

# L A GASTROPARÉSIE DIABÉTIQUE : PHYSIOPATHOLOGIE, DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

S. FONTAINE

*Pôle Diabétologie - Hôpital de Rangueil - Toulouse*

## I. Physiopathologie

La gastroparésie est une complication chronique du diabète. Il s'agit d'une atteinte de la régulation neuro-végétative de l'estomac liée à l'exposition à une hyperglycémie chronique prolongée (en moyenne 10 ans). La conséquence de cette atteinte est la constitution d'un trouble de la vidange d'origine non obstructive. On estime qu'en moyenne 30 à 50% des diabétiques sont concernés par une gastroparésie clinique ou infra-clinique. Cette prévalence varie beaucoup d'une étude à l'autre en raison des différences importantes dans les populations de patients étudiés et surtout dans les protocoles de dépistage utilisés.

Cette complication est très souvent associée à d'autres atteintes microangiopathiques avec en particulier une corrélation étroite avec la rétinopathie diabétique.

L'étude anatomopathologique de l'estomac gastroparétique révèle la présence d'une perte de fibres nerveuses motrices et sensibles autonomes au sein de la paroi gastrique ainsi qu'une altération de la myéline. La deuxième observation est la diminution fréquente de la concentration en cellules de Cajal. Ces cellules sont considérées comme l'organe pace-maker de l'estomac régulant la motricité gastrique.

Lorsque ce tissu nerveux autonome est altéré dans sa fonction, à la fois la sensibilité et la motricité de l'estomac sont touchées. Lors du passage du bol alimentaire, l'estomac n'enregistre plus de façon adaptée l'information de remplissage ce qui génère un excès de relaxation du fundus (tonus insuffisant).

Les aliments se stockent ensuite dans l'antrum réalisant un « bouchon antral ». L'activité des complexes moteurs migrants ne s'enclenche pas de façon physiologique aggravant la stagnation du bol alimentaire dans l'estomac. Enfin, le recyclage intra-gastrique normalement déclenché par l'arrivée du repas suivant peut être réfaillant.

Il arrive, sur ce terrain, de voir apparaître une accumulation de fibres alimentaires responsable d'un phytobézoard aggravant les symptômes cliniques (douleurs épigastriques, vomissements, anorexie).

## II. Expression clinique

La forme la plus fréquente de la gastroparésie diabétique est peu symptomatique et souvent non diagnostiquée. Les données concernant la gastroparésie infraclinique sont donc essentiellement apportées par les études au cours desquelles un examen systématique de la vidange gastrique a été réalisé. Ces formes ne justifient pas un dépistage en pratique courante. A ce stade, les conséquences cliniques sont effectivement relativement faibles.

Les formes plus sévères, d'expression clinique, sont à l'inverse souvent responsables d'un retentissement très important sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients. L'équilibre du diabète peut également être affecté par la présence d'une gastroparésie avec une variabilité glycémique plus difficile à maîtriser, en partie en raison des hypoglycémies post-prandiales précoces et imprévisibles. Le bol alimentaire est absorbé plus tardivement

et avec une variation de délai d'absorption d'un repas à l'autre ce qui entraîne un déphasage entre le pic post-prandial et le pic de l'insuline rapide (surtout s'il s'agit un analogue rapide). D'autre part, l'alimentation d'une façon générale est nettement perturbée par la présence d'une gastroparésie. Beaucoup de patient adaptent d'eux-mêmes leurs apports de façon à éviter les symptômes, ce qui conduit à une restriction excessive des repas (et parfois sauts de repas ou grignotage).

La gastroparésie sévère s'accompagne fréquemment d'un isolement social du patient (arrêts de travail à répétition, vomissements quasi quotidiens et les troubles du transit ne permettent plus les sorties loin du domicile). Le retentissement psychologique est important. Il existe souvent une perte de poids et une parfois une dénutrition renforçant la sensation de fatigue des patients. Dans ce contexte d'extrême fragilité, différentes pathologies associées peuvent survenir : plaies et infections (pied en particulier), complications cardio-vasculaires, hémorragie digestive sur vomissements,...

De ce fait, la gastroparésie diabétique est responsable d'une altération de la morbi-mortalité des patients.

*Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont :*

- la satiété précoce conduisant à la limite de la prise alimentaire orale (60%)
- les sensations de dilatation ou de ballonnement de l'estomac (75%)
- le reflux gastro-oesophagien pouvant se compliquer d'oesophagite (46%)
- les nausées (92%) et les vomissements post-prandiaux (84%)
- les hypoglycémies post-prandiales immédiates chez les patients injectant de l'insuline

*rapide avant les repas. L'hypoglycémie est alors liée au ralentissement excessif du passage du bol alimentaire à travers l'estomac. L'apport glucidique du repas n'arrive donc plus en phase avec l'injection d'insuline. Chez certains patients, le caractère aléatoire de la synchronisation entre l'action de l'insuline et l'absorption des glucides alimentaires se traduit par la survenue d'hypoglycémies sévères difficiles à maîtriser autant qu'à prévenir.*

La gastroparésie peut s'exprimer également exclusivement par une instabilité glycémique avec des événements d'hypoglycémies et d'hyperglycémies aiguës non expliquées.

### III. Exploration para-clinique

#### 1. Endoscopie gastrique

Il est nécessaire en premier lieu d'éliminer les diagnostics différentiels (ulcère GD, oesophagite peptique,...) par la réalisation d'une fibroscopie gastrique. La gastroparésie n'est en général pas responsable d'anomalie visible à l'endoscopie en dehors des formes très avancées avec phytobézoard ou résidus alimentaire 12h après un repas (représente 8% des patients ayant une gastroparésie clinique).

