



Physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle

Lucas Wauters, MD PhD
UZ Leuven, Belgique

Conflicts of interest

I herewith declare the following paid or unpaid consultancies, business interests or sources of honoraria payments for the past three years, and anything else which could potentially be viewed as a conflict of interest:

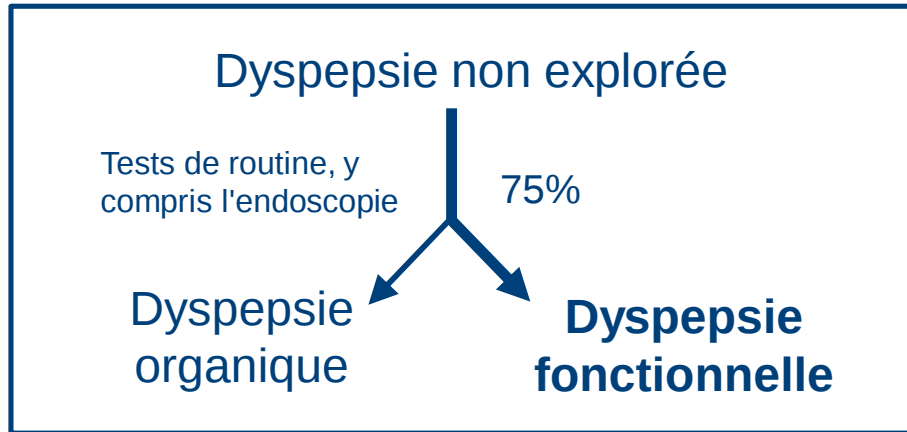
Lecturing: Biocodex, Dr. Falk Pharma, Fresenius Kabi, Ipsen, Menarini, MyHealth, Takeda, Truvion

Consultancy: Biocodex, Dr. Falk Pharma

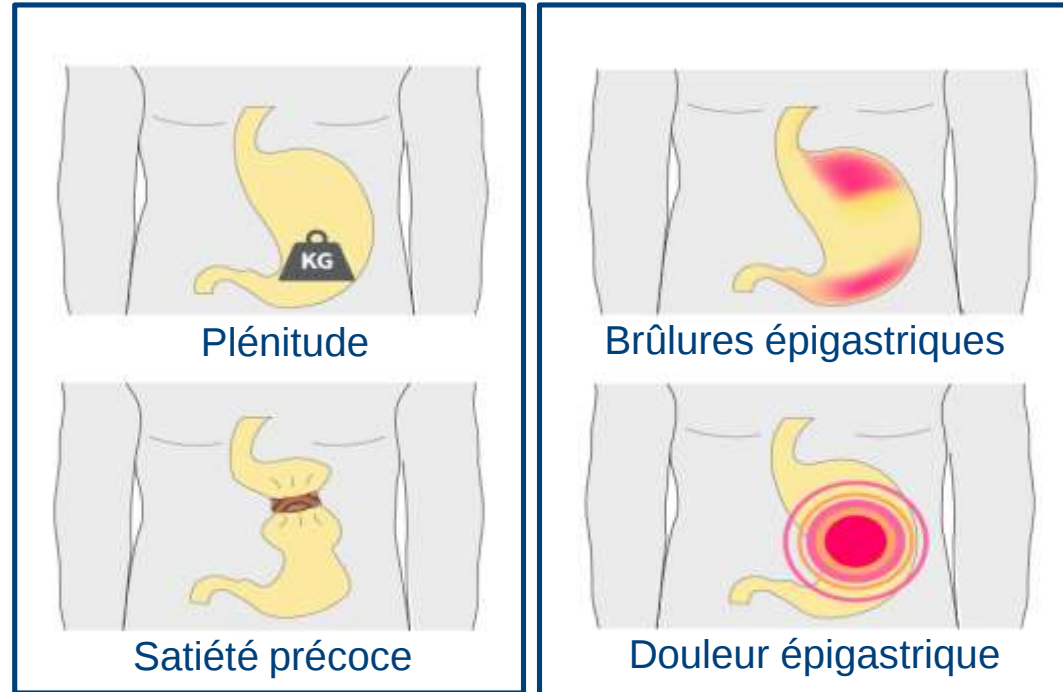
Research grants: Biocodex, Dr. Falk Pharma

Dyspepsie

Symptômes provenant de la **région gastroduodénale** (critères de Rome)



Détresse postprandiale (*PDS*)
et douleur épigastrique (*EPS*)



$\geq 3\text{J/sem}$ (*PDS*)

$\geq 1\text{J/sem}$ (*EPS*)

Exemples

Lisa:

«J'ai mal à l'estomac,
même si je ne mange pas»

→ **EPS**



Laura:

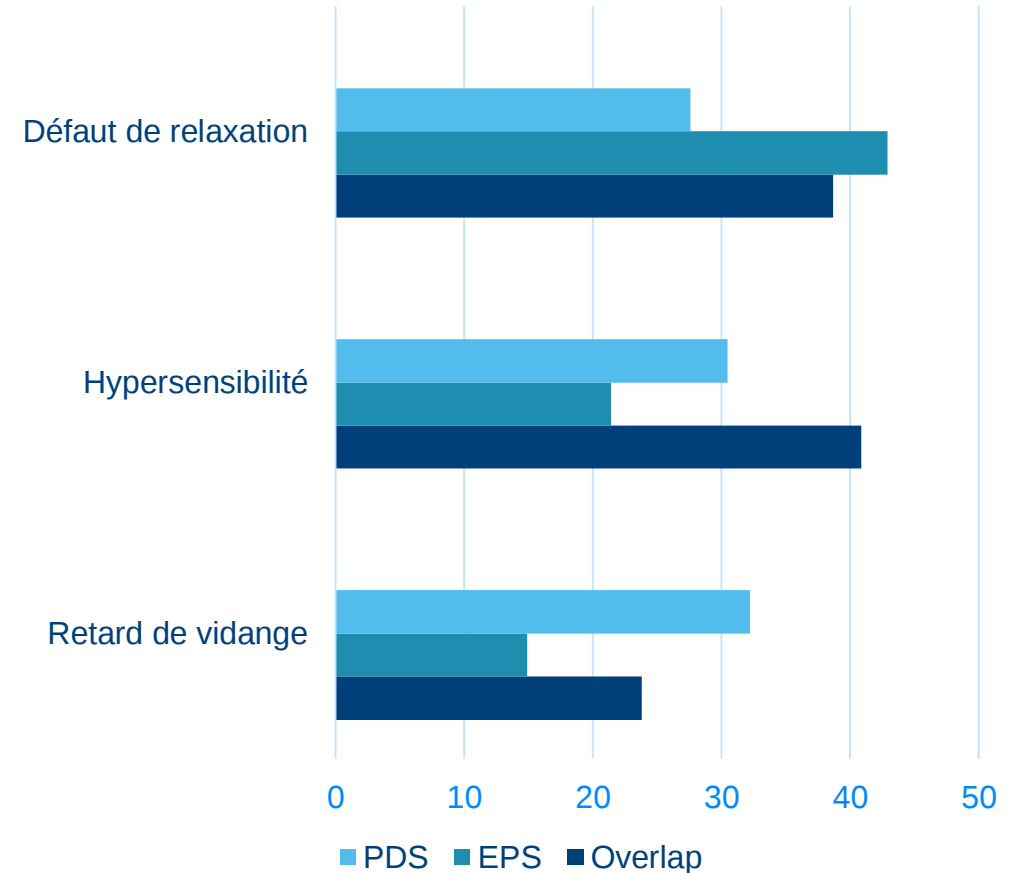
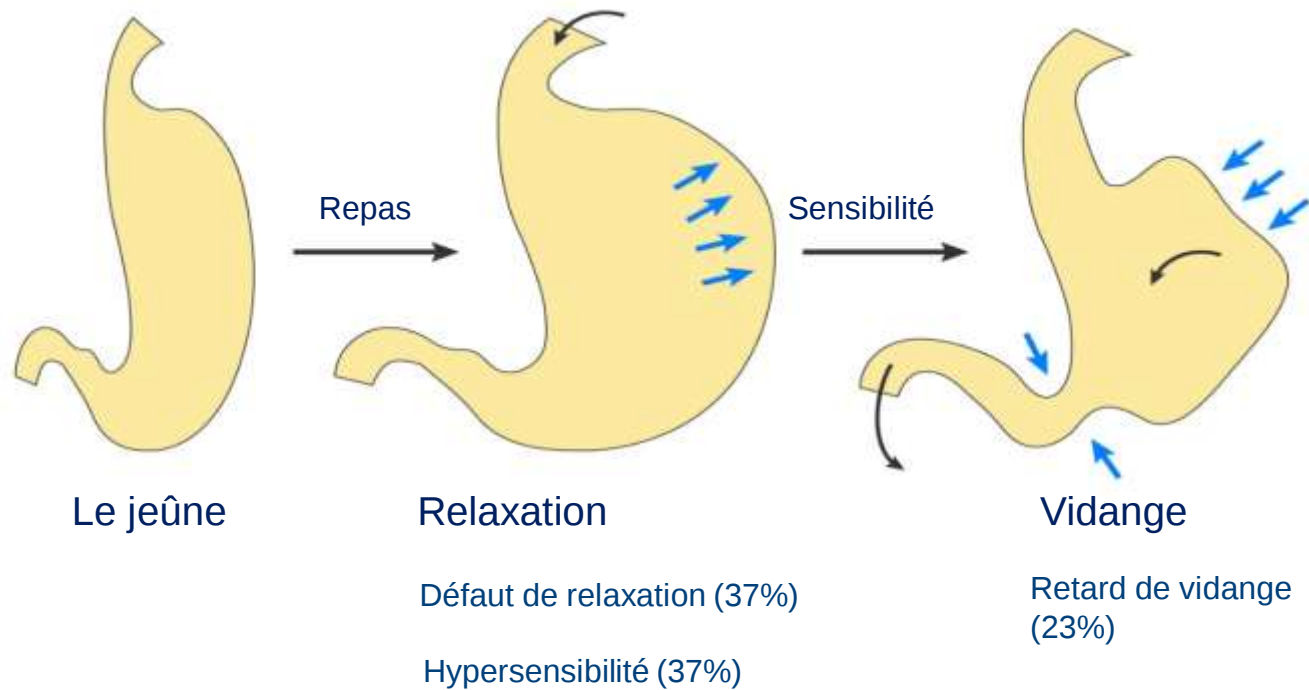
«Je me sens rassasié, même
quand je mange peu»

