (*52,8*)

Tableau 19 : Qualité de vie des sujets par rapport aux individus de la population générale de même âge

Le score moyen est de 35,1 ± 12,8 au niveau mental et de 39,6 ± 11,1 au niveau physique.

Le calendrier de symptômes digestifs comportait un item bien-être général. A l'inclusion, les sujets avaient tous un score de bien-être altéré à l'exception d'une patiente (10) qui se disait apte à mener sa vie de façon « normale », le score moyen à l'inclusion était de 1,9 ± 1,3.
Enfin, le questionnaire de symptômes digestifs comprenait en outre une question concernant la limitation des activités au quotidien. La moitié des sujets (*6-7-8-9-10*) rapportaient une limitation de leurs activités au quotidien.

f) Vidange gastrique

	Valeurs moyennes des sujets implantés	Valeurs normales
Rétention gastrique à la 2ème heure	72,9 ± 25,6 %	< 60 %
Rétention gastrique à la 4ème heure	55,3 ± 34,6 %	< 10%
Lag phase	72,1 ± 54,0 min	17 ± 4 minutes
Temps de ½ vidange	418 ± 293 min	50 ± 6 minutes
Temps d'évacuation total	633 ± 489 min	125 ± 9 minutes

Tableau 20 : Paramètres de vidange gastrique chez les sujets étudiés

Les paramètres de vidange gastrique (*Tableau 20*) mettent en évidence des retards massifs de l'évacuation gastrique.
Un sujet (*3*) avait un examen normal juste avant l'implantation du dispositif de neuromodulation mais avait eu un examen perturbé par le passé. Ce sujet était très symptomatique au niveau digestif avec vomissements incoercibles pluriquotidiens. Il a cependant été explanté en raison d'un problème infectieux.
Un sujet (*9*) n'avait eu aucune évacuation du contenu gastrique lors de l'examen. Chez ce sujet et dans d'autres cas où la rétention gastrique était très importante, les paramètres scintigraphiques (lag phase, temps de ½ vidange et temps d'évacuation complète) n'étaient pas calculables.

La glycémie moyenne lors de la réalisation de l'examen était de 1,89 ± 0,72 g/L. 4 sujets (*3-6-7-8*) sur les 9 chez qui l'information était disponible avait une glycémie supérieure à 2g/L ce qui induit nécessairement un ralentissement de la vidange gastrique.

g) Autres antécédents médicaux notables

Deux sujets (*2-10*) avaient une hypothyroïdie périphérique substituée ce qui n'est pas surprenant dans le contexte de diabète de type 1 auto-immun.
Un de ces sujets (*10*) avait par ailleurs une pseudo-sclérodermie.
Un patient (*7*) avait un antécédent d'hépatite alcoolique aigüe.
Un sujet (*9*) avait une constipation opiniâtre.

Une seule patiente (*8*) avait un syndrome dépressif qui était rapporté dans ses antécédents. Néanmoins si l'on regarde les traitements pris par les patients lors de l'inclusion (*Tableau 21*), il s'avère que 8 sujets sur les 10 inclus prenaient des traitements antidépresseurs et/ou anxiolytiques et/ou hypnotiques ce qui nous

fait dire que ces sujets sont une population de sujets particulièrement fragiles possiblement du fait de la chronicité et des complications associées à leur maladie diabétique. Le patient (*7*) avait en outre un antécédent d'éthylisme avec hépatite alcoolique aiguë. Une patiente (*10*) avait par ailleurs un antécédent de fibromyalgie. Il est noté chez cette même patiente une réelle dépendance aux traitements psychotropes. Les allégements thérapeutiques qui ont été proposés à la patiente n'ont pas été respectés.

Sujet	Traitements psychotropes
1	Lexomil® Stilnox®
2	Zoloft ®
3	Rivotril ®
4	Imovane ®
5	-
6	Neurontin ® Effexor ®
7	-
8	Prozac ® Stilnox ® Effexor ®
9	Temesta ® Nozinan ®
10	Laroxyl ® Atarax ®

Tableau 21 : Médicaments psychotropes des sujets inclus

2) L'intervention et la période péri-opératoire

Les patients ont bénéficié de l'implantation de leur dispositif de neuromodulation gastrique par laparoscopie comme cela a été énoncé plus haut. Une seule patiente (*10*) a nécessité une intervention par laparotomie en raison d'antécédents de chirurgie abdominale.
La prise en charge antalgique était satisfaisante au moyen d'antalgiques de palier 2. Le dispositif de neuromodulation était activé en salle d'intervention.
Quelques évènements indésirables sont toutefois rapportés en post-opératoire.
Un sujet (*1*) a présenté des douleurs abdominales ayant nécessité la réalisation d'un scanner de contrôle qui s'est avéré sans particularité. Il avait également une hyperleucocytose et une augmentation de la protéine C Réactive qui ont eu une évolution spontanément favorable.
Un autre sujet (*3*) a eu des douleurs abdominales 6 jours après l'intervention. Le scanner abdominal était normal. Cependant, un peu plus d'un mois après l'intervention, la cicatrise de la loge du stimulateur a du être reprise chirurgicalement en raison d'une suppuration. L'intervention a consisté en la remise en place du stimulateur avec parage de la loge. Une gastroscopie de contrôle le lendemain a confirmé que les électrodes ne se trouvaient pas en

situation intragastrique. Un peu plus de deux mois après l'intervention, en raison d'une nouvelle extériorisation du matériel implanté avec risque d'infection systémique, le matériel a du être retiré par cœlioscopie. Le sujet avait constaté une nette amélioration de ses symptômes digestifs avec absence d'hypoglycémie sévère. Ce sujet vient d'ailleurs d'être très récemment implanté avec un nouveau dispositif.
Enfin, une autre patiente (*5*) a décrit 6 semaines après la chirurgie une recrudescence de nausées, de vomissements ainsi que des douleurs abdominales. Cette symptomatologie était majorée par l'alimentation. La gastroscopie n'a pas révélé de perforation par les électrodes du stimulateur gastrique. Le scanner abdominal était normal et après une semaine d'arrêt du dispositif il a été remis en marche avec un amendement spontané de la symptomatologie.

3) Résultats

Nous présentons les résultats de l'évaluation des sujets à l'inclusion, puis 6 et 12 mois après l'implantation.
Un sujet (*3*) a dû être exclu de l'analyse statistique en raison du retrait du neuromodulateur avant que la première évaluation n'ait pu être faite.

a) Les paramètres métaboliques

Poids et indice de masse corporel (*Tableaux 22, 23 et figures 42, 43*)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	76,6	22,2	68,5	67,6-72,0	56.0	132.9	
M6	9	78,7	23,1	73,0	70,6-74,0	56.0	132.9	
M12	9	78,1	22,7	73,2	68,9-76,0	55.2	132.9	
Delta M0-M6	9	+1,1	3,1	+0,3	0,0- +1,6	-4.4	+6.4	0.22
Delta M0-M12	9	+0,5	4,5	-0,1	-0,8- +3,0	-6.6	+8.0	1.00

Tableau 22 : Evolution du poids (kg)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	25.7	3.2	25.2	23.3 - 26.0	21.6	32.9	
M6	9	26.2	3.7	26.6	23.3 - 27.9	21.5	32.9	
M12	9	26.1	3.7	26.0	23.0 - 27.6	21.4	32.9	
Delta M0-M6	9	+0.5	1.2	+0.1	0.0 - +0.6	-1.5	+2.5	0.22
Delta M0-M12	9	+0.3	1.6	-0.1	-0.3 - +1.1	-2.0	+3.1	0.95

Tableau 23 : Evolution de l'IMC (kg/m²)

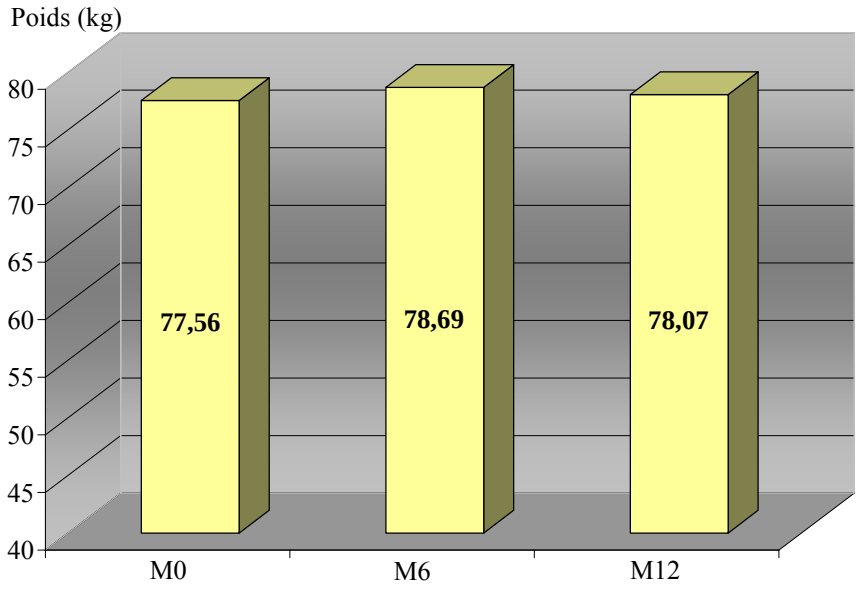


Figure 42 : Evolution de la moyenne du poids

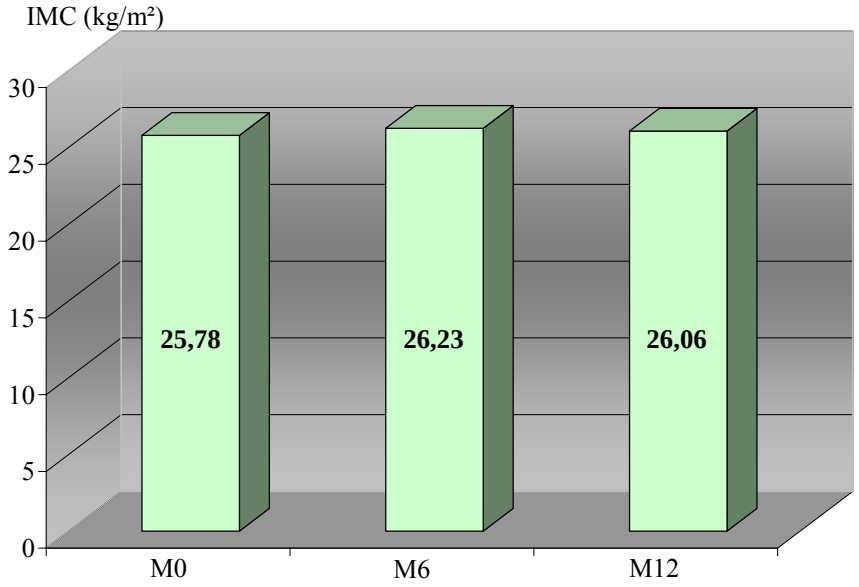


Figure 43 : Evolution de la moyenne de l'IMC

Il est noté une tendance moyenne à la prise de poids ; en moyenne 1,1 ± 3,1 kg à 6 mois et 0,5 ± 4,5 kg à 12 mois par rapport à l'inclusion. Les fluctuations pondérales des sujets étaient le plus souvent de faible amplitude.
Cependant, à un an, un sujet (*4*) affichait une prise pondérale de l'ordre de 5 kg et un autre (*8*) une prise de 8 kg. Au contraire, un sujet (*1*) a perdu 6 kg et un autre (*6*) 4 kg.
Les sujets affichant une perte de poids n'avaient pas de recrudescence de leurs symptômes digestifs hauts. Mais ces deux sujets décrivaient toutefois une diarrhée motrice persistante et un des sujets (*6*) présentait par ailleurs des troubles du comportement alimentaire avec restriction à visée de maintien pondéral.
Une des patientes (*4*) ayant pris du poids n'avait pas renseigné les questionnaires d'évaluation, mais il était noté au cours du suivi une nette amélioration de ses symptômes digestifs. L'autre patiente (*8*) ayant également pris du poids notait une amélioration de ses symptômes digestifs à 6 mois mais l'évaluation à 12 mois n'était malheureusement pas disponible. Cette patiente a cependant présenté une recrudescence de symptômes anxio-dépressifs en raison d'évènements familiaux douloureux et il était noté une tendance à la restriction cognitive lors de l'enquête alimentaire.

De façon logique, l'indice de masse corporelle n'a pas changé de façon significative.

Paramètres lipidiques (*Tableaux 24, 25, 26, 27 et figure 44*)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	1.73	0.31	1.68	1.56 - 2.02	1.26	2.26	
M6	8	1.72	0.29	1.69	1.54 - 1.82	1.35	2.32	
M12	6	1.85	0.08	1.87	1.78 - 1.92	1.72	1.92	
Delta M0-M6	8	+0.06	0.22	+0.05	-0.03 -+0.18	-0.34	+0.44	0.30
Delta M0-M12	6	+0.10	0.31	+0.21	-0.19 -+0.28	-0.35	+0.46	0.44

Tableau 24 : Evolution du cholestérol total (g/L)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	0.55	0.13	0.55	0.42 - 0.68	0.37	0.74	
M6	8	0.56	0.20	0.54	0.39 - 0.70	0.36	0.87	
M12	6	0.57	0.22	0.56	0.37 - 0.80	0.31	0.83	
Delta M0-M6	8	+0.04	0.08	+0.02	-0.02 - +0.10	-0.06	+0.17	0.33
Delta M0-M12	6	+0.03	0.09	+0.04	-0.04 - +0.10	-0.09	+0.15	0.38

Tableau 25 : Evolution du HDL-Cholestérol (g/L)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	0.98	0.27	1.05	0.73 - 1.20	0.50	1.33	
M6	8	0.96	0.20	1.00	0.81 - 1.04	0.67	1.32	
M12	6	0.93	0.10	0.93	0.85 - 1.01	0.81	1.07	
Delta M0-M6	8	+0.03	0.15	+0.01	-0.02 - +0.08	-0.22	+0.33	0.62
Delta M0-M12	6	0.00	0.25	-0.04	-0.12 - +0.12	-0.32	+0.41	1.00

Tableau 26 : Evolution du LDL-Cholestérol (g/L)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	0.95	0.24	0.95	0.86 - 1.11	0.52	1.41	
M6	8	1.03	0.44	0.82	0.71 - 1.42	0.61	1.78	
M12	7	1.26	0.78	1.10	0.50 - 1.86	0.50	2.62	
Delta M0-M6	8	+0.05	0.36	-0.03	-0.19 - +0.39	-0.50	+0.55	0.84
Delta M0-M12	7	+0.32	0.66	+0.48	-0.23 - +0.95	-0.61	+1.21	0.38

Tableau 27 : Evolution des triglycérides (g/L)

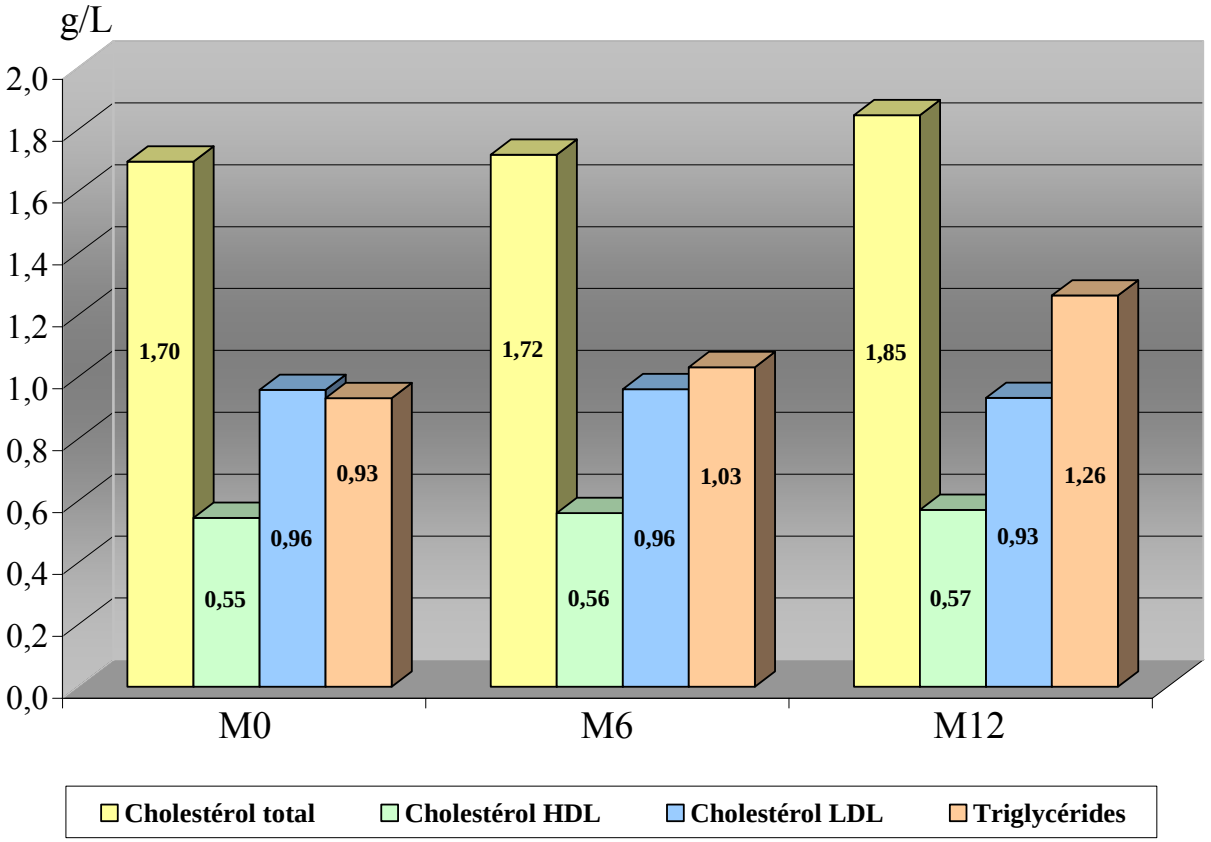


Figure 44 : Evolution des moyennes des paramètres métaboliques

Il est noté une très discrète augmentation du cholestérol total au profit d'une diminution du LDL et d'une augmentation du HDL. Ceci fait supposer un possible effet métabolique favorable mais l'effectif réduit de notre série ne nous permet que d'émettre des hypothèses.
Nous constatons une augmentation des triglycérides mais ceux-ci restent toutefois dans les valeurs normales. Seul le sujet (*9*) ayant un IMC à 32 kg/m² a présenté une augmentation de ses triglycérides de 1,41g/L à 2,62 g/L alors que le LDL-cholestérol mais aussi le HDL-cholestérol ont tous les deux diminués.
L'unique patient (*1*) ayant un traitement par statine a vu ses taux de HDL-cholestérol et de LDL-cholestérol rester stables alors que ses triglycérides ont diminué. C'est ce même patient qui affichait une perte de poids de 6 kg dans un contexte de diarrhée motrice.

b) Diabète

HbA1c (*Tableau 28 et figures 45, 46*)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	9.0	1.4	8.4	8.3 - 10.3	6.6	11.1	
M6	9	8.8	1.2	8.9	8.2 - 9.6	6.8	10.4	
M12	8	8.9	1.4	9.1	7.9 - 10.1	6.7	10.5	
Delta M0-M6	9	-0.2	0.7	-0.1	-0.7 - +0.3	-1.6	+0.6	0.51
Delta M0-M12	8	-0.2	0.7	-0.2	-0.6 - +0.3	-1.5	+0.5	0.38

Tableau 28 : Evolution de l'HbA1c (%)

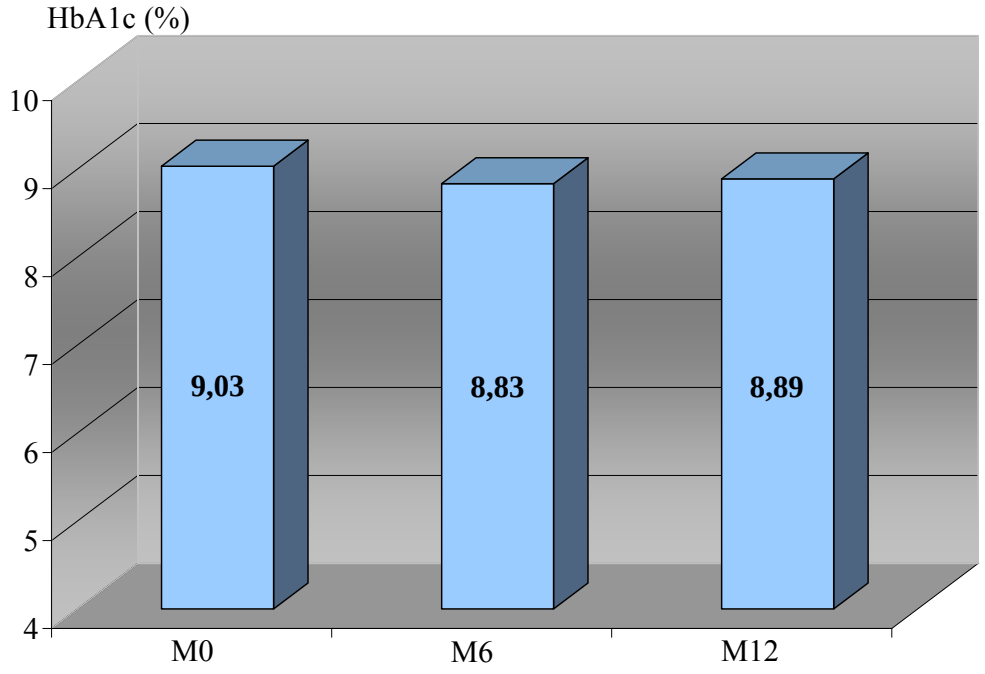


Figure 45 : Evolution de la moyenne de l'HbA1c (%)

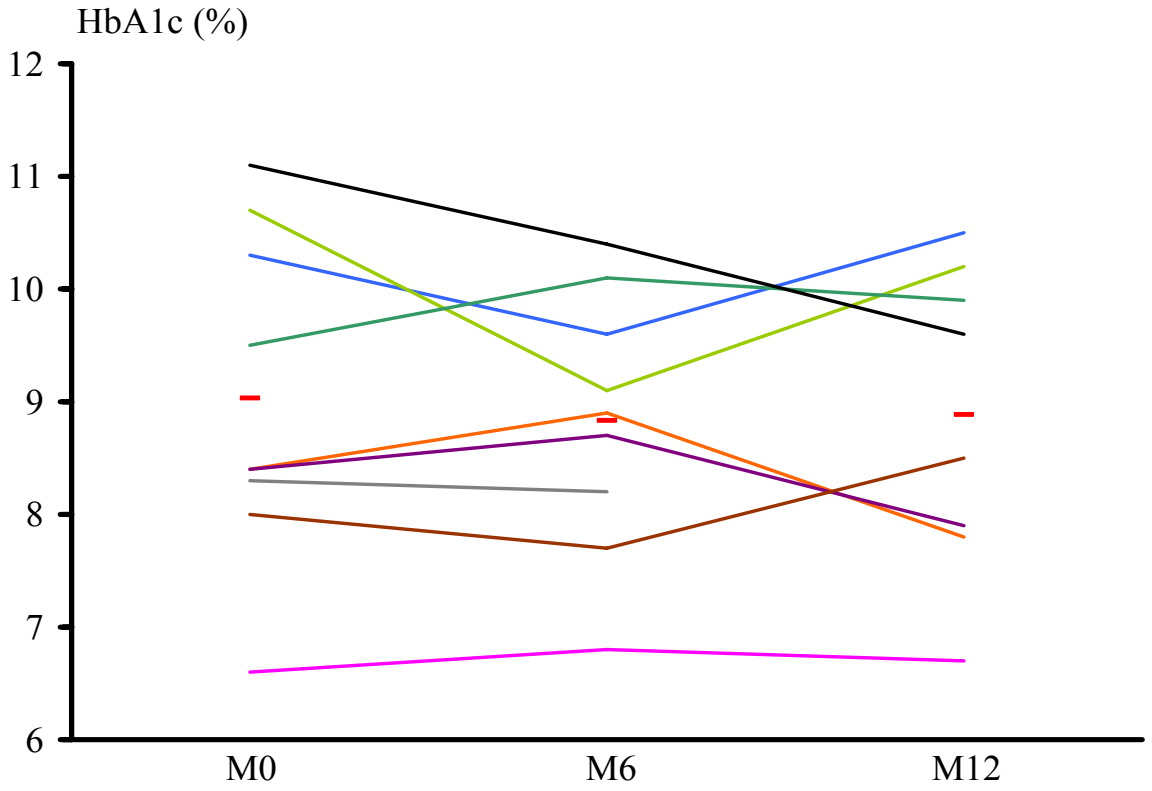


Figure 46: Evolution de l'HbA1c (%) (Données individuelles)

L'HbA1c s'est améliorée à 6 mois chez 5 sujets sur les 9 étudiés et à 12 mois chez 5 sujets sur les 8 chez qui cette information est disponible.
Evaluons les sujets ayant amélioré leur HbA1c à un an :

- Le sujet (*1*) souffrait de nausées et de ballonnements qui se sont améliorés de manière significative. La vidange gastrique s'est par ailleurs améliorée.
- Le sujet (*2*) était peu symptomatique lors de l'inclusion avec de rares épisodes de nausées et des ballonnements peu fréquents qui sont restés identiques. Il a été noté une amélioration de sa vidange gastrique à un an.
- Le sujet (*6*) a amélioré son HbA1c avec également une amélioration de ses paramètres de vidange gastrique et une nette diminution de la sévérité de ses nausées passant de 12,5 heures par jour en moyenne à 0,71 heure par jour. Les ballonnements et la satiété précoce sont toutefois restés identiques. Il faut signaler que cette patiente présente des difficultés d'équilibration métabolique par ailleurs en raison d'une gestion inappropriée de son insulinothérapie.
- Le sujet (*8*) n'a malheureusement pas renseigné les questionnaires d'auto-évaluation mais il était noté une amélioration des nausées, de la satiété précoce et des ballonnements qui étaient antérieurement invalidants. Sa vidange gastrique s'est également améliorée de façon notable après un an.
- Le sujet (*10*) n'a que très peu amélioré son HbA1c à 6 mois et l'information est manquante à 12 mois. A 6 mois, il était noté une amélioration importante de ses symptômes digestifs. Sa vidange gastrique était également améliorée.