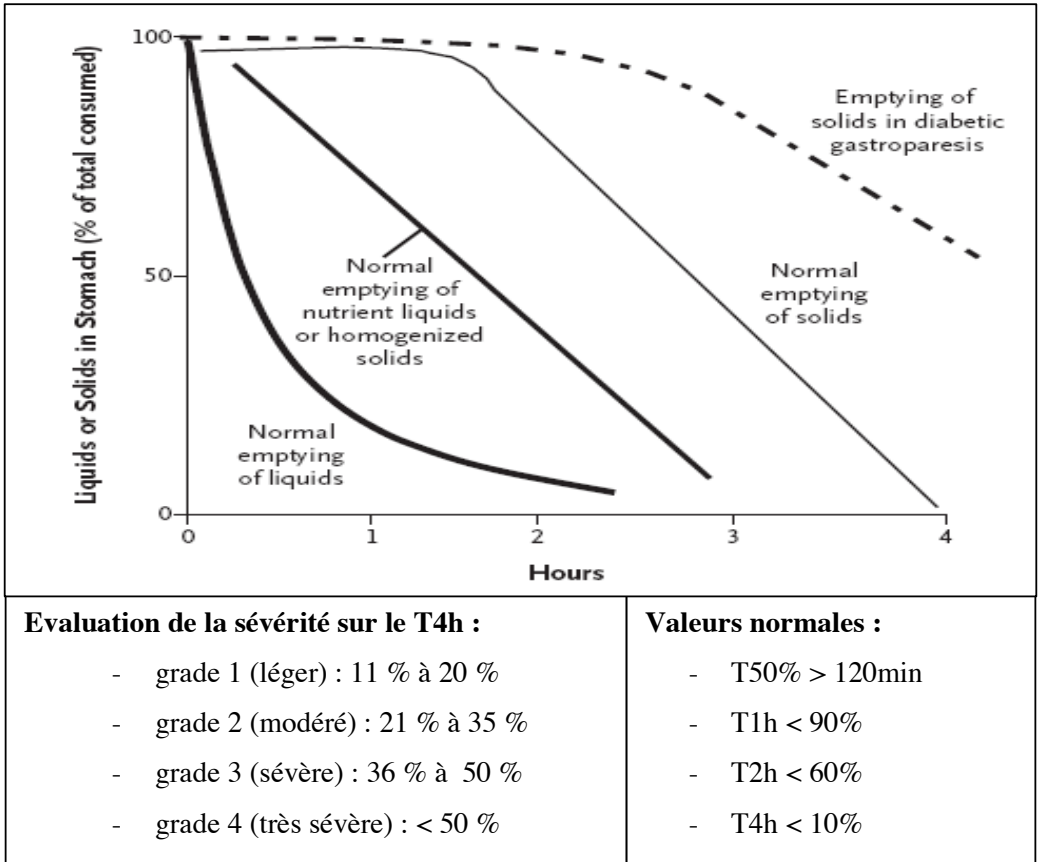
#### 2. Scintigraphie gastrique

L'examen de référence pour le diagnostic de gastroparésie est la scintigraphie gastrique ou épreuve de vidange gastrique isotopique. Un repas test (contenant solides et liquides) avec 72% d'hydrate de carbone, 24% de protéines, 2% de lipides et 2% de fibres (pour un total de 250-300 Kcal environ), et marqué avec 1 mCi de <sup>99</sup>Tc est ingéré. Les prokinétiques doivent être arrêtés 2 jours avant le test lorsque celui-ci a un objectif diagnostique. Il est nécessaire d'essayer de maintenir une glycémie stable

au cours de l'examen ou en cas de mauvais contrôle, d'intégrer dans l'interprétation des résultats le niveau glycémique moyen (l'hyperglycémie > 2g/l ralentie la vitesse de vidange alors que l'hypoglycémie < 0,60g/l l'accélère). Une gamma caméra mesure la vitesse à laquelle le radio-marquage passe de l'oesophage à l'estomac puis de la cavité gastrique vers l'intestin.

Selon les critères diagnostiques internationaux, le retard de vidange gastrique est établi sur la détermination du T50% (temps nécessaire à la vidange de 50% de la radioactivité) ou du pourcentage de rétention à 1, 2 et 4 heures après l'ingestion de ce repas.

La principale difficulté de cet examen est son coût et sa spécificité encore imparfaite (62%) pour une sensibilité de 93%.



**Figure 1:** Profils de vidange gastrique chez des contrôles et des patients ayant une gastroparésie diabétique (Camilleri, M., Clinical practice. Diabetic gastroparesis. N Engl J Med, 2007. 356(8): p. 820-9.)

### **3. Test respiratoire au <sup>13</sup>C-acide octanoïque**

Ce test consiste à prendre au cours d'un repas 75 à 91 mg d'acide octanoïque marqué au carbone 13. Des échantillons d'air exhalé sont ensuite prélevés régulièrement pour déterminer la demi-vie de la vidange gastrique (T50%) et le T lag phase correspondant à la phase de latence entre l'ingestion et le début de la vidange gastrique.

Par rapport à la méthode de référence, la spécificité de ce test est de 80% et la sensibilité de 86%. A la différence de la scintigraphie, le test respiratoire ne semble pas être affecté par les niveaux de glucose. La difficulté est l'approvisionnement en <sup>13</sup>C-acide octanoïque.

### **4. Electro-gastrographie**

L'électro-gastrographie consiste à enregistrer l'activité électrique générée par le muscle lisse gastrique. Cet examen présente plusieurs inconvénients : absence de standardisation du matériel utilisé (électrodes cutanées ou internes, placement des électrodes) et absence de consensus sur l'interprétation des résultats. L'électro-gastrographie n'est pas recommandée en pratique courante.

## **IV. Traitement**

### **Mesures thérapeutiques simples**

#### *Diététique*

L'alimentation doit être fractionnée et limitée en aliments riches en lipides et en fibres alimentaires qui ralentissent la vidange gastrique. Dans les stades sévère, il est parfois

nécessaire de recourir à une alimentation essentiellement liquide ou semi-liquide. Ces mesures n'ont cependant qu'une efficacité modeste et le plus insuffisante. Dans certains cas de décompensation aiguë de la gastroparésie (secondaire à un processus infectieux, un stress, la prise d'un médicament mal toléré,...), une nutrition entérale par sonde de jéjunostomie (s'il n'existe pas de neuropathie jéjunale associée) peut devenir indispensable. L'autre solution, de dernier recours consiste à utiliser la voie parentérale.

#### *Adaptation du traitement insulinique*

Le principe est de faire coïncider la cinétique de l'insulinothérapie à celle de la vidange gastrique. Les analogues rapides de l'insuline doivent donc être évités lorsqu'il existe des hypoglycémies post-prandiales et plutôt remplacées par de l'insuline ordinaire. Il est, par ailleurs, souvent préférable de décaler l'injection d'insuline en fin de repas. Ces mesures peuvent à l'inverse entraîner un risque de déséquilibre glycémique pendant les phases d'amélioration de la gastroparésie. La seule façon de limiter la variabilité glycémique est donc de surveiller l'évolution des profils glycémiques au cours de l'évolution et d'essayer d'adapter en fonction de la situation, ce qui n'est pas toujours facile. Les analogues lents n'ont pas été étudiés dans cette population, mais leur utilisation ne semble pas poser de problème particulier en pratique courante.