→ **PDS**

Physiopathologie

Dysfonctionnement gastrique

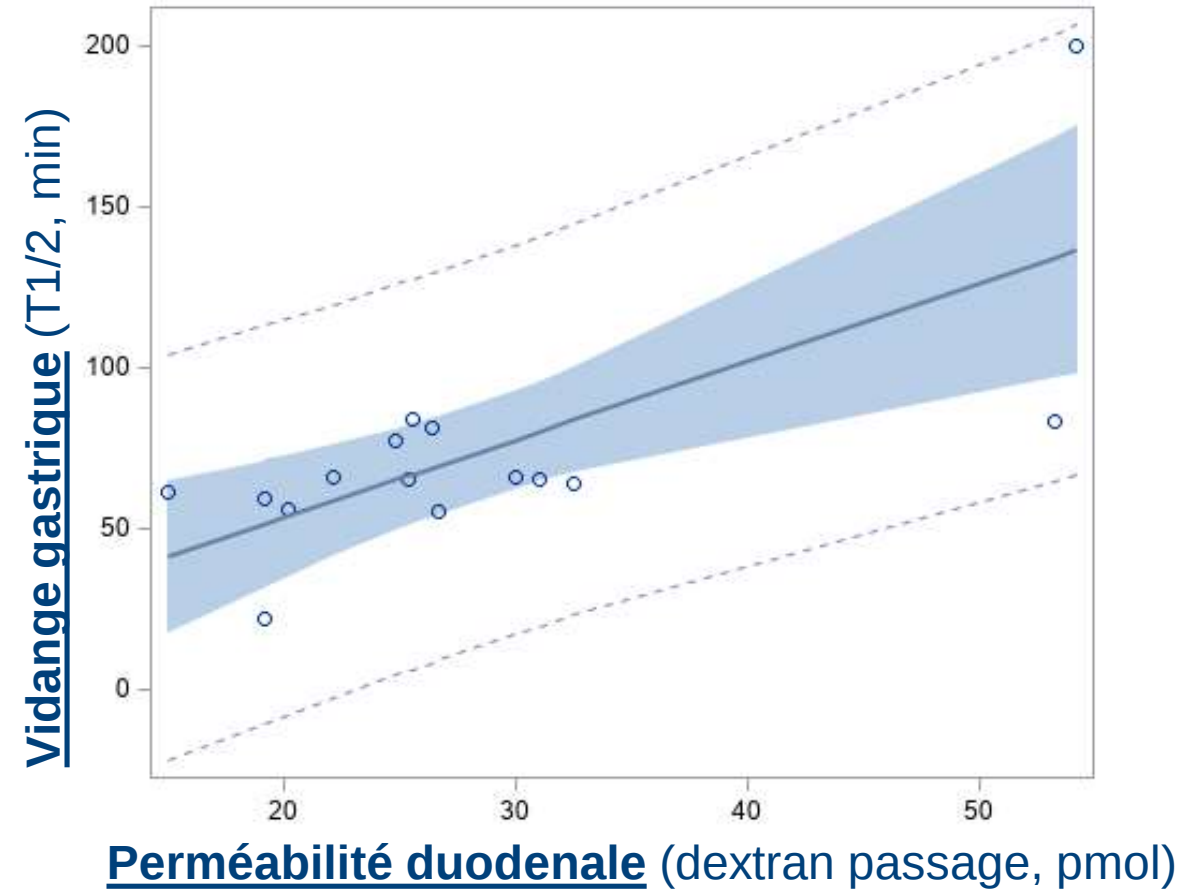
- non reproductible ou ~ symptômes (Rome III)



Physiopathologie

Dysfonctionnement gastrique

- non reproductible ou ~ symptômes
- secondaire aux **modifications duodénales!**



Physiopathologie

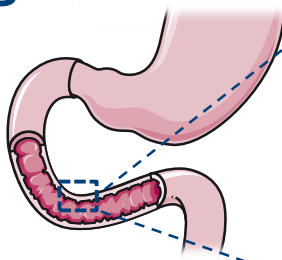
Dysfonctionnement gastrique

IN VIVO

Urinary sugar test:
↑ LMR (1-2h), = sucrose

Modifications duodénales

- hyperperméabilité



Tissue conductance:
↓ mucosal impedance

CLE: ↑ epithelial gap density

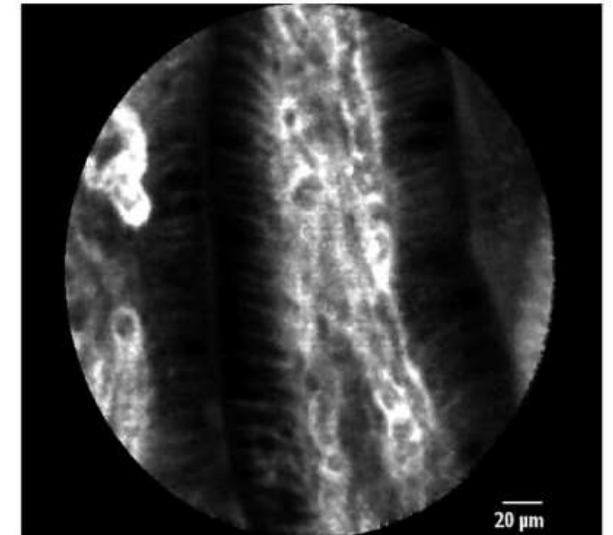
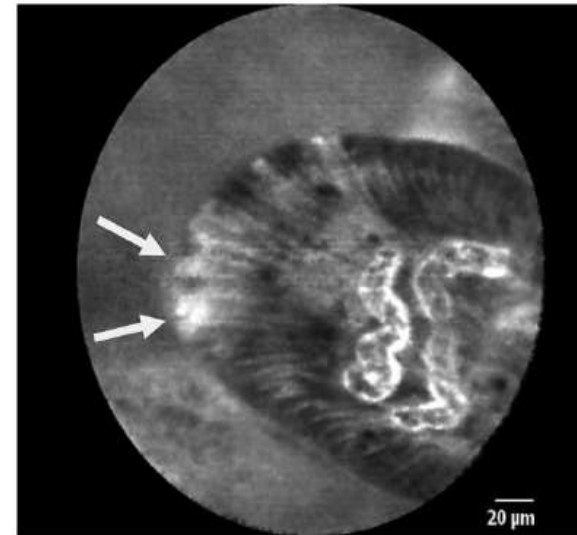
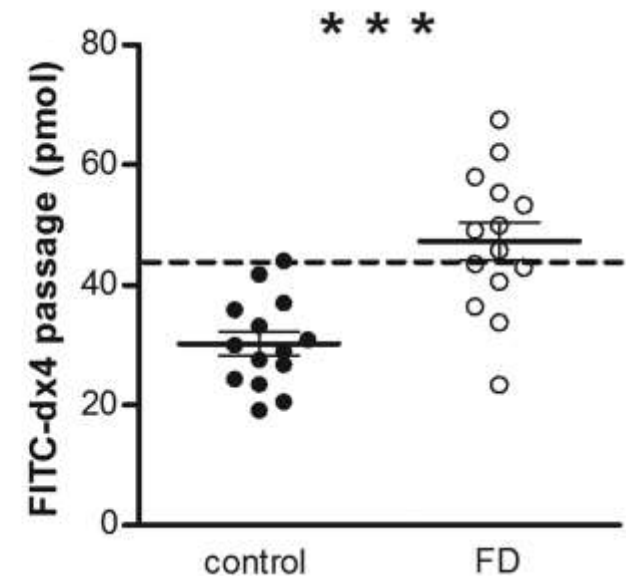
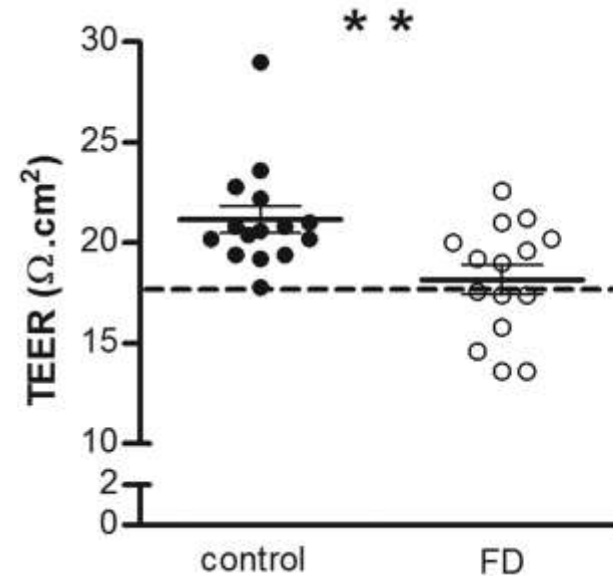
No change in blood markers

Physiopathologie

Dysfonctionnement gastrique

Modifications duodénales

- hyperperméabilité
 - *ex vivo* (chambres d'Ussing)
 - *in vivo* (endomicroscopie)

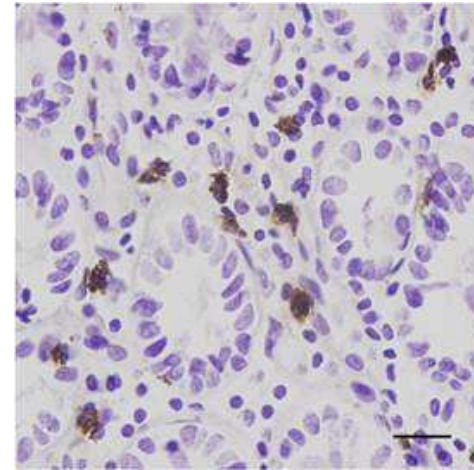


Physiopathologie

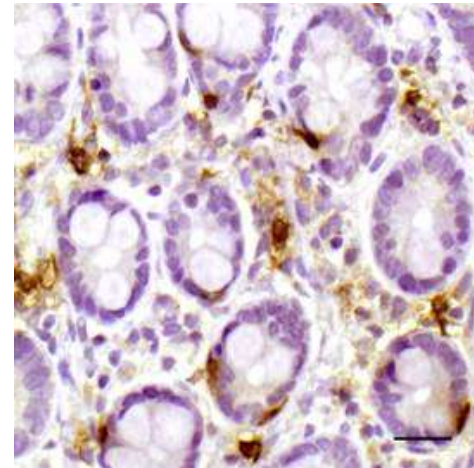
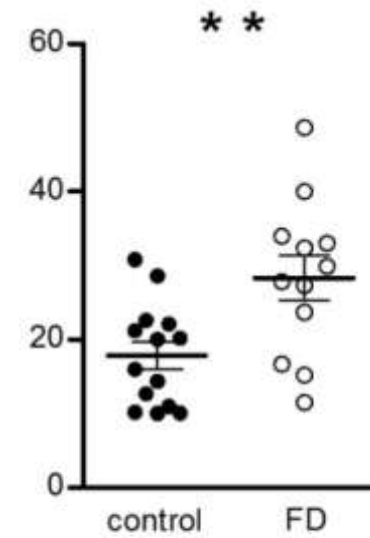
Dysfonctionnement gastrique

Modifications duodénales

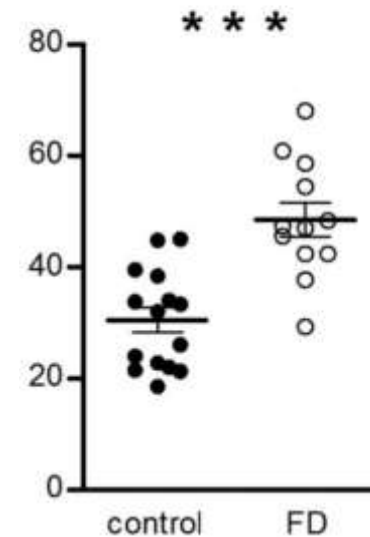
- hyperperméabilité
- activation immunitaire
 - ~ molécules d'adhésion cellulaire
 - ~ symptômes postprandiaux