Evaluons maintenant les sujets n'ayant pas amélioré leur HbA1c à un an :

- Le sujet (*4*) a dégradé sa vidange gastrique avec une rétention quasi-totale du contenu gastrique à la 4ème heure. Il était constaté une amélioration des symptômes digestifs mais il s'agit du sujet pour qui nous ne disposons pas des questionnaires de symptômes digestifs. Cette patiente a présenté à un an une plaie infectée de son moignon d'amputation.
- Le sujet (*5*) a présenté une amélioration nette de ses signes digestifs. Néanmoins cette patiente connaissait de sérieux problèmes d'adaptation de ses doses d'insuline et elle était peu compliante par rapport aux différentes mesures de soutien qui lui étaient proposées. Cette patiente a par ailleurs présenté à 12 mois un syndrome dépressif réactionnel à un stress professionnel. Signalons par ailleurs que peu de temps avant l'évaluation à 12 mois, elle avait eu une infiltration de corticoïdes au niveau de son épaule, ce qui peut bien entendu contribuer également en partie au déséquilibre glycémique constaté à cette période.
- Le sujet (*7*) n'avait quasiment pas de symptômes digestifs lors du remplissage du questionnaire. Il avait surtout été implanté en raison de critères métaboliques avec nombreuses hypoglycémies sévères. Nous avons tenté à 10 mois de changer ses paramètres de neuromodulation mais il a alors décrit une apparition de symptômes digestifs conduisant à reprendre les paramètres initiaux de neuromodulation. Signalons toutefois que son équilibre métabolique s'est amélioré à 24 mois avec une disparition totale de ses symptômes digestifs. Sa vidange gastrique n'a pas été améliorée à 12 mois mais elle s'était en revanche améliorée à 6 mois.
- Le sujet (*9*) a été implanté sur des critères de symptomatologie digestive haute sévère avec des vomissements pluriquotidiens incoercibles. Ses troubles se sont partiellement améliorés et il a été noté une accélération de sa vidange gastrique à 6 mois, l'examen à 12 mois n'étant pas interprétable car le patient a bougé tout au long de l'examen scintigraphique.

Signalons que les deux sujets ayant les HbA1c les moins élevées à l'inclusion (*5-9*), ont dégradés leurs HbA1c ce qui n'est pas surprenant compte-tenu du fait qu'ils faisaient des hypoglycémies nombreuses avec hypoglycémies sévères. Un de ces sujets (*9*) a diminué la fréquence des hypoglycémies, ce qui explique la stabilité de l'HbA1c. L'autre patiente présentait toujours de nombreuses hypoglycémies mais elle a présenté à 12 mois un syndrome dépressif qui a induit des difficultés d'équilibration métabolique en raison de non adaptation des doses d'insuline et de prises alimentaires anarchiques. Par la suite, il a toutefois été noté une diminution de la fréquence des hypoglycémies sans dégradation de son HbA1c.

Besoins en insuline (*Tableaux 29, 30 et figures 47, 48, 49*)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	24.5	19.0	18.9	16.0 - 22.0	11.0	16.8	
M6	9	27.7	20.3	22.0	19.0 - 24.0	12.0	78.9	
M12	8	29.5	26.2	22.0	15.5 - 29.5	10.0	91.6	
Delta M0-M6	9	+1.8	5.7	+2.0	-1.0 - +2.9	-7.0	+13.0	0.41
Delta M0-M12	8	+2.6	8.3	+2.5	-4.0 - +9.0	-9.0	+14.8	0.45

Tableau 29 : Besoins en insuline basale (unités/jour)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	22.5	13.4	18.5	16.0 - 24.0	9.0	57.0	
M6	9	21.6	23.1	13.0	12.0 - 21.0	4.0	81.0	
M12	8	27.9	26.9	17.5	15.0 - 26.5	12.0	93.0	
Delta M0-M6	9	-1.3	11.5	-4.0	-5.0 - +1.0	-20.0	+24.0	0.32
Delta M0-M12	8	+3.3	13.6	-1.0	-3.5 - +2.5	-6.0	+36.0	1.00

Tableau 30 : Besoins en bolus d'insuline (Unités/jour)

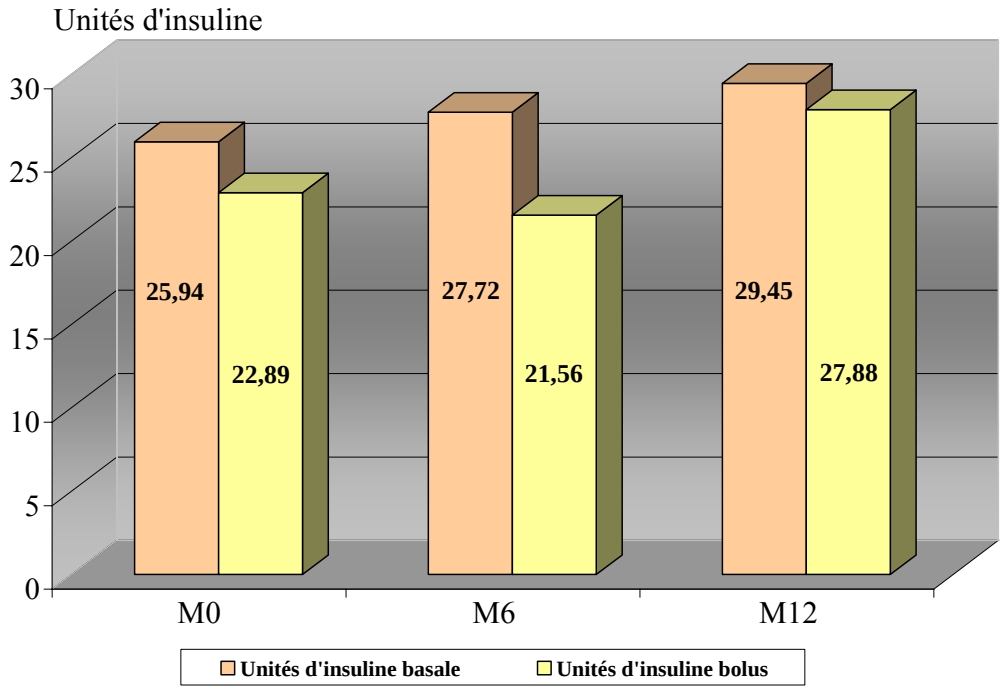


Figure 47 : Evolution de la moyenne des besoins en insuline (basale et bolus) en UI/jour

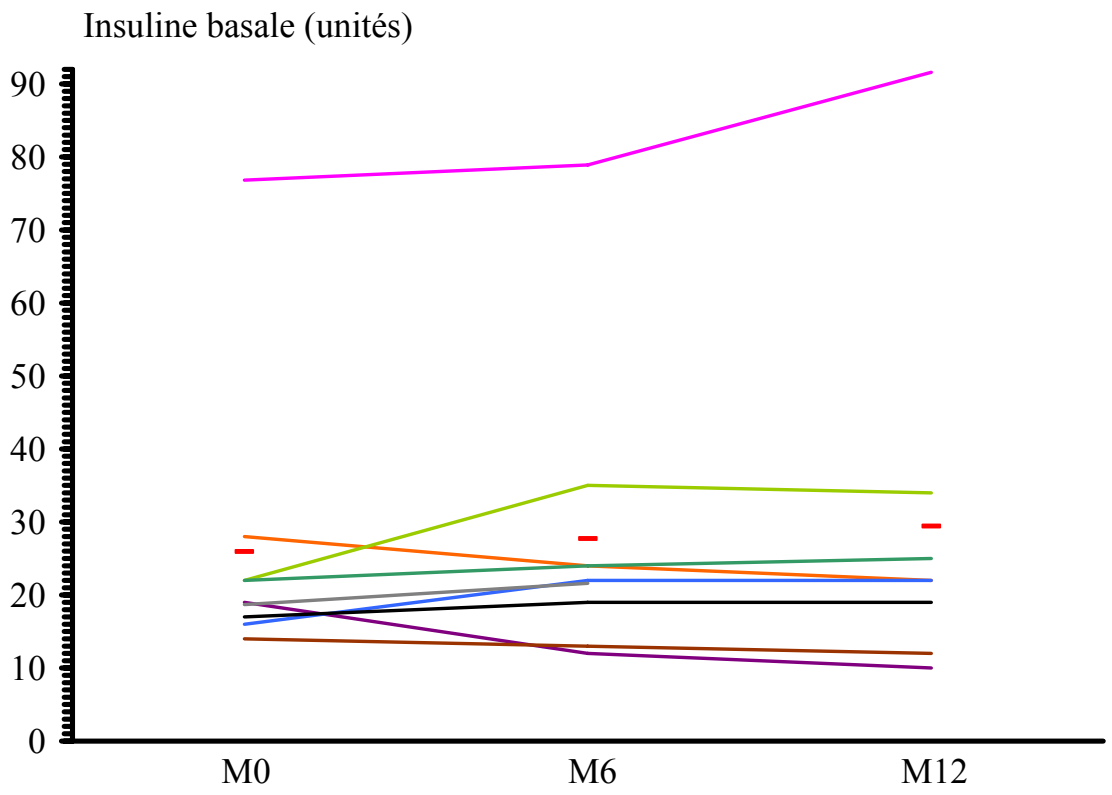


Figure 48 : Evolution des besoins en insuline basale en UI/jour (Données individuelles)

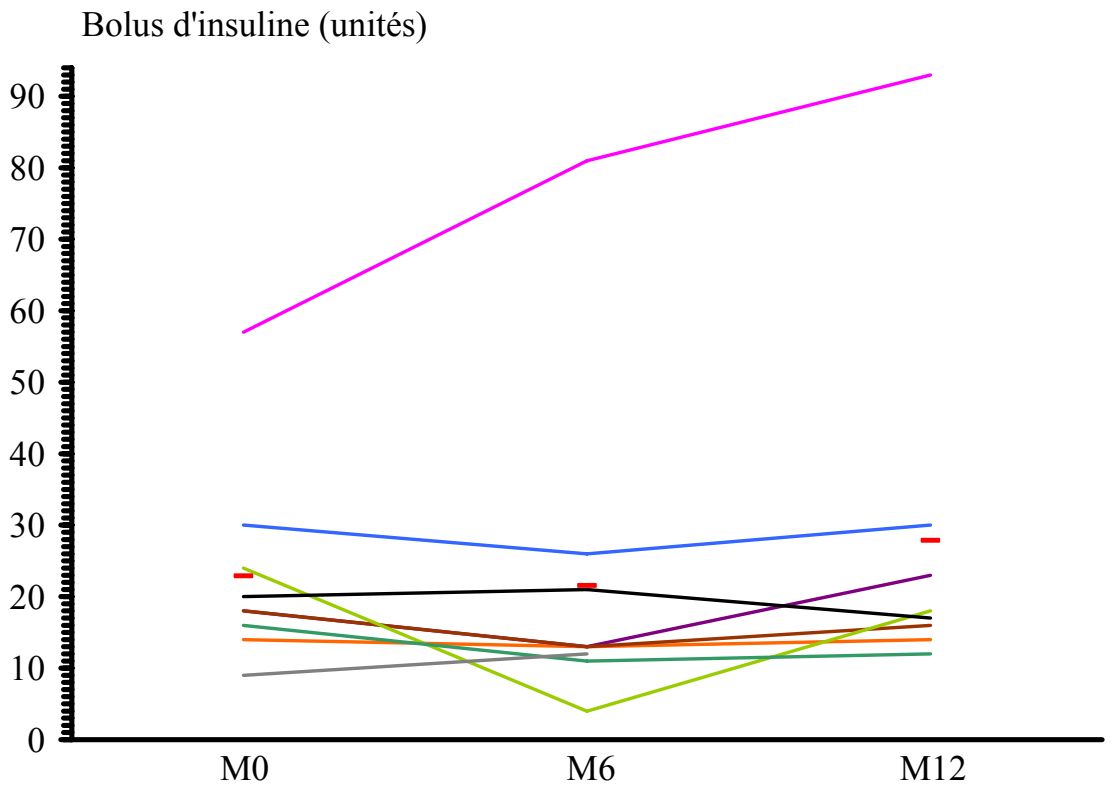


Figure 49 : Evolution des besoins en bolus d'insuline en UI/jour (Données individuelles)

Les données individuelles sont variables et la moyenne est un mauvais reflet des évolutions glycémiques réelles. 3 sujets sur les 8 sujets analysés à 12 mois (*1-2-5*) ont diminué leurs besoins en insuline basale alors que les 5 autres sujets (*4-6-7-8-9*) ont majoré leurs besoins.
La tendance est similaire pour l'évolution des besoins en bolus : 4 sujets (*5-6-7-8*) ont baissé leurs besoins, les besoins sont restés identiques chez 2 sujets (*1-4*) alors qu'ils ont augmentés chez 2 sujets (*2-9*).
Aucune tendance statistique ne peut être dégagée quant à l'évolution de ce paramètre.

Données du CGMS®

La glycémie moyenne (*Tableau 31 et figures 50, 51*)

Elle a augmenté avec une baisse significative de l'écart-type. Dans le détail, ce paramètre a été augmenté chez 5 sujets (*1-2-5-9-10*) et diminué chez les 4 autres sujets (*4-6-7-8*) évalués lors du dernier point d'évaluation.

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	1.90	0.48	1.75	1.62 - 2.05	1.24	2.88	
M6	9	1.84	0.28	1.77	1.68 - 2.02	1.47	2.31	
M12	8	2.00	0.31	2.01	1.76 - 2.29	1.54	2.36	
Delta M0-M6	9	-0.10	0.55	-0.27	-0.45 - +0.47	-0.93	+0.69	0.82
Delta M0-M12	8	+0.05	0.66	+0.35	-0.50 - +0.52	-0.99	+0.66	0.84

Tableau 31 : Glycémie moyenne lors du CGMS®

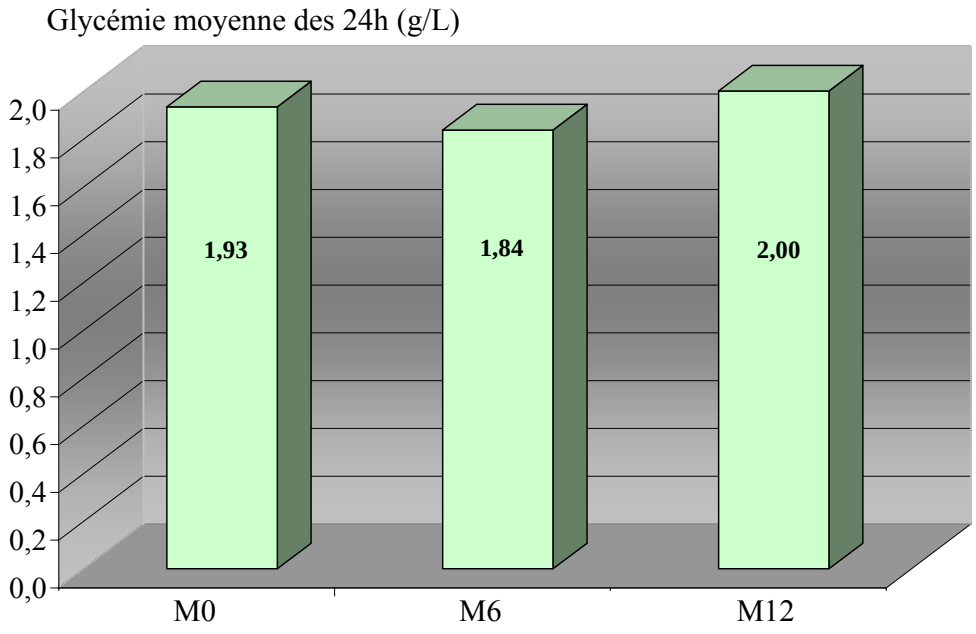


Figure 50 : Evolution de la glycémie moyenne des 24H (g/L)

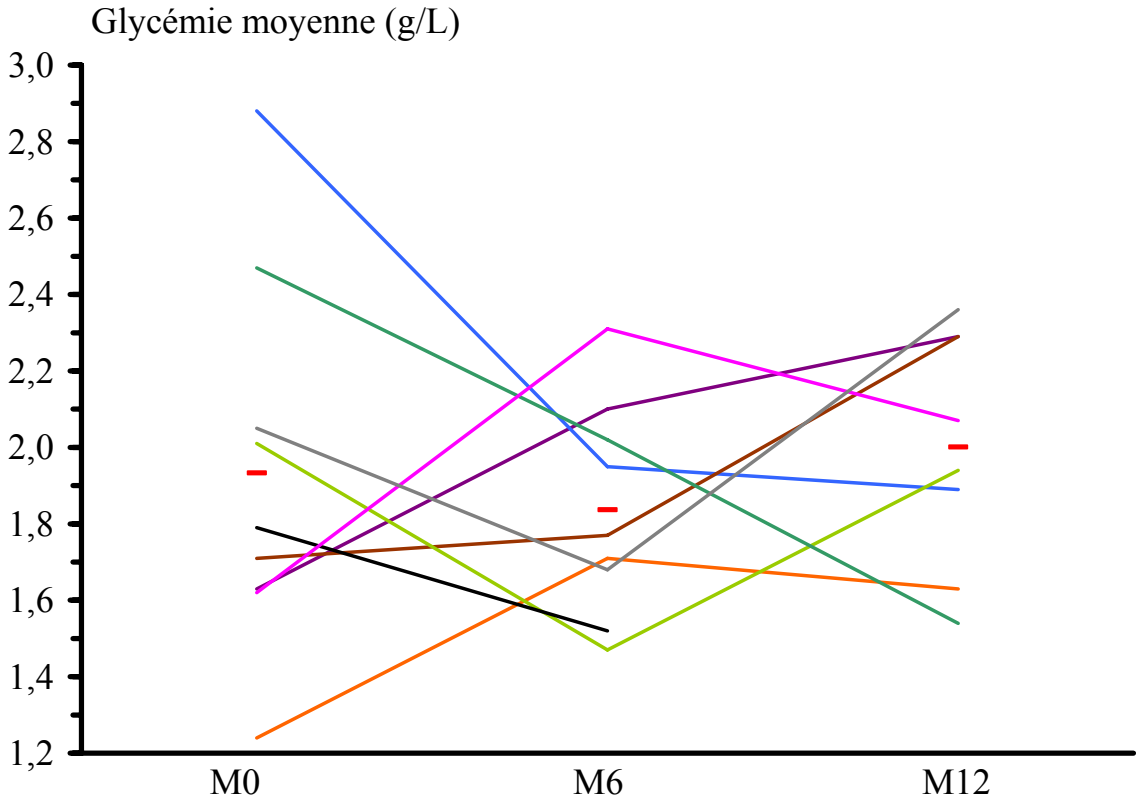


Figure 51 : Evolution des glycémies moyennes des 24 heures (Données individuelles)

La déviation standard (*Tableau 32 et figures 52, 53*)

Ce paramètre a été amélioré chez 8 sujets (*1-4-5-6-7-8-9-10*) sur les 9 évalués avec une diminution de l'écart-type. Cette évolution est statistiquement significative, ce paramètre reflétant mieux que l'HbA1c l'instabilité glycémique, il est encourageant de noter cette amélioration. Nous n'avons pas d'explication quant à l'absence d'amélioration du sujet (2) qui a toutefois diminué son HbA1c de 0,5 point.

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	0.75	0.20	0.72	0.57 - 0.87	0.55	1.12	
M6	9	0.73	0.18	0.73	0.62 - 0.88	0.44	0.96	
M12	8	0.66	0.15	0.68	0.52 - 0.77	0.45	0.86	
Delta M0-M6	9	-0.04	0.21	-0.12	-0.22 - +0.13	-0.25	+0.33	0.59
Delta M0-M12	8	-0.13	0.16	-0.12	-0.19 - -0.07	-0.41	+0.12	0.047

Tableau 32 : Evolution de la déviation standard glycémique (g/L)

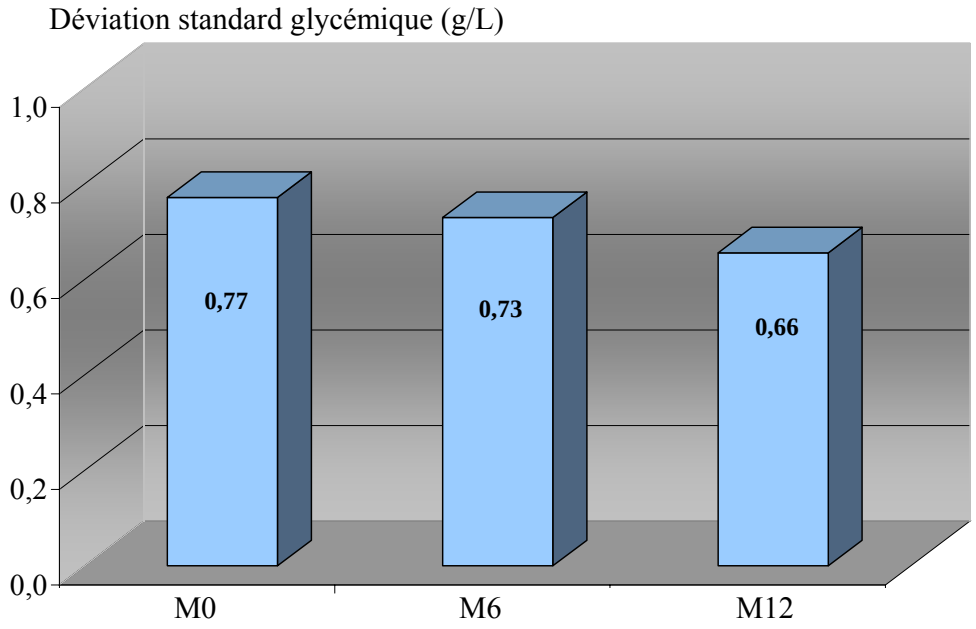


Figure 52 : Evolution de la moyenne de la déviation standard glycémique (g/L)