#### *Réduction de l'hyperglycémie chronique*

Un meilleur équilibre glycémique est important pour stabiliser voire faire régresser les signes de la neuropathie autonome. Son obtention est cependant rendue très difficile par la gastroparésie elle-même.

### **Les médicaments prokinétiques et anti-émétiques**

Depuis le retrait du marché du Cisapride (Prepulsid<sup>®</sup>) pour troubles du rythme cardiaque, le Dompéridone (Motilium<sup>®</sup>, Biperidys<sup>®</sup>) est devenu le traitement de première intention dans la gastroparésie diabétique. Très souvent, la posologie habituelle de 1cp 15 min avant chaque repas est insuffisante nécessitant de majorer rapidement la dose à 2cp x 3 par jour. L'efficacité reste inconstante et surtout limitée par des phases d'échappement justifiant le passage en bi-thérapie avec l'Erythrocin (ERY<sup>®</sup> pédiatrique) 125mg x 3 par jour puis en fonction de la réponse clinique 250mg x 3 par jour. Il n'est pas utile d'avoir une dose antibiotique pour stimuler les récepteurs de la motiline gastrique. C'est pourquoi les doses pédiatriques sont utilisées dans le traitement de la gastroparésie.

L'Erythrocin peut également être administrée en perfusions IV dans le cadre de protocole de « relance » de la motricité gastrique en situation aiguë : 3 mg/kg toutes les 8 heures.

Le Métopimamide (Primperan<sup>®</sup>, Prokinyl<sup>®</sup>) a un effet bénéfique mais assez bref et son utilité au long cours n'est pas démontré.

Les anti-émétiques purs sont nécessaires en phase aiguë de décompensation pour lutter contre les vomissements : Métopimazine (Vogalène<sup>®</sup>). L'Ondansétron (Zophren<sup>®</sup>) et l'Aprépitant (Emend<sup>®</sup>) peuvent permettre de "désamorcer" un épisode débutant de crise de vomissements mais il n'y a actuellement pas d'AMM dans cette indication.

D'autres molécules actives sur la motricité digestive sont en cours d'étude. Certaines ont malheureusement été abandonnées avant commercialisation en raison d'effets indésirables excessifs. C'est le cas du Zelnorm (Tegaserod<sup>®</sup>), agoniste des récepteurs 5-HT4.

### **La voie de la ghréline**

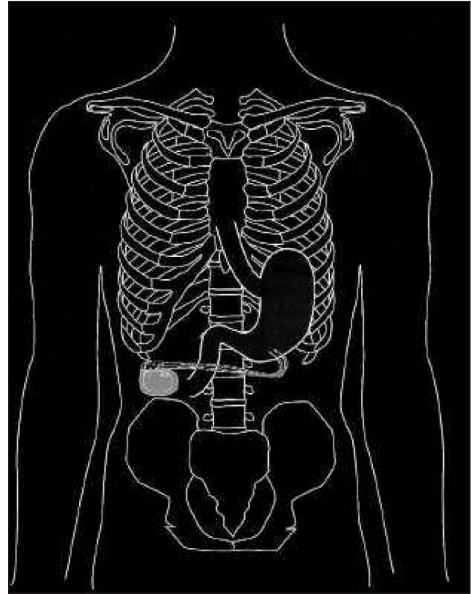
Une diminution du relargage de ghréline est observée dans la gastroparésie diabétique secondaire à une dysfonction vagale. Il a été récemment montré que l'administration de ghréline peut améliorer la vidange gastrique chez les patients atteints de gastroparésie diabétique, mais cette amélioration n'est pas corrélée à celle des symptômes digestifs.

### **Injection intra-pylorique de toxine botulique**

La toxine botulique est utilisée avec succès dans l'achalasia où il existe une hypertonie du sphincter inférieur de l'œsophage. On retrouve dans la gastroparésie une hypercontractilité du pylore qui explique en partie les troubles de vidange gastrique. Différentes études ont montré une amélioration de la vidange gastrique et des symptômes après injection intra pylorique de toxine botulique, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude versus contrôle.