Eosinophiles ↑



Mastocytes ↑

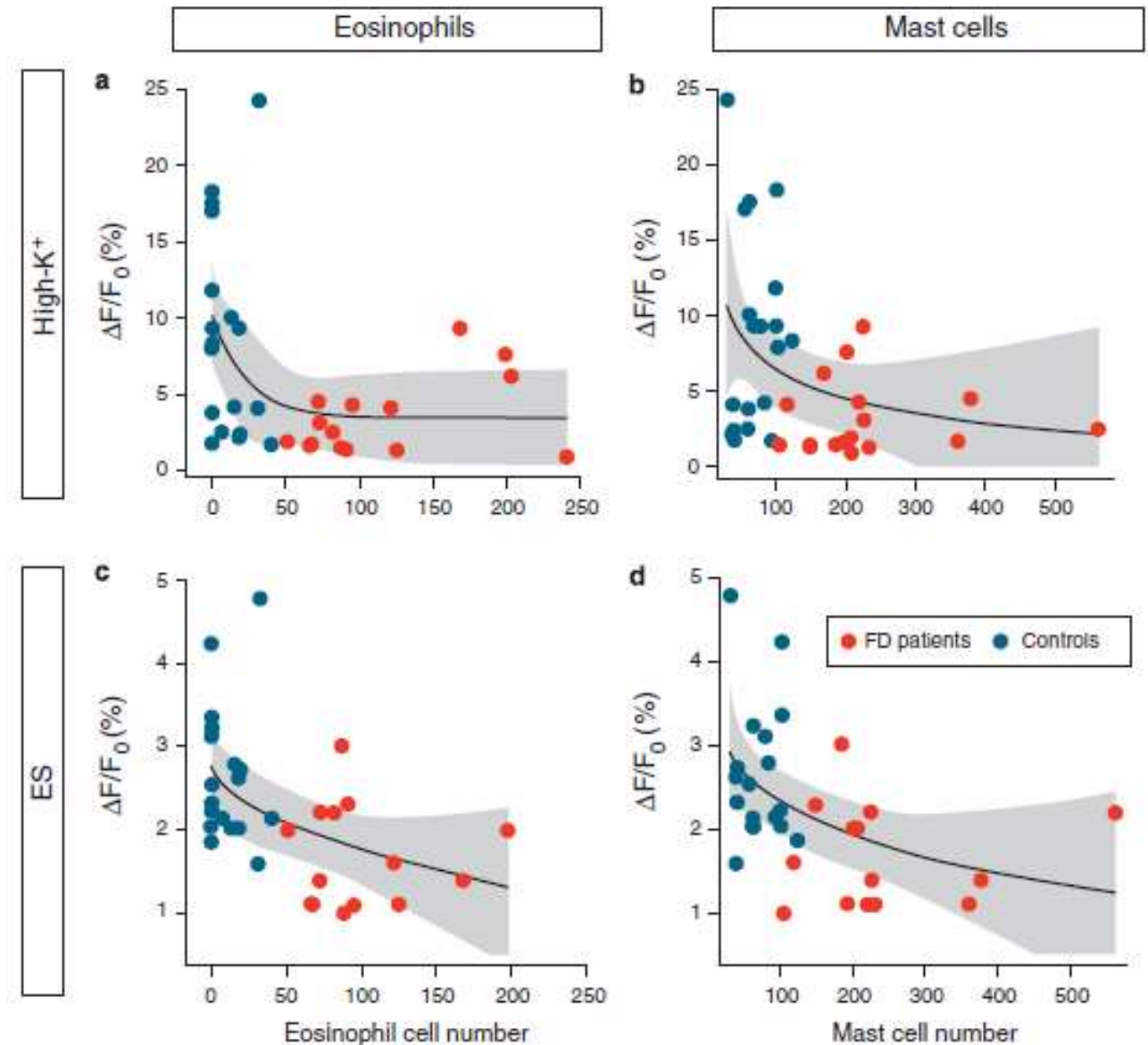


Physiopathologie

Dysfonctionnement gastrique

Modifications duodénales

- hyperperméabilité
- activation immunitaire
- altérations neuronales
 - ~ éosinophiles/mastocytes
 - ~ symptômes postprandiaux



Physiopathologie

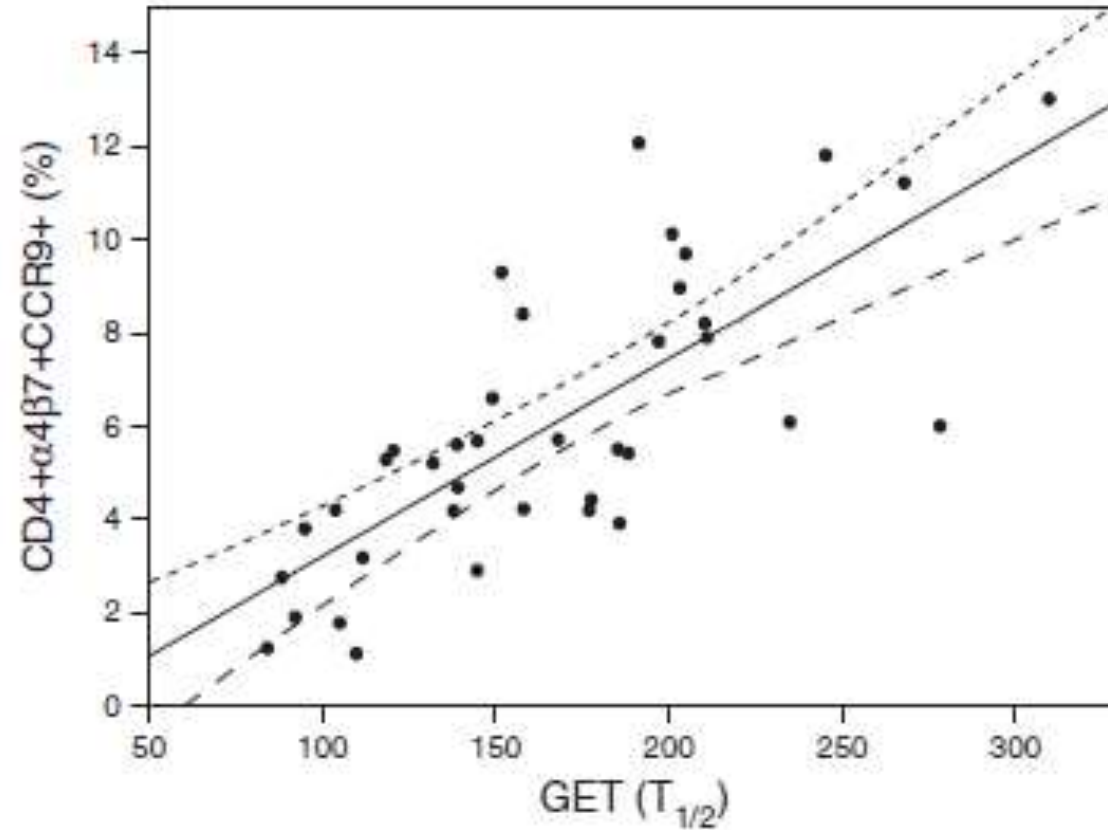
Dysfonctionnement gastrique

Modifications duodénales

- hyperperméabilité
- activation immunitaire
- altérations neuronales

Inflammation systémique

- *gut-homing T-cells*
 - ~ vidange gastrique



Physiopathologie

Dysfonctionnement gastrique

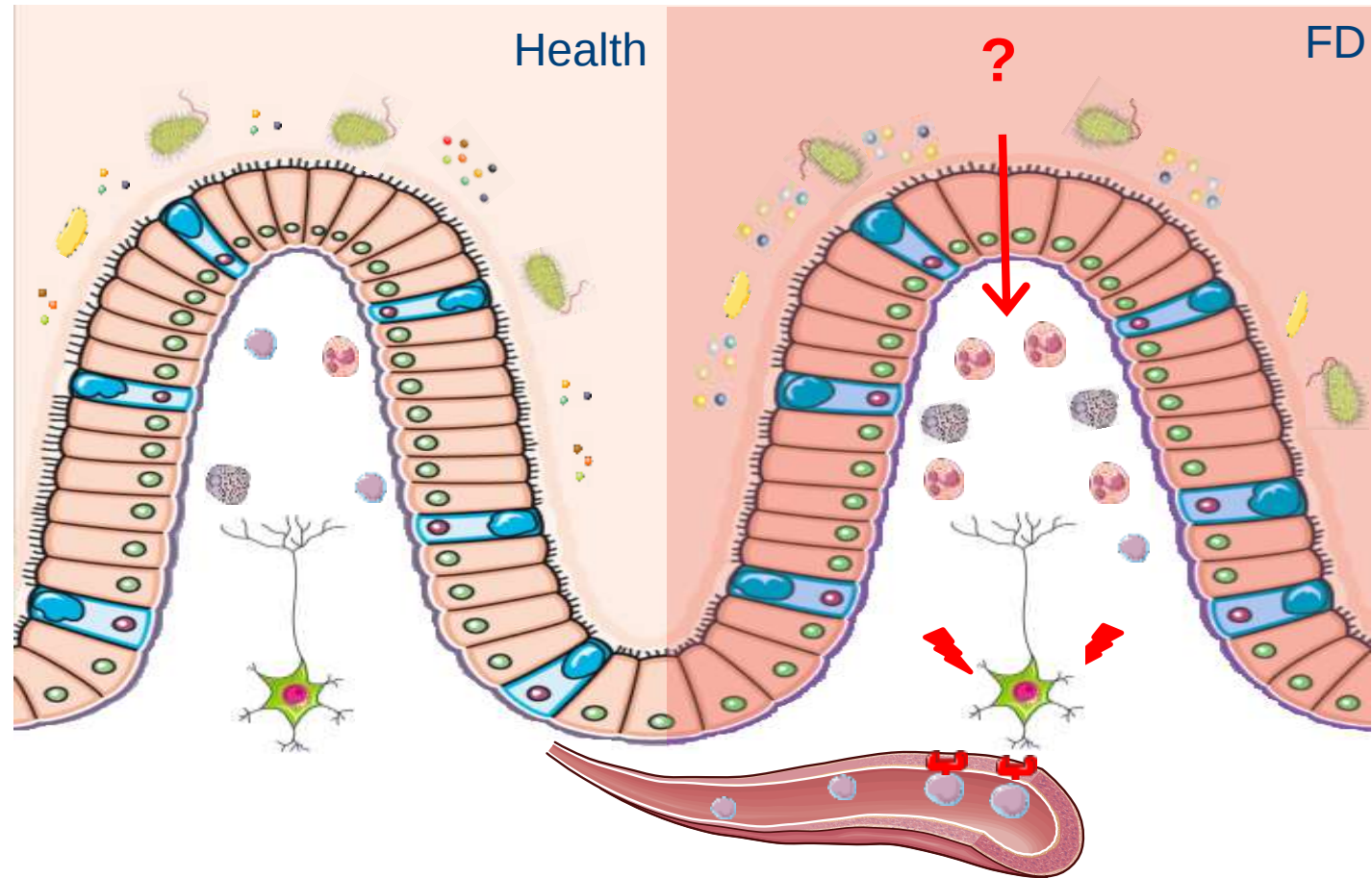
Modifications duodénales

- hyperperméabilité
- activation immunitaire
- altérations neuronales

Inflammation systémique

- *gut-homing T-cells*

Duodénum= **un acteur clé !**



Exemples

EPS (*H. pylori* -)

→ IPP

« J'ai encore des douleurs malgré la prise d'IPP »

« J'ai plus de reflux lorsque j'arrête mon IPP »



PDS (*H. pylori* -)

« J'ai essayé les IPP, mais j'avais plus de crampes et de selles molles »

« Je ne veux pas prendre de médicaments avec des effets secondaires »

Dysbiose

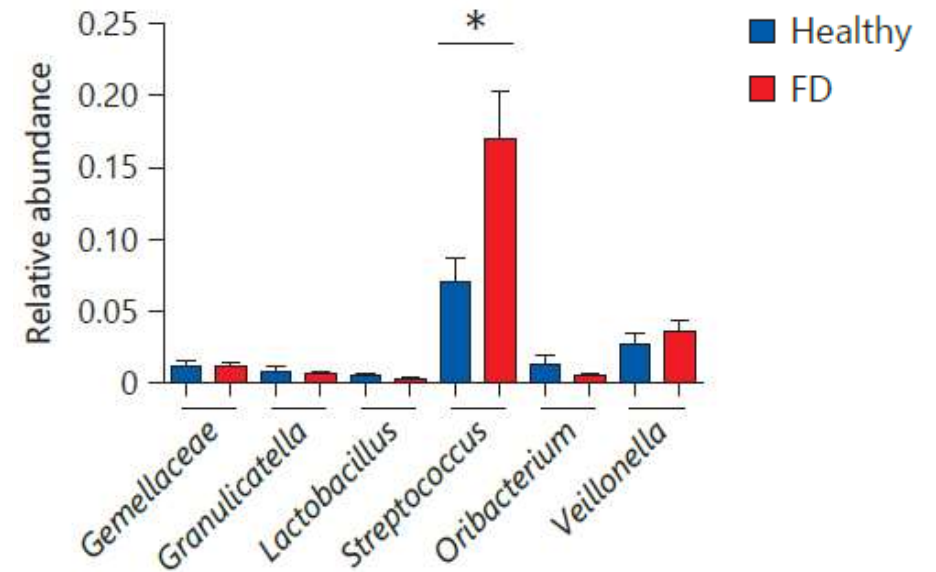
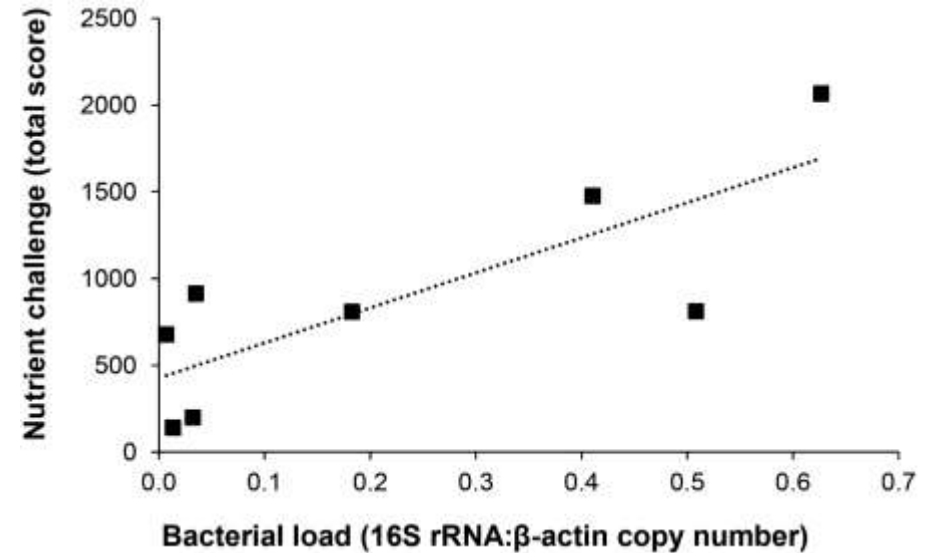
Effets indésirables des IPP