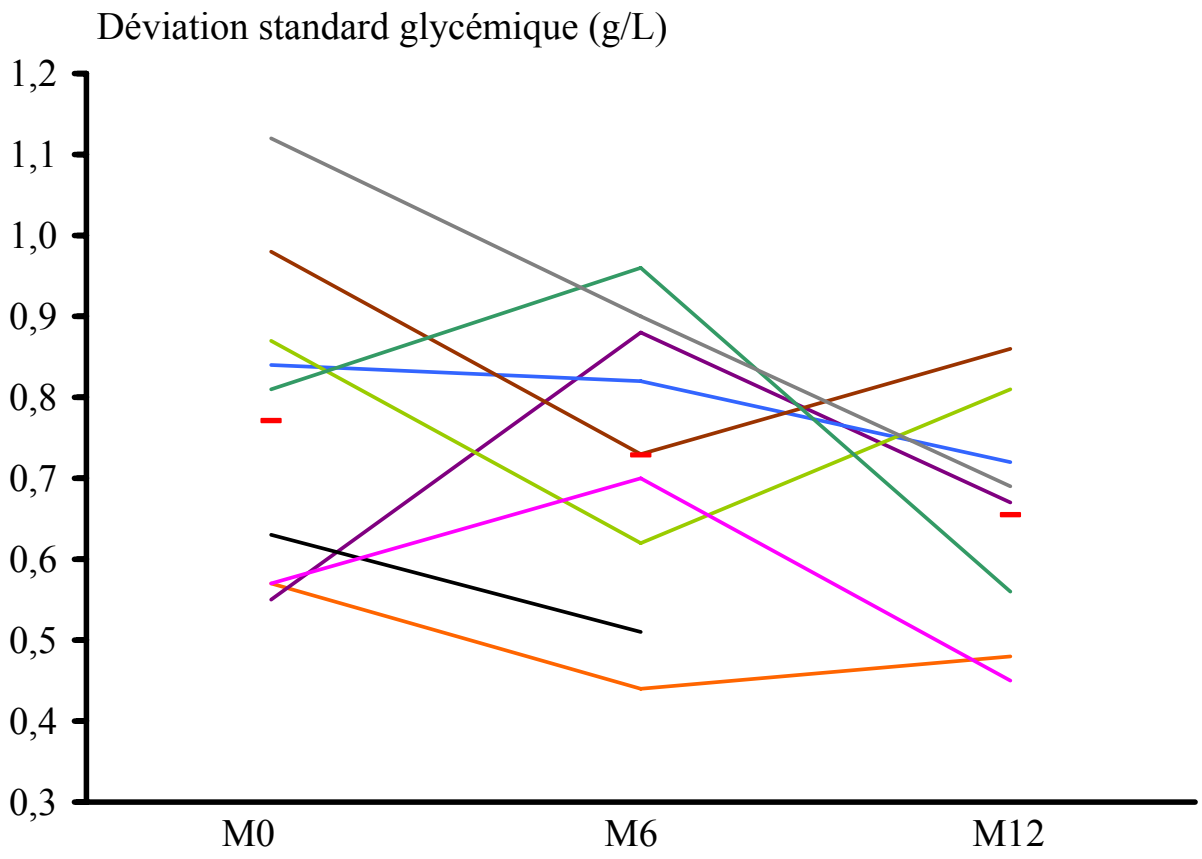


Figure 53 : Evolution de la déviation standard glycémique (g/L) (Données individuelles)

Pourcentage de temps passé en hypoglycémie, normoglycémie et hyperglycémie (*Tableaux 33, 34, 35 et figure 54*)

Nous notons globalement une diminution du temps passé en hypoglycémie mais au prix d'une augmentation du temps passé en hyperglycémie lors du port du capteur.
L'évolution de ces paramètres est très variable au niveau individuel et ne permet pas de dégager des tendances notables.

	n	m	DS	M	IQ	min	max	p
M0	10	3.1	5.0	3	0 - 6	0	8	
M6	9	5.8	5.9	5	0 - 9	0	17	
M12	8	3.3	4.9	1	0 - 4	0	14	
Delta M0-M6	9	+2.3	4.7	+4	0 - +4	-6	+11	0.19
Delta M0-M12	8	-1.0	6.6	-2	-6 - +1	-7	+13	0.52

Tableau 33 : Evolution du pourcentage de temps passé en hypoglycémie (%)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	41.8	20.4	48	32 - 50	8	76	
M6	9	36.9	15.4	34	28 - 43	16	60	
M12	8	29.4	12.2	30	18 - 41	15	43	
Delta M0-M6	9	-4.0	26.7	+3	-32 - +18	-33	+28	0.47
Delta M0-M12	8	-10.8	28.9	-21	-34 - +19	-44	+29	0.25

Tableau 34 : Evolution du pourcentage de temps passé en normoglycémie (%)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	55.1	20.8	52	46 - 60	23	91	
M6	9	57.3	17.3	61	45 - 64	28	84	
M12	8	67.4	14.3	69	55 - 79	49	85	
Delta M0-M6	9	+1.7	29.2	-13	-22 - +28	-32	+38	0.73
Delta M0-M12	8	+11.4	31.8	+25	-15 - +36	-42	+43	0.38

Tableau 35 : Evolution du pourcentage de temps passé en hyperglycémie (%)

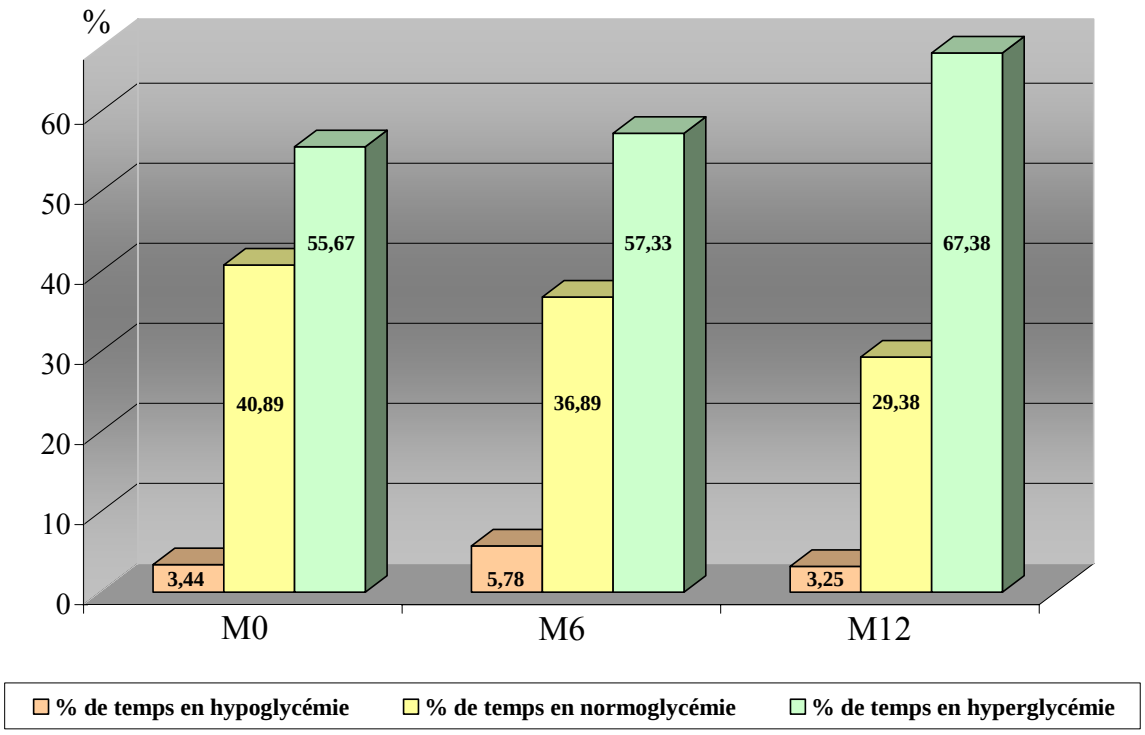


Figure 54 : Evolution des temps moyens passés en hypoglycémie, normoglycémie et hyperglycémie (%)

Cas d'un patient ayant restitué des pics post-prandiaux d'insuline *(Figures 55, 56)*

Comme nous l'avons détaillé précédemment, la gastroparésie est volontiers associée à une absence d'excursion voire à une chute glycémique post-prandiale compte-tenu d'une inadéquation entre la cinétique d'action de l'insuline rapide et l'arrivée des nutriments dans le tube digestif du fait du ralentissement de la vidange gastrique.
Certains de nos patients ont retrouvé des excursions glycémiques post-prandiales. Voici, ici le cas d'un patient chez qui cela était assez évident.

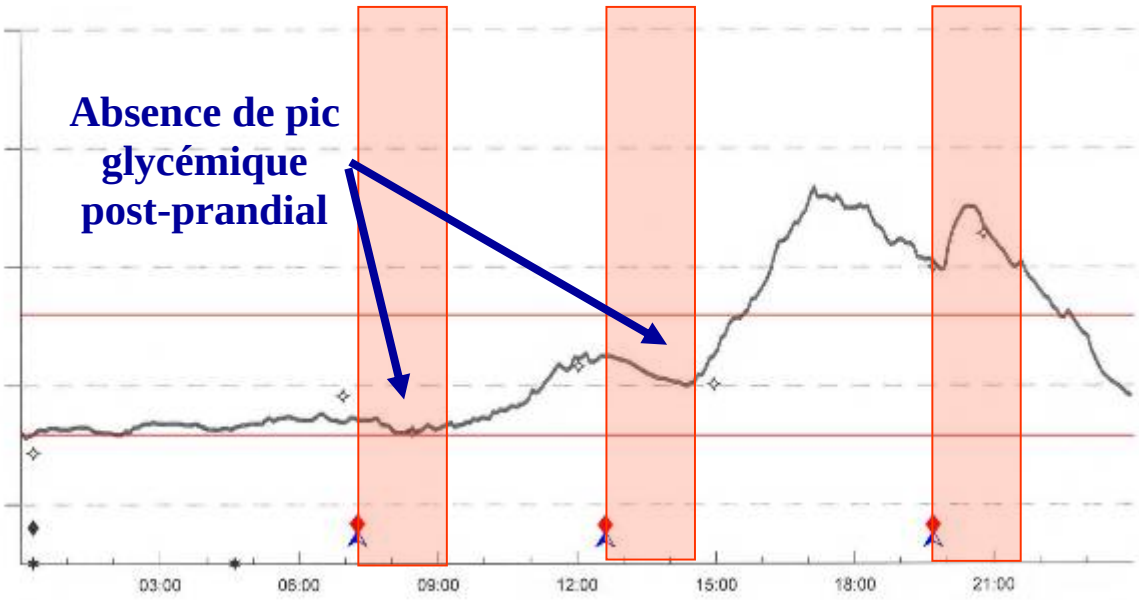


Figure 55 : Courbe glycémique d'un patient (7) avant inclusion

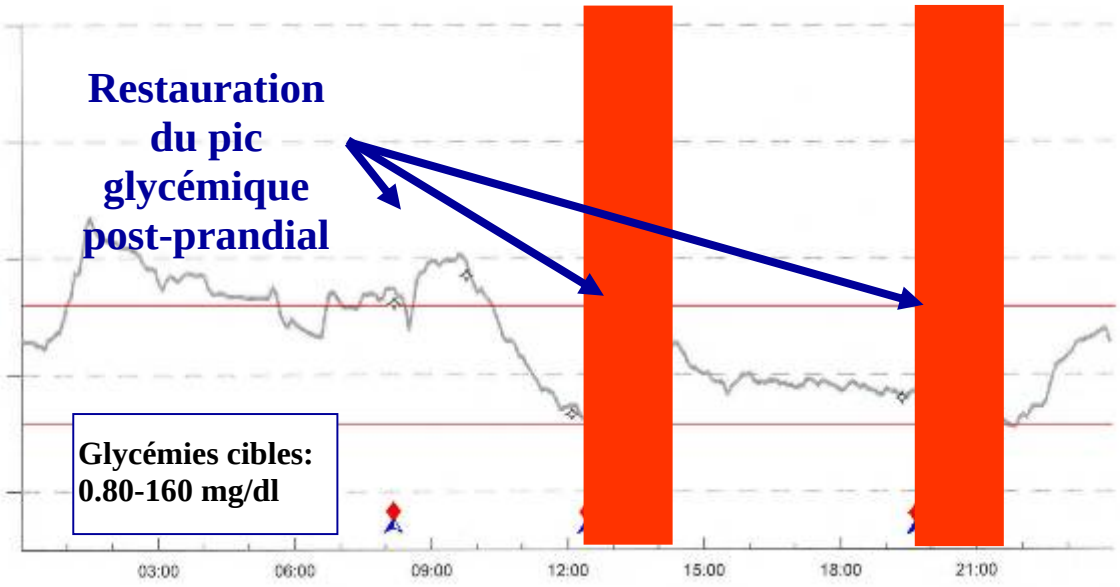


Figure 56 : Courbe glycémique d'un patient (7) après 6 mois de neuromodulation gastrique

Hypoglycémies sévères

Sur les 5 sujets sur 9 (*3-5-7-8-9-10*) qui présentaient des hypoglycémies sévères, 3 patients (*5-7-9*) en avaient encore. L'information était manquante à au moins un des points de l'évaluation chez les 2 autres individus (*3-8*). Par conséquent, ceci ne permet pas de dégager une tendance statistique quant à l'évolution de ce paramètre.

Complications dégénératives

Il n'y a pas eu de complication macroangiopathique lors de l'évolution de nos sujets.
Un sujet (*6*) a présenté en revanche une évolution défavorable au niveau microangiopathique avec une aggravation de sa rétinopathie justifiant une panphotocoagulation rétinienne. Cette patiente a par ailleurs présenté une dégradation de sa fonction rénale justifiant le début d'un bilan pré-greffe. Par ailleurs, de façon récente, elle a présenté une plaie au niveau d'un orteil justifiant la résection de ce rayon.
Une patiente (*4*) a présenté une plaie infectée au niveau de son moignon d'amputation dans un contexte de neuropathie sévère. Cette infection est survenue un peu moins d'un an après l'activation du dispositif et cette période a été marquée par une dégradation de l'équilibre métabolique.
Chez les autres sujets, il n'a pas été noté d'évolution majeure défavorable de leurs complications microangiopathiques.

c) Les symptômes digestifs

Rappelons qu'une patiente (*4*) n'a malheureusement pas renseigné les questionnaires, elle avait seulement renseigné la limitation de son activité au quotidien.

Vomissements (*Tableau 36 et figures 57, 58, 59, 60*)

Seuls 3 sujets ayant été suivis (*5-9-10*) présentaient des vomissements lors de l'inclusion. Ces vomissements se sont améliorés chez l'ensemble des sujets.
En revanche, chez un des sujets (*8*) n'ayant pas de vomissements lors de l'inclusion il faut signaler la survenue de quelques vomissements 6 mois après l'intervention.

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	9	9.2	13.9	0.0	0.0 - 21.0	0.0	36.0	
M6	8	3.0	7.9	0.0	0.0 - 0.9	0.0	22.5	
M12	6	2.7	5.8	0.3	0.0 - 1.0	0.0	14.5	
Delta M0-M6	8	-2.8	7.3	0.0	-1.5 - 0.0	-20.8	+1.5	0.38
Delta M0-M12	6	-1.6	3.7	0.0	-1.5 - 0.0	-9.0	+1.0	0.50

Tableau 36 : Evolution du nombre d'épisodes de vomissements par semaine

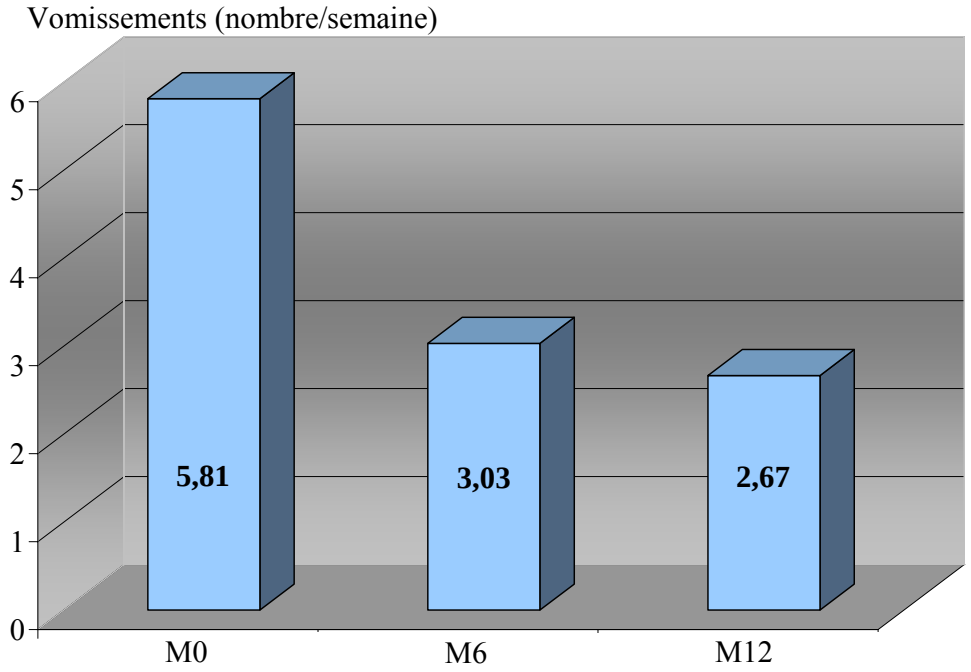


Figure 57 : Evolution du nombre moyen d'épisodes de vomissements par semaine

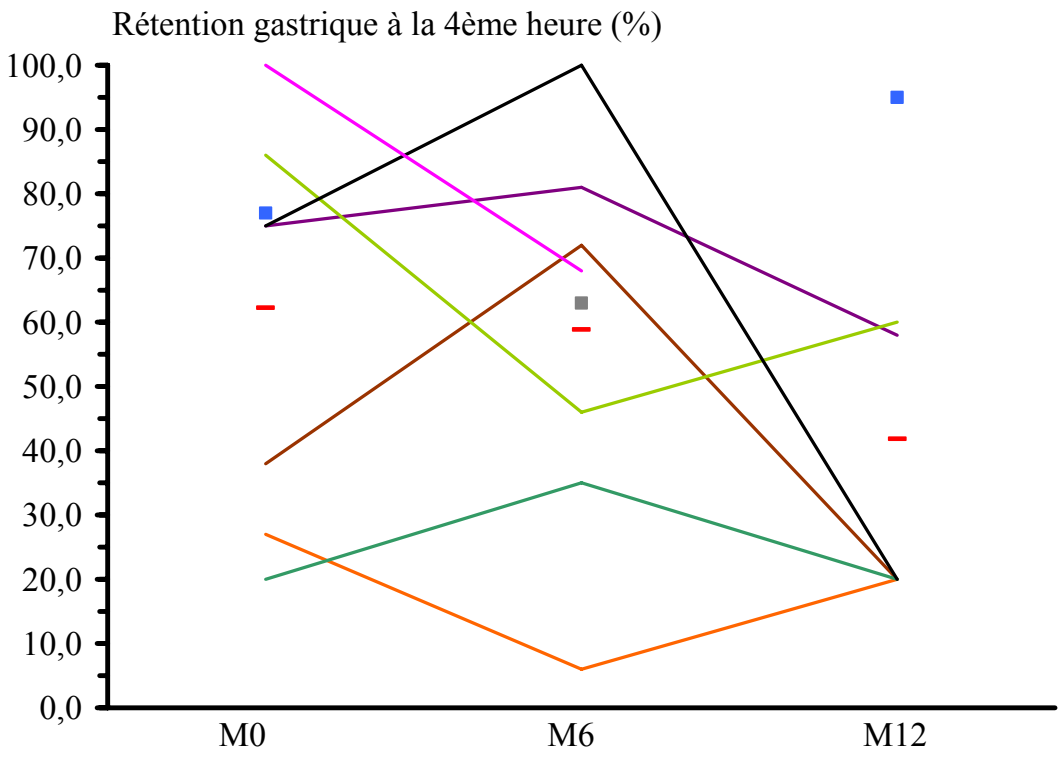


Figure 58 : Evolution du nombre de vomissements par semaine (Données individuelles)

Il n'a été noté aucune corrélation entre l'évolution des vomissements et l'évolution de la rétention gastrique à la 2ème et à la 4ème heure (*Figures 59 et 60*).

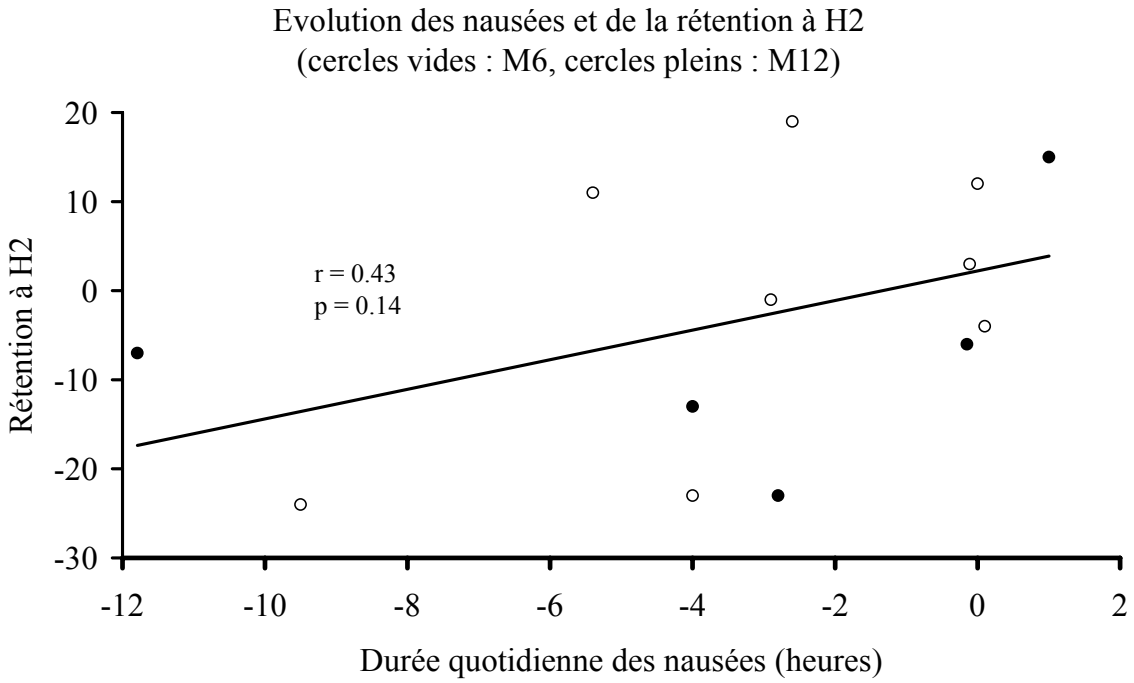


Figure 59 : Evolution des vomissements et de la rétention à la 2ème heure

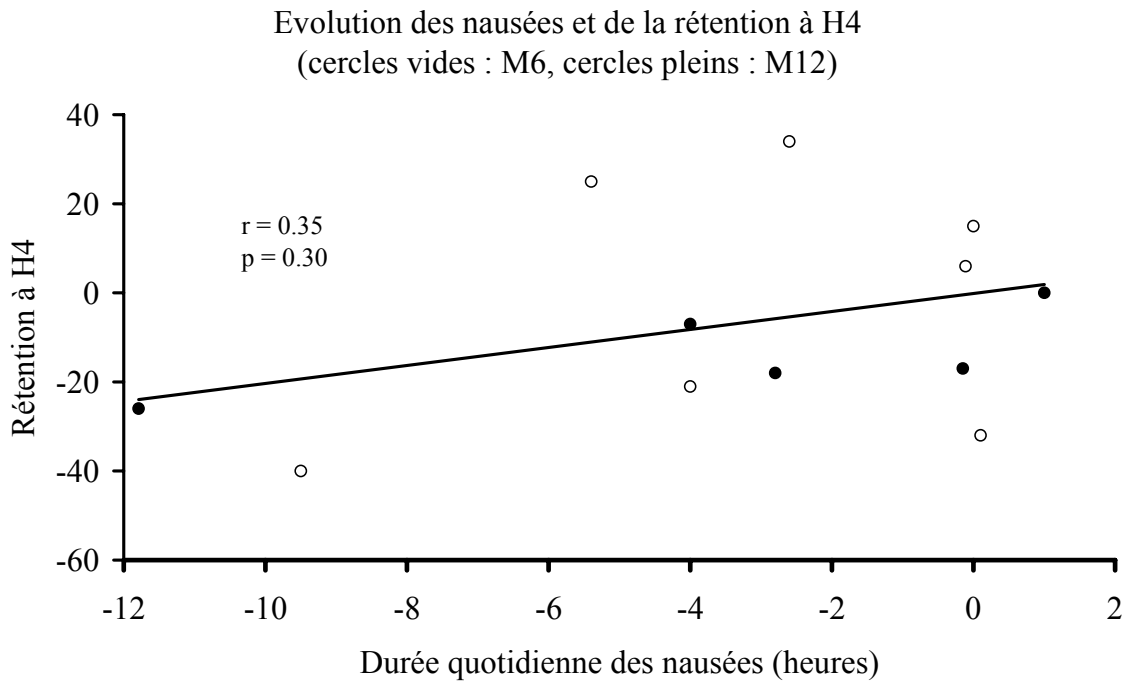


Figure 60 : Evolution des vomissements et de la rétention à la 4ème heure

Les nausées (*Tableau 37 et figures 61, 62, 63, 64*)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	9	3.5	3.8	3.0	0.7 - 4.0	0.0	12.5	
M6	8	0.8	1.2	0.2	0.0 - 1.6	0.0	3.0	
M12	6	0.7	0.8	0.5	0.0 - 1.0	0.0	2.2	
Delta M0-M6	8	-3.1	3.3	-2.8	-4.7 - -0.1	-9.5	+0.1	**0.031**
Delta M0-M12	6	-3.0	4.7	-1.5	-4.0 - -0.2	-11.8	+1.0	0.16