### **Stimulation électrique gastrique**

Ce traitement consiste à implanter deux électrodes dans la paroi musculaire gastrique au niveau de l'antrum, connectées à un neuro-stimulateur placé dans la paroi abdominale. Ce système va se conduire comme un pace-maker en délivrant une stimulation électrique de faible énergie et haute fréquence. Ce dispositif (Enterra<sup>®</sup>) a été développé par Medtronic Inc. L'implantation se fait le plus souvent par voie coelioscopique. Le niveau de stimulation (la fréquence), la durée de la phase « off » (pendant laquelle il n'y a pas de stimulation) et l'amplitude (l'intensité) peuvent être paramétrés avec le programmeur (Medtronic N'Vision), communiquant par télémetrie avec le neuro-stimulateur implanté. Le neuro-stimulateur peut lui aussi se comporter comme une électrode et émettre un courant électrique.



*Figure 1: Localisation du stimulateur et des électrodes.*

De nombreuses études montrent que la stimulation électrique de l'estomac réduit la fréquence des vomissements et des nausées, améliore les paramètres nutritionnels et la qualité de vie et diminue le coût de traitement des patients atteints de gastroparésie. Ces améliorations sont observées rapidement (1 mois) et persistent après 5 ans de traitement chez plus de 50 à 85% des patients.

Il existe selon les séries 5 à 25 % de patients non ou peu répondeurs à ce traitement. L'adaptation des réglages du stimulateur permet cependant de récupérer une efficacité au moins partielle chez beaucoup de ces patients. Les facteurs prédictifs de bonne réponse sont en cours d'étude. Il existe encore un manque d'études portant sur des populations de patients diabétiques de plus de 30 sujets et sur une durée de suivi de plus de 3 ans. L'efficacité

de la neuro-modulation semble dépendre du degré d'appauvrissement en cellules de Cajal. Les mécanismes d'action précis de ce dispositif ne sont pas entièrement connus.

Les principales complications de ce traitement sont infectieuses et conduisent à l'ablation du dispositif chez 10% des patients.

### **La chirurgie gastrique conventionnelle**

La chirurgie de gastrectomie ou de jéjunostomie est devenue plus rare depuis l'avènement de la stimulation gastrique. Il s'agit d'une solution extrême discutée chez des patients n'étant plus capable de s'alimenter par voie orale en raison d'une gastroparésie complète et chez qui les autres thérapeutiques sont en échec ou contre-indiquées.

## V. Conclusion

La gastroparésie est une complication du diabète peu fréquente dans sa forme clinique mais responsable d'une altération significative de la qualité de vie et de la morbi-mortalité des patients. Son expression peut être digestive avec la survenue de symptômes cliniques évocateurs chez un patient ayant un diabète ancien et souvent déjà compliqué ou diabétologique avec la présence d'une forte instabilité glycémique non expliquée. Le dé-pistage est alors utile et repose sur un examen de scintigraphie gastrique.

La prise en charge thérapeutique est diététique, diabétologique, médicamenteuse et en dernier recours chirurgicale avec la possibilité d'implantation de stimulateurs gastriques dont le développement est en cours. Une étude multi-centrique française en cross-over (3 mois ON-3 mois OFF) sur une population large de patients (220 prévus) et une durée d'au moins 1 an est en cours et devrait permettre d'améliorer le niveau de connaissance sur la thérapie ENTERRA.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1.- Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, Leblanc I, Lindberg G, Konturek J, Nowak T, Quigley EM, Tougas G, and Starkebaum W. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 125: 421-428, 2003
- 2.- Cutts TF, Luo J, Starkebaum W, Rashed H, and 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* 17: 35-43, 2005
- 3.- Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW. Treatment of diabetic gastroparesis by high-frequency electrical stimulation. *Diabetes Care*. 27(5) : 1071-6, 2004
- 4.- McCallum R, Lin Z, Wetzel P, Sarosiek I, and Forster J. Clinical response to gastric electrical stimulation in patients with post-surgical gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 49-54, 2005.
- 5.- Anand C, Al-Juburi A, Familoni B, Rashed H, Cutts T, Abidi N, Johnson WD, Minocha A, and Abell TL. Gastric electrical stimulation is safe and effective: a long-term study in patients with drug-refractory gastroparesis in three regional centers. *Digestion* 75: 83-89, 2007.