- infections entériques (*C. difficile*)
- ↑genres pathogènes **oraux**

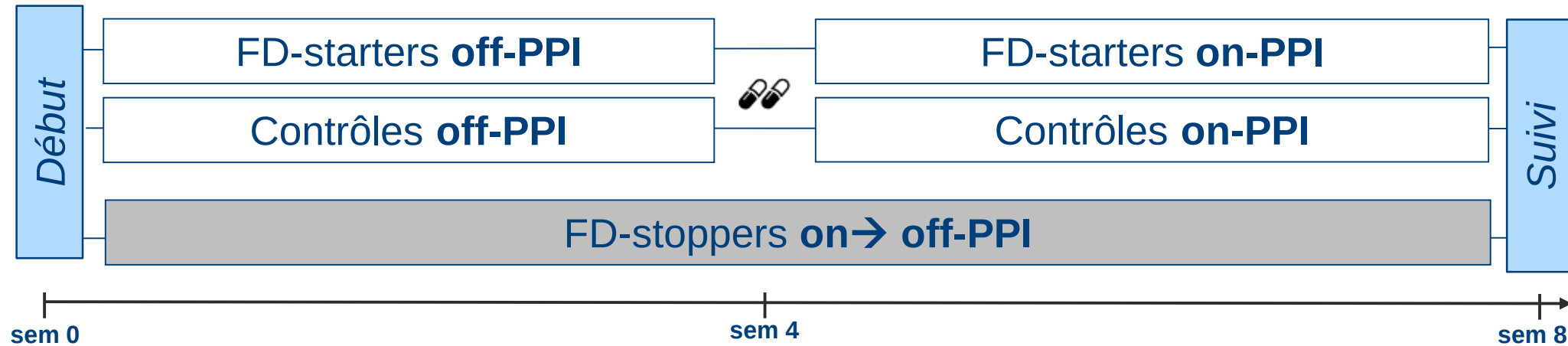
Dysbiose duodénale

- **charge bactérienne** ~ qualité de vie & symptômes postprandiaux
- ***Streptococcus*** ~ *PDS* & *EPS*

Effets des IPP sur le microbiote duodénale ?



Conception



	Symptômes (PAGI-SYM)	Biopsies et brossage
Début	X	X
Suivi	X	X

Pantoprazole
40mg/J

PAGI-SYM: *Patient Assessment GI Symptom Severity*

Méthodes

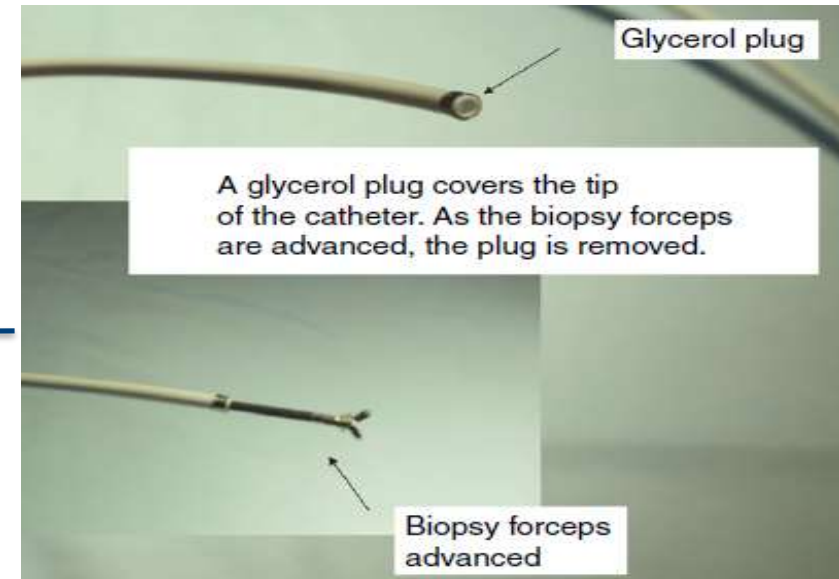
Biopsies



Brossage



BABD



Amplification de l'ADN
Séquençage ARN 16S

BABD: *Brisbane Aseptic Biopsy Device*

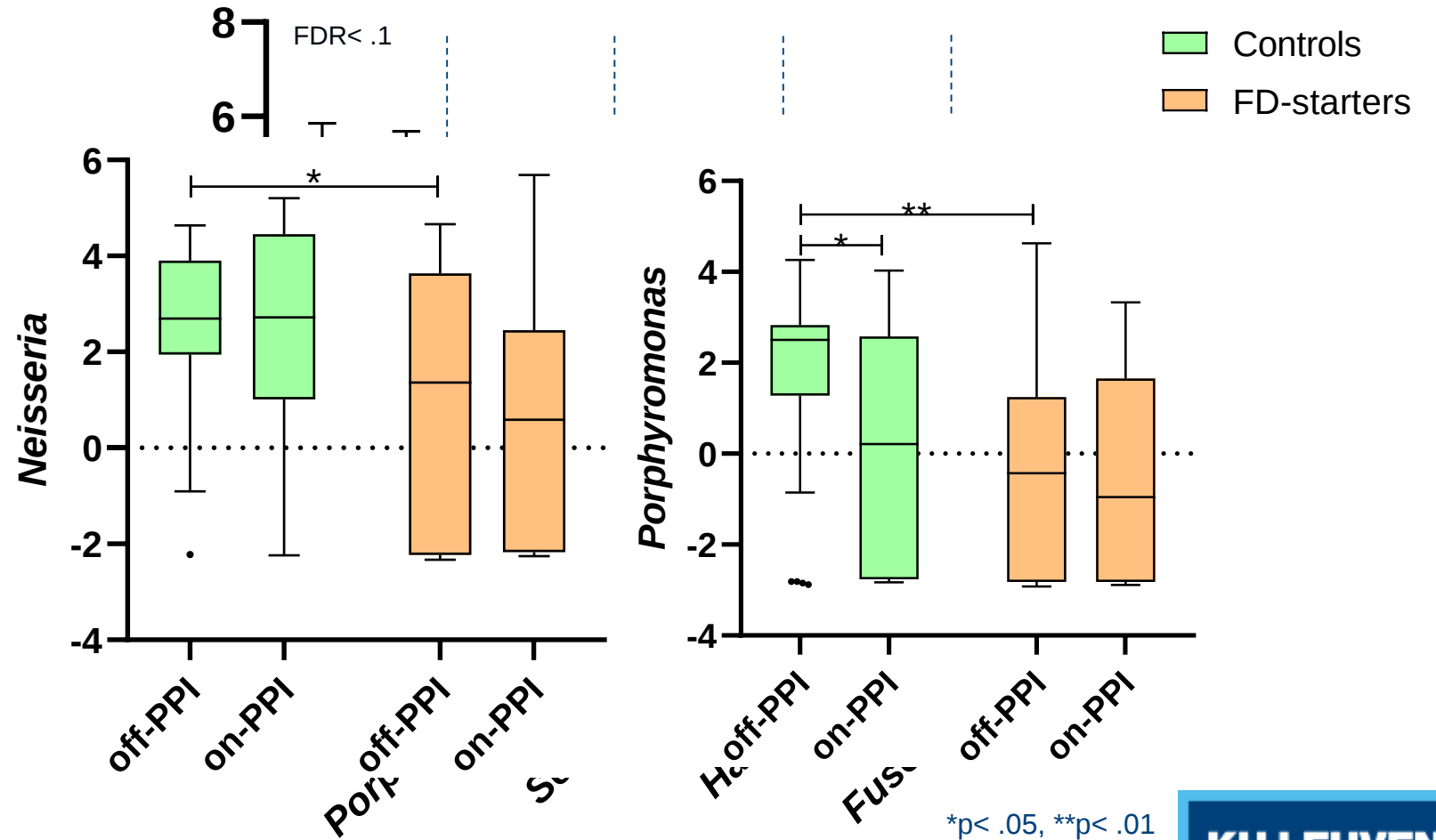
KU LEUVEN

Résultats: groupes

Biopsies =

Brossage

- *Neisseria*
- *Porphyromonas*



*p < .05, **p < .01

Résultats: IPP

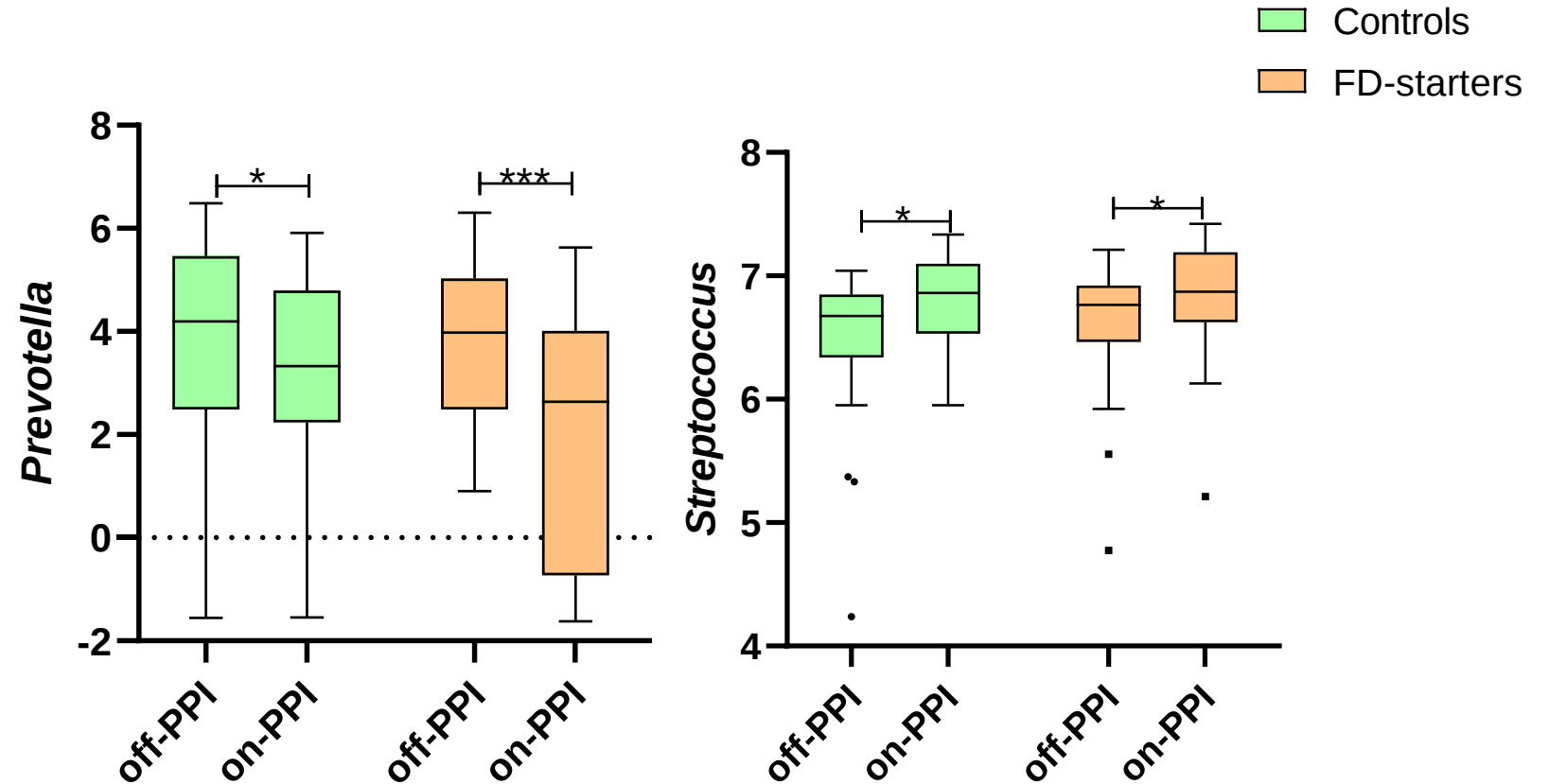
Biopsies =

Brossage

- Diversité
- *Prevotella*
- *Streptococcus*

FD-stoppers:

↑*Streptococcus*,
pas de réversibilité

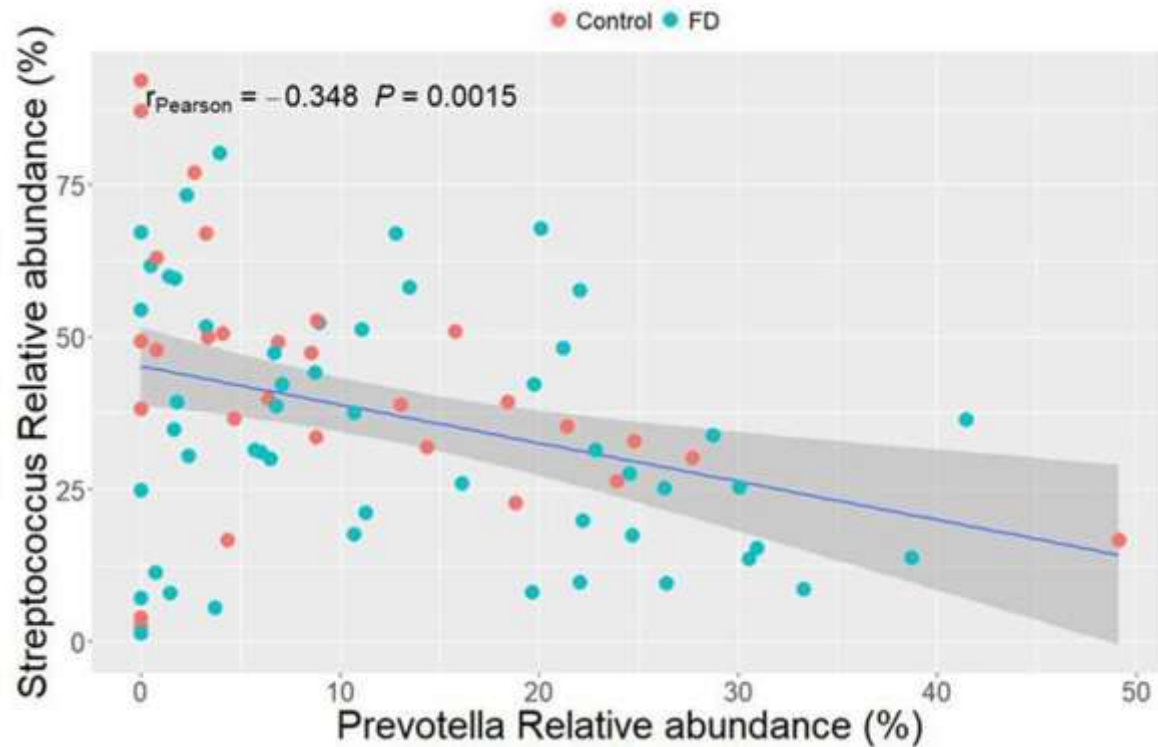


*p < .05, **p < .01, ***p < .001

Associations

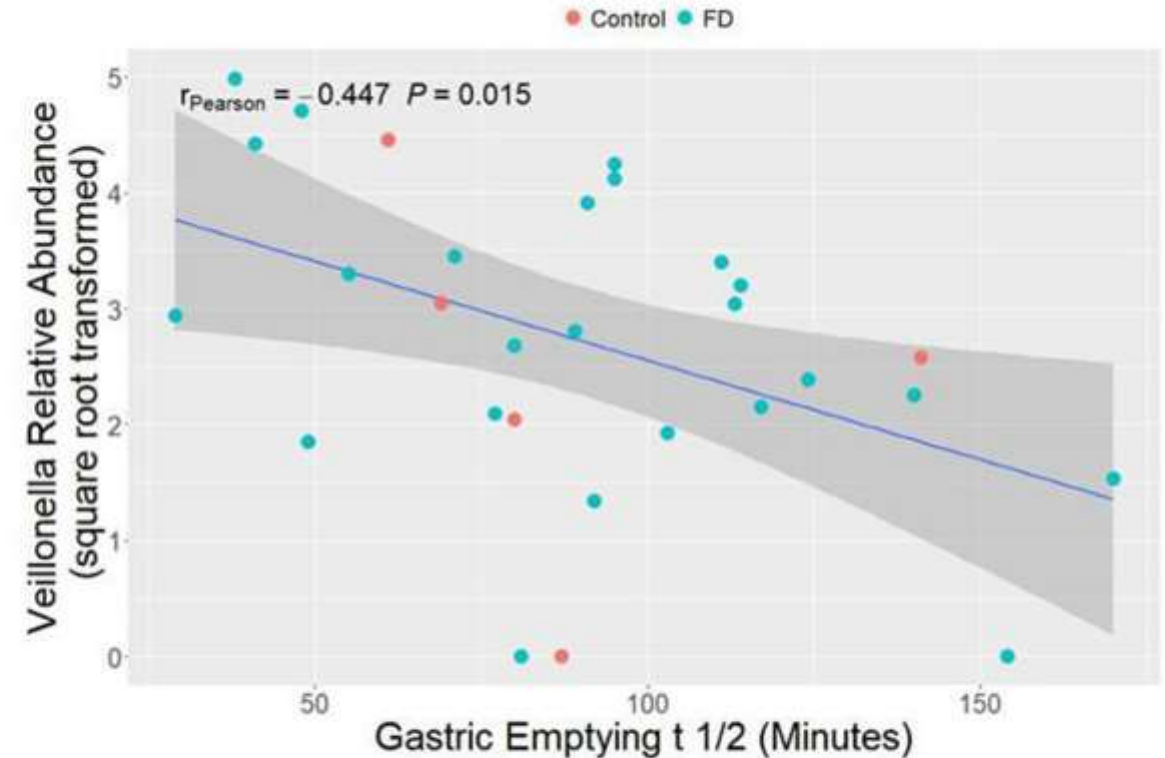
Streptococcus ~ 1/*Prevotella*

Veillonella ~vidange gastrique



+IPP!

Univariate $p = 0.015$, FDR $q = 0.093$
Multivariate $p = 0.073$, FDR $q = 0.533$



Alternatives?

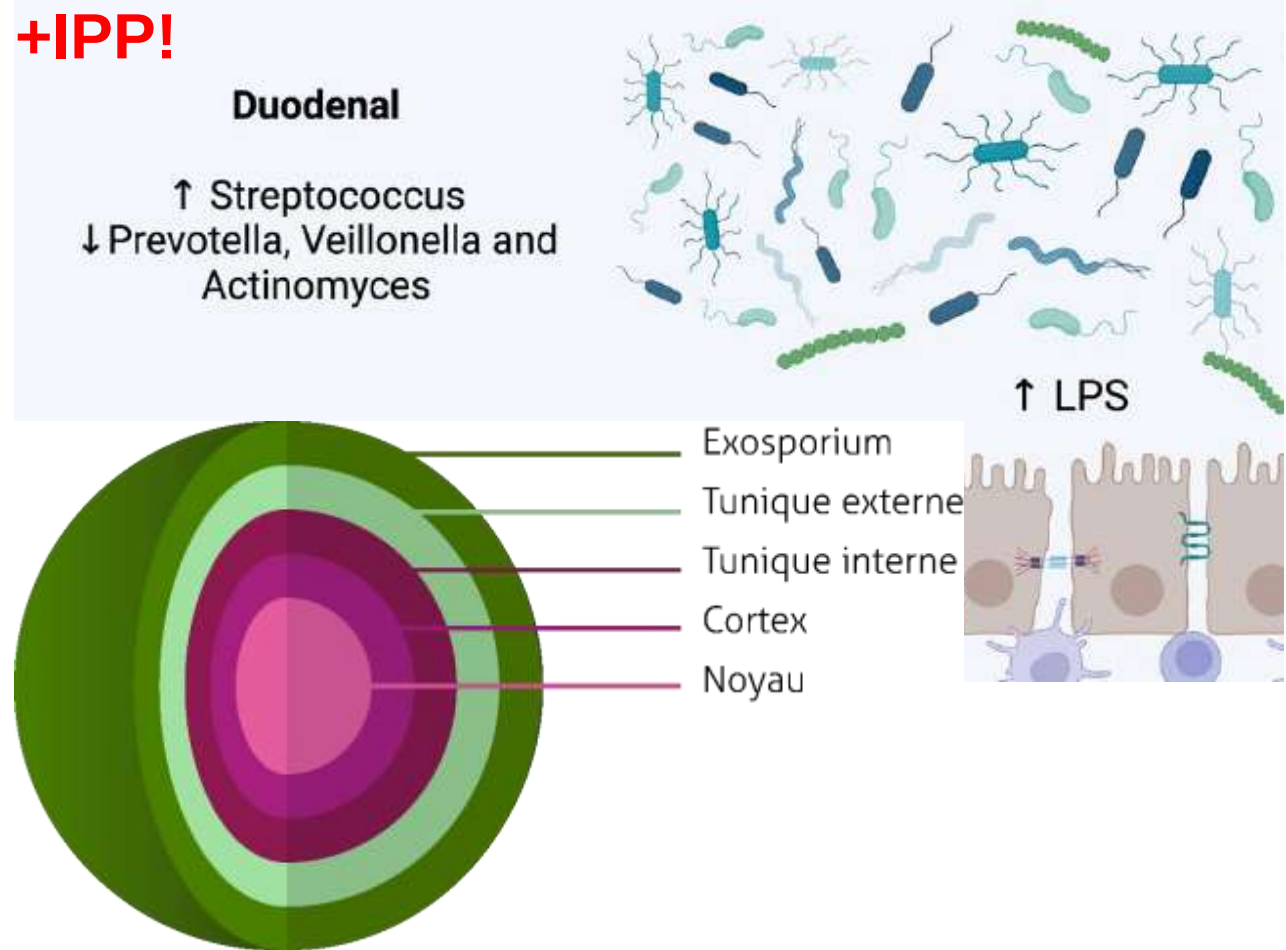
Probiotiques

- ↓ **PDS** (sans placebo...)
- ↓ pullulation bactérienne (?)

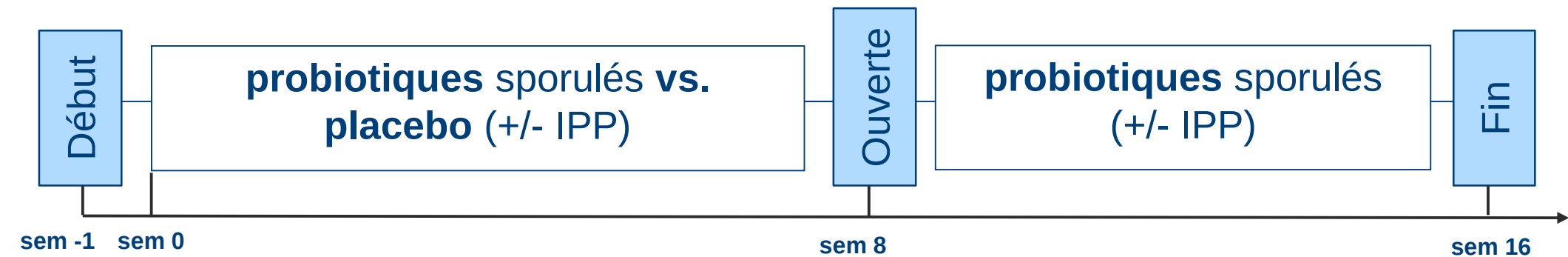
Endospores

- ↑ conditions de **stockage/survie**
- *Bacillus coagulans* & *subtilis*
↓ perméabilité & inflammation

Efficacité et sécurité cliniques?