Tableau 37 : Evolution des nausées quotidiennes (heures/jour)

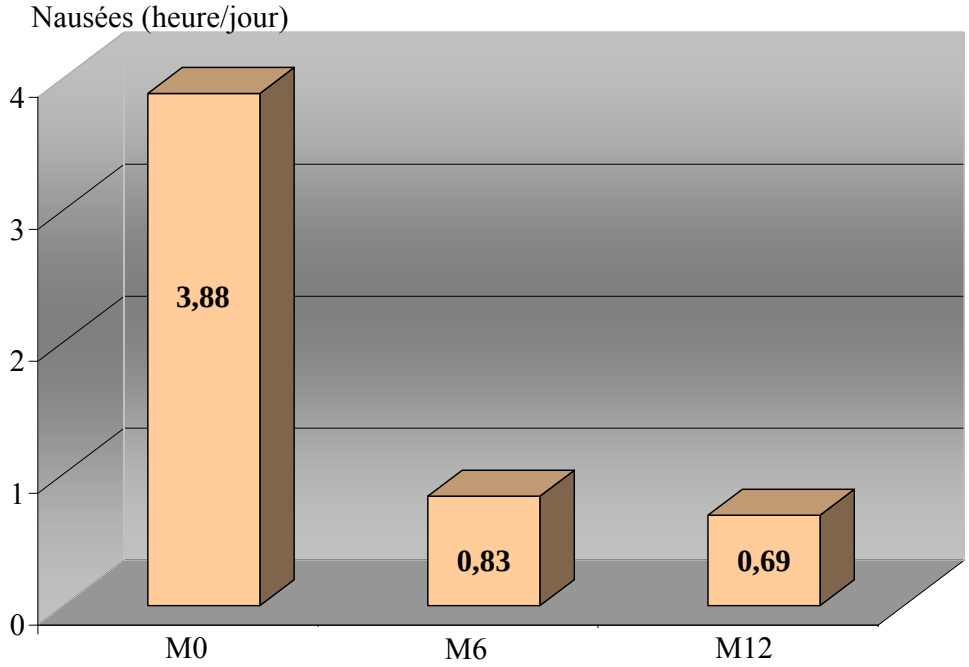


Figure 61 : Evolution de la moyenne des nausées quotidiennes (Heures/jour)

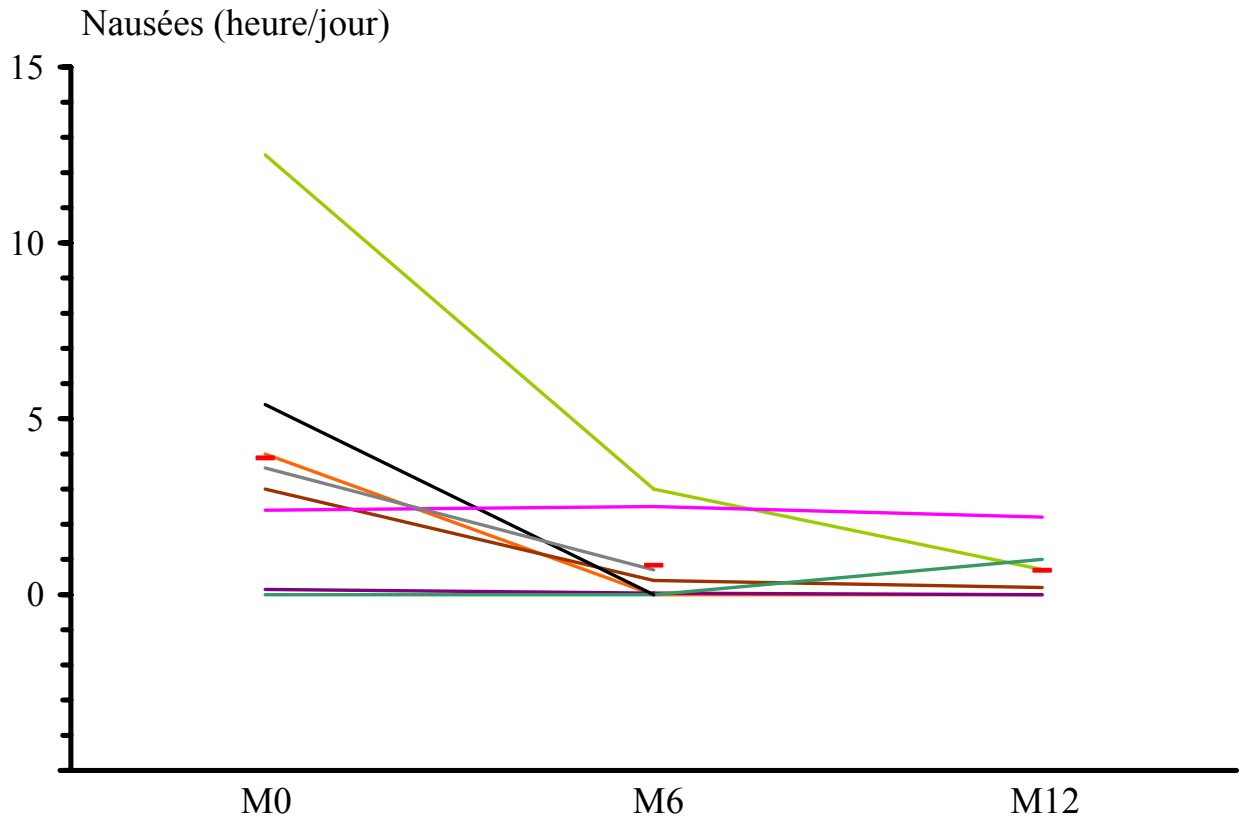


Figure 62 : Evolution des nausées quotidiennes (Heures/jour) (Données individuelles)

Ce symptôme était présent chez l'ensemble des sujets ayant été évalués sauf un patient (7) qui avait été inclus sur des critères de déséquilibre métabolique. Ce dernier avait toutefois rapporté des nausées occasionnelles lors de son suivi.
Les nausées se sont améliorées de façon significative avec en moyenne 0,69 ± 0,84 heure par jour au dernier point d'évaluation, contre 3,52 ± 3,84 heures par jour au moment de l'inclusion.
La patiente (4) n'ayant pas rempli les questionnaires décrivait lors des évaluations de suivi une amélioration de sa symptomatologie nauséeuse.
La réduction des nausées est donc conséquente dans notre petite série de patients.

Il est noté une tendance à la corrélation entre l'amélioration des nausées et la rétention gastrique (F*igures 63, 64*) mais celle-ci n'est toutefois pas significative.

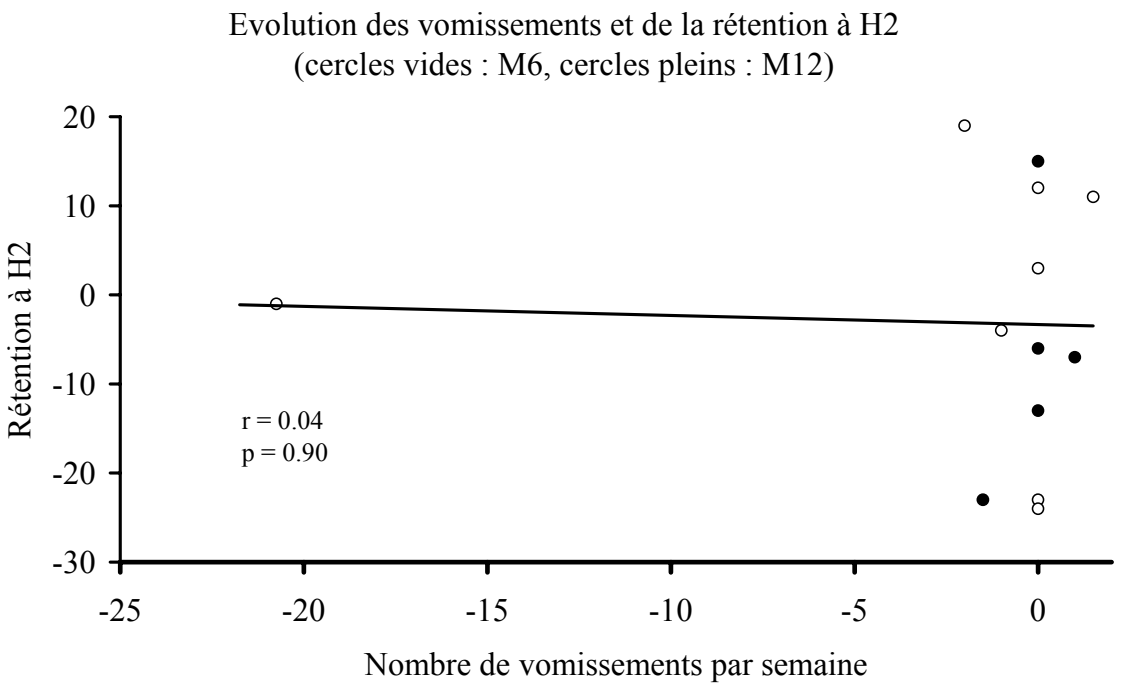


Figure 63 : Evolution des nausées et de la rétention à la 2ème heure

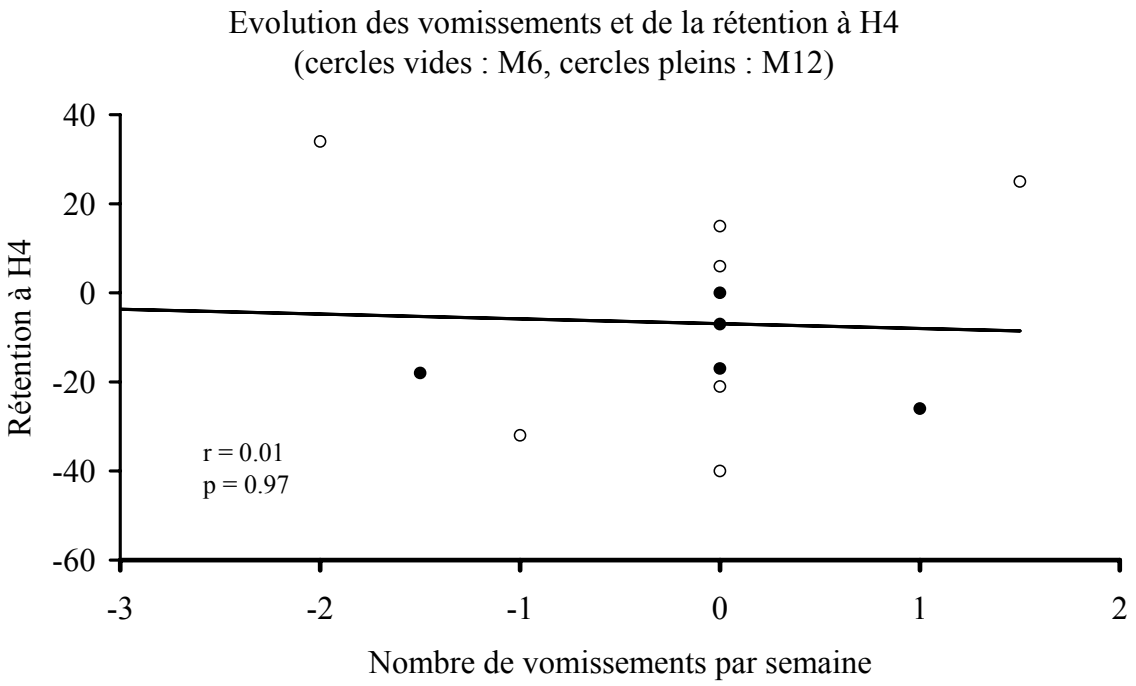


Figure 64 : Evolution des nausées et de la rétention à la 4ème heure

La satiété précoce (*Tableau 38 et figures 65, 66*)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	9	2.2	1.5	2.0	2.0 - 3.0	0	4	
M6	8	1.1	1.4	1.0	0.0 - 1.5	0	4	
M12	6	1.2	1.2	1.0	0.0 - 2.0	0	3	
Delta M0-M6	8	-0.9	1.1	-0.5	-1.5 - 0.0	-3	0	0.13
Delta M0-M12	6	-0.5	0.6	-0.5	-1.0 - 0.0	-1	0	0.25

Tableau 38 : Evolution du score de satiété précoce

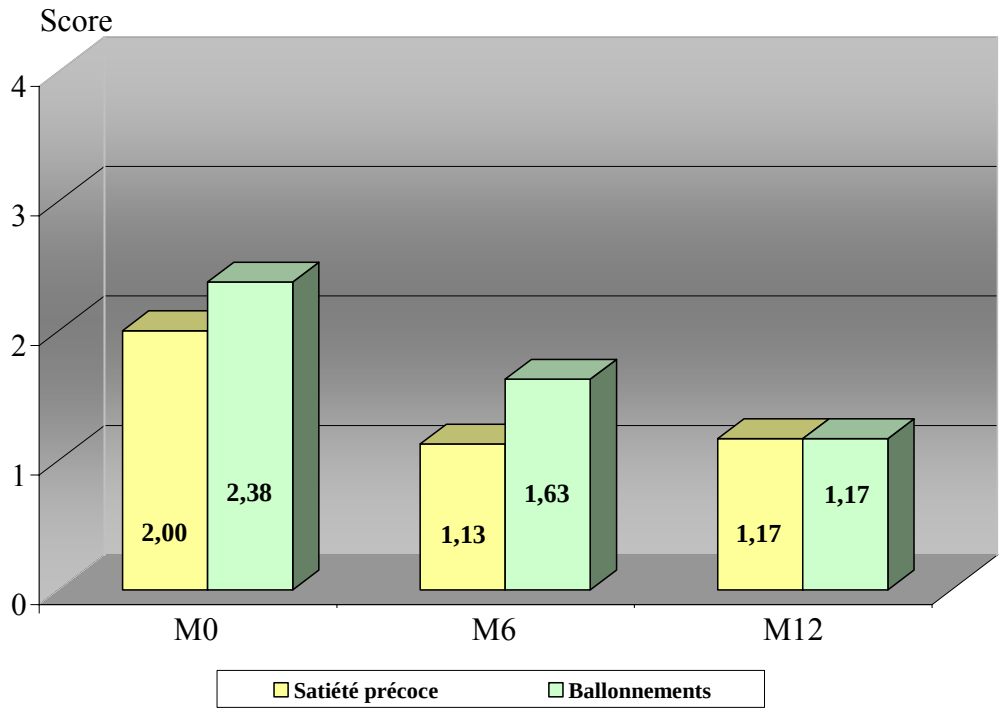


Figure 65 : Evolution de la moyenne du score de satiété précoce et du score de ballonnements

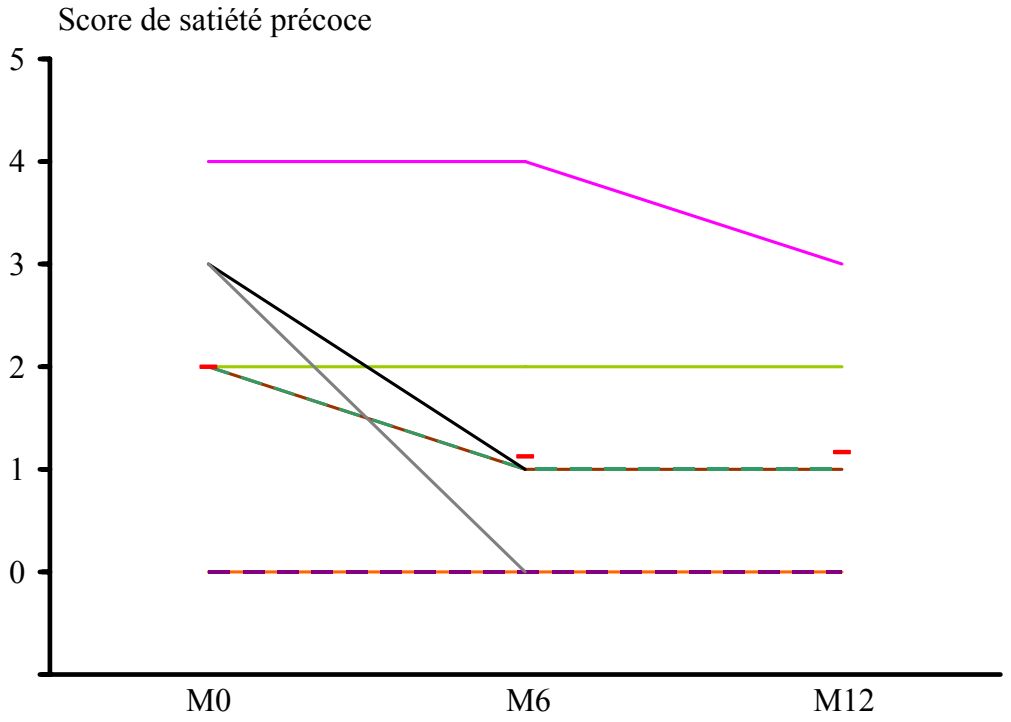


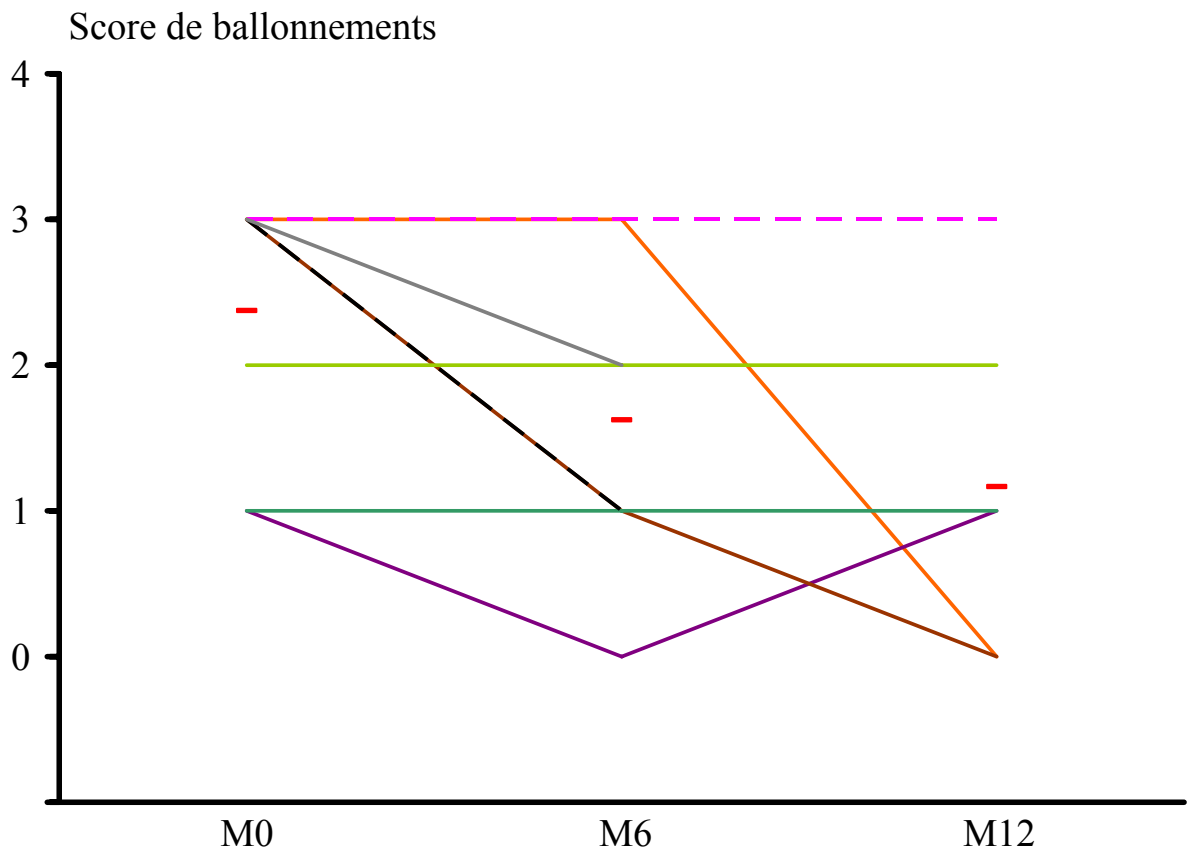
Figure 66 : Evolution des scores de satiété précoce (Données individuelles)

6 sujets (*5-6-7-8-9-10*) sur les 8 évalués lors de l'inclusion avaient un score de satiété précoce supérieur ou égal à 1. L'ensemble de ces sujets a noté une amélioration de ce symptôme.

<u>Les ballonnements</u> (*Tableau 39 et figures 65, 67*)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	9	2.4	0.9	3.0	2.0 - 3.0	1	3	
M6	8	1.6	1.1	1.5	1.0 - 2.5	0	3	
M12	6	1.2	1.2	1.0	0.0 - 2.0	0	3	
Delta M0-M6	8	-0.8	0.9	-0.5	-1.5 - 0.0	-2	0	0.13
Delta M0-M12	6	-1.0	1.6	0.0	-3.0 - 0.0	-3	0	0.50

<u>Tableau 39 :</u> Evolution du score de ballonnements



<u>Figure 67</u> : Evolution des scores de ballonnements (Données individuelles)

Les 8 sujets ayant été évalués (*1-2-5-6-7-8-9-10*) se plaignaient de ce symptôme. 3 sujets (*6-7-9*) n'ont pas décrit d'amélioration de ce symptôme. Les 5 autres sujets (*1-2-5-8-10*) se sont sentis soulagés. Parmi les 3 sujets non améliorés, un seul (*7*) n'avait pas eu d'accélération de la vidange gastrique.

Les traitements prokinétiques

Sur les 3 sujets (*4-5-7*) sous dompéridone seule lors de l'inclusion, seul une patiente (*4*) a pu l'arrêter. La patiente qui était sous l'association de prokinétiques érythromycine et dompéridone a arrêté sa consommation de dompéridone mais a poursuivi sa consommation d'érythromycine. Un sujet (8) a au contraire nécessité le début d'un traitement par dompéridone.
Ces données ne permettent pas non plus de conclure sur cette question.

d) La qualité de vie

SF 36 : Scores de résumes mentaux et physiques (*Tableaux 40, 41 et figure 68*)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	35.1	12.8	32.5	29.9 - 35.3	15.9	57.6	
M6	9	37.7	13.6	33.3	31.4 - 39.4	19.5	64.5	
M12	8	41.3	11.6	43.7	30.9 - 52.3	23.9	53.0	
Delta M0-M6	9	+5.0	11.6	+1.3	-0.4 - +13.1	-15.8	+24.1	0.30
Delta M0-M12	8	+8.2	14.8	+7.3	-4.4 - +22.2	-11.4	+26.7	0.25

Tableau 40 : Evolution du score de résumé mental du SF36 (MCS)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	39.6	11.1	41.0	30.7 - 47.7	19.8	54.0	
M6	9	38.7	7.6	40.2	32.6 - 44.5	26.7	49.2	
M12	8	41.9	7.7	44.5	33.4 - 46.7	33.0	53.4	
Delta M0-M6	9	-0.4	8.7	+2.4	-3.5 - +6.5	-15.4	+7.3	0.82
Delta M0-M12	8	+1.4	8.8	+3.9	-4.5 - +6.4	-13.9	+13.2	0.74

Tableau 41 : Evolution du score de résumé physique du SF36 (PCS)

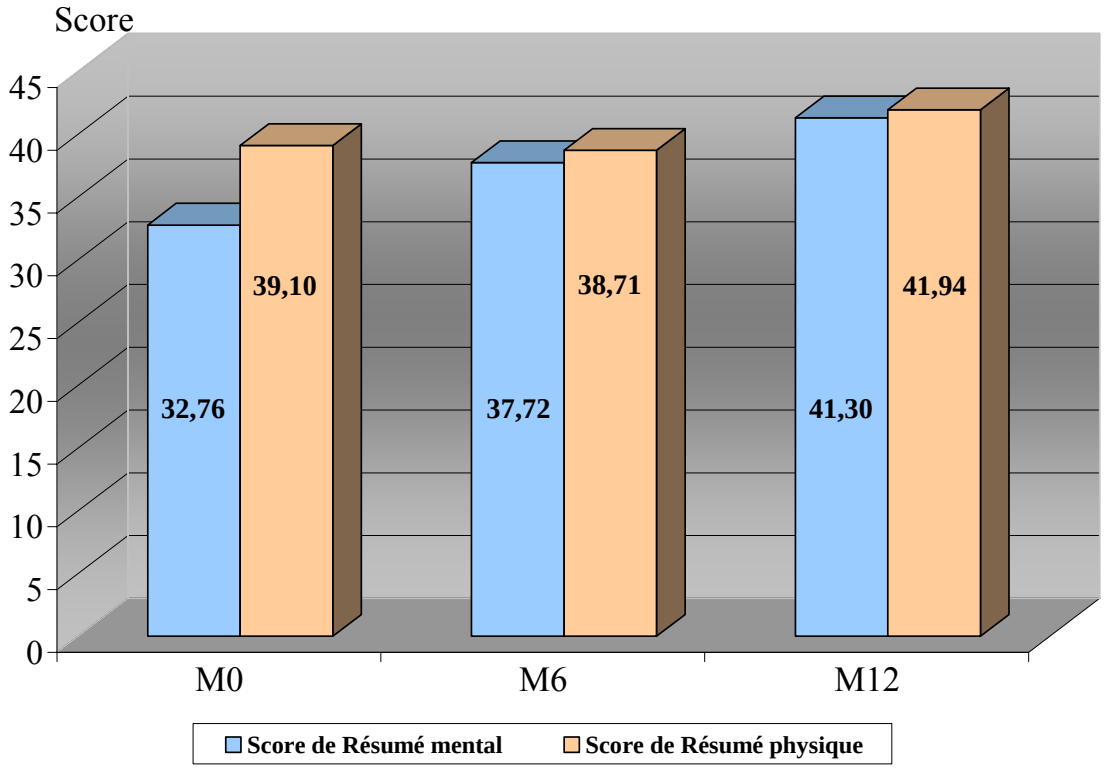


Figure 68 : Evolution des moyennes des scores de résumés physiques et mentaux

L'évolution du score mental est hétérogène selon les sujets. Au dernier point de l'évaluation, 6 sujets (*1-4-5-6-8-10*) ont amélioré leur score mental alors que trois l'ont dégradé ou ne l'ont pas amélioré (*2-7-9*).
L'évolution du score physique est globalement similaire, 7 sujets ont amélioré leur score (*2-4-7-8-9-10*) alors que 3 l'ont dégradé (*1-5-6*). Il faut souligner que les sujets n'ayant pas amélioré leur score physique étaient ceux chez qui ce score n'était globalement pas ou peu altéré par rapport à la population générale. Ces sujets étaient ceux qui souffraient le moins de leurs symptômes sur leur condition physique au quotidien.