Conception



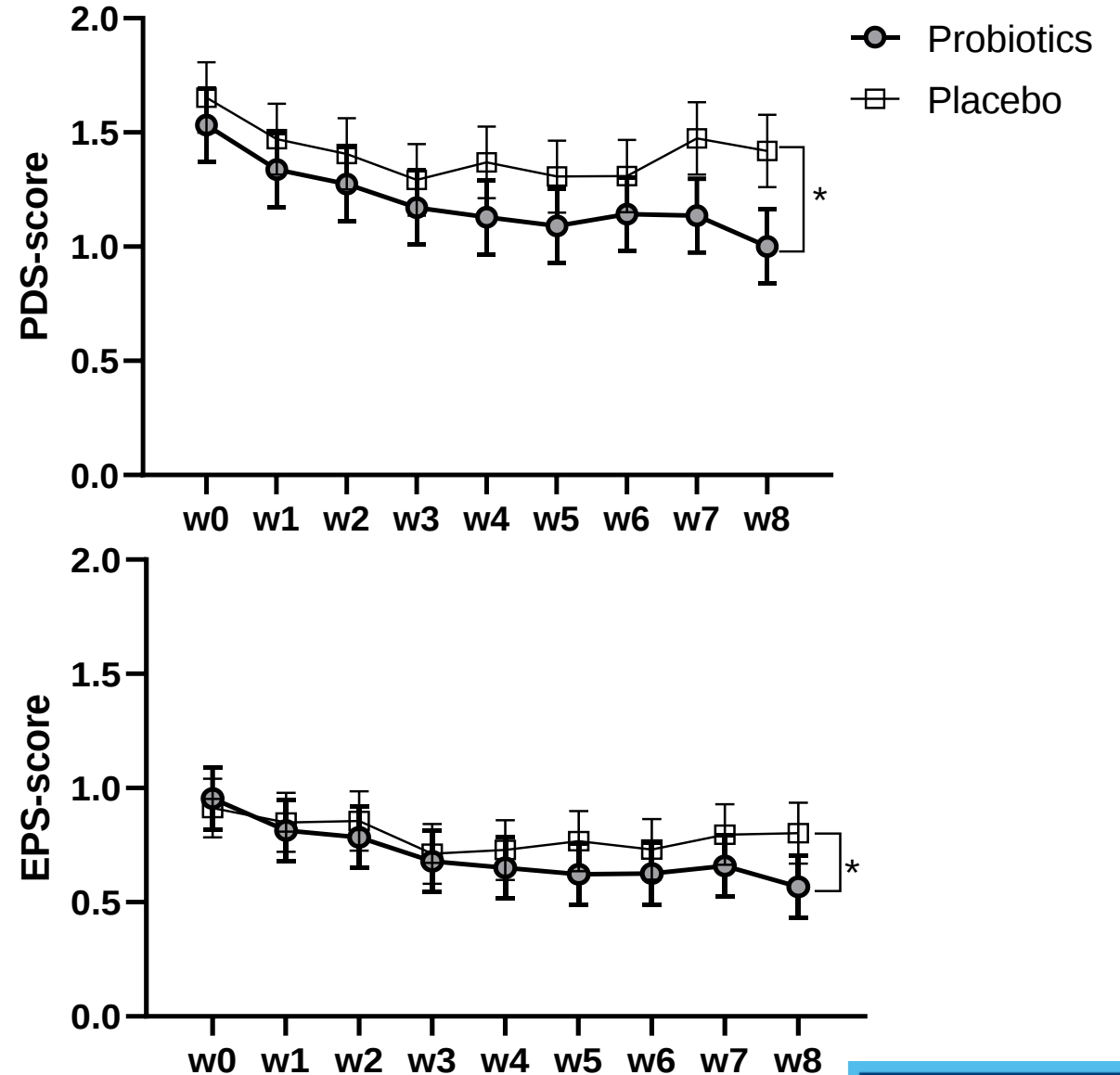
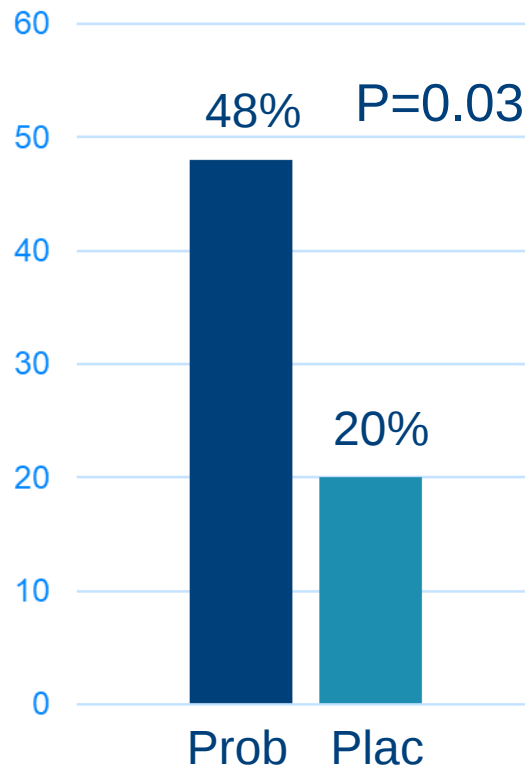
	Symptômes (LPDS, PAGI)	Activation immunitaire	Microbiote fécal	Test respiratoire (sous IPP)
Début	X	X	X	X
Sem 8	X	X	X	X
Sem 16	X	X	X	

B. coagulans MY01 &
subtilis MY02 5 x10⁹ UFC/J

LPDS: Leuven Postprandial Distress Scale

Results

Réponse clinique ($\Delta PDS \geq .7$)
probiotiques vs. placebo :



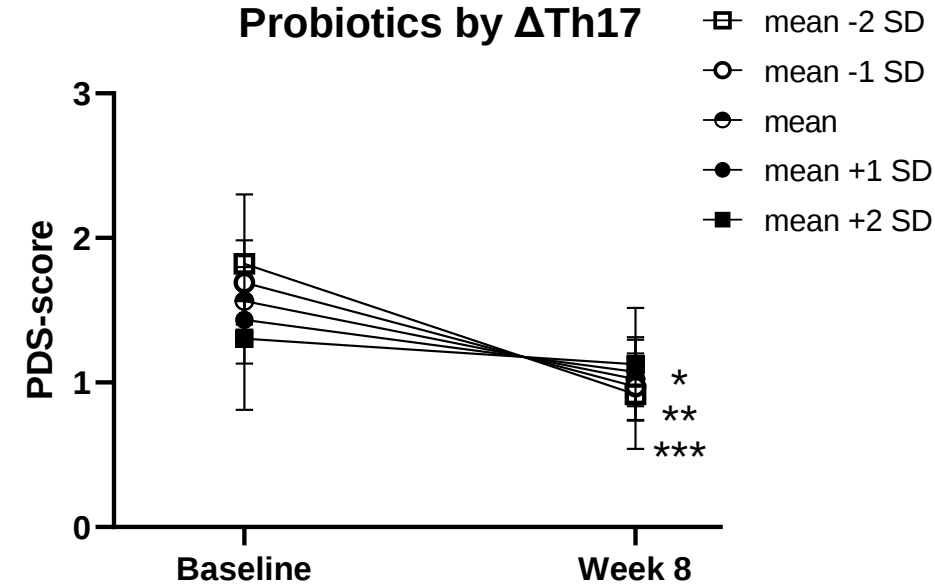
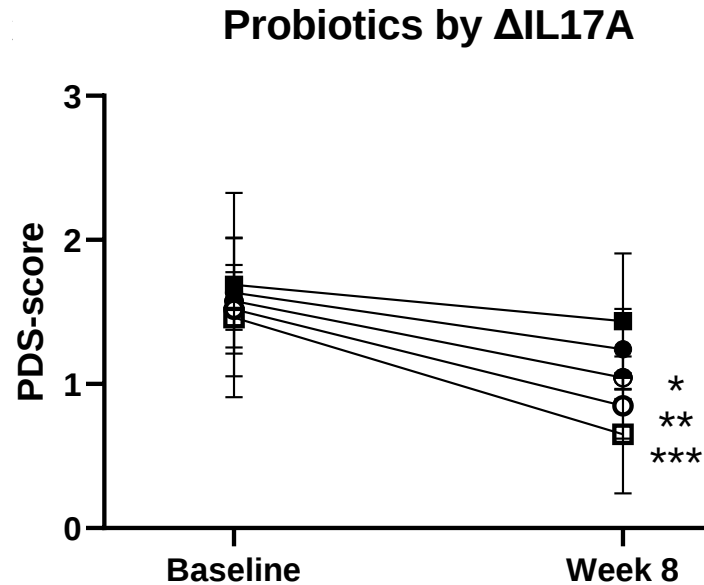
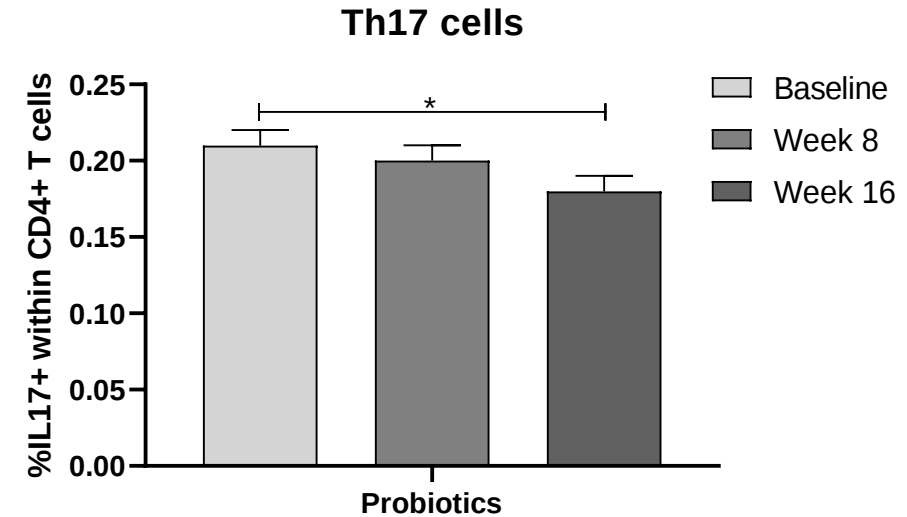
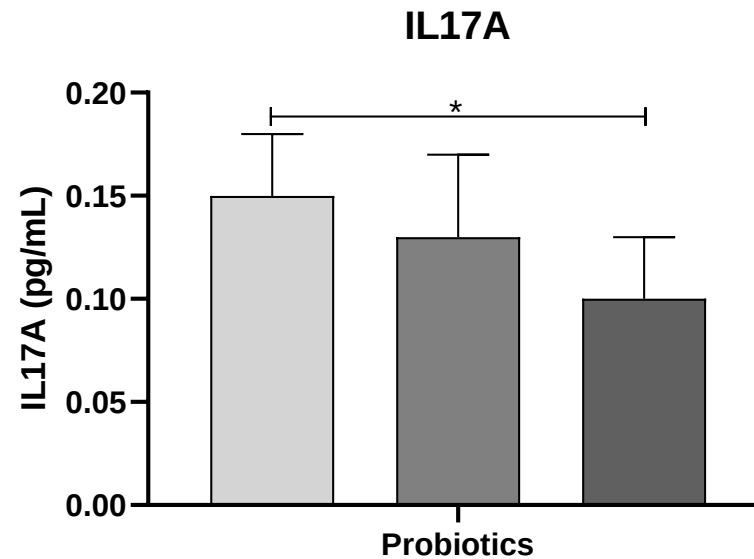
Résultats