Bien-être général *(Tableau 42 et figure 69)*

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	9	1,9	1,3	2.0	1.0 - 3.0	0	4	
M6	8	2,0	1,3	2.0	1.0 – 3,0	0	4	
M12	6	1,2	1.2	1.0	0.0 - 2.0	0	3	
Delta M0-M6	8	+0,3	1,5	0,0	-0.5 - 1.0	-2	+ 3	0.81
Delta M0-M12	6	-0,8	0,8	0.0	-1.0 - 0.0	-2	0	0.13

Tableau 42 : Evolution du bien-être général

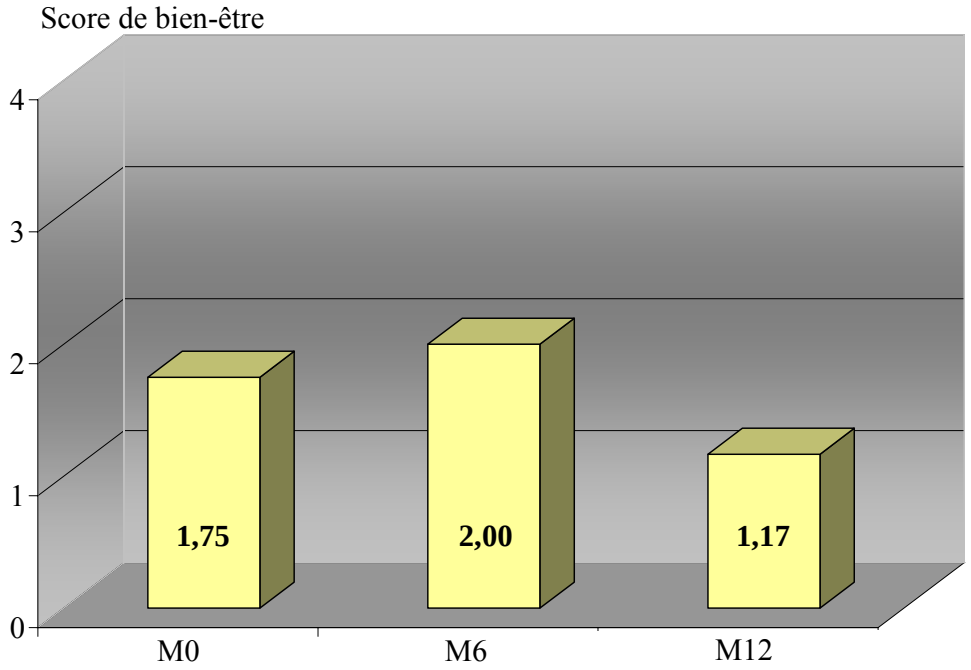


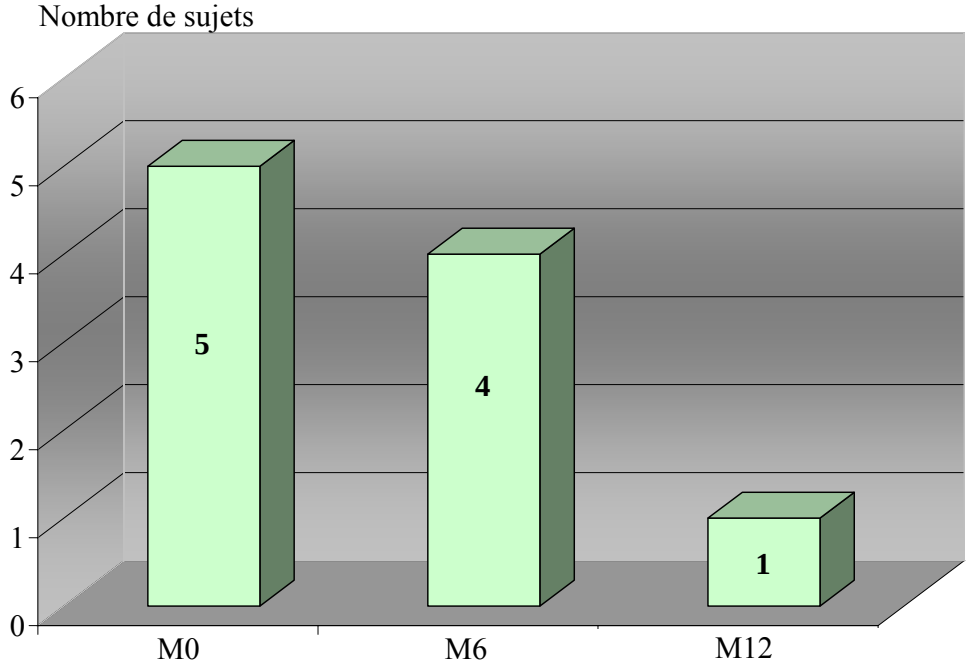
Figure 69 : Evolution des scores moyens de bien-être général

L'item bien-être général du questionnaire de qualité de vie s'est amélioré lors de la dernière évaluation chez la moitié des sujets (1-2-5-9), il est resté stable chez 3 individus (6-7-8) alors qu'une patiente (10) rapportait une dégradation de son bien-être général.

<u>Limitation des activités au quotidien</u> *(Tableau 43 et figure 70)*

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	0.5	0.5	0.5	0.0 - 1.0	0	1	
M6	9	0.4	0.5	0.0	0.0 - 1.0	0	1	
M12	7	0.1	0.2	0.0	0.0 - 0.0	0	1	
Delta M0-M6	9	-0.1	0.6	0.0	0.0 - 0.0	-1	+1	1.00
Delta M0-M12	7	-0.3	0.5	0.0	-1.0 - 0.0	-1	0	0.50

<u>Tableau 43</u> : Evolution du score de limitation des activités au quotidien



<u>Figure 70</u> : Evolution du nombre de sujets limités dans leurs activités quotidiennes

Avant implantation, 5 sujets (*6-7-8-9-10*) se disaient limités dans leurs activités. Lors de la dernière évaluation disponible seuls deux individus (*8-9*) avaient encore une limitation dans leurs activités quotidiennes.

L'impression clinique globale est que les patients vont globalement mieux, cependant il s'agit pour la plupart de sujets particulièrement fragiles comme cela est conforté par la consommation fréquente de médicaments à visée psychotrope.

<u>Les traitements psychotropes</u> *(Tableau 44)*

Force est de constater que la plupart de nos patients prenaient, comme nous l'avons vu plus haut, des médicaments à visée psychotrope. Ces traitements ne sont pas tous neutres sur la vidange gastrique et par ailleurs la consommation de psychotropes est volontiers associée à une qualité de vie moindre.
Au vu des données ci-dessous, on constate que la consommation de psychotropes est restée globalement stable. Il est difficile de savoir dans quelle mesure ces thérapeutiques ont été réévaluées au cours du suivi habituel de ces patients.
Signalons qu'une patiente (*5*) a présenté des symptômes dépressifs à 12 mois de suivi dans un contexte de stress professionnel et favorable mais elle n'a pas eu de traitement psychotrope spécifique à ce sujet.

Sujet	Traitements psychotropes à l'inclusion	Traitements psychotropes à 12 mois
1	Lexomil® Stilnox®	Lexomil® Stilnox®
2	Zoloft ®	Zoloft ®
4	Imovane ®	Temesta®
5	-	-
6	Neurontin ® Effexor ®	Neurontin ®
7	-	-
8	Prozac ® Stilnox ® Effexor ®	-
9	Temesta ® Nozinan ®	Temesta ® Nozinan ®
10	Laroxyl ® Atarax ®	Laroxyl ® Atarax ® Noctran ®

<u>Tableau 44 :</u> Evolution de la consommation des médicaments psychotropes

e) Vidange gastrique

Rétention gastrique à la 2ème et à la 4ème heure (*Tableaux 45, 46 et figures 71, 72, 73*)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	10	72.9	25.6	86	55 - 89	18	100	
M6	9	78.9	21.9	88	67 - 90	32	100	
M12	8	70.0	20.4	72	53 - 87	42	96	
Delta M0-M6	9	-0.1	15.0	+3	-4 - +11	-24	+19	0.91
Delta M0-M12	8	-6.4	15.4	-7	-18 - +6	-29	+15	0.38

Tableau 45 : Evolution de la rétention gastrique à la 2ème heure (%)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	9	55.3	34.6	75	27 - 77	0	100	
M6	8	58.9	29.2	66	41 - 77	6	100	
M12	7	41.9	29.8	20	20 - 60	20	95	
Delta M0-M6	7	-1.9	29.1	+6	-32 - +25	-40	+34	0.94
Delta M0-M12	7	-15.0	22.8	-17	-26 - 0	-55	+18	0.19

Tableau 46 : Evolution de la rétention gastrique à la 4ème heure (%)

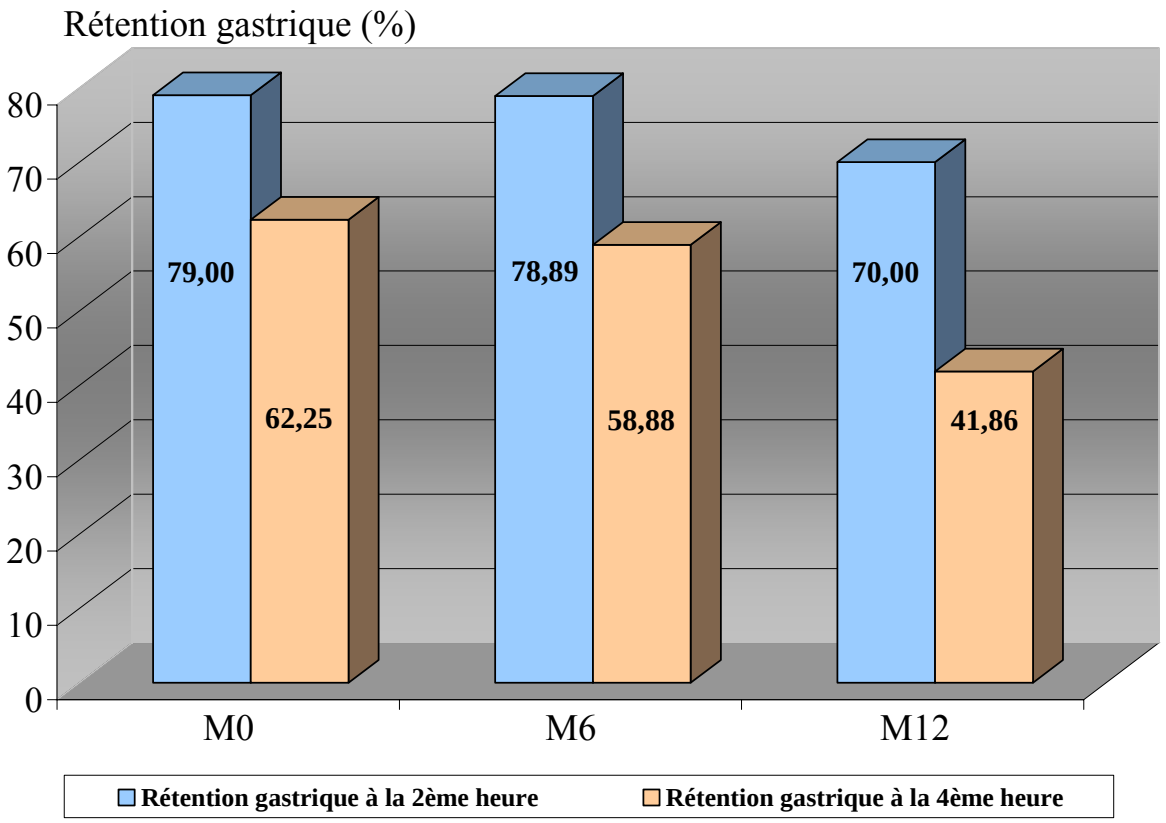


Figure 71 : Evolution de la moyenne de la rétention gastrique à la 2ème et à la 4ème heure

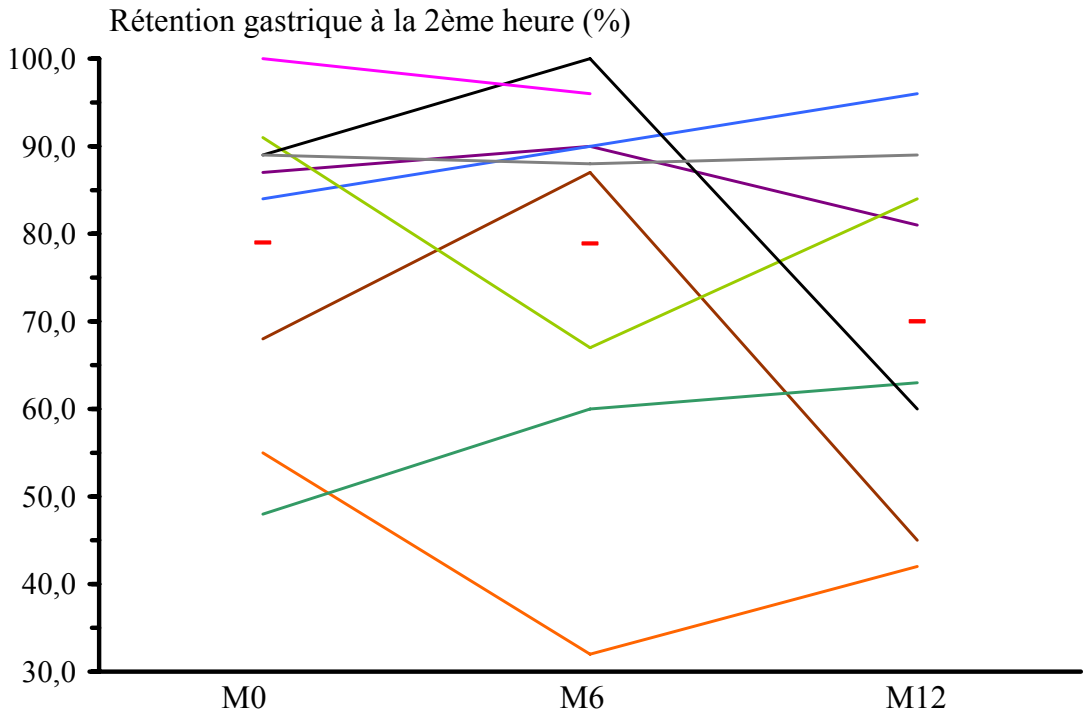


Figure 72 : Evolution de la rétention gastrique à la 2ème heure (%) (Données individuelles)

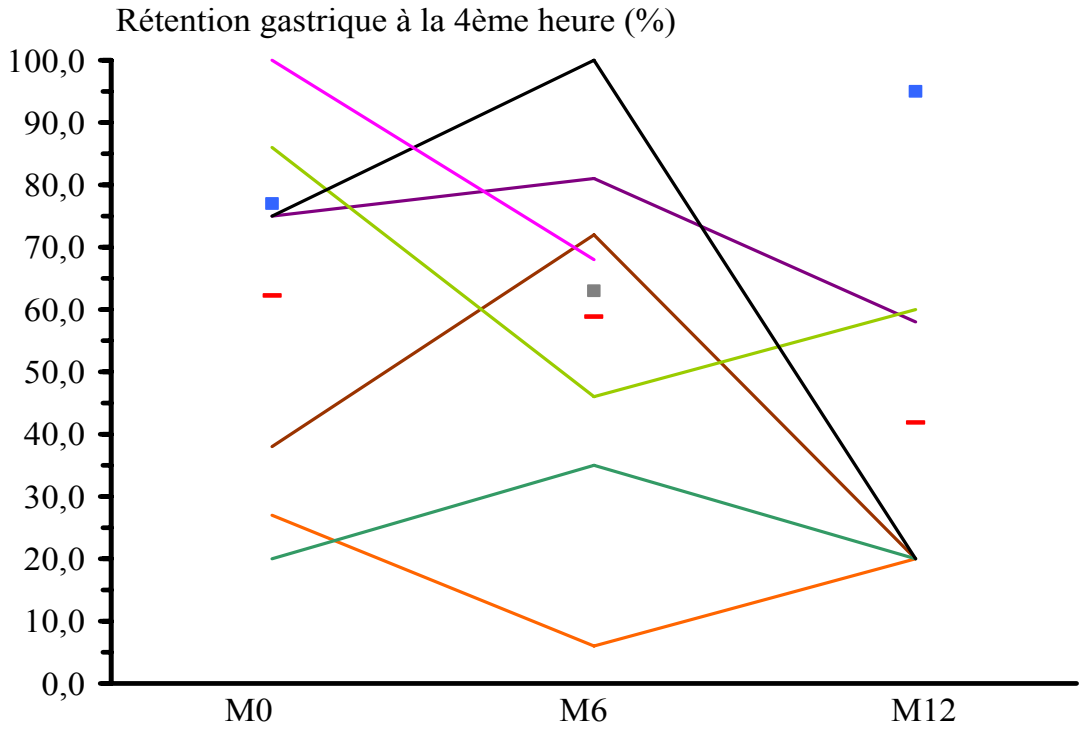


Figure 73 : Evolution de la rétention gastrique à la 4ème heure (%) (Données individuelles)

Lag phase *(Tableau 47 et figure 74)*

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	8	72.1	54.0	51	33 - 121	10	159	
M6	7	60.6	47.3	51	16 - 90	5	140	
M12	6	45.5	26.3	40	26 - 68	16	83	
Delta M0-M6	5	-5.0	66.0	+20	+6 - +31	-121	+39	0.63
Delta M0-M12	6	-33.7	48.0	-36	-76 - +6	-92	+31	0.22

Tableau 47 : Evolution de la lag phase gastrique (minutes)

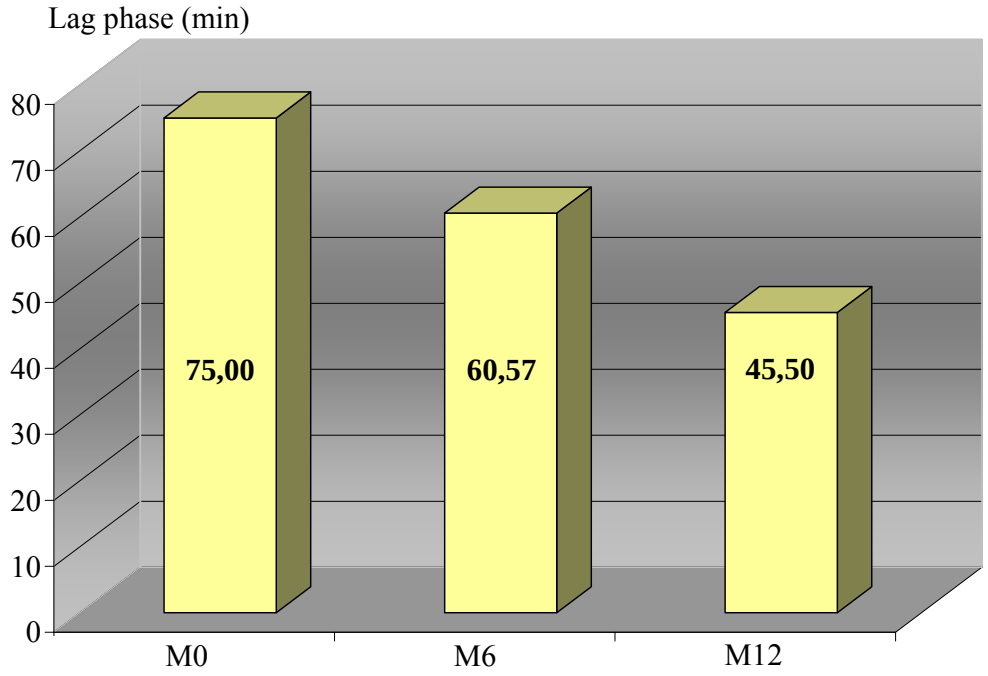


Figure 74 : Evolution de la moyenne de la lag phase gastrique (minutes)

Temps de demi-vidange gastrique et rétention gastrique totale *(Tableaux 48, 49 et figure 75)*

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	9	418	294	510	133 - 600	91	887	
M6	6	250	124	241	179 - 375	69	395	
M12	6	187	86	166	108 - 274	99	307	
Delta M0-M6	5	-161	348	-64	-327 - +69	-678	+196	0.63
Delta M0-M12	6	-241	268	-199	-504 - -34	-580	+69	0.094

Tableau 48 : Evolution du temps de demi-vidange gastrique (minutes)

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	7	633	489	388	251 - 1057	117	1434	
M6	6	613	542	496	275 - 594	150	1665	
M12	6	315	108	260	236 - 429	229	474	
Delta M0-M6	4	-209	477	-79	-533 - +115	-883	+206	0.88
Delta M0-M12	5	-401	451	-152	-812 - -103	-960	+24	0.13

Tableau 49 : Evolution du temps de vidange gastrique totale (minutes)

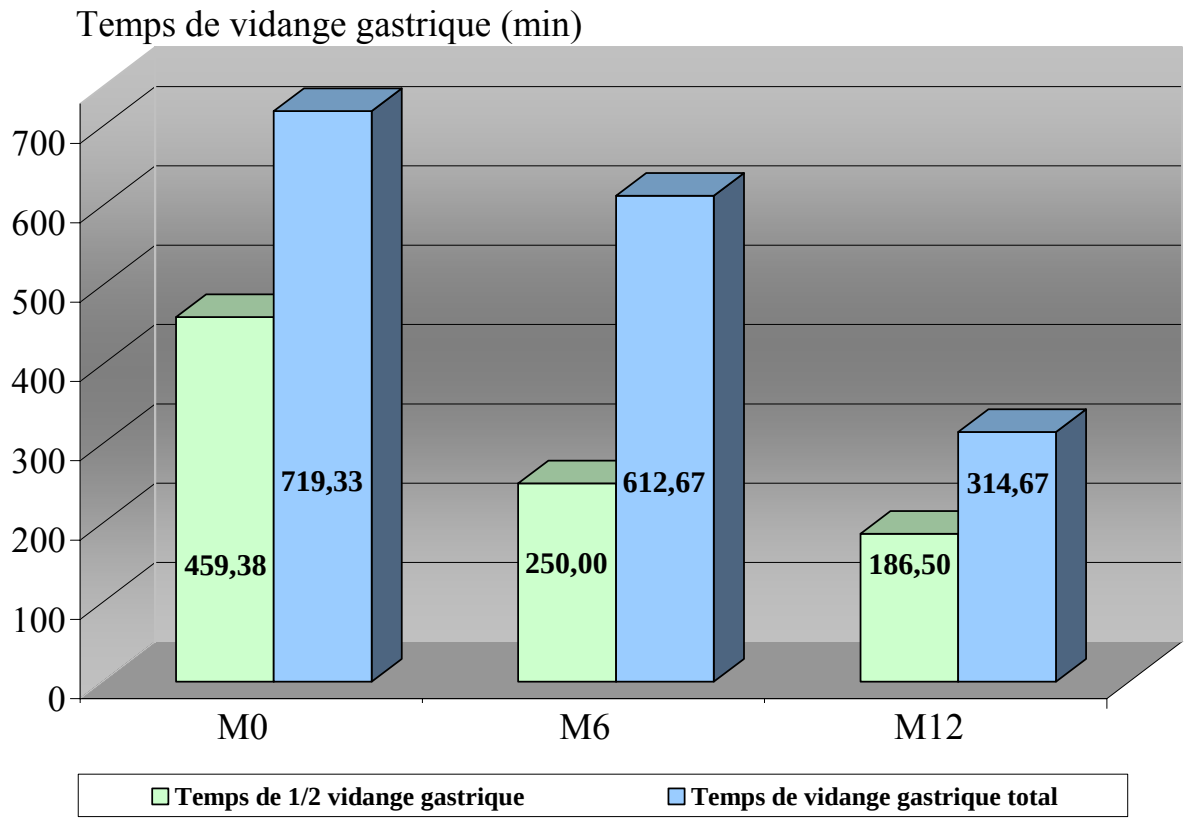


Figure 75 : Evolution des moyennes des temps de demi-vidange gastrique et de vidange gastrique totale (minutes)

Chez les sujets ayant été évalués, la rétention gastrique s'est améliorée chez 6 sujets (*1-2-5-6-8-9*), est restée identique chez un sujet (*10*) alors qu'elle s'est dégradée chez 2 sujets (*4-7*).
La vidange gastrique et l'équilibre métabolique d'un sujet (*7*) ne se sont pas améliorés. La vidange gastrique d'un autre sujet (*10*) n'a pas été accélérée ni à 6 ni à 12 mois alors que son HbA1c n'a pas connue d'amélioration notable.