Probiotiques : ↓IL17A
& ↓Th17

+ IPP: ↓*gut-homing*
& ↓Th2

↓**PDS** +probiotiques:

- si ↓IL17A (Δ)
- si ↓Th17 (Δ)



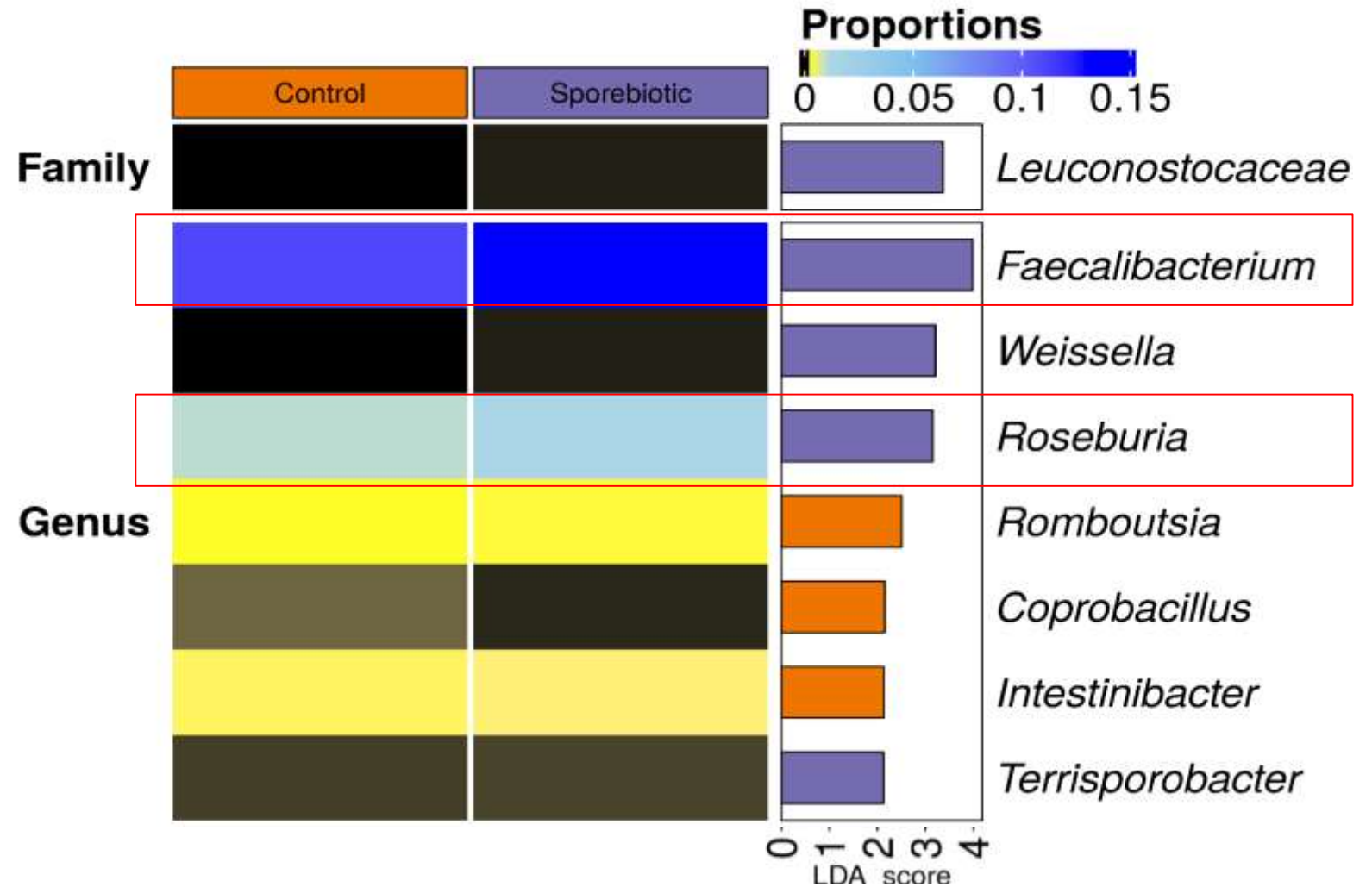
*p < .05, **p < .01, ***p < .001

KU LEUVEN

Résultats

↑ *Faecalibacterium* &
Roseburia

↓ *PDS* + probiotiques si
↑ *Faecalibacterium* (Δ)



Pullulation bactérienne

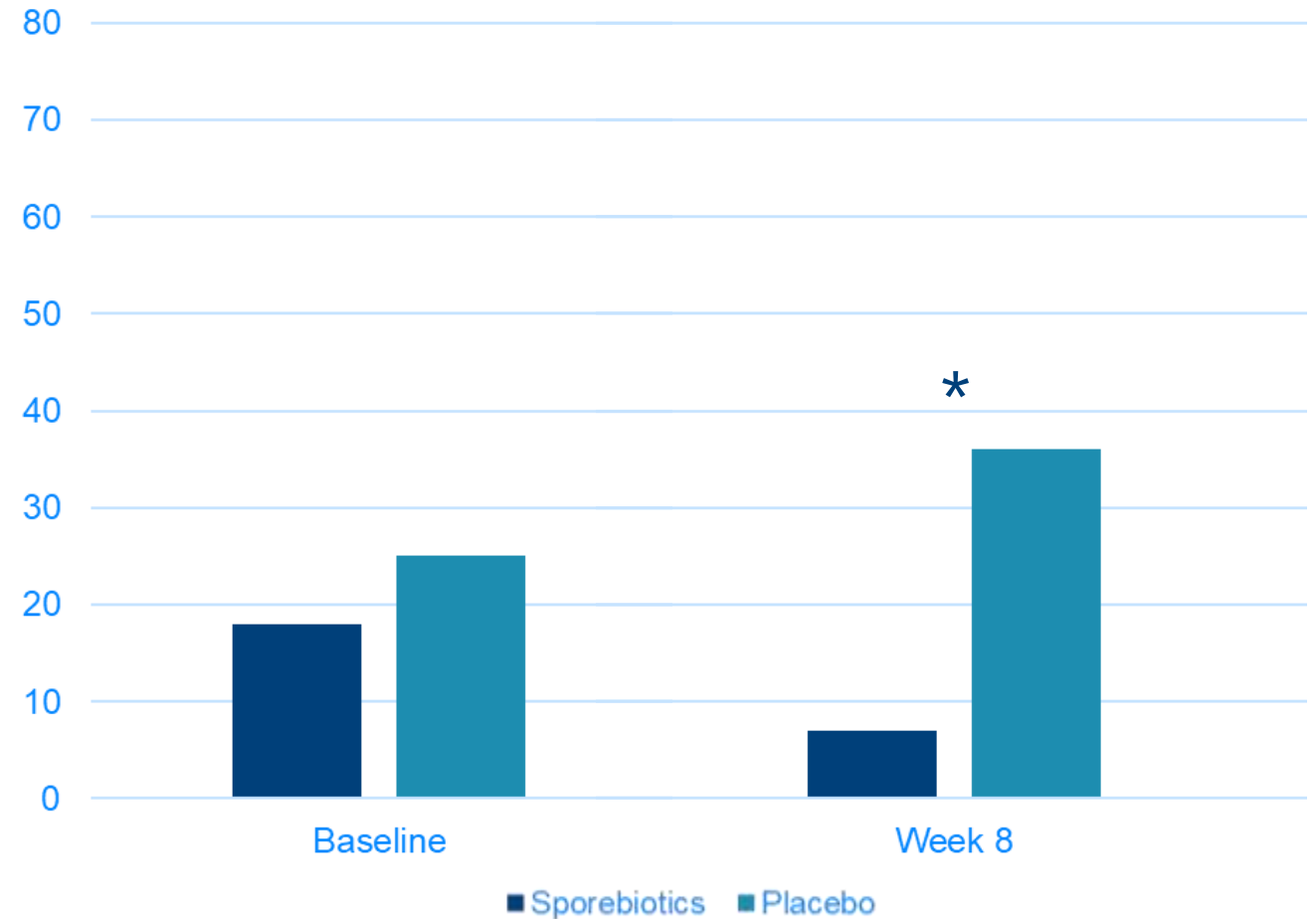
Test respiratoire positif (sous IPP)

Début

- 18% vs. 25% ($p = .29$)

Semaine 8

- 7% vs. 36% ($p = .04$)



Exemples

EPS

→ IPP +probiotiques!

« J'ai toujours mal malgré la prise d'IPP »

« J'utilise des probiotiques et je ne prends d'IPP qu'en cas de besoin »



PDS

« J'ai essayé les IPP, mais j'avais plus de crampes et de selles molles »

« Les probiotiques fonctionnent pour moi, mais combien de temps dureront leurs effets après l'arrêt ? »

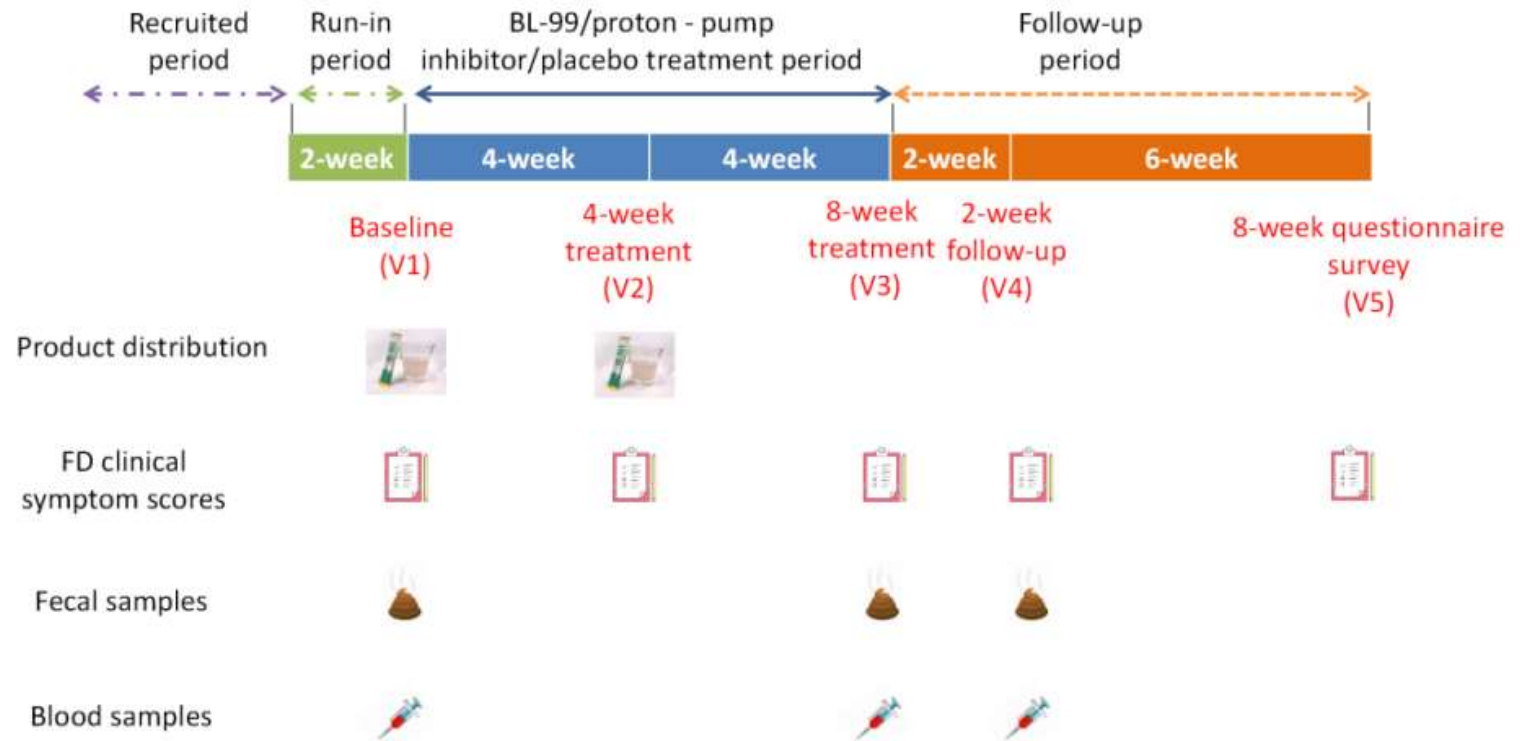
B. animalis (subsp. *lactis* BL-99)

Groupe:

- BL-99 *high* (5×10^{10} UFC/J)
- BL-99 *low* (1×10^{10} UFC/J)
- Placébo (maltodextrin 2g/J)
- IPP (rabeprazole 10mg/J)

Traitement: 8 sem.