Il est donc noté une tendance à l'amélioration des paramètres de vidange gastrique au fil du temps et dans notre série nous notons globalement une évolution métabolique plus défavorable chez les sujets n'ayant pas obtenu d'accélération de leur vidange gastrique.

Glycémies lors de la réalisation de la scintigraphie *(Tableau 50 et figure 76)*

Les patients étaient porteurs du CGMS® lors de la réalisation de la scintigraphie. Comme nous l'avons vu, l'influence des conditions glycémiques sur la scintigraphie gastrique est avérée même pour des fluctuations glycémiques modestes.

	n	m	DS	M	IQ	mini	max	p
M0	9	1.89	0.72	1.80	1.50 - 2.50	0.95	3.19	
M6	8	2.10	0.99	2.20	1.25 - 2.65	0.80	3.80	
M12	7	1.99	0.41	2.00	1.60 - 2.40	1.36	2.50	
Delta M0-M6	8	+0.22	1.39	+0.65	-1.25 - +1.35	-1.60	+1.85	0.77
Delta M0-M12	6	+0.15	1.13	+0.50	-0.50 - +0.65	-1.74	1.50	0.69

Tableau 50 : Evolution de la glycémie lors du début de la scintigraphie gastrique

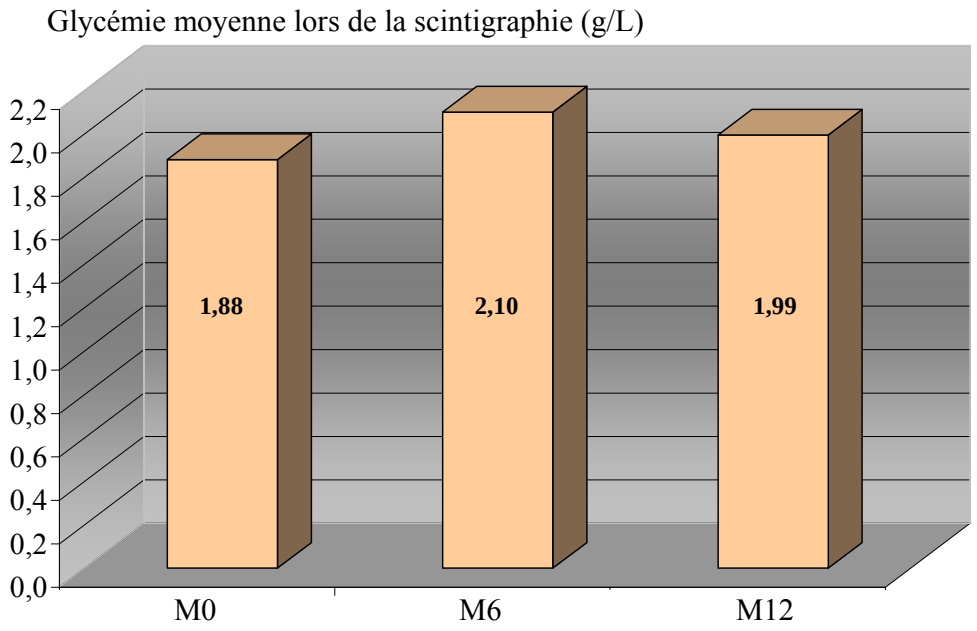


Figure 76 : Evolution de la glycémie moyenne lors de la scintigraphie (g/L)

Signalons que les conditions glycémiques de réalisation de l'examen n'étaient pas toujours optimales et pas nécessairement en accord avec les dernières recommandations. Ceci tend peut-être à s'améliorer depuis que le protocole de stabilisation glycémique a été mis en place. La quasi-totalité des évaluations de cette série est toutefois antérieure à la mise en place de ce protocole.

Un seul sujet (*1*) (*Figures 77 et 78*) a normalisé sa vidange gastrique après 6 mois de neuromodulation gastrique mais il a présenté une nouvelle dégradation de sa vidange gastrique dans les suites. Il a néanmoins été repassé sous analogues rapides de l'insuline en raison de la restauration de pics glycémiques post-prandiaux.

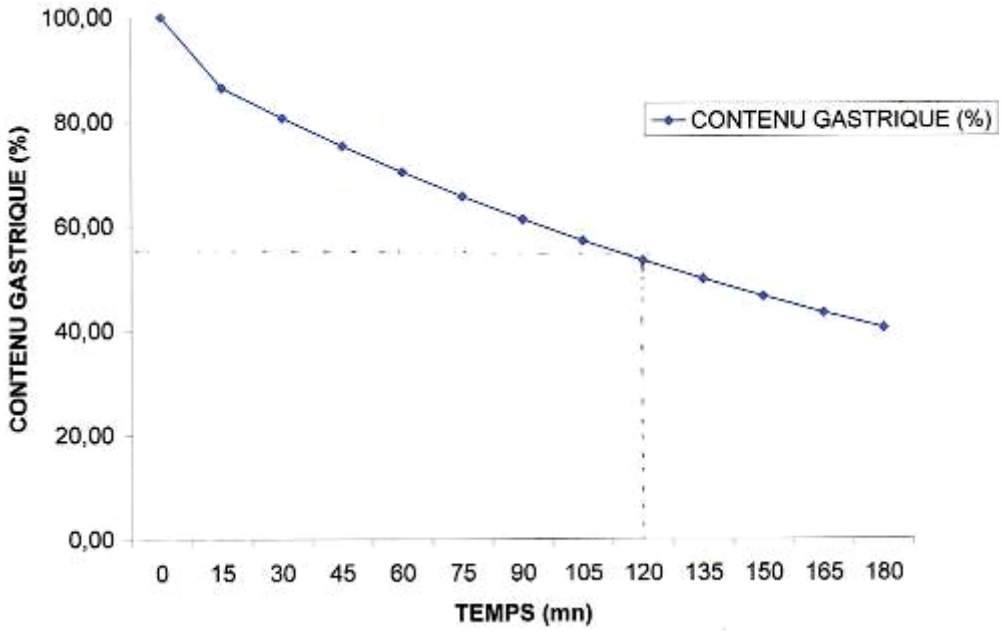


Figure 77 : Courbe de vidange gastrique du sujet 1 avant implantation

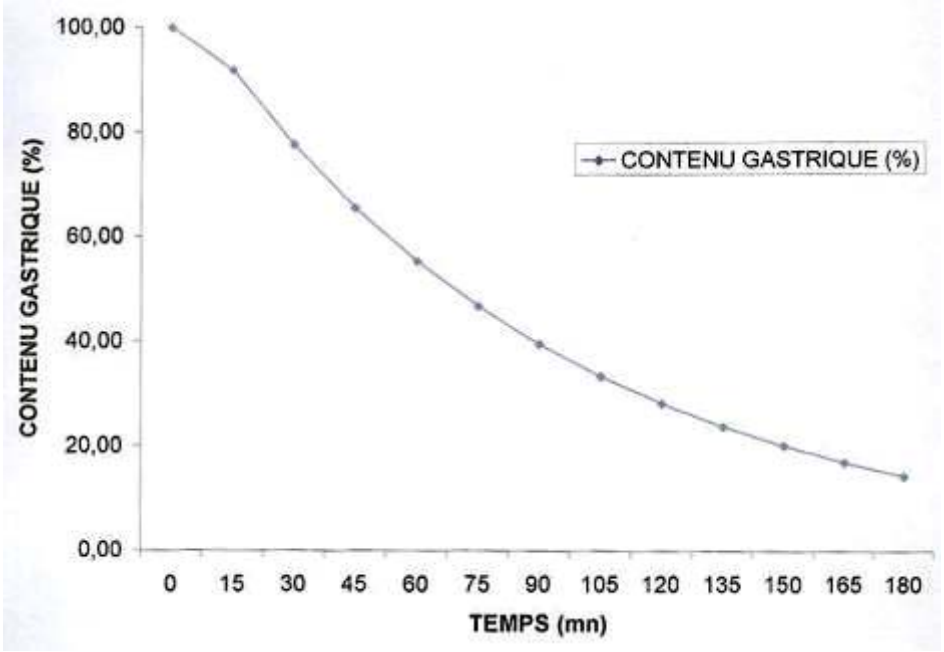


Figure 78 : Courbe de vidange gastrique du sujet 1 six mois après le début de la neuromodulation gastrique

D) Discussion

Comme nous l'avons déjà évoqué, notre étude doit être considérée comme une étude pilote et nous sommes conscients des biais d'analyse que cela comporte. Néanmoins nos résultats sont remarquables par plusieurs points.

Nos sujets étaient moins sévèrement atteints d'un point de vue nutritionnel, que la plupart des sujets de la littérature. En effet, les sujets avaient à l'inclusion un poids normal voire un surpoids et ils n'affichaient pas de perte pondérale massive récente même pour les individus les plus lourdement atteints. Aucun de nos patients ne bénéficiait d'une alimentation artificielle, que ce soit entérale ou parentérale. Aucun sujet n'avait non plus recours à des suppléments nutritionnels. Il n'est donc pas étonnant de constater une absence de variation de poids significative après l'implantation. Nous notons cependant que les deux sujets (*1-6*) ayant perdu du poids 12 mois après l'intervention souffraient de diarrhées motrices ce qui faisait inclure leur gastroparésie dans le cadre plus général de la neuropathie digestive. Ces deux sujets ayant toutefois décrit une amélioration de leurs symptômes digestifs hauts, la stimulation électrique gastrique doit rester une option envisageable chez ces individus.
Peu de données sont fournies dans la littérature quant à l'évolution des paramètres lipidiques. Le profil lipidique de nos patients est classique pour des sujets atteints de diabète de type 1. Les sujets inclus dans les grandes études étaient plus sévèrement touchés d'un point de vue nutritionnel. Par conséquent, l'évolution de ces derniers est possiblement différente.

Les besoins en insuline ont évolué de façon variable selon les sujets sans que nous puissions réellement dégager de tendance statistique. Il n'y a pas de données sur ce point spécifique dans les différentes séries publiées.

Notre étude est, à notre connaissance, la première à rapporter les données d'enregistrement de capteurs glycémiques chez des sujets bénéficiant de la thérapie Enterra TM. La glycémie moyenne ainsi que les temps passés en hypoglycémie, normoglycémie et hyperglycémie n'ont pas eu d'évolution notable. En revanche, nous obtenons une amélioration significative de la déviation standard de la moyenne glycémique chez quasiment tous les sujets implantés après un an de neuromodulation gastrique à l'exception d'un sujet (*2*).
Ce critère permet, selon Selam (77) d'estimer de façon simple l'instabilité glycémique. En effet, les sujets les mieux équilibrés au niveau glycémique ont une déviation standard de leur glycémie de l'ordre de 0,30 à 0,50 g/L alors que chez les sujets les moins équilibrés, celle-ci est de l'ordre de 0,50 à 0,80 g/L. L'amélioration de ce critère chez les sujets de notre série est en faveur d'une amélioration de leur équilibre métabolique et à 12 mois ils se rapprochent du seuil de 0,5g/L ce qui est tout à fait encourageant. Cette amélioration n'est sans

doute pas visible au niveau de l'HbA1c compte-tenu de l'effectif restreint de notre série. L'amélioration de l'HbA1c ayant été décrite dans la littérature concernait des études ayant de plus vastes effectifs. Signalons également que compte-tenu des hypoglycémies sévères et/ou fréquentes de certains de nos patients, l'HbA1c était possiblement un mauvais reflet de leur équilibre métabolique. Ces données préliminaires doivent être bien entendu confortées par des études de plus grande ampleur.
Signalons que l'immense majorité des capteurs glycémiques a été portée en période d'hospitalisation ce qui peut être une des limites de l'étude de ces paramètres. En effet, lors de l'hospitalisation, les sujets ont volontiers une activité physique moindre et une alimentation différente de leurs quotidiens. Une mesure ambulatoire fournirait possiblement une mesure plus exacte de la réalité.

Le recueil des données concernant les hypoglycémies sévères n'a malheureusement pas été exhaustif ce qui ne permet aucune conclusion sur ce sujet. Ce paramètre n'a lui aussi jamais été renseigné par les études portant sur la technique de neuromodulation gastrique dans le cadre de la gastroparésie diabétique. Les patients de cette étude sont par ailleurs très nombreux à rapporter une meilleure efficacité de leur resucrage. En effet, la diminution des symptômes digestifs hauts et/ou l'accélération de la vidange gastrique permettent une meilleure absorption des aliments glucidiques lors des épisodes hypoglycémiques.

La période d'observation de nos sujets étant restreinte, il n'est pas surprenant que nous n'ayons pas noté d'évolution majeure de leurs complications dégénératives si ce n'est chez une patiente (*6*) dont l'évolution a été particulièrement défavorable. Cette évolution ne nous semble pas imputable à l'implantation du dispositif. Une greffe rénale est envisagée chez cette patiente. L'accélération de sa vidange gastrique que nous notons permettra probablement une meilleure absorption de ses immunosuppresseurs. Des tests d'absorption vont être très prochainement réalisés. La littérature récente (158) a en effet souligné l'intérêt de la technique de neuromodulation gastrique chez les sujets devant bénéficier de transplantation rénale.

Les vomissements et les nausées des sujets qui en étaient atteints se sont améliorés avec une significativité obtenue en ce qui concerne les nausées. Nous n'obtenons pas de significativité concernant les vomissements mais ceci n'est pas étonnant car moins de la moitié de nos sujets implantés en souffraient avant l'intervention. Il faut signaler que tous les sujets sévèrement atteints ont sur ce point encore été améliorés. Ceci est en accord avec les données de la littérature

en particulier celles des vastes études de faisabilité GEMS et WAVESS (116, 117). Les sujets de la littérature étaient également plus sévèrement atteints de ce point de vue que la plupart des patients de notre série.
Même si la littérature ne note le plus souvent aucune corrélation entre l'amélioration des symptômes digestifs et celle des paramètres de vidange gastrique ; nous constatons dans notre série que les sujets ayant amélioré leurs symptômes ont le plus souvent accéléré leur évacuation gastrique. Nous ne pouvons, bien entendu, conclure sur ce lien compte-tenu du nombre de sujets étudiés.

La satiété précoce a été globalement améliorée alors que l'amélioration des ballonnements est moins évidente. Ceci est en accord avec les données récentes de la littérature où il est rapporté que les douleurs et les ballonnements abdominaux s'améliorent de façon moindre que les symptômes digestifs à type de nausées et de vomissements.

La qualité de vie s'est améliorée chez l'ensemble des sujets au niveau physique et/ou mental. L'effectif restreint de notre série ne nous permet pas d'obtenir une significativité. L'impression clinique globale semble être que nos patients vont « mieux », la plupart se disant à ce titre non limités dans leurs activités au quotidien. Cependant, il est judicieux de constater que la plupart des sujets avaient tous au moins un traitement à visée psychotrope. Comme nous l'avons souligné précédemment les symptômes digestifs retentissent sur la qualité de vie et le lien entre troubles psychiatriques et symptômes digestifs est évoqué (166). On ne peut cependant clairement affirmer qui est le responsable de la genèse de l'autre. Nos sujets sont donc relativement fragiles et il est encourageant de constater que nous notons une amélioration de leur qualité de vie. Il se pose la question de l'intérêt d'une prise en charge psychologique spécifique adaptée à ces sujets particulièrement fragiles.

On peut à première vue être surpris au vu de la discordance apparente des évolutions des pourcentages de rétention gastrique par rapport aux autres paramètres de mesure de la vidange gastrique (lag phase, temps de demi-vidange et temps d'évacuation complète). Si l'on regarde en détail les données individuelles, il s'avère que ces derniers paramètres n'ont pu être calculés chez deux sujets (*1-4*) qui présentaient des rétentions gastriques trop importantes avec une absence quasi-totale d'évacuation du contenu gastrique au cours des quatre premières heures. Si l'on retire ces sujets de l'analyse statistique, la rétention gastrique passe de 69,5 ± 27,8 % en moyenne à l'inclusion à la 2ème heure à 62,5 ± 17,5 % après 12 mois de neuromodulation gastrique (contre 72,9 ± 25,6 puis 70,0 ± 20,4 % lors de l'analyse de tous les sujets). L'évolution de la rétention gastrique à la 4ème heure connaît le même type d'évolution de façon plus marquée. Si l'on exclut les deux sujets n'ayant que très peu modifié leur vidange

gastrique (*1-4*), la rétention gastrique passe de 52,6 ± 36,0 % à 33,0 ± 20,15 % (contre 55,3 ± 34,6 puis 41,9 ± 29,8 % lors de l'analyse de l'ensemble des sujets évalués). Les données sont alors plus cohérentes entre les différents paramètres. Il se pose toujours la question de la validité de l'examen scintigraphique en particulier dans la population diabétique. Les tests respiratoires pourraient-ils à l'avenir constituer une perspective diagnostique intéressante en particulier du fait de l'absence d'influence des conditions glycémiques ?
Un point devant être souligné est la nécessité impérative d'obtenir un contrôle métabolique optimal lors de la réalisation de la scintigraphie gastrique. Ceci doit être une priorité compte-tenu de l'influence des fluctuations glycémiques sur la vidange gastrique. Il convient de réfléchir afin de trouver des solutions pratiques et concrètes pour obtenir un équilibre glycémique acceptable lors de la réalisation de l'examen.

Nous notons une seule complication infectieuse ayant justifié le retrait d'un dispositif dans les semaines suivant la chirurgie chez le patient concerné (*3*). Ceci est également concordant avec les données de la littérature où les complications infectieuses concernent approximativement 10 % des sujets. Ce sujet avait été très amélioré en ce qui concerne ses symptômes digestifs qui étaient particulièrement invalidants. La recrudescence de ses signes digestifs après l'ablation du dispositif va à l'encontre d'un éventuel effet placebo du dispositif. De même, la patiente (*5*) chez qui le dispositif avait été momentanément interrompu en raison de douleurs abdominales inexpliquées a elle aussi décrit une recrudescence de ses symptômes digestifs hauts pendant cette période. Une étude avec une phase ON et une phase OFF prolongée sur plusieurs semaines apparaît du plus grand intérêt dans le domaine de la neuromodulation gastrique.

Hormis les quelques incidents évoqués plus hauts, il faut signaler que l'intervention et les suites chirurgicales ont été simples chez l'immense majorité des sujets. Les antalgiques étaient arrêtés rapidement et l'évolution locale était rapidement favorable après quelques jours de soins locaux. Nous n'avons pas noté de problème de perforation gastrique par les électrodes du dispositif, que ce soit précocement ou tardivement. La réalisation de la gastroscopie per-opératoire doit à ce titre être systématique. L'avenir pourrait voir le développement de techniques moins invasives telles que les techniques d'implantation par voie robotique.

Après la période de 12 mois, certains patients ont bénéficié de changements de leurs constantes de neuromodulation gastrique. Certains se sont vus améliorés et d'autres ne l'ont pas été. Ceci soulève toujours la question des paramètres optimaux à utiliser chez un patient donné. A l'avenir, chez un sujet considéré comme non ou insuffisamment répondeur, la variation des paramètres nominaux

semble être une option intéressante à appliquer comme le démontre Abidi (155). Un auteur propose même une variation rapide des paramètres pour une efficacité plus rapide du dispositif mais cette stratégie souffre de certaines limites, comme nous l'avons déjà vu. La diminution potentielle de la durée de vie de la batterie est la limite principale.

Notre étude est globalement en accord avec les principales données de la littérature. La neuromodulation gastrique est une technique prometteuse chez des sujets atteints de formes réfractaires symptomatiques de gastroparésie jusqu'alors non améliorés par les options thérapeutiques habituelles alors que les techniques chirurgicales ou les autres techniques (toxine botulique, ghréline…) offrent des résultats pour l'instant très aléatoires. Compte-tenu de la progression des techniques d'implantation et du peu d'effets indésirables rapportés, cette option qui a été proposée à plus de 3000 sujets de par le monde devrait à l'avenir connaître un essor important.

La population diabétique semble tirer les mêmes bénéfices en termes d'amélioration symptomatique. En revanche, la question de l'implantation se pose chez les sujets peu ou non symptomatiques mais présentant un déséquilibre glycémique chronique avec instabilité glycémique. En effet, comme nous l'avons déjà évoqué les diabétiques ont volontiers des symptômes de moindre intensité que les sujets ayant des gastroparésies d'autre origine, mais ils présentent de grandes difficultés d'équilibration métabolique. Des techniques de pacing seraient-elles dans ce cas plus appropriées chez ces sujets ? Il serait intéressant de pouvoir disposer d'un dispositif implantable pour évaluer l'effet de stimulations à plus haute énergie, en particulier dans la population diabétique.

CONCLUSION

Chez les individus sains, la plupart des fonctions gastriques sont généralement silencieuses bien que l'ingestion et l'assimilation d'un repas soit souvent associée à un sentiment de satisfaction. Les individus atteints de formes réfractaires de gastroparésie diabétique peuvent souffrir sévèrement de leur atteinte digestive.
A l'ère des incrétines où le ralentissement de la vidange gastrique devient une cible thérapeutique, en particulier dans le diabète de type 2, il convient de ne pas méconnaître la gastroparésie qui peut invalider les sujets qui en sont atteints mais aussi altérer leur équilibre métabolique.

Les sujets souffrant de formes asymptomatiques de gastroparésie d'un point de vue digestif peuvent à tort être déclarés non compliants alors qu'il existe une inadéquation entre la cinétique d'action de l'insuline et la vidange gastrique.
Comme cela est suggéré par les données de la littérature, la gastroparésie est une complication fréquente mais souvent méconnue du clinicien et elle peut être asymptomatique d'un point de vue digestif.

Le succès récent de la neuromodulation gastrique chez les sujets atteints de formes réfractaires symptomatiques est un réel espoir pour de nombreux patients. Notre étude souffre d'un manque de puissance du fait de la faiblesse de notre effectif. Par ailleurs, les données ont été collectées de façon prospective mais reprises de façon rétrospective ce qui implique un certain nombre de biais.
Nous confirmons toutefois les principales données de la littérature. Nous retrouvons une amélioration de la symptomatologie digestive en particulier des nausées et des vomissements, une tendance à l'accélération de la vidange gastrique et une amélioration de la qualité de vie.
Nous démontrons en outre qu'il existe une baisse significative de la déviation standard, reflet de la variabilité glycémique. Ceci n'a pas été rapporté à ce jour à notre connaissance et cela pourrait constituer une voie d'explication quant à l'amélioration métabolique constatée dans les études plus vastes concernant cette technologie.

Dans quelques semaines, une vaste étude multicentrique va débuter sur la neuromodulation gastrique dans le cadre d'un financement obtenu via un STIC (Soutien aux Thérapeutiques Innovantes et Coûteuses). Elle inclura 300 sujets dans 20 CHU dont celui de Nancy et elle aura pour objet d'évaluer l'intérêt de la technique dans le cadre des gastroparésies réfractaires au traitement médical. Cette étude comportera une phase avec période ON et OFF de 2 fois 3 mois avant d'être poursuivie en ouvert. Celle-ci devrait permettre de fournir des données d'évaluation plus robustes.

La question la plus intrigante reste celle du mécanisme d'action de la technologie même si des données récentes semblent fournir un meilleur éclairage sur ce sujet. En effet, les données préliminaires obtenues par la tomographie par émission de positons sont en faveur de l'activation de mécanismes centraux de contrôle des nausées et de vomissements.

Il reste toutefois à rappeler que le mieux serait de prévenir la pandémie de diabète de type 2 en éduquant les enfants et adolescents pour qu'ils modifient leur mode de vie. Le diabète de type 1 doit pouvoir être équilibré au mieux dès le début de son évolution compte-tenu de l'apanage des moyens diagnostiques et thérapeutiques actuels et à venir afin de limiter la survenue de complications dégénératives évolutives.

LISTE DES ABREVIATIONS

CIC : Cellules Interstitielles de Cajal
NO : Oxyde Nitrique
IGF1 : Insulin-like growth factor 1
SCF : Stem Cell Factor
GTP : Guanidyl Triphosphate
HbA1c : Hémoglobine glyquée
GDNF : Glial Cell Derived Neurotrophic Factor
TSH : Hormone Thyréostimulante
GCSI : Index des Symptômes Cardinaux de la Gastroparésie
HAD : Hospital Anxiety and Depression
T1/2 : Temps de demi-vidange
AGA : American Gastroenterological Association
FDA : Food and Drug Administration
GEMS : Gastro Electro Mechanical Stimulation
WAVESS : Worldwide Anti-Vomiting Electrical Stimulation Study
CE : Communauté Européenne
PET-Scan : Tomographie par Emission de Positons
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
GSRS : Gastro Intestinal Symptom Rating Scale
SF 36 : Short-Form Health Survey
IDIOMS : Independent Outcome Measure System
NE : Nutrition Entérale
NP : Nutrition Parentérale
GIQLI : Gastrointestinal Quality of Life Symptoms
U : Unité
CGMS : Continuous Monitoring Glucose System
m : moyenne
DS : Ecart-type
mini : valeur minimale
max : valeur maximale
M : médiane
IQ : Interquartile
p : seuil de significativité

BIBLIOGRAPHIE

1. POCOCK Gillian, RICHARDS Christopher D.
Physiologie humaine. Les fondements de la médecine. Paris : Masson, 2004.- 638p.

2. SHERWOOD Lauralee.
Physiologie humaine.- 2ème éd. Paris : De Boeck Université, 2000.- 674p.

3. GUYTON Arthur-C. HALL John E.
Précis de physiologie médicale.- 2ème éd. Padoue : Piccin Nuova, 2002.- 1048p.

4. GANONG William.
Physiologie médicale.- 2ème éd. Bruxelles : De Boeck université, 2005.- 864p.

5. KOCH Kenneth L.
Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease. Baltimore : Williams & Wilkins, 1993.

6. De Block CE, De Leeuw IH, Pelckmans PA, Van Gaal LF.
Current concepts in gastric motility in diabetes mellitus.
Curr Diabetes Rev. 2006 Feb ; 2(1) : 113-30.

7. Tack J.
Gastric motor disorders.
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007 ; 21(4) : 633-44.

8. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association
American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis.
Gastroenterology. 2004 Nov ; 127(5) : 1592-622.

9. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kiernan B, McCallum RW.
Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis.
Dig Dis Sci. 1998 Nov ; 43(11) : 2398-404.

10. Kendall BJ, McCallum RW.
Gastroparesis and the current use of prokinetic drugs.
Gastroenterologist. 1993 Jun ; 1(2) : 107-14.

11. Park MI, Camilleri M.
Gastroparesis: clinical update.
Am J Gastroenterol. 2006 May ; 101(5) : 1129-39.

12. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M.
Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults.
Arch Intern Med. 2001 Sep 10 ; 161(16) : 1989-96.

13. Lawal A, Barboi A, Krasnow A, Hellman R, Jaradeh S, Massey BT.
Rapid gastric emptying is more common than gastroparesis in patients with autonomic dysfunction.
Am J Gastroenterol. 2007 Mar ; 102(3) : 618-23.

14. Ohlsson B, Melander O, Thorsson O, Olsson R, Ekberg O, Sundkvist G.
Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis.
Diabetologia. 2006 Sep ; 49(9) : 2010-4.

15. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M.
Predictors of delayed gastric emptying in diabetes.
Diabetes Care. 2001 Jul ; 24(7) : 1264-9.

16. Faraj J, Melander O, Sundkvist G, Olsson R, Thorsson O, Ekberg O, Ohlsson B.
Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus.
Diabet Med. 2007 Nov ; 24(11) : 1235-9.

17. Punkkinen J, Färkkilä M, Mätzke S, Korppi-Tommola T, Sane T, Piirilä P, Koskenpato J.
Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy.
Diabet Med. 2008 May ; 25(5) : 570-7.

18. Samsom M, Vermeijden JR, Smout AJ, Van Doorn E, Roelofs J, Van Dam PS, Martens EP, Eelkman-Rooda SJ, Van Berge-Henegouwen GP.
Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients.
Diabetes Care. 2003 Nov ; 26(11) : 3116-22.

19. De Block CE, De Leeuw IH, Pelckmans PA, Callens D, Máday E, Van Gaal LF.
Delayed gastric emptying and gastric autoimmunity in type 1 diabetes.
Diabetes Care. 2002 May ; 25(5) : 912-7.

20. Kojecky V, Bernatek J, Horowitz M, Zemek S, Bakala J, Hep A.
Prevalence and determinants of delayed gastric emptying in hospitalised Type 2 diabetic patients.
World J Gastroenterol. 2008 Mar 14 ; 14(10) : 1564-9.

21. Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE.
Natural history of diabetic gastroparesis.
Diabetes Care. 1999 Mar ; 22(3) : 503-7.

22. Horowitz M, Su YC, Rayner CK, Jones KL.
Gastroparesis: prevalence, clinical significance and treatment.
Can J Gastroenterol. 2001 Dec ; 15(12) : 805-13.

23. Wang YR, Fisher RS, Parkman HP.
Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995-2004.
Am J Gastroenterol. 2008 Feb ; 103(2) : 313-22.

24. James AN, Ryan JP, Crowell MD, Parkman HP.
Regional gastric contractility alterations in a diabetic gastroparesis mouse model: effects of cholinergic and serotoninergic stimulation.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004 Sep ; 287(3) : G612-9.

25. Asakawa A, Inui A, Ueno N, Makino S, Uemoto M, Fujino MA, Kasuga M.
Ob/ob mice as a model of delayed gastric emptying.
J Diabetes Complications. 2003 Jan-Feb ; 17(1) : 27-8.

26. Ordög T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM.
Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis.
Diabetes. 2000 Oct ; 49(10) : 1731-9.

27. Vittal H, Farrugia G, Gomez G, Pasricha PJ.
Mechanisms of disease: the pathological basis of gastroparesis--a review of experimental and clinical studies.
Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007 Jun ; 4(6) : 336-46.

28. Koch KL.
Diabetic gastropathy: gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus: a review of symptoms, pathophysiology, and treatment.
Dig Dis Sci. 1999 Jun ; 44(6) : 1061-75.

29. Koch KL.
Electrogastrography: physiological basis and clinical application in diabetic gastropathy.
Diabetes Technol Ther. 2001 Spring ; 3(1) : 51-62.

30. Rayner CK, Horowitz M.
Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited?
J Clin Invest. 2006 Feb ; 116(2) : 299-302.

31. Undeland KA, Hausken T, Svebak S, Aanderud S, Berstad A.
Wide gastric antrum and low vagal tone in patients with diabetes mellitus type 1 compared to patients with functional dyspepsia and healthy individuals.
Dig Dis Sci. 1996 Jan ; 41(1) : 9-16.

32. Undeland KA, Hausken T, Aanderud S, Berstad A.
Lower postprandial gastric volume response in diabetic patients with vagal neuropathy.
Neurogastroenterol Motil. 1997 Mar ; 9(1) : 19-24.

33. Mearin F, Camilleri M, Malagelada JR.
Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting.
Gastroenterology. 1986 Jun ; 90(6) : 1919-25.

34. Samsom M, Roelofs JM, Akkermans LM, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ.
Proximal gastric motor activity in response to a liquid meal in type I diabetes mellitus with autonomic neuropathy.
Dig Dis Sci. 1998 Mar ; 43(3) : 491-6.

35. Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA.
Diabetic neuropathy: an intensive review.
Am J Health Syst Pharm. 2004 Jan 15 ; 61(2) : 160-73

36. Bull N Y
Acad Med. 1950 Sept ; 26(9):598-616.
Diabetic neuropathy.
RUNDLES RW.
PMCID: PMC1929968

37. Darwiche G, Almér LO, Björgell O, Cederholm C, Nilsson P.
Delayed gastric emptying rate in Type 1 diabetics with cardiac autonomic neuropathy.
J Diabetes Complications. 2001 May-Jun ; 15(3) : 128-34.

38. Buysschaert M, Moulart M, Urbain JL, Pauwels S, de Roy L, Ketelslegers JM,Lambert AE.
Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy.
Diabetes Care. 1987 Jul-Aug ; 10(4) : 448-52.

39. Merio R, Festa A, Bergmann H, Eder T, Eibl N, Stacher-Janotta G, Weber U, Budka C, Heckenberg A, Bauer P, Francesconi M, Schernthaner G, Stacher G.
Slow gastric emptying in type I diabetes: relation to autonomic and peripheral neuropathy, blood glucose, and glycemic control.
Diabetes Care. 1997 Mar ; 20(3) : 419-23.

40. Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Piolot R, Schommartz B, Reinhardt M, Vosberg H, Brösicke H, Gries FA.
[13C] octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function.
Diabetologia. 1996 Jul ; 39(7) : 823-30.

41. Asakawa H, Onishi M, Hayashi I, Fukuda A, Tokunaga K.
Comparison between coefficient of R-R interval variation and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients.
J Gastroenterol Hepatol. 2005 Sep ; 20(9) : 1358-64.

42. Ejskjaer NT, Bradley JL, Buxton-Thomas MS, Edmonds ME, Howard ER, Purewal T, Thomas PK, Watkins PJ.
Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis.
Diabet Med. 1999 Jun;16(6) : 488-95.

43. Fregonesi CE, Miranda-Neto MH, Molinari SL, Zanoni JN.
Quantitative study of the myenteric plexus of the stomach of rats with streptozotocin-induced diabetes.
Arq Neuropsiquiatr. 2001 Mar ; 59(1) : 50-3.

44. Anitha M, Gondha C, Sutliff R, Parsadanian A, Mwangi S, Sitaraman SV, Srinivasan S.
GDNF rescues hyperglycemia-induced diabetic enteric neuropathy through activation of the PI3K/Akt pathway.
J Clin Invest. 2006 Feb ; 116(2) : 344-56.

45. Pasricha PJ, Pehlivanov ND, Gomez G, Vittal H, Lurken MS, Farrugia G.
Changes in the gastric enteric nervous system and muscle: a case report on two patients with diabetic gastroparesis.
BMC Gastroenterol. 2008 May 30 ; 8:21.

46. Mashimo H, Kjellin A, Goyal RK.
Gastric stasis in neuronal nitric oxide synthase-deficient knockout mice.
Gastroenterology. 2000 Sep ; 119(3) : 766-73.

47. Hasler WL.
Type 1 diabetes and gastroparesis: diagnosis and treatment.
Curr Gastroenterol Rep. 2007 Aug ; 9(4) : 261-9.

48. Ordög T.
Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy.
Neurogastroenterol Motil. 2008 Jan ; 20(1) : 8-18.

49. Horváth VJ, Vittal H, Ordög T.
Reduced insulin and IGF-I signaling, not hyperglycemia, underlies the diabetes-associated depletion of interstitial cells of Cajal in the murine stomach.
Diabetes. 2005 May ; 54(5) : 1528-33.

50. Horváth VJ, Vittal H, Lörincz A, Chen H, Almeida-Porada G, Redelman D, Ordög T.
Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of Cajal in murine diabetic gastroparesis.
Gastroenterology. 2006 Mar ; 130(3) : 759-70.

51. Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum RW.
Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings.
J Gastrointest Surg. 2005 Jan ; 9(1) : 102-8.

52. Iwasaki H, Kajimura M, Osawa S, Kanaoka S, Furuta T, Ikuma M, Hishida A.
A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus.
J Gastroenterol. 2006 Nov ; 41(11) : 1076-87.

53. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, Stoltz GJ, Lurken MS, Ordog T, Szurszewski JH, Farrugia G.
Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis.
Gastroenterology. 2008 Dec ; 135(6) : 2055-64

54. Soulié ML, Cros G, Serrano JJ, Bali JP.
Impairment of contractile response to carbachol and muscarinic receptor coupling in gastric antral smooth muscle cells isolated from diabetic streptozotocin-treated rats and db/db mice.
Mol Cell Biochem. 1992 Feb 12 ; 109(2) : 185-8.

55. Fraser R, Horowitz M, Dent J.
Hyperglycaemia stimulates pyloric motility in normal subjects.
Gut. 1991 May ; 32(5) : 475-8.

56. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J.
Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus.
Diabetologia. 1990 Nov ; 33(11) : 675-80.

57. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE, Shearman DJ.
Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.
Diabetologia. 1989 Mar ; 32(3) : 151-9.

58. Jones KL, Horowitz M, Wishart MJ, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE.
Relationships between gastric emptying, intragastric meal distribution and blood glucose concentrations in diabetes mellitus.
J Nucl Med. 1995 Dec ; 36(12) : 2220-8.

59. Russo A, Stevens JE, Chen R, Gentilcore D, Burnet R, Horowitz M, Jones KL.
Insulin-induced hypoglycemia accelerates gastric emptying of solids and liquids in long-standing type 1 diabetes.
J Clin Endocrinol Metab. 2005 Aug ; 90(8) : 4489-95.

60. Schvarcz E, Palmér M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C.
Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
Gastroenterology. 1997 Jul ; 113(1) : 60-6.

61. Horowitz M, Edelbroek MA, Wishart JM, Straathof JW.
Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects.
Diabetologia. 1993 Sep ; 36(9) : 857-62.

62. Linnebjerg H, Park S, Kothare PA, Trautmann ME, Mace K, Fineman M, Wilding I, Nauck M, Horowitz M.
Effect of exenatide on gastric emptying and relationship to postprandial glycemia in type 2 diabetes.
Regul Pept. 2008 Nov 29 ; 151(1-3) : 123-9.

63. El-Salhy M, Spångéus A.
Gastric emptying in animal models of human diabetes: correlation to blood glucose level and gut neuroendocrine peptide content.
Ups J Med Sci. 2002 ; 107(2) : 89-99.

64. Gaddipati KV, Simonian HP, Kresge KM, Boden GH, Parkman HP.
Abnormal ghrelin and pancreatic polypeptide responses in gastroparesis.
Dig Dis Sci. 2006 Aug ; 51(8) : 1339-46.

65. Asai S, Katabami T, Obi N, Matsui T, Kato H, Obi R, Ogawa Y, Kawata T, Takama H, Ohta A, Tanaka Y.
No Ghrelin Response to Oral Glucose in Diabetes Mellitus with Gastroparesis.
Endocr J. 2008 Oct 22.

66. Harsch IA, Koebnick C, Tasi AM, Hahn EG, Konturek PC.
Ghrelin and Obestatin Levels in Type 2 Diabetic Patients With and Without Delayed Gastric Emptying.
Dig Dis Sci. 2008 Dec 11.

67. Migdalis L, Thomaides T, Chairopoulos C, Kalogeropoulou C, Charalabides J, Mantzara F.
Changes of gastric emptying rate and gastrin levels are early indicators of autonomic neuropathy in type II diabetic patients.
Clin Auton Res. 2001 Aug ; 11(4) : 259-63.

68. Schvarcz E, Palmér M, Ingberg CM, Aman J, Berne C.
Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus.
Diabet Med. 1996 May ; 13(5) : 478-81.

69. Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, Melton LJ 3rd.
Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community.
Arch Intern Med. 2000 Oct 9 ; 160(18) : 2808-16.

70. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J.
Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms.
Qual Life Res. 2004 May ; 13(4) : 833-44.

71. Cassilly DW, Wang YR, Friedenberg FK, Nelson DB, Maurer AH, Parkman HP.
Symptoms of Gastroparesis: Use of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index in Symptomatic Patients Referred for Gastric Emptying Scintigraphy.
Digestion. 2008 Nov 22 ; 78(2-3) : 144-151.

72. Zahn A, Langhans CD, Hoffner S, Haberkorn U, Rating D, Haass M, Enck P, Stremmel W, Rühl A.
Measurement of gastric emptying by 13C-octanoic acid breath test versus scintigraphy in diabetics.
Z Gastroenterol. 2003 May ; 41(5) : 383-90.

73. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ, Kalloo AN, Schuster MM.
Pain: the overlooked symptom in gastroparesis.
Am J Gastroenterol. 1999 Apr ; 94(4) : 1029-33.

74. Talley SJ, Bytzer P, Hammer J, Young L, Jones M, Horowitz M.
Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus.
Am J Gastroenterol. 2001 Apr ; 96(4) : 1033-8.

75. Brady PG, Richardson R.
Gastric bezoar formation secondary to gastroparesis diabeticorum.
Arch Intern Med. 1977 Dec ; 137(12) : 1729.

76. Erselcan T, Alagözlü H, Candan F, Turgut B.
Usefulness of measuring the gastric emptying time in a case of brittle diabetes.
Ann Nucl Med. 2004 Sep ; 18(6) : 533-5.

77. Selam JL.
How to measure glycemic instability?
Diabetes Metab. 2000 Apr ; 26(2) : 148-51.

78. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M.
GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications.
Am J Gastroenterol. 2002 Mar ; 97(3) : 604-11.

79. Bourgeois C, Laguerre N, Dedenon I, Quilliot D, Ziegler O, Guerci B.
Anneau gastrique et diabète de type 1 : une association dangereuse.
23ème congrès de la Société Française d'Endocrinologie. Montpellier 27-30 septembre 2006. (Communication affichée)

80. Tanenberg RJ, Pfeifer MA.
Continuous glucose monitoring system: a new approach to the diagnosis of diabetic gastroparesis.
Diabetes Technol Ther. 2000 ; 2 Suppl 1: S73-80.

81. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, McCallum RW, Nowak T, Nusynowitz ML, Parkman HP, Shreve P, Szarka LA, Snape WJ Jr, Ziessman HA; American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine.
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. 2008 Mar ; 36(1) : 44-54.

82. Intagliata N, Koch KL.
Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment.
Curr Gastroenterol Rep. 2007 Aug ; 9(4) : 270-9.

83. Rayner CK, Horowitz M.
New management approaches for gastroparesis.
Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005 Oct ; 2(10) : 454-62.

84. Camilleri M.
Clinical practice. Diabetic gastroparesis.
N Engl J Med. 2007 Feb 22 ; 356(8) : 820-9.

85. Lartigue S, Bizais Y, Des Varannes SB, Murat A, Pouliquen B, Galmiche JP.
Inter- and intrasubject variability of solid and liquid gastric emptying parameters. A scintigraphic study in healthy subjects and diabetic patients.
Dig Dis Sci. 1994 Jan ; 39(1) : 109-15.

86. Tougas G, Eaker EY, Abell TL, Abrahamsson H, Boivin M, Chen J, Hocking MP,Quigley EM, Koch KL, Tokayer AZ, Stanghellini V, Chen Y, Huizinga JD, Rydén J, Bourgeois I, McCallum RW.
Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values.
Am J Gastroenterol. 2000 Jun ; 95(6) : 1456-62.

87. Delbende B, Perri F, Couturier O, Leodolter A, Mauger P, Bridgi B, Bizais Y, des Varannes SB, Andriulli A, Galmiche JP.
13C-octanoic acid breath test for gastric emptying measurement.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Jan ; 12(1) : 85-91.

88. Maes BD, Ghoos YF, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G.
Combined carbon-13-glycine/carbon-14-octanoic acid breath test to monitor gastric emptying rates of liquids and solids.
J Nucl Med. 1994 May ; 35(5) : 824-31.

89. Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G.
Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labelled octanoic acid breath test.
Gastroenterology. 1993 Jun ; 104(6) : 1640-7.

90. Kuo B MR, Koch K, Chey WD, et al.: Smart Pill, a novel ambulatory diagnostic test for measuring gastric emptying in health and disease]. Presented at Digestive Disease Week ; Los Angeles, CA ; May 20-25, 2006.

91. Kuo P, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M.
Pathophysiology and management of diabetic gastropathy: a guide for endocrinologists.
Drugs. 2007 ; 67(12) : 1671-87.

92. Abrahamsson H.
Treatment options for patients with severe gastroparesis.
Gut. 2007 Jun ; 56(6) : 877-83.

93. Patrick A, Epstein O.
Review article: gastroparesis.
Aliment Pharmacol Ther. 2008 May ; 27(9) : 724-40.

94. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, Farrugia G, Forster J, Hasler WL, McCallum RW, Olden KW, Parkman HP, Parrish CR, Pasricha PJ, Prather CM, Soffer EE, Twillman R, Vinik AI.
Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review.
Neurogastroenterol Motil. 2006 Apr ; 18(4) : 263-83.

95. Friedenberg FK, Parkman HP.
Advances in the management of gastroparesis.
Curr Treat Options Gastroenterol. 2007 Aug ; 10(4) : 283-93.

96. Lehmann R, Honegger RA, Feinle C, Fried M, Spinas GA, Schwizer W.
Glucose control is not improved by accelerating gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus and gastroparesis. a pilot study with cisapride as a model drug.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003 Aug ; 111(5) : 255-61.

97. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G.
Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis.
Digestion. 1999 Sep-Oct ; 60(5) : 422-7.

98. Jones MP, Maganti K.
A systematic review of surgical therapy for gastroparesis.
Am J Gastroenterol. 2003 Oct ; 98(10) : 2122-9.

99. McCallum RW, Cynshi O; 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. 2007 Jul 1 ; 26(1) : 107-16.

100. Murray CD, Martin NM, Patterson M, Taylor SA, Ghatei MA, Kamm MA, Johnston C, Bloom SR, Emmanuel AV.
Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study.
Gut. 2005 Dec ; 54(12) : 1693-8.

101. Ezzeddine D, Jit R, Katz N, Gopalswamy N, Bhutani MS.
Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis.
Gastrointest Endosc. 2002 Jun ; 55(7) : 920-3.

102. Lacy BE, Crowell MD, Schettler-Duncan A, Mathis C, Pasricha PJ.
The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus.
Diabetes Care. 2004 Oct ; 27(10) : 2341-7.

103. Bromer MQ, Friedenberg F, Miller LS, Fisher RS, Swartz K, Parkman HP.
Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis.
Gastrointest Endosc. 2005 Jun ; 61(7) : 833-9.

104. Arts J, van Gool S, Caenepeel P, Verbeke K, Janssens J, Tack J.
Influence of intrapyloric botulinum toxin injection on gastric emptying and meal-related symptoms in gastroparesis patients.
Aliment Pharmacol Ther. 2006 Aug 15 ; 24(4) : 661-7.

105. Ben-Youssef R, Baron PW, Franco E, Walter MH, Lewis T, Ojogho O.
Intrapyloric injection of botulinum toxin a for the treatment of persistent gastroparesis following successful pancreas transplantation.
Am J Transplant. 2006 Jan ; 6(1) : 214-8.

106. DeSantis ER, Huang S.
Botulinum toxin type A for treatment of refractory gastroparesis.
Am J Health Syst Pharm. 2007 Nov 1 ; 64(21) : 2237-40.

107. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, Bisschops R, Sifrim D, Verbeke K, Janssens J, Tack J.
Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis.
Aliment Pharmacol Ther. 2007 Nov 1 ; 26(9) : 1251-8.

108. Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, Hanlon A, Nelson DB.
Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying.
Am J Gastroenterol. 2008 Feb ; 103(2) : 416-23.

109. Abell TL, Minocha A.
Gastroparesis and the gastric pacemaker: a revolutionary treatment for an old disease.
J Miss State Med Assoc. 2002 Dec ; 43(12) : 369-75.

110. Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW.
Treatment of gastroparesis with electrical stimulation.
Dig Dis Sci. 2003 May ; 48(5) : 837-48.

111. Zhang J, Chen JD.
Systematic review: applications and future of gastric electrical stimulation.
Aliment Pharmacol Ther. 2006 Oct 1 ; 24(7) : 991-1002.