Suivi: 2+6 sem.



Résultats

Réponse clinique ($\Delta FD \geq .5$):

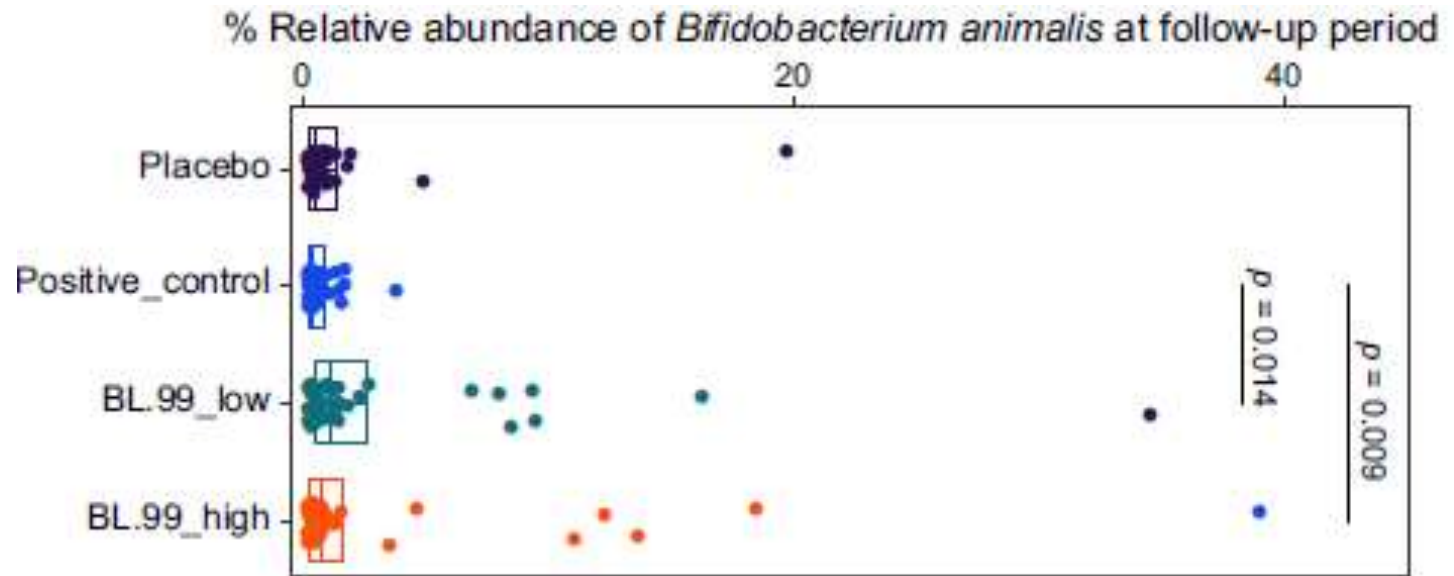
- BL-99 *high* (90%) >> BL-99 *low* (74%), IPP (70%), placebo (58%)
- similaire pour *EPS* & *PDS*
- **prolongée +2sem** après l'arrêt

↑ microbiote producteur d'AGCC

- *B. animalis*, *F. prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*

↑ AGCC sérum et selles

- ~ gastrin sérum



Conclusions

Dysbiose, déclencheurs?



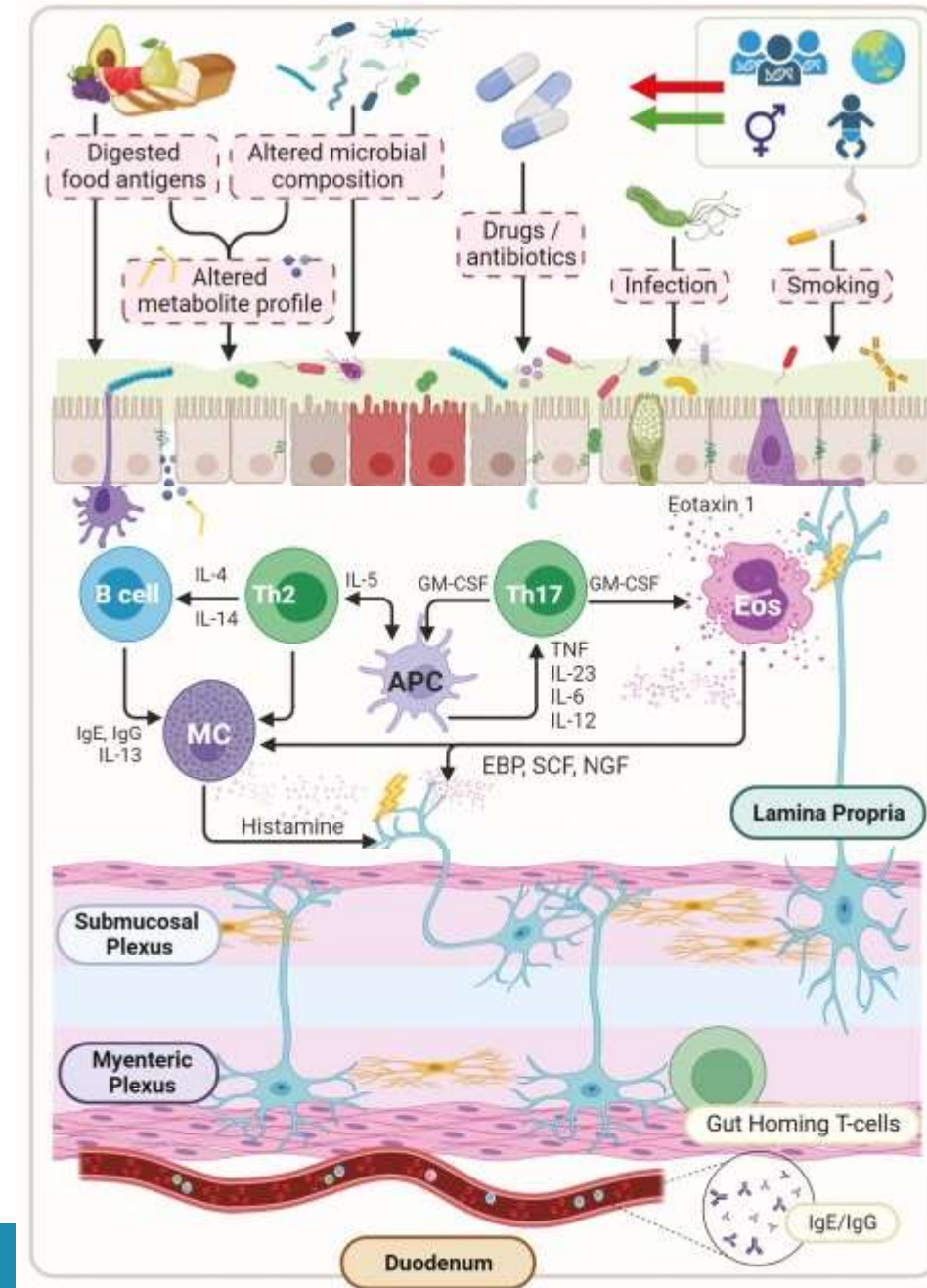
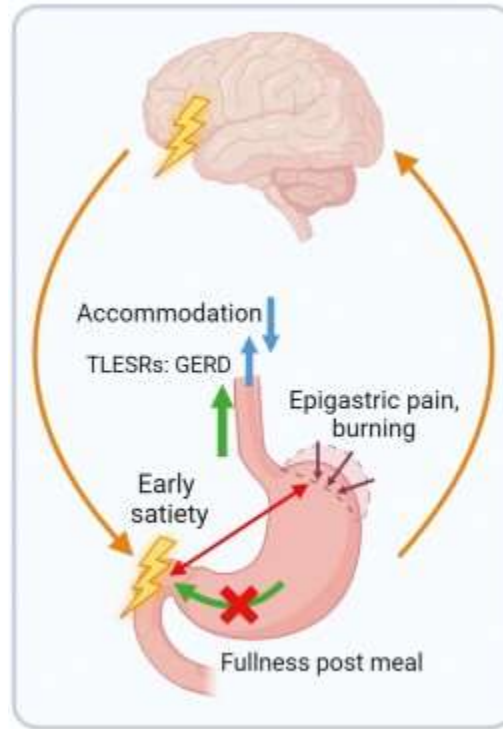
Réponse immunitaire

- **Th17 & Th2**
- **éosinophiles/mastocytes**



Signalisation neuronale

- **duodeno-gastrique**
- **intestin-cervau**



Merci



Aide mémoire @Biocodex Microbiota Institute



Maura Corsetti

Le Pr. Maura Corsetti est gastro-entérologue à l'université de Nottingham, Royaume-Uni. Son expertise en matière de troubles gastro-intestinaux fonctionnels est reconnue à l'international. Elle est membre du conseil d'administration de la Rome Foundation, co-présidente du comité Rome V sur les troubles fonctionnels intestinaux et rédactrice en chef du journal « Neurogastroenterology and Motility » (journal officiel de la Société Européenne et Américaine de Neurogastro-entérologie et de Motilité).



Nicholas Talley

Le Pr. Nicholas Talley est un professeur lauréat émérite, neurogastro-entérologue, clinicien et formateur de renom dont les recherches portent sur les troubles de l'interaction intestin-cerveau et sur le trouble gastro-intestinal éosinophile. Il dirige actuellement le département de médecine de l'université de Newcastle, Australie, en plus d'être membre dirigeant du NHMRC et chercheur en chef du NHMRC, Centre for Research Excellence in Digestive Health de Newcastle.



Lucas Wauters

Le Pr. Wauters est gastro-entérologue et chercheur principal au Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders (TARGID) de l'université de Louvain, Belgique, spécialisé dans les troubles de l'intestin grêle. Il a été le premier à rédiger le consensus européen et la formation en ligne de l'UEG sur la dyspepsie fonctionnelle.

KU LEUVEN

Résultats

Critère principale

- **réponse clinique** ($\Delta PDS \geq .7$)
probiotiques vs. placebo

Critères secondaires

- évolution des **scores PDS et EPS**
- **activation immunitaire** systémique
- composition du **microbiote fécal**
- la **sécurité** (CTCAE v4.0)

Critères exploratoires

- **test respiratoire** sels biliaires (sous IPP)

Journal de la LPDS

1. How hard was it for you to finish a normal meal today because you felt full too quickly?



Absent



Mild



Moderate



Severe



Very
severe

2. How bad was the feeling today that your food was lying heavily in your stomach?



Absent



Mild



Moderate



Severe



Very
severe

3. How much did you suffer from feeling bloated in your stomach today?



Absent



Mild



Moderate



Severe



Very
severe

4. How much did you suffer from pain in your stomach area today?



Absent



Mild



Moderate



Severe



Very severe

5. How much did you suffer from a burning feeling in your stomach area today?



Absent



Mild



Moderate



Severe



Very severe

Outcomes

Primary outcome

- clinical response ($\Delta\text{FD} \geq .5$) at w8

Secondary outcomes

- response in **PDS & EPS** at w8
- serum **markers** (e.g. gastrin)
- fecal **microbiota & metabolites**
- fecal & serum **SCFA**
- **safety** (CTCAE v5.0)

Usually how severe was the postprandial fullness

+Early satiety (=PDS)

+Epigastric pain/discomfort or burning (=EPS)

= FD

0 None

1 Mild

2 Moderate

3 Severe