112. Maranki J, Parkman HP.
Gastric electric stimulation for the treatment of gastroparesis.
Curr Gastroenterol Rep. 2007 Aug ; 9(4) : 286-94.

113. Monnikes H, van der Voort IR.
Gastric electrical stimulation in gastroparesis: where do we stand?
Dig Dis. 2006 ; 24(3-4) : 260-6.

114. Lin Z, Sarosiek I, McCallum RW.
Gastrointestinal electrical stimulation for treatment of gastrointestinal disorders: gastroparesis, obesity, fecal incontinence, and constipation.
Gastroenterol Clin North Am. 2007 Sep ; 36(3) : 713-34.

115. Familoni BO, Abell TL, Voeller G, Salem A, Gaber O.
Electrical stimulation at a frequency higher than basal rate in human stomach.
Dig Dis Sci. 1997 May ; 42(5) : 885-91.

116. Abell TL, Van Cutsem E, Abrahamsson H, Huizinga JD, Konturek JW, Galmiche JP,VoelIer G, Filez L, Everts B, Waterfall WE, Domschke W, Bruley des Varannes S, Familoni BO, Bourgeois IM, Janssens J, Tougas G.
Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis.
Digestion. 2002 ; 66(4) : 204-12.

117. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, Leblanc I, Lindberg G, Konturek J, Nowak T, Quigley EM, Tougas G, Starkebaum W.
Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis.
Gastroenterology. 2003 Aug ; 125(2) : 421-8.

118. Lei Y, Chen JD.
Effects of dual pulse gastric electrical stimulation on gastric tone and compliance in dogs.
Dig Liver Dis. 2008 Sep 15.

119. Buckles DC, Forster J, McCallum RW.
The treatment of gastroparesis in the age of the gastric pacemaker: a review.
Med Gen Med. 2003 Oct 9 ; 5(4) : 5.

120. Chen J, Koothan T, Chen JD.
Synchronized Gastric Electrical Stimulation Improves Vagotomy-induced Impairment in Gastric Accommodation via the Nitrergic Pathway in Dogs.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008 Nov 20.

121. Mason RJ, Lipham J, Eckerling G, Schwartz A, Demeester TR.
Gastric electrical stimulation: an alternative surgical therapy for patients with gastroparesis.
Arch Surg. 2005 Sep ; 140(9) : 841-6.

122. Forster J, Sarosiek I, Delcore R, Lin Z, Raju GS, McCallum RW.
Gastric pacing is a new surgical treatment for gastroparesis.
Am J Surg. 2001 Dec ; 182(6) : 676-81.

123. Abell T, Lou J, Tabbaa M, Batista O, Malinowski S, Al-Juburi A.
Gastric electrical stimulation for gastroparesis improves nutritional parameters at short, intermediate, and long-term follow-up.
JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003 Jul-Aug ; 27(4) : 277-81.

124. Forster J, Sarosiek I, Lin Z, Durham S, Denton S, Roeser K, McCallum RW.
Further experience with gastric stimulation to treat drug refractory gastroparesis.
Am J Surg. 2003 Dec ; 186(6) : 690-5.

125. Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW.
Treatment of diabetic gastroparesis by high-frequency gastric electrical stimulation.
Diabetes Care. 2004 May ; 27(5) : 1071-6.

126. De Csepel J, Goldfarb B, Shapsis A, Goff S, Gabriel N, Eng HM.
Electrical stimulation for gastroparesis. Gastric motility restored.
Surg Endosc. 2006 Feb ; 20(2) : 302-6.

127. Yiannopoulos A, Shafazand S, Ziedalski T, Berry GJ, Robbins RC, Theodore J, Faul JL.
Gastric pacing for severe gastroparesis in a heart-lung transplant recipient.
J Heart Lung Transplant. 2004 Mar ; 23(3) : 371-4.

128. Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW.
Effect of high-frequency gastric electrical stimulation on gastric myoelectric activity in gastroparetic patients.
Neurogastroenterol Motil. 2004 Apr ; 16(2) : 205-12.

129. Bouras EP.
Gastroparesis and electrical stimulation: can we afford the power bill?
Neurogastroenterol Motil. 2005 Feb ; 17(1) : 2-3.

130. Gourcerol G, Leblanc I, Leroi AM, Denis P, Ducrotte P.
Gastric electrical stimulation in medically refractory nausea and vomiting.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 Jan ; 19(1) : 29-35.

131. McCallum R, Lin Z, Wetzel P, Sarosiek I, Forster J.
Clinical response to gastric electrical stimulation in patients with postsurgical gastroparesis.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Jan ; 3(1) : 49-54.

132. Cocjin J, Lin XY, Scoggan R, Sarosiek I, Mac Callum RW. Effects of high-frequency low-energy gastric electrical stimulation (Enterra device) on gastric distension and tone in gastroparetic patients.
Gastroenterology 2005 ; 128 (Suppl. 2) : A 136-7 (Abstract).

133. Tack J, Coulie B, Van Custem E et al : The influence of gastric electrical stimulation on proximal gastric motor and sensory function in severe idiopathic gastroparesis.
Gastroenterology 1999, 116 G4733

134. McCallum RW, Dusing RW, Sarosiek I, Cocjin J, Forster J, Lin Z.
Mechanisms of high-frequency electrical stimulation of the stomach in gastroparetic patients.
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006 ; 1:5400-3.

135. Lin Z, Sarosiek I, Forster J, McCallum RW.
Symptom responses, long-term outcomes and adverse events beyond 3 years of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis.
Neurogastroenterol Motil. 2006 Jan ; 18(1) : 18-27.

136. Ang D, Tack J.
Gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: ready for prime time?
Digestion. 2007 ; 75(2-3) : 80-2.

137. Bortolotti M.
The "electrical way" to cure gastroparesis.
Am J Gastroenterol. 2002 Aug ; 97(8) : 1874-83.

138. Chen JD, Qian L, Ouyang H, Yin J.
Gastric electrical stimulation with short pulses reduces vomiting but not dysrhythmias in dogs.
Gastroenterology. 2003 Feb ; 124(2) : 401-9.

139. Luo J, Rashed H, Easton P, Voller G, Familoni J, Abell TL
Long term treatment at gastric electrical stimulation is associated with changes in neuro-enteric function.
Am J Gastroenterol 95(9) : 2471, 2000 (abstract)

140. Tougas G, Huizinga JD.
Gastric pacing as a treatment for intractable gastroparesis: shocking news?
Gastroenterology. 1998 Mar ; 114(3) : 598-601. No abstract available.

141. Xing J, Brody F, Rosen M, Chen JD, Soffer E.
The effect of gastric electrical stimulation on canine gastric slow waves.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003 Jun ; 284(6) : G956-62.

142. Van der Voort IR, Becker JC, Dietl KH, Konturek JW, Domschke W,PohleT.
Gastric electrical stimulation results in improved metabolic control in diabetic patients suffering from gastroparesis.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2005 Jan ; 113(1) : 38-42.

143. Lin Z, McElhinney C, Sarosiek I, Forster J, McCallum R.
Chronic gastric electrical stimulation for gastroparesis reduces the use of prokinetic and/or antiemetic medications and the need for hospitalizations.
Dig Dis Sci. 2005 Jul ; 50(7) : 1328-34.

144. McCallum RW, George SJ.
Gastric Dysmotility and Gastroparesis.
Curr Treat Options Gastroenterol. 2001 Apr ; 4(2) : 179-191.

145. Mc Callum RW, Dusing R, McMillin C et al : FluoroDeoxyglucose(FDG) positron emission tomography (PET) in gastroparetic patients before and during gastric electrical stimulation (GES). Abstract.
Gastroenterology 2005 , 128 : A622

146. Luo J, Al-Juburi A, Rashed H, O'Dorisio T, Marchal B, Starkebaum W, Abell TL.
Gastric electrical stimulation is associated with improvement in pancreatic exocrine function in humans.
Pancreas. 2004 Aug ; 29(2) : e41-4.

147. Cutts TF, Luo J, Starkebaum W, Rashed H, Abell TL.
Is gastric electrical stimulation superior to standard pharmacologic therapy in improving GI symptoms, healthcare resources, and long-term health care benefits?
Neurogastroenterol Motil. 2005 Feb ; 17(1) : 35-43.

148. Anand C, Al-Juburi A, Familoni B, Rashed H, Cutts T, Abidi N, Johnson WD, Minocha A, Abell TL.
Gastric electrical stimulation is safe and effective: a long-term study in patients with drug-refractory gastroparesis in three regional centers.
Digestion. 2007 ; 75(2-3) : 83-9.

149. McKenna D, Beverstein G, Reichelderfer M, Gaumnitz E, Gould J.
Gastric electrical stimulation is an effective and safe treatment for medically refractory gastroparesis.
Surgery. 2008 Oct ; 144(4) : 566-72

150. Brody F, Vaziri K, Saddler A, Ali A, Drenon E, Hanna B, Akin E, Gonzalez F, Soffer E.
Gastric electrical stimulation for gastroparesis.
J Am Coll Surg. 2008 Oct ; 207(4) : 533-8.

151. Velanovich V.
Quality of life and symptomatic response to gastric neurostimulation for gastroparesis.
J Gastrointest Surg. 2008 Oct ; 12(10) : 1656-62.

152. De Csepel J, Shapsis A, Jordan C.
Gastric electrical stimulation: a novel treatment for gastroparesis.
JSLS. 2005 Jul-Sep ; 9(3) : 364-7.

153. Al-Juburi A, Granger S, Barnes J, Voeller G, Beech D, Amiri H, Abell TL.
Laparoscopy shortens length of stay in patients with gastric electrical stimulators.
JSLS. 2005 Jul-Sep ; 9(3) : 305-10.

154. Pinto DA, Kaidar-Person O, Cho M, Roa P, Szomstein S, Rosenthal RJ.
Laparoscopic placement of a gastric stimulator for the treatment of gastroparesis: a pilot study technique and results.
Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2008 Apr ; 18(2) : 144-50.

155. Abidi N, Starkebaum WL, Abell TL.
An energy algorithm improves symptoms in some patients with gastroparesis and treated with gastric electrical stimulation.
Neurogastroenterol Motil. 2006 Apr ; 18(4) : 334-8.

156. Becker JC, Dietl KH, Konturek JW, Domschke W, Pohle T.
Gastric wall perforation: a rare complication of gastric electrical stimulation.
Gastrointest Endosc. 2004 Apr ; 59(4) : 584-6.

157. Liu RC, Sabnis AA, Chand B.
Erosion of gastric electrical stimulator electrodes: evaluation, management, and laparoscopic techniques.
Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2007 Oct ; 17(5) : 438-41.

158. De Csepel J, Jack A, El-Sabrout R, Butt K.
Overcoming diabetic gastroparesis en route to kidney transplant.
Clin Transplant. 2006 Mar-Apr;20(2) : 258-60.

159. Ayinala S, Batista O, Goyal A, Al-Juburi A, Abidi N, Familoni B, Abell T.
Temporary gastric electrical stimulation with orally or PEG-placed electrodes in patients with drug refractory gastroparesis.
Gastrointest Endosc. 2005 Mar ; 61(3) : 455-61.

160. Elfvin A, Andersson S, Abrahamsson H, Edebo A, Simrén M, Lönroth H.
Percutaneous implantation of gastric electrodes - a novel technique applied in animals and in patients.
Neurogastroenterol Motil. 2007 Feb ; 19(2) : 103-9.

161. Maranki JL, Lytes V, Meilahn JE, Harbison S, Friedenberg FK, Fisher RS, Parkman HP.
Predictive factors for clinical improvement with Enterra gastric electric stimulation treatment for refractory gastroparesis.
Dig Dis Sci. 2008 Aug ; 53(8) : 2072-8.

162. Filichia LA, Cendan JC.
Small case series of gastric stimulation for the management of transplant-induced gastroparesis.
J Surg Res. 2008 Jul ; 148(1) : 90-3. Epub 2008 Apr 22.

163. Filichia LA, Baz MA, Cendan JC.
Simultaneous fundoplication and gastric stimulation in a lung transplant recipient with gastroparesis and reflux.
JSLS. 2008 Jul-Sep ; 12(3) : 303-5.

164. Gould JC, Dholakia C.
Robotic implantation of gastric electrical stimulation electrodes for gastroparesis.
Surg Endosc. 2008 Jul 15.

165. Islam S, Vick LR, Runnels MJ, Gosche JR, Abell T.
Gastric electrical stimulation for children with intractable nausea and gastroparesis.
J Pediatr Surg. 2008 Mar ; 43(3) : 437-42.

166. Koch CA, Uwaifo GI.
Are gastrointestinal symptoms related to diabetes mellitus and glycemic control?
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 Sep ; 20(9) : 822-5.

Annexe 1 : Calendrier de symptômes digestifs

Calendrier du patient & questionnaire d'état de santé

Numéro patient: |___|___|___| - |___|___| - |___| |___|
center code — pat no — initial last name — initial first name

Début du calendrier: |___|___| |___|___|___| |_2_|_0_|___|___|
jj — mois — année

SVP, cochez la consultation appropriée:

- ☐ Visite de base
- ☐ 1 Mois
- ☐ 3 Mois
- ☐ 6 Mois
- ☐ 12 Mois
- ☐ 24 Mois
- ☐ 36 Mois
- ☐ 48 Mois

Consultation à l'improviste: ☐ |___|___| Mois

Document important pour le dossier hospitalier du patient

Medtronic

Enterra™ Therapy
Diary, version 1.0, July 10, 2002 French

Instructions

Gardez votre calendrier sur vous à tout moment afin d'assurer une notation précise.
Le calendrier comprend plusieurs questions. Il est extrêmement important que vous compreniez ce qui est demandé et que vous vous assuriez de le remplir comme demandé. Les définitions suivantes devraient vous aider à comprendre comment remplir les différentes rubriques. Ci-joint figure également un exemple de calendrier rempli.

1. VOMISSEMENT

Immédiatement après avoir vomi, vous devez inscrire ce fait dans le calendrier à l'aide d'un petit trait. Après avoir vomi pour la cinquième fois, vous devez barrer les quatre traits précédents. Cela facilitera le calcul de la fréquence quotidienne de vomissement.
Veuillez lire la définition suivante du vomissement:
Le vomissement est l'acte par lequel le contenu de l'estomac est violemment rejeté par la bouche. Celui-ci est différent du haut-le-coeur à vide imitant le vomissement, même si une petite quantité de substance gastrique remonte violemment lors d'un haut-le-coeur. Des rejets violents consécutifs au cours d'une même situation (par exemple, un passage aux toilettes) sont consi-dérés comme une crise de vomissement et doivent être consignés par un seul trait.

2. NAUSÉE

La nausée est la sensation d'une envie de vomir. Vous devez noter quotidiennement le nombre d'heures pendant lesquelles vous vous êtes senti dans un état nauséeux, (arrondi à l'heure la plus proche), de la même façon que vous avez noté votre fréquence de vomissement.

3. SATIÉTÉ PRÉCOCE

La satiété précoce est la sensation d'être rassasié au moment même où vous commencez à manger. Vous devez noter la valeur qui reflète le mieux votre état pendant les repas du jour.
0= Aucune (capacité à manger un repas normal)
1= Légère (sensation d'être légèrement rassasié mais capacité de continuer à manger sans gêne)
2= Modérée (sensation d'être rassasié, capacité de continuer à manger, mais sensation de gêne)
3= Sévère (gêne extrême et incapacité de continuer à manger)

4. BALLONNEMENT ABDOMINAL

Le ballonnement abdominal est la sensation d'une pression sur l'abdomen supérieur (au-dessus de la taille) où celui-ci semble augmenté de volume (distendu).
0= Aucun
1= Léger (sensation d'une légère pression mais sans gêne)
2= Modéré (sensation d'une pression et gêne modérée)
3= Sévère (sensation d'une pression et gêne très importantes)

5. BIEN-ÊTRE GÉNÉRAL

Vous devez réfléchir à votre état général du jour. Puis, notez la valeur qui explique le plus précisément votre état :
0= Bon (capable de faire tout ce qui était prévu ce jour)
1= Moyen (capable de faire tout ce qui était prévu ce jour mais vous avez dû vous motiver)
2= Mauvais (vous avez dû vous limiter dans vos activités du jour mais étiez toujours capable de faire ce qui était prévu)
3= Très mauvais (incapable de faire ce qui était prévu ce jour mais du repos ne s'est pas révélé nécessaire)
4= Epouvantable (incapable de faire ce qui était prévu ce jour et votre état était si mauvais que vous avez dû rester au lit toute la journée)

6. NUTRITION COMPLÉMENTAIRE

Si vous prenez des compléments alimentaires, qu'ils soient oraux ou par tube, ou si vous recevez une NPT (nutrition parentérale totale), vous devez en noter le nombre total de calories consommées quotidiennement.

7. ANTIVOMITIF

Si vous avez pris un quelconque médicament antivomitif (contre les nausées) aujourd'hui, inscrivez oui. Dans le cas contraire, inscrivez non.

8. PROKINÉTIQUE

Si vous avez pris un quelconque médicament prokinétique aujourd'hui, inscrivez oui. Dans le cas contraire, inscrivez non.

9. QUALITÉ DE VIE

Lorsque votre calendrier sera terminé, veuillez remplir un questionnaire pour permettre une évaluation de votre qualité de vie et observer l'impact potentiel de votre traitement. Il ne vous prendra que 5 minutes environ pour le remplir.

EXEMPLE D'AGENDA	Jour 1	Jour 2
Crises de vomissements	~~////~~ ~~////~~ //	
Nombre d'heures par jour avec nausées	~~////~~	
Satiété précoce (0-4)*	*2*	
Ballonnement abdominal (0-3)*	*1*	
Bien-être général (0-4)*	*1*	
Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes (sorties, courses, etc.) en raison de vos symptômes?	(Oui) / Non	Oui / Non
Nutrition complémentaire (nombre de calories)	|_|_|_|_|	|_|_|_|_|
Prise d'un antivomitif?	(Oui) / Non	Oui / Non
Prise d'un prokinétique?	Oui / (Non)	Oui / Non

** se référer à la page "instructions" pour remplir correctement ce tableau*

Semaine 1	Jour 1	Jour 2
Crises de vomissements		
Nombre d'heures par jour avec nausées		
Satiété précoce (0-4)*		
Ballonnement abdominal (0-3)*		
Bien-être général (0-4)*		
Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes (sorties, courses, etc.) en raison de vos symptômes?	Oui / Non	Oui / Non
Nutrition complémentaire (nombre de calories)	|_|_|_|_|	|_|_|_|_|
Prise d'un antivomitif?	Oui / Non	Oui / Non
Prise d'un prokinétique?	Oui / Non	Oui / Non

** se référer à la page "instructions" pour remplir correctement ce tableau*

Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7
Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non
Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non
Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non

Semaine 2	Jour 8	Jour 9
Crises de vomissements		
Nombre d'heures par jour avec nausées		
Satiété précoce (0-4)*		
Ballonnement abdominal (0-3)*		
Bien-être général (0-4)*		
Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes (sorties, courses, etc.) en raison de vos symptômes?	Oui / Non	Oui / Non
Nutrition complémentaire (nombre de calories)	|_|_|_|_|	|_|_|_|_|
Prise d'un antivomitif?	Oui / Non	Oui / Non
Prise d'un prokinétique?	Oui / Non	Oui / Non

** se référer à la page "instructions" pour remplir correctement ce tableau*

Jour 10	Jour 11	Jour 12	Jour 13	Jour 14
Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non
Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non
Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non

Annexe 2 : Questionnaire de qualité de vie SF36

Questionnaire d'état de santé - SF-36

à compléter le dernier jour où vous remplissez votre calendrier

COMMENT REPONDRE: Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.
Veuillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est: (entourez la réponse de votre choix)

   Excellente 1

   Très bonne 2

   Bonne 3

   Médiocre 4

   Mauvaise 5

2. Par rapport au même jour de la semaine dernière, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment? (entourez la réponse de votre choix)

   Bien meilleur que la semaine dernière 1

   Plutôt meilleur 2

   À peu près pareil 3

   Plutôt moins bon 4

   Beaucoup moins bon 5

Copyright© 1992 Medical Outcomes Trust,
All rights reserved (SF-36 Standard French Version 1.0)

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. **Efforts physiques importants** tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. **Efforts physiques modérés** tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter **plusieurs étages** par l'escalier	1	2	3
e. Monter **un étage** par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher **plus d'un km** à pied	1	2	3
h. Marcher **plusieurs centaines de mètres**	1	2	3
i. Marcher **une centaine de mètres**	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4. Au cours de cette dernière semaine, et en raison de votre état physique,

	Oui	Non
a. avez-vous réduit le **temps passé** à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. avez-vous **accompli moins** de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous dû arrêter de faire **certaines** choses	1	2
d. avez-vous eu des **difficultés** à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

Copyright© 1992 Medical Outcomes Trust,
All rights reserved (SF-36 Standard French Version 1.0)

5. Au cours de cette dernière semaine, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)),

	Oui	Non
a. avez-vous réduit le **temps passé** à votre travail ou é vos activités habituelles	1	2
b. avez-vous **accompli moins** de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous **aviez à faire avec autant de soin et d'attention** que d'habitude	1	2

6. Au cours de cette dernière semaine dans quelle esure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances? (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout 1

Un petit peu 2

Moyennement 3

Beaucoup 4

Énormément 5

Copyright© 1992 Medical Outcomes Trust,
All rights reserved (SF-36 Standard French Version 1.0)

7. Au cours de cette dernière semaine, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques? (entourez la réponse de votre choix)

Nulle 1

Très faible 2

Faible 3

Moyenne 4

Grande 5

Très grande 6

8. Au cours de cette dernière semaine, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques? (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout 1

Un petit peu 2

Moyennement 3

Beaucoup 4

Énormément 5

Copyright© 1992 Medical Outcomes Trust,
All rights reserved (SF-36 Standard French Version 1.0)

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de cette dernière semaine. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de cette dernière semaine, y a-t-il eu des moments où:

(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence	Très souvent	souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

Copyright© 1992 Medical Outcomes Trust.
All rights reserved (SF-36 Standard French Version 1.0)

10. Au cours de cette dernière semaine, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre sociale vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances? (entourez la réponse de votre choix)

En permanence 1

Une bonne partie du temps 2

De temps en temps 3

Rarement 4

Jamais 5

11. Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas:
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalment fausse
a. je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

VEUILLEZ VÉIRIFIER QUE VOUS AVEZ BIEN FOURNI UNE RÉPONSE POUR CHACUNE DES QUESTIONS.

MERCI DE VOTRE COLLABORATION.

Copyright© 1992 Medical Outcomes Trust.
All rights reserved (SF-36 Standard French Version 1.0)

Annexe 3 : Protocole de stabilisation glycémique pour la scintigraphie gastrique

NOM : Prénom :

Sous pompe

Dose totale d'insuline : ..... U/jour → < 0.5 U/kg ?
entre 0.5 et 1 U/kg ?
> 1 U/kg ?

Laisser le débit de base

Bolus pour l'ingestion des pâtes → 5 U si < 0.5 U/kg
→ 6 U si entre 0.5 et 1 U/kg
→ 7 U si > 1 U/Kg

+ Correction en fonction de la glycémie au moment de l'ingestion des pâtes :
→ 0 U si glycémie < 1.50 g/l
→ + 1 U si glycémie entre 1.5 et 2.00 g/l
→ + 2 U si glycémie > 2.00 g/l.

Poids :
Dose totale d'insuline : ..... U/ jour (< 0.5 U/kg - entre 0.5 et 1 U/kg - > 1U/kg?)
Glycémie départ service :
Glycémie avant l'ingestion des pâtes :
Bolus au moment de l'ingestion des pâtes : .... U + ... U
Glycémie après repas :

Sous multi-injections

- Schéma basal-bolus
  - analogue lent : pas de modification de la dose et de l'horaire
  - analogue rapide: idem calcul dose bolus
- insuline rapide : dose fractionnée en 2
  - à l'horaire habituel
    - glycémie > 1.20 g/l : ½ dose
    - glycémie entre 0.80 et 1.20 g/l : 40 % de la dose
    - glycémie < 0.80 g/l : pas d'insuline

    Pas de perfusion systématique
  - au moment de l'ingestion des pâtes : 40 % de la dose habituelle.

Glycémie à jeun :
Dose d'insuline habituelle : U
Dose d'insuline rapide injectée le matin : 1/2 dose : U ou 40 % de la dose : U
Glycémie départ service :
Glycémie avant l'ingestion des pâtes :
Dose au moment de l'ingestion des pâtes : U
Glycémie après repas :

VU

NANCY, le **5 janvier 2009**
Le Président de Thèse

Professeur O. ZIEGLER

NANCY, le **27 janvier 2009**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, **30 janvier 2009**